



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Patrícia Franco Marques

Avaliação de biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um hospital universitário do nordeste brasileiro

Rio de Janeiro

2022

Patrícia Franco Marques

Avaliação de biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um hospital universitário do nordeste brasileiro

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte

Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

M357 Marques, Patrícia Franco.
Avaliação de biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um hospital universitário do nordeste brasileiro / Patrícia Franco Marques – 2022.

122 f.

Orientador: José Luiz Muniz Bandeira Duarte.

Coorientador: Natalino Salgado Filho.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Nefrologia pediátrica – Técnicas – Teses. 2. Marcadores bioquímicos – Teses. 3. Prematuros – Fisiologia – Teses. 4. Testes de função renal – Teses. 5. Insuficiência renal crônica - Diagnóstico – Teses. 6. Taxa de filtração glomerular – Teses. I. Duarte, José Luiz Muniz Bandeira. II. Salgado Filho, Natalino. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.61-053.32

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Patrícia Franco Marques

Avaliação de biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um hospital universitário do nordeste brasileiro

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 13 de abril de 2022.

Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Vanda Maria Ferreira Simões
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Noemia Perli Goldraich
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, agradeço hoje e sempre por todo amor que me dedicaram e por toda educação que me proporcionaram. Vocês são meu exemplo de vida e meu alicerce de sustentação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte maior de todo o conhecimento, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Aos pacientes e suas famílias, por participarem desta pesquisa que teve como objetivo produzir evidências científicas e otimizar o acompanhamento de crianças nascidas prematuras com risco de doença renal.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA), ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), na pessoa da Superintendente Joyce Lages, e à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) pela oportunidade e apoio concedidos para a realização desta tese.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte, pela disponibilidade em me orientar.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, que apesar de suas atribuições como Reitor da Universidade Federal do Maranhão, nunca mediu esforços para compartilhar seus conhecimentos de pesquisador e nefrologista de excelência. Pelas inúmeras vezes que nos reunimos e, embora em algumas eu chegasse desestimulada, bastava pouco tempo de conversa e umas poucas palavras de incentivo para que meu ânimo retornasse. Obrigado por acreditar em mim. Sempre será mais que orientador, um mestre e amigo.

À Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos pela disponibilidade e competência em orientar a análise estatística desta pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta tese.

A toda equipe da Unidade Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, em especial à Enfermeira Cidália Nunes que teve papel fundamental na coleta dos exames.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, obrigada pela grande colaboração na coleta, processamento e análise do material para exames.

Ao acadêmico do Curso de Medicina da UFMA, Mateus Noletto pela grande contribuição na coleta e registro de dados da pesquisa.

À Prof.^a Dra. Rita Carvalhal Corrêa, Gerente de Ensino e Pesquisa do HU-UFMA, pelo apoio e incentivo na realização de cada passo desta tese.

À Dr.^a Livia Rios e sua equipe de ultrassonografistas, do setor do Diagnóstico por Imagem do Hospital universitário da Universidade Federal do Maranhão, pela colaboração na realização dos exames de ultrassonografia renal nos participantes deste estudo.

À minha amiga de muitas jornadas, incluindo o Doutorado, Dra. Marynéa Vale. Obrigada por acreditar em mim, me convidando para desbravar novos caminhos na ciência.

À Dra. Milady Cavalcante que foi fundamental na elaboração e revisão dos manuscritos. Obrigada pelo convívio sempre prazeroso e enriquecedor.

À minha amada filha Camila Marques, pelo seu amor incondicional, sempre pronta a me apoiar em tudo nesta vida. Obrigada por nos presentear com o mais novo amor da família, Maitê.

Agradeço ao meu amigo e companheiro, Antonio Telles e meu enteado Gabriel, por estarem sempre presentes na minha vida me proporcionando muitos momentos de felicidade sempre me dando forças para seguir em frente. Mas acima de tudo agradeço a DEUS, por ter colocado em minha vida pessoas tão especiais como vocês.

A toda minha família, em especial ao meu irmão, cunhada, afilhado, madrinha, genro por me apoiarem e torcerem a cada passo que dou na vida.

A todos, que de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste sonho.

Sem a curiosidade que me move, que me inquieta, que me insere na busca, não aprendo nem ensino.

Paulo Freire

RESUMO

MARQUES, Patrícia Franco. **Avaliação de biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um hospital universitário do nordeste brasileiro**. 2022. 122 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Esta tese teve como objetivo avaliar biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um Hospital Universitário do nordeste brasileiro. Para tal, foram desenvolvidos dois estudos independentes, sendo uma revisão sistemática da literatura e um estudo de coorte. A revisão sistemática incluiu estudos originais nos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 2014 a 2020 nas bases de dados birem, medline e cochrane. Foram extraídos dados sobre o valor prognóstico da cistatina C para lesão renal aguda (LRA) em recém-nascidos pré-termo (RNPT) e a síntese dos resultados foi analisada de forma descritiva. No estudo de coorte, a função renal foi avaliada no nascimento e seguimento: <3, 4-6, 7-24, 25-36 meses após o nascimento. Características clínicas, laboratoriais e antropométricas também foram consideradas. Para avaliação da função renal foram utilizados os níveis de creatinina e cistatina C séricas, além das respectivas estimativas da taxa de filtração glomerular (TFG), obtidas por meio de equações. A comparação entre médias das variáveis clínicas nos diferentes momentos foi realizada por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon, com nível de significância adotado de 5%. Na revisão sistemática permaneceram dezesseis publicações. A cistatina C sérica foi indicada como biomarcador superior à creatinina sérica com bom valor prognóstico na detecção precoce de LRA em crianças nascidas prematuras. A presença de condições adversas ao nascimento não afetou a segurança desse marcador de doença renal no RNPT. Os resultados do estudo de coorte com 105 crianças avaliadas na ocasião do nascimento, revelaram que 54,3% eram meninos, com médias de creatinina de $0,71 \pm 0,32$ e cistatina de $1,52 \pm 0,32$. Independente do período de avaliação da função renal, as crianças apresentaram cistatina C sérica elevada e TFG reduzidas. A creatinina sérica e respectivas TFG estavam normais. Quando comparada a TFG do nascimento com as do seguimento, diferença significativa foi encontrada naquela estimada pela cistatina C nas crianças entre 7 e 24 meses. Conclui-se a partir de ambos os estudos que a cistatina C tem valor prognóstico aceitável para predição de LRA em RNPT. Seus valores de referência para estimativa da TFG nessa população não estão suficientemente esclarecidos. Os resultados apontam que a cistatina C pode ser mais confiável do que a creatinina sérica para detecção de alteração da função renal em crianças com nascimento prematuro.

Palavras-chave: Prematuro. Creatinina. Cistatina C. Taxa de filtração glomerular. Função renal. Insuficiência renal crônica. Teste laboratorial.

ABSTRACT

MARQUES, Patrícia Franco. **Evaluation of biomarkers of renal function in children born prematurely in a university hospital in northeastern Brazil.** 2022. 122 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

This thesis aimed to evaluate biomarkers of renal function in children born prematurely in a University Hospital in northeastern Brazil. To this end, two independent studies were developed: a systematic review of the literature and a cohort study. The systematic review included original studies in Portuguese and English languages, published between the years 2014 to 2020 in the Bireme, Medline and Cochrane databases. Data were extracted on the prognostic value of cystatin C for acute kidney injury (AKI) in preterm newborns and the synthesis of the results were analyzed descriptively. In the cohort study, renal function was assessed at birth and follow-up: <3, 4-6, 7-24, 25-36 months after birth. Clinical, laboratory and anthropometric characteristics were also considered. Serum creatinine and cystatin C levels were used to assess renal function in addition to the respective estimates of glomerular filtration rate (GFR), obtained by means of equations. The Wilcoxon nonparametric test was used to compare the means of the clinical variables at the different time points, with a significance level of 5%. Sixteen publications remained in the systematic review. Serum cystatin C was indicated as a biomarker superior to serum creatinine with good prognostic value in the early detection of AKI in premature newborns. The presence of adverse conditions at birth did not affect the safety of this marker of preterm renal failure. The results of a cohort study of 105 children evaluated at birth revealed that 54.3% were boys, with mean creatinine levels of 0.71 ± 0.32 and cystatin levels of 1.52 ± 0.32 . Regardless of the period of assessment of renal function, the children had elevated serum cystatin C and reduced GFR. Serum creatinine was within normal ranges and respective GFR. When comparing the GFR at birth and follow-up, significant difference was found in the GFR estimated by cystatin in children aged between 7 to 24 months. From both studies, it can be concluded that cystatin C has acceptable prognostic value for predicting AKI in preterm infants. Its reference values for estimating GFR in this population are not sufficiently clarified. The results point out that cystatin C may be more reliable than serum creatinine for detection of altered renal function in infants with premature birth.

Keywords: Premature. Creatinine. Cystatin C. Glomerular filtration rate. Renal function. Chronic renal failure. Laboratorial test.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
BTP	<i>Beta-trace protein</i>
B2M	Beta-2 microglobulina
DOHaD	<i>Developmental origins of health and disease</i>
DRC	Doença Renal Crônica
ELIS	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HU-UFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDMS	<i>Isotope dilution mass spectrometry</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LRA	Lesão Renal Aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PENIA	<i>Particle-enhanced nephelometric immunoassay</i>
PETIA	<i>Particle-enhanced turbidimetric immunoassay</i>
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RIA	Radioimunoensaio
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mL	Mililitro
cm	Centímetro
mg/L	Miligramma por litro
mg/dL	Miligramma por decilitro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1	Função renal do recém-nascido	16
1.2	Prematuridade e o impacto no desenvolvimento renal	17
1.3	Biomarcadores da função renal em RNPT	19
1.3.1	<u>Métodos exógenos para avaliação da função renal</u>	19
1.3.2	<u>Marcadores endógenos para avaliação da função renal</u>	21
1.3.3	<u>Fórmulas para a estimativa da TFG em neonatos</u>	26
2	OBJETIVOS	28
2.1	Geral	28
2.2	Específicos	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1	Desenho do estudo	29
3.2	Local do estudo	29
3.3	População do estudo	30
3.3.1	<u>Critérios de inclusão</u>	30
3.3.2	<u>Critérios de não-inclusão</u>	30
3.3.3	<u>Critérios de exclusão</u>	30
3.4	Cálculo amostral	31
3.5	Coleta de dados e variáveis do estudo	31
3.5.1	<u>Instrumento utilizado</u>	32
3.5.2	<u>Técnica de coleta de sangue e avaliação laboratorial</u>	32
3.5.3	<u>Determinações laboratoriais</u>	32
3.6	Análise dos dados	33
3.7	Aspectos éticos	34
4	RESULTADOS	35
4.1	Artigo 1 - Kidney damage detection in preterm newborn by cystatin c: Systematic Review (Artigo publicado)	35
4.2	Artigo 2 - Evolution of creatinine and serum cystatin c among children born at or below 34 weeks gestational age: a cohort study (Artigo	

	submetido)	65
5	DISCUSSÃO	87
	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....	101
	APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados.....	103
	ANEXO A – Certificado de Publicação do artigo <i>Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review</i>	105
	ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo <i>Evolution of creatinine and serum cystatin C among children born at or below 34 weeks gestational age: a cohort study</i>	106
	ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética.....	107
	ANEXO D - Artigo publicado com o tema da tese - <i>Relationship Between Prematurity and Chronic Kidney Disease - What is Known?</i>	114
	ANEXO E – Certificado de Apresentação de trabalho científico no XVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica – Curitiba 2018.....	115
	ANEXO F - Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina – “Avaliação da função renal em pré-termo: comparativo entre as fórmulas” – Acadêmico Mateus Noletto.....	116
	ANEXO G - Projeto de Implantação do Ambulatório de seguimento renal do prematuro.....	117
	ANEXO H – Participação e apresentação de trabalhos científicos no 25º Congresso Brasileiro de Perinatologia (1 a 4 de dezembro de 2021) – <i>on-line</i>	119

INTRODUÇÃO

Alterações da função renal entre recém-nascido pré-termo (RNPT) vêm sendo cada vez mais relatadas (ALY et al., 2019; ASKENAZI et al., 2009; HEO et al., 2021).

Evidências sugerem que a disfunção renal nessa população pode ser identificada no início da infância (HARER et al., 2017; NAGARAJ et al., 2016).

Os RNPT têm maior risco de déficit nefrônico, pois a maioria dos néfrons formam-se entre 20 e 34-36 semanas de gestação (FILLER et al., 2021). Dessa forma, crianças nascidas prematuras antes de 36 semanas da gestação estão em nefrogênese ativa (SUTHERLAND et al., 2011) o que pode resultar em uma redução do número total de néfrons funcionais ao longo da vida, (CRUMP et al., 2019; INGEFINGER, 2008; UEMURA et al., 2021) repercutindo em maior probabilidade de desenvolver doenças cardíacas e renais na vida adulta.

Apesar dos grandes avanços na neonatologia nas últimas décadas, a avaliação precisa da função renal em recém-nascidos prematuros permanece desafiadora (FILLER et al., 2016). Porém, é de suma importância a avaliação e detecção precoce de disfunção renal nessa população vulnerável, de modo a permitir o monitoramento e desenvolvimento de ações preventivas voltadas para preservação da função renal ao longo da vida (CRUMP et al., 2019), além de intervenções que retardem a progressão para doença renal (STARR et al., 2018).

Diferentes estudos avaliaram a função renal entre RNPT, mas verifica-se grande variedade entre biomarcadores utilizados (EL-GAMMACY et al., 2018; FILLER et al., 2014; KANDASAMY et al., 2017; KHOSRAVI et al., 2018; SONG et al., 2017; UNAL et al., 2020). Além disso, poucos focam na comparação daqueles considerados mais úteis para a prática clínica (CRUZADO et al., 2015; PASALA et al., 2017) e apresentam resultados divergentes.

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é padrão-ouro para avaliação da função renal que tem como melhor biomarcador a depuração de substância exógena. A inulina atende a todos os critérios e continua sendo a melhor substância, entretanto, em neonatos esses métodos são impraticáveis (FILLER; YASIN; MEDEIROS, 2014).

Apesar de ser considerada padrão-ouro, a utilização da inulina tem sido restrita a pesquisas científicas, dada a complexidade do seu manejo, principalmente entre crianças (FILLER et al., 2014). A proteína beta-traço sérica também tem sido apontada como confiável

para detectar a função renal entre neonatos, porém mais estudos ainda são necessários (KHOSRAVI et al., 2018).

Na prática, a estimativa da TFG para avaliar a função renal é realizada por meio de biomarcadores endógenos (BARICIAK, 2011; FILLER, YASIN, MEDEIROS, 2014; ZWIERS et al., 2014).

Dentre os biomarcadores da função renal, a creatinina é o mais amplamente utilizado (BATEMAN et al., 2015, KASTL, 2017; NAKASHIMA et al., 2016), principalmente para estimar a TFG (STEVENS et al., 2006), porém pode não ser o mais adequado para neonatos (KANDASAMY et al., 2017; NAKASHIMA et al., 2016) por apresentar importantes limitações (FILLER et al., 2016; FINNEY et al., 2000) como dependência da massa muscular, imaturidade renal e interferência de creatinina materna (FILLER; KANAN; ELIAS, 2016).

Nas primeiras 72 horas de vida, a creatinina reflete os níveis maternos, quando então começa seu declínio (FILLER et al., 2016; JETTON; ASKENAZI, 2012). Portanto, a dosagem dos níveis séricos de creatinina não é considerada precisa para o recém-nascido nos primeiros dias de vida, incluindo os RNPT (KASTL, 2017).

A cistatina C, por sua vez, é vista como biomarcador promissor e, possivelmente, o mais adequado para avaliação da função renal neonatal (CRUZADO et al., 2015; EL-GAMMACY et al., 2018; FILLER et al., 2016; GARG 2017; MONZANI et al., 2020; NAKASHIMA et al., 2016). Entretanto, existe discussão sobre seu valor prognóstico (FINNEY et al., 2000; UNAL et al., 2020) e sua disponibilidade é mais onerosa e limitada (FILLER et al., 2016; RENGANATHAN et al., 2021).

Nesse sentido, este estudo buscou avaliar biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um Hospital Universitário do nordeste brasileiro.

A presente tese está estruturada sob a forma de estudos independentes, expostos de forma a manter a coerência com os objetivos propostos. São apresentados dois artigos originais, cada qual, com introdução específica relacionada ao seu objetivo, além de descrição detalhada do método aplicado e discussão dos resultados obtidos.

O primeiro estudo intitulado “Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review” teve como objetivo reunir informações sobre o valor prognóstico da Cistatina C para lesão renal aguda (LRA) em recém-nascidos pré-termo, com o objetivo de fornecer evidências atuais que contribuam para o seu diagnóstico precoce e, conseqüentemente, para reduzir suas complicações, o que pode ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e a redução de gastos para o sistema de saúde. A confirmação de publicação do manuscrito encontra-se no ANEXO A .

O segundo estudo intitulado “Evolution of renal function biomarkers among children born with gestational age ≤ 34 weeks: a cohort study” teve como objetivo avaliar a evolução da creatinina e cistatina C séricas entre crianças nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas admitidas e acompanhadas em uma unidade neonatal durante a primeira semana de vida e no seguimento ambulatorial. A confirmação de submissão do manuscrito encontra-se no ANEXO B.

Os métodos aplicados no desenvolvimento da tese, além dos resultados encontrados estão apresentados nestes dois estudos:

- a) Marques PF, Vale MS, Cavalcante MCV, Brito DJA, Lages JS, Salgado Filho N; Duarte JLMB. Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review. *Ijsrm.Human*. 2021; 18 (2): 58-87; e
- b) Marques PF, Vale MS, Cavalcante MCVS, Santos AM dos, Filho NS, Duarte JLMB. Evolution of creatinine and serum cystatin c among children born at or below 34 weeks gestational age: a cohort study. Manuscript submitted for publication to the *Journal of Perinatology*, 2021.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Função renal do recém-nascido

A nefrogênese tem início na 6^a semana de gestação e continua até 34 a 36 semanas, sendo que quase 60% do desenvolvimento dos néfrons ocorre durante o terceiro trimestre da gestação (CHARLTON et al., 2021; SELEWSKI et al., 2015).

Com o nascimento, a regulação da homeostase de fluidos e eletrólitos do organismo, até então realizada pela placenta, passa a ser realizada pelos rins. O plasma é ultrafiltrado sob pressão, dependente diretamente do fluxo sanguíneo renal. O fluxo sanguíneo renal é baixo no nascimento e nas primeiras 2 semanas de vida, aumentando progressivamente, até dobrar o seu valor em decorrência da elevação do débito cardíaco e da intensa redução da resistência vascular renal que faz com que uma maior fração do débito cardíaco seja direcionada aos rins. Ao nascimento, a TFG é diretamente proporcional à idade gestacional. O recém-nascido de termo, alcança valores inferiores a 10% do valor de um adulto, mesmo quando considerado em relação à superfície corpórea ou ao peso renal. A TFG aumenta progressivamente, atingindo valores iguais aos do adulto aos 2 anos de idade. Esse aumento ocorre devido à diminuição da resistência renovascular e do fluxo sanguíneo renal. O número de glomérulos determina a função renal em todas as fases da vida. (KON; ICHIKAWA, 2004; RUBIN et al., 1949).

É importante ter medidas precisas que acompanhem os níveis de mudança rápida da função renal no neonato (FILLER et al., 2021), que não pode ser mensurada diretamente (FILLER et al. 2014, 2021). É necessário calcular o *clearance*, que é o processo de eliminação de um biomarcador ao longo de determinado período de tempo, neste caso por meio de eliminação pelos rins (FILLER et al., 2015).

A TFG é o volume de fluido plasmático filtrado para dentro da cápsula de Bowman por unidade de tempo. Pode ser estimado por meio da taxa de depuração plasmática (*clearance*) de determinadas substâncias. O *clearance* de um soluto corresponde ao volume virtual de sangue que seria totalmente depurado por unidade de tempo. Para que o *clearance* de uma substância possa refletir a TFG, esta substância deve obedecer a alguns critérios: ser livremente filtrada nos glomérulos; não ser reabsorvida nem

secretada pelos túbulos renais; não ser metabolizada nem sintetizada pelos rins; ser fisiologicamente inerte e não tóxica; não se ligar a proteínas plasmáticas (AVILES; FILDES; JOSE, 1992; GIEBICSH; WINDHAGER, 2005).

Atualmente, a estimativa da TFG é utilizada como padrão ouro para avaliar a função renal dos neonatos (FILLER al., 2014). No entanto, as medidas invasivas para avaliação da TFG são difíceis de obtenção na prática clínica, podendo ser substituídas por equações pediátricas específicas.

1.2 Prematuridade e o impacto no desenvolvimento renal

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define nascimento prematuro como nascimentos que ocorrem antes de 37 semanas completas de gestação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A prematuridade pode trazer repercussões importantes na vida da criança. Aproximadamente 15 milhões de bebês, mais de um em cada 10 nascimentos, nascem a cada ano no mundo antes de completar 37 semanas de idade gestacional, de acordo com o relatório *Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births*. (BLENCOWE et al., 2012).

Embora a sobrevida de RNPT tenha aumentado nos últimos anos, há maior risco de morbidades nesse grupo, incluindo sequelas renais e metabólicas em longo prazo (VASSISHTA, 2017).

Nos RNPT o desenvolvimento renal é interrompido, afetando a produção de néfrons (HINCHLIFFE et al., 1991) que, após o nascimento, são recrutados lentamente até cerca de 18 meses (FILLER et al., 2016) e a partir daí, a TFG diminui (BIRD et al., 2003; PETERS et al., 2004, 2010).

Os efeitos do estresse que podem se iniciar precocemente durante o desenvolvimento fetal levariam à redução do número de néfrons, podendo causar hipertensão e provavelmente acelerar o declínio da função renal ao longo dos anos. As mudanças permanentes na fisiologia e no metabolismo causadas por períodos de estresse nos quais o organismo foi submetido, é conhecido como programação metabólica (BARKER et al., 2006).

Duas hipóteses foram postuladas para explicar a redução do número de néfrons e seu impacto na função renal. David Barker (1989) observou que muitas doenças do adulto parecem ter origem na vida fetal, a partir de associações de baixo peso ao nascer com doença

cardiovascular, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) levantando a hipótese das origens do desenvolvimento da saúde e da doença (DOHaD) (BARKER et al., 1989).

O princípio da DOHaD foi estendido para o desenvolvimento renal, apontando que os fatores de estresse fetais podem levar à redução do número de néfrons ao nascimento, predispondo à DRC na adolescência e idade adulta (LUYCKX et al., 2013). Essa hipótese denominada de “hipótese de Brenner” ou subdosagem de néfrons, postula que há uma reposta adaptativa na qual os néfrons aumentam sua superfície para compensar o baixo número de néfrons. Porém, com o tempo, a área de superfície glomerular aumentada desenvolve hiperfiltração, levando à retenção de sódio e à HAS, além de perda de néfrons e DRC (CHARLTON et al. 2021; LUYCKX et al., 2013).

Estudo aponta que 1/3 dos adultos jovens com nascimento prematuro terá ao menos um problema crônico em comparação a 1/5 dos nascidos a termo (HACK et al., 2002). Uma metanálise demonstrou que os sobreviventes nascidos prematuros podem estar sujeitos à diminuição da filtração glomerular, aumento da albuminúria, diminuição do tamanho e volume do rim e hipertensão (HEO et al., 2021).

Outro estudo aponta para evidências de disfunção renal no início da infância em crianças nascidas prematuras (HARER et al., 2017) e a prematuridade foi associada ao aumento do risco de DRC durante os primeiros 50 anos (GJERDE et al., 2020).

Crump et al. (2019) realizaram um estudo de coorte na Suécia com mais de quatro milhões de pessoas para examinar a relação da prematuridade com os riscos em longo prazo de DRC. O resultado desse estudo apontou que o nascimento prematuro tem risco aumentado em quase duas vezes, enquanto o prematuro extremo foi associado ao risco três vezes maior de desenvolver DRC desde o nascimento até a meia-idade. A pesquisa ressalta a importância de compreender os riscos de longo prazo da DRC para orientar o monitoramento e ações preventivas visando preservar a função renal ao longo da vida.

Crianças nascidas com baixo peso devido à prematuridade e/ou restrição de crescimento intrauterino também apresentam risco aumentado de disfunção renal na idade adulta. É essencial compreender melhor os moduladores da massa do néfron em RNPT, bem como os efeitos do ambiente extrauterino (STARR et al., 2018).

Além disso, os dados disponíveis na literatura, apesar de limitados, indicam que durante o tratamento na UTI neonatal os recém-nascidos podem receber muitas substâncias com potencial nefrotóxico, podendo apresentar LRA subclínica e que aqueles que evoluem ao óbito antes da alta têm menos e maiores glomérulos (WARADY et al., 2007). Estudos longitudinais avaliaram a longo prazo a função renal de recém-nascidos expostos a LRA e

demonstraram evidências de DRC (CHATURVEDI et al., 2017), pois a disfunção renal neonatal e o colapso circulatório de início tardio são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DRC posteriormente (UEMURA et al., 2021).

A disfunção renal em crianças que nasceram prematuras pode ser detectada na infância e manifesta-se com diminuição do volume renal, aumento da pressão arterial (PA) ou microalbuminúria (ABITBOL, 2012). A monitorização da PA, peso e função renal em crianças pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares e renais na infância e na vida adulta (BARKER et al., 2006).

Apesar dos achados, a única recomendação de rastreio para o seguimento da função renal pela *American Academy of Pediatrics* (AAP) é a medição da PA antes de 3 anos de idade em lactentes nascidos pré-termo (PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE, 2004).

Pessoas nascidas prematuramente precisam de acompanhamento de longo prazo para monitoramento e ações preventivas para avaliação e detecção precoce da disfunção renal, permitindo intervenções que preservem a função renal ao longo da vida e retardem a progressão da DRC (CRUMP et al., 2019; STARR et al., 2018).

1.3 Biomarcadores da função renal em RNPT

Ainda não há definição do marcador mais sensível para avaliação da função renal em RNPT. Além disso, os padrões de referência não estão bem estabelecidos (FILLER et al., 2016).

1.3.1 Métodos exógenos para avaliação da função renal

A avaliação da função renal é mensurada pela TFG, que tem como padrão-ouro biomarcadores exógenos, como inulina e radioisótopos.

A inulina é um polímero de frutose com peso molecular de aproximadamente 5.200 daltons, sendo encontrada na natureza em poucas espécies de plantas, como a alcachofra de Jerusalém, a dália e a chicória. Possui todos os atributos de um marcador ideal, é livremente

filtrada pelos glomérulos e não sofre reabsorção nem secreção pela célula tubular renal (BACCHETTA et al., 2011; BLAND et al., 1999).

Richards apresentou a inulina em 1934, devido ao seu alto peso molecular e sua resistência a enzimas (RICHARDS et al., 1934). Seu clearance foi descrito por Shannon em 1935 (SHANNON et al., 1935). Posteriormente, a inulina, que só é eliminada pela filtração glomerular tornou-se o padrão para medir a função renal. Smith (1956) apresentou a depuração de inulina para medição da função renal em 1956. Em 1935, Shannon e Smith a propuseram como substância ideal para a medida da TFG (SHANNON et al., 1935).

Coulthard (1983), em um dos poucos estudos que utilizaram a inulina em RNPT, a TFG e o fluxo de urina foram medidos em 40 recém-nascidos entre 26 a 40 semanas de gestação, observou que as estimativas da TFG e fluxo de urina foram semelhantes. O estudo concluiu que ao estender o período de infusão constante para 24 horas, obteve estimativa confiável da TFG. Contudo, nenhuma dessas técnicas é ideal, pois envolvem manuseio e imprecisões das coletas de urina.

A inulina continua sendo a melhor substância, pois não sofre nenhuma eliminação não renal e só é removida por filtração glomerular (FILLER et al., 2014). Ela atende totalmente os critérios do biomarcador ideal que deve ser livremente filtrado no glomérulo e não secretado, reabsorvido, sintetizado ou metabolizado pelo rim. A quantidade dessa substância filtrada no glomérulo é igual à quantidade excretada na urina, permanecendo em concentração estável no plasma e é fisiologicamente inerte (FILLER et al., 2012)

Entretanto, raramente estudos de depuração de inulina são realizados, pois são impraticáveis, e o Inutest[®], que é a única inulina disponível comercialmente, é escasso (FILLER et al., 2012). Existem limitações significativas para o *clearance* da inulina, incluindo disponibilidade limitada e aspectos metodológicos para a sua quantificação em amostras de sangue e urina com importante variabilidade (FILLER et al., 2014).

Para medir o *clearance* de inulina é necessário fazer sua infusão intravenosa contínua, de forma a atingir níveis plasmáticos adequados. O *clearance* deve ser realizado em jejum e pela manhã, com sobrecarga hídrica, para estimular a diurese. São necessárias múltiplas coletas de sangue e urina, com sondagem vesical. A dosagem de inulina é ainda muito trabalhosa, não sendo realizada rotineiramente nos laboratórios de análises clínicas. Desta forma, não é possível o seu uso na prática clínica, sendo necessário encontrar outros marcadores para a estimativa da TFG (AVILES et al., 1992; GIEBICSH; WINDHAGER, 2005).

Várias substâncias marcadas com radioisótopos com características semelhantes à inulina substituíram a sua depuração no século XX. No entanto, todas essas substâncias têm alguma ligação às proteínas plasmáticas, o que leva a significativa diferença quando comparada à inulina. Mesmo os métodos de medicina nuclear são impraticáveis para a avaliação de rotina da TFG. Como consequência, biomarcadores endógenos são mais utilizados para estimar a TFG em RNPT (FILLER et al., 2014, 2015, 2017).

1.3.2 Marcadores endógenos para avaliação da função renal

O primeiro biomarcador endógeno da função renal foi a ureia, que inicialmente foi isolada na urina pelo químico francês Hilaire-Marin Roeuille (WOLTER, 1957). Em 1928, Moller introduziu a depuração de ureia como uma medida da função renal (MOLLER et al., 1928).

Na década de 1930, durante estudos dos túbulos renais, os pesquisadores procuraram um biomarcador que não seria reabsorvido ou secretado após introdução nos túbulos. O marcador da TFG ideal deve ter concentração estável no plasma, ser fisiologicamente inerte, eliminado apenas pelo rim e filtrado livremente pelo glomérulo sem reabsorção ou secreção pelos túbulos (FILLER et al., 2008).

A creatina foi isolada pela primeira vez por Chevreuk, um Químico francês em 1832 e a denominou de “*beef-tea*” (CHEVREUK et al., 1935). Em 1847, Liebig confirmou a presença de creatina no músculo de animais e descreveu a conversão de creatina em creatinina (LIEBIG, 1847).

Trata-se de um marcador endógeno da função renal que consiste em anidrido interno de creatina, 2-imido-5-ceto-3-metil-tetra-hidroimidazol, derivada de degradação não enzimática e não reversível de creatina e fosfocreatina no músculo. Possui baixo peso molecular, 113 daltons, não ligado à proteína, filtrado livremente no glomérulos e secretado pelo túbulo (SCHWARTZ; FURTH, 2007).

Jaffe, em 1886, descreveu pela primeira vez o ensaio colorimétrico (JAFFE, 1886). O método colorimétrico de medição da creatinina usando o colorímetro Duboscq foi descrito por Folin em 1904 (FOLIN, 1904). Este método foi modificado para mensurar a creatinina na urina e no sangue (FOLIN, 1914). A medição da creatinina sérica de Jaffe foi revisada por Popper, Mandel e Meyer que obtiveram níveis de 0,5–1 mg/dL, enquanto a creatinina sérica

era de 1–2 mg/dL usando o método de Folin (POPPER et al., 1937). Ao longo dos anos, a reação de Jaffe foi modificada por muitos pesquisadores e, apesar do surgimento de enzimas específicas, os ensaios de creatinina baseados neste método permanecem amplamente utilizados em todo o mundo devido ser simples e de baixo custo.

Em 1931, Jolliffe e Smith descreveram o *clearance* da creatinina pela primeira vez, embora o *clearance* da ureia tenha sido descrito alguns anos antes (JOLLIFFE et al., 1931). Rehberg, em 1926, liderou o conceito de usar creatinina exógena para medir a TFG e foi o pioneiro em usar substância exógena para estudar a dinâmica renal (REHBERG, 1926). Miller e Winkler observaram que o *clearance* da creatinina endógena em indivíduos saudáveis era igual ao *clearance* da inulina, sendo usado o método enzimático para medição da creatinina desenvolvido por Miller e Dubos (DUBOS et al., 1937; MILLER et al., 1937).

Estudo de Dodge et al., demonstrou que o *clearance* da creatinina endógena não é um marcador satisfatório, pois superestimou a TFG comparado ao *clearance* da inulina (DODGE et al., 1967).

Popper e Mandel, em 1937, propuseram o uso de creatinina plasmática (POPPER et al., 1937) que continua sendo o marcador mais amplamente utilizado para estimativa de TFG, apesar de limitações e questões técnicas, como a superestimação na DRC, pois a secreção tubular da creatinina é mantida (FILLER et al, 2014; HERRERA et al., 1998; SHEMESH et al., 1985; SEIKALY et al., 1996).

Aproximadamente 2% da creatina muscular é convertida em creatinina diariamente e muitos órgãos, incluindo o rim, fígado, pâncreas e testículos, contribuem para a síntese de creatina (FILLER; RODRIGUEZ; MEDEIROS, 2018). Além da secreção, a creatinina também pode sofrer reabsorção (BERGLUND, 1961) e dependência da massa muscular, pois a fonte de creatinina é creatina, que está relacionada com a massa muscular do indivíduo. Os homens têm maior massa muscular do que as mulheres e as crianças têm uma massa muscular menor do que os adultos (HEYMSFIELD et al., 1983; SCHWARTZ et al., 1985).

Assim, os valores da creatinina mudam de acordo com a idade das crianças e o aumento da massa muscular; além de serem dependentes da nutrição, com a ingestão de proteína desempenhando um papel importante nas alterações na creatinina sérica e urinária (NARAYANAN et al., 1980).

No período neonatal, devido à dificuldade técnica para a realização de coleta de urina, utiliza-se a dosagem sérica da creatinina para a avaliação da função renal (SCHWARTZ et al., 1987). Em relação ao método usado para determinação da creatinina sérica, havia considerável variabilidade no intervalo de referência. (ARANT et al., 1984; HORIO et al.,

1996). O *College of American Pathologists* publicou pesquisas que avaliaram a variabilidade na medição da creatinina entre os vários métodos usados por diferentes instituições nos EUA, e demonstraram diferença substancial (COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS, 1995).

Nos últimos anos, a rastreabilidade das medições de creatinina pelos métodos de referência (espectrometria de massa de diluição de isótopos - IDMS) melhorou sua precisão (CERIOTTI et al., 2008). Apesar da rastreabilidade pelo IDMS, o método Jaffe original é influenciado por cromógenos, como bilirrubina, cetonas, algumas proteínas e drogas como cefalosporinas (DELANAYE et al., 2014; PERRONE et al., 1992).

Atualmente, as medições de creatinina são mais precisas e comparáveis devido à padronização internacional por meio da rastreabilidade por métodos de referência (método de referência de espectrometria de massa e diluição de isótopos) (CERIOTTI et al., 2008). Para a estimativa da TFG em crianças, é amplamente aceito o uso da fórmula de Schwartz publicada em 2012 (SCHWARTZ et al., 2012). Em neonatos, os rins sofrem alterações substanciais de desenvolvimento, então as abordagens bem estabelecidas para crianças com mais de 18 meses de idade não podem ser aplicadas a essa população.

Ao nascimento, o nível sérico de creatinina depende não somente da sua produção e excreção, mas também é um reflexo da creatinina materna. No recém-nascido a termo, a creatinina sérica cai progressivamente, atingindo na segunda semana valores estáveis. Contudo, em RNPT, a creatinina sérica aumenta após o nascimento, com pico no quarto dia de vida, diminuindo progressivamente e atingindo a normalidade entre 3 a 4 semanas. Provavelmente esse aumento deve-se à reabsorção tubular de creatinina por difusão passiva, que ocorre nos túbulos imaturos (DRUKKER et al., 2002; GUIGNARD et al., 1999).

Medir a creatinina sérica nos primeiros 3 dias de vida reflete os níveis maternos nos neonatos, independentemente da idade gestacional (BARICIAK et al., 2011). Devido a esta limitação, a cistatina C (RESTREPO et al., 2020; FILLER et al., 2012) ou a proteína beta-traço oferecem estimativas mais precisas de função renal neonatal (FILLER et al., 2014).

Devido a essas limitações da creatinina outros biomarcadores endógenos têm sido estudados, com o intuito de se encontrar um marcador da TFG que seja mais preciso (FILLER; GUERRERO-KANAN; ALVAREZ-ELÍAS, 2016; FILLER et al., 2002).

Na busca por novos biomarcadores endógenos de TFG que não são afetados pela massa muscular e dieta, Jung et al. (1987) (JUNG et al., 1987) propuseram proteínas de pequena massa molecular como marcadores de TFG, uma vez que são quase livremente

filtradas através da membrana basal glomerular normal (DHARNIDHARKA et al., 2002; FILLER et al., 2012).

Diferentes proteínas foram consideradas boas candidatas para a medição da função renal, como cistatina C, proteína beta-traço (BTP) e beta-2 microglobulina (B2M) (FILLER et al., 2002). Porém, a TFG baseada na cistatina C parece ser mais adequada para avaliar a função renal neonatal (FILLER et al., 2012, 2014, 2020) e sua utilização teria algumas vantagens sobre a creatinina sérica, mas o custo do teste (FILLER G, GUERRERO-KANAN R, ALVAREZ-ELÍAS, 2016; RENGANATHAN et al., 2020) e a potencial falta de padronização entre laboratórios limitam a sua utilização (HOSSAIN et al., 2009; LI et al., 2010).

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13,3 kDa) produzida em todas as células humanas que possuem um núcleo. É filtrada livremente pelos glomérulos, como a creatinina, mas ao contrário desse marcador endógeno é menos afetada por fatores não renais (ANDERSEN et al., 2009; BOKENKAMP et al., 2006; FILLER et al., 2002; GRUBB, 2000; SCHWARTZ et al., 2007).

Metanálise incluindo 46 estudos, em adultos e crianças, apontou melhor desempenho diagnóstico da cistatina C quando comparada à creatinina sérica para estimativa da TFG (FILLER et al. 2012). Outra metanálise de 24 estudos também confirmou que a precisão do diagnóstico favoreceu a cistatina C (ROOS et al., 2007). A estimativa da TFG melhorou substancialmente com a cistatina C. No primeiro ano de vida, a função renal amadurece fisiologicamente. A diminuição rápida após o nascimento reflete a maturação da função renal. Entretanto, alguns estudos encontraram valores de cistatina C muito elevados ao nascimento (BARICIAK et al., 2011; FILLER et al., 2003, 2011) A TFG pela cistatina C foi considerada independente da composição corporal, bilirrubina, hemoglobina e triglicérides (KYHSE-ANDERSEN et al., 1994; SHARMA et al., 2009; VINGE et al., 1999).

O primeiro imunoensaio para a quantificação da cistatina C em fluidos biológicos foi desenvolvido em 1979 por Löfberg e Grubb (LÖFBERG; GRUBB, 1979). No entanto, era um método demorado (2 dias) e tinha baixa sensibilidade para a detecção de níveis baixos de cistatina C. Foram desenvolvidos vários outros testes, como RIA (radioimunoensaio) e ELISA (imunoensaio enzimático). Porém, apenas na década de 90 foram descritos imunoensaios totalmente automatizados para dosagem da cistatina C.

Kyshse-Andersen et al. (1994) descreveram o imunoensaio turbidimétrico PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay*), baseado na reação entre a cistatina C sérica e anticorpos de coelho anticistatina C humana, ligados covalentemente a partículas de látex.

Com esta técnica, foi possível fazer determinações de até 0,15 mg/L, em não mais do que 7 minutos. Somente no final da década, foi desenvolvido um método de dosagem por nefelometria, denominado PENIA (particle-enhanced nephelometric immunoassay), que utiliza anticorpos de coelho anticistatina C humana, ligados covalentemente a partículas de clorometilestireno (ERLANDSEN; RANDERS; KRISTENSEN, 1999). A capacidade de detecção é de 0,17 mg/L e o tempo de execução de 6 minutos.

Esses dois métodos (PETIA e PENIA) são atualmente os de escolha para a dosagem da cistatina C em fluidos biológicos, pela sua precisão, simplicidade, automatismo e rapidez. Ambos sofrem pouca influência da presença de lípidos, fator reumatóide, bilirrubina ou hemoglobina, embora possam alterar-se na presença de hemólise intensa (MUSSAP; PLEBANI, 2004)

Estudos comparativos entre os dois métodos mostraram que, na dosagem por nefelometria (PENIA), a correlação entre a estimativa da TFG e a cistatina C é significativamente mais confiável do que na realizada por turbidimetria (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002).

Bariciak et al. (2011) demonstraram que os resultados obtidos com os dois principais ensaios comercialmente disponíveis, (turbidimétrico, PETIA) e (nefelométrico, PENIA) podem ter intervalos de referência bastante diferentes, para RNPT saudáveis e a termo. Os resultados com o método PENIA nesse estudo (BARICIAK et al., 2011) foram significativamente menores do que os relatados por Harmoinen et al. (2000). No estudo *The Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study* (CKiD), ocorreram problemas semelhantes quando os resultados foram reanalisados usando PENIA, apontando substancialmente melhores resultados (SCHWARTZ et al., 2012). Atualmente, a maioria dos fornecedores comerciais de cistatina C estão usando intervalos de referência certificados. O primeiro material de referência padronizado certificado para cistatina C foi descrito por Anders Grubb em 2010 (GRUBB et al. 2010).

A pouca disponibilidade da cistatina C ainda é uma realidade em muitas partes do mundo, apesar das pesquisas recomendarem a combinação de creatinina e cistatina C, tanto para crianças (SCHWARTZ et al., 2012) quanto para adultos, para a melhor precisão da estimativa de TFG por biomarcadores endógenos (INKER et al., 2012).

1.3.3 Fórmulas para a estimativa da TFG em neonatos

Um grande número de fórmulas foram propostas para a estimativa da TFG nas últimas décadas, utilizando várias medidas antropométricas, idade, creatinina, cistatina C e outros novos biomarcadores, isoladamente ou em combinação (MUHARI-STARK; BURCKART, 2018).

A estimativa da TFG, utilizando biomarcadores renais endógenos e medidas antropométricas, tornou-se uma ferramenta útil na prática clínica pediátrica. No entanto, dada a fisiologia e a maturação contínua dos recém-nascidos, a escolha do biomarcador renal, método de medição laboratorial, medidas antropométricas e idade gestacional e pós-natal requerem consideração cuidadosa (MUHARI-STARK; BURCKART, 2018).

Recomendações presentes nas diretrizes do KDIGO (do inglês, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), visando melhorar os resultados globais de manejo da doença renal, sugerem a utilização da equação de Schwartz (2009) por ser de fácil aplicação, utilizando apenas a creatinina sérica e a altura (em centímetros) (KDIGO, 2012). Essa fórmula é a mais amplamente usada na população pediátrica (FILLER; LEPAGE, 2003).

Embora esta fórmula tenha sido desenvolvida a partir de dados de crianças com doença crônica, também tem sido usada para crianças e adolescentes saudáveis, com pequenas variações, mas não corrige por sexo ou raça, corrige apenas por área de superfície (FURTH et al., 2006).

A fórmula de Schwartz modificada, multiplica a altura em centímetros por uma constante (0,43), dividida pela creatinina sérica e corrigida por $1,73 \text{ m}^2$ (SCHWARTZ et al., 2009) para estimar a TFG na faixa etária de 1 a 18 anos.

Para neonatos, a TFG pode ser estimada usando a fórmula de Schwartz de 2009, mas somente após 72 horas de vida, enquanto a cistatina C pode ser usada imediatamente após nascimento, pois não atravessa a placenta.

Como a fórmula de Schwartz leva em consideração a creatinina, que possui importantes limitações, outras fórmulas propostas levam em consideração a cistatina C, que, entre outras vantagens, pode ser usada imediatamente após o nascimento (KANDASAMY; SMITH; WRIGHT, 2013).

Revisão conduzida por Muhari-Stark et al. (2018) sugeriu que as equações baseadas em cistatina C (sozinhas ou em combinação com outros biomarcadores) parecem produzir um

ajuste melhor; no entanto, elas requerem validação adicional em neonatos com menos de 1 mês de idade.

A cistatina C pode ser um biomarcador endógeno mais apropriado do que a creatinina para estimar a TFG em neonatos, devido à sua transferência placentária mínima, taxa de produção relativamente constante e independência de condições inflamatórias, massa muscular, sexo, composição corporal e idade. Além disso, alterações sutis na TFG são mais prontamente detectadas pela cistatina C (DWORKIN, 2001). No entanto, seu alto custo e a falta de um método de medição padronizado impediram seu uso clínico generalizado até o momento.

Os métodos de medição de cistatina C, nefelométrico e turbidimétrico também precisam ser considerados ao usar fórmulas de estimativa de TFG baseadas em cistatina C. O método nefelométrico é considerado mais sensível e tem melhor desempenho em pequenos volumes de amostra. Além disso, apesar dos esforços recentes, as calibrações da cistatina C ainda não são amplamente padronizadas e podem superestimar os valores encontrados. (BARGNOUX et al. 2017).

Várias fórmulas baseadas em cistatina C, usadas sozinhas ou em combinação com creatinina e outros biomarcadores, foram desenvolvidas para estimar a TFG (MUHARI-STARK; BURCKART, 2018).

Filler e Lepage (2003) validaram uma fórmula para estimar a TFG usando a cistatina C e apontaram menos vieses, portanto esta deve ser preferida em crianças. Esta fórmula utiliza regressão múltipla para a estimativa da TFG a partir da concentração da cistatina C sérica:

$$\log(\text{GFR})=1,962+[1,123*\log(1/\text{CysC})] \quad (1)$$

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar biomarcadores da função renal em crianças nascidas prematuras em um Hospital Universitário do nordeste brasileiro.

2.2 Específicos

Os objetivos específicos são:

- a) descrever recém-nascidos pré-termo quanto às características clínicas, antropométricas e laboratoriais;
- b) avaliar a evolução dos níveis séricos de creatinina e cistatina C entre crianças nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas;
- c) estimar as TFG baseadas na creatinina e cistatina C séricas entre crianças nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas; e
- d) identificar evidências sobre o valor prognóstico da cistatina C para doença renal em recém-nascidos pré-termo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foram desenvolvidos dois estudos independentes, sendo uma revisão sistemática da literatura e um estudo de coorte prospectivo realizado com crianças nascidas prematuras internadas na Unidade Neonatal de um Hospital Universitário no período de 1º de junho de 2017 a 31 de maio de 2018. O detalhamento metodológico do estudo de revisão sistemática da literatura encontra-se no artigo inserido na íntegra no corpo desta tese.

3.2 Local do estudo

O estudo de coorte foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) localizado em São Luís, capital do Estado do Maranhão, situada na região nordeste do país, cuja população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2021, é de 1.115.932 habitantes e renda per capita em 2018 é de 3,1 salários-mínimos (IBGE, [2022?]). A taxa de Mortalidade Infantil em 2019 foi de 13,96 óbitos por mil nascidos vivos (IBGE, [2022?]) Em 2010, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foi de 0,768, levando-a à posição de 57º entre os municípios do Brasil (IBGE, [2022?]).

O HU-UFMA é um Hospital de ensino, de esfera federal de referência para gestação de alto risco que tem como missão formar profissionais de saúde e atender aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), com qualidade, atuando, portanto, em várias vertentes: assistência, ensino, pesquisa e extensão, todas voltadas para uma melhor qualidade de vida da população. Anualmente nascem em média 4000 crianças.

O Serviço de Neonatologia é referência nacional para a Atenção Humanizada ao Recém-nascido de Baixo Peso - Método Canguru e distribui-se em cinco diferentes setores: atendimento no centro de parto, alojamento conjunto, Unidade de cuidados intensivos neonatais, Unidade de cuidados intermediários neonatais (UCINCo), Unidade de cuidados intermediários neonatais canguru (UCINCa) e ambulatório de seguimento de crianças

nascidas prematuras e/ou com fatores de risco para o crescimento e desenvolvimento. São internados em média 500 recém-nascidos ao ano. Destes, aproximadamente 120 são RNPT menores de 34 semanas de idade gestacional. A criança é acompanhado desde a vida intrauterina na enfermaria de gestação de alto risco até os cinco anos de idade, quando recebe alta do seguimento ambulatorial especializado. Os mesmos são acompanhados juntamente com suas famílias pela equipe multiprofissional até a alta.

3.3 População do estudo

3.3.1 CrITÉRIOS de inclusão

No estudo, foram incluídos, RNPT com idade gestacional inferior ou igual a 34 semanas, admitidos na Unidade Neonatal de um Hospital Universitário no período de interesse para esse estudo.

3.3.2 CrITÉRIOS de não-inclusão

Não foram incluídos recém-nascidos com malformações congênicas complexas e/ou com anomalias congênicas do rim ou vias urinárias.

3.3.3 CrITÉRIOS de exclusão

Foram excluídas as crianças que evoluíram a óbito na primeira etapa do estudo.

3.4 Cálculo amostral

Considerando o tamanho da população em estudo (152 RNPT elegíveis), o cálculo amostral foi obtido adotando prevalência de alteração da função renal de 12% (NAGARAJ et al., 2016), erro amostral de 4% e nível de confiança de 95%. Desta forma, o tamanho mínimo da amostra foi de 94. Prevendo possíveis perdas (10%), o tamanho final da amostra foi de 104 RNPT.

No levantamento inicial, foram identificados 152 RNPT elegíveis, avaliados na primeira etapa. Antes da alta, 18 evoluíram a óbito e 29 não retornaram para a avaliação ou não foram localizados, permanecendo o total de 105 RNPT neste estudo.

3.5 Coleta de dados e variáveis do estudo

A coleta de dados ocorreu em dois momentos distintos. Na primeira etapa do estudo, 3 dias após o nascimento, foram avaliadas as condições clínicas e laboratoriais relacionadas ao RNPT. Os dados foram obtidos por meio de prontuários eletrônicos, sendo consideradas as seguintes variáveis do recém-nascido: sexo; idade gestacional, em semanas; peso ao nascer, em gramas, aferido por duas pessoas utilizando balança eletrônica Filizola®; comprimento ao nascer, realizado por duas pessoas com estadiômetro Sanny®, de acrílico graduado em décimos de centímetros, com a criança na posição supina e membros inferiores estendidos, sendo a cabeça posicionada na porção fixa do estadiômetro e os pés, na porção móvel; índice de Apgar do quinto minuto (variando de 0 a 10 em que, valores abaixo de 7 podem refletir asfixia perinatal); tipo de parto (normal ou cesariana), necessidade de reanimação, adequação peso/idade gestacional (pequeno, adequado ou grande para a idade gestacional) e dosagens de creatinina e cistatina séricas.

Após a alta, as crianças retornavam para o ambulatório do hospital para avaliações de rotinas. Nesse momento, eram também realizadas avaliações antropométricas e laboratoriais com nova coleta de exames. As variáveis de interesse foram: estatura (cm) e dosagens de creatinina (mg/dL) e cistatina séricas (mg/L). Considerando que as crianças em estudo apresentavam diferentes idades no seguimento, dividiu-se a amostra em quatro grupos para fins de avaliação da função renal: Grupo 1 - retorno com 3 meses de idade; Grupo 2 – retorno

entre 4 e 6 meses de idade; Grupo 3 - retorno entre 7 e 24 meses de idade; e Grupo 4 - retorno entre 25 e 36 meses de idade.

3.5.1 Instrumento utilizado

Foi utilizada **Ficha de coleta de dados** (APÊNDICE B) específica onde foram registrados dados do pré-natal, parto, nascimento, internação e seguimento das mães e das crianças.

3.5.2 Técnica de coleta de sangue e avaliação laboratorial

Para avaliação das dosagens de creatinina e cistatina séricas foram coletadas amostras de sangue venoso ou arterial, utilizando 1 ml de soro, junto às coletas de rotina realizadas por profissionais da Unidade Neonatal na primeira etapa e por técnicos do laboratório de análises clínicas no seguimento. Em seguida, foram encaminhadas para processamento no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário.

Para coleta e preparação das amostras de sangue foram utilizados tubos com gel de separação de soro sendo centrifugadas e armazenadas a - 10 °C, sendo realizado o ensaio de acordo com o protocolo do fabricante.

3.5.3 Determinações laboratoriais

A dosagem de creatinina plasmática foi determinada pelo método colorimétrico de Jaffe modificado, que tem como princípio a reação, em solução alcalina, da creatinina com o ácido pícrico. A leitura espectrofotométrica foi medida em comprimento de onda de 512 nm (MAZZACHI et al., 2000).

A dosagem de cistatina C sérica foi obtida a partir da técnica de turbidimetria, usando ensaio imunoturbidimétrico com intensificação da reação por partículas de látex, padronizado

internacionalmente (PETIA) (VOSKOBOEV et al., 2012). O agregado é determinado turbidimetricamente a 700/546 nm. A cistatina C foi mensurada usando o sistemas Roche/Hitachi cobas c, com analisadores cobas c 311/501 automatizado utilizando o reagente Roche/Hitachi CYSC2. A frequência das calibrações ocorreram após mudança do lote de reagentes ou a cada 90 dias.

Os ensaios tiveram padronização internacional, possibilitando o rastreamento IDMS, conforme proposto por Anders Grubb e utilizado pela maioria dos fornecedores comerciais de cistatina C (GRUBB et al., 2010).

3.6 Análise dos dados

Para avaliação da função renal foram utilizados os níveis de creatinina e cistatina C além das estimativas de duas TFG, baseadas na creatinina e na cistatina C séricas.

A TFG baseada na creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) foi calculada por meio da fórmula de Schwartz: valor da constante multiplicada pela altura em centímetros, divididos pelo valor da creatinina sérica, sendo utilizado 0,33 como valor da constante, indicado para crianças nascidas prematuras. Para estimativa da TFG baseada na cistatina C ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) foi utilizada a fórmula de Filler (2003):

$$\log(\text{GFR})=1,962+[1,123*\log(1/\text{CysC})] \quad (2)$$

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Stata, versão 14.0. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de medianas, valores mínimos, valores máximos, intervalo interquartil, frequências e porcentagens e as numéricas por meio de média e desvio padrão (média \pm DP). A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Para comparação entre médias das variáveis clínicas nos diferentes momentos foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon, com nível de significância adotado de 5%.

3.7 Aspectos éticos

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob parecer substanciado Nº 62/2017, em 12 de maio de 2017 (CAAE - 68451117.0.0000.5086) (ANEXO C).

4 RESULTADOS

4.1 Artigo 1 - Kidney damage detection in preterm newborn by cystatin c: Systematic Review (Artigo publicado)



Human Journals

Review Article

April 2021 Vol.:18, Issue:2

© All rights are reserved by Patrícia Franco Marquesa et al.

Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review



Patrícia Franco Marquesa^a; Marynéa Silva do Vale^b;
Milady Cutrim Vieira Cavalcante^c; Dyego José de Araújo
Brito^d; Joyce Santos Lages^e; Natalino Salgado Filho^f; José
Luiz Muniz Bandeira Duarte^g

^aMaster in Maternal and Child Health; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^bMaster in Health Sciences; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^cDoctor in Public Health; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^dMaster of health sciences; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^eDoctor of medical sciences; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Barão de Itapari, 227 - Centro, São Luís - Maranhão, 65020-070, Brazil; Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - Maranhão, 65080-805, Brazil. ^fDoctor in Public Health; State University of Rio de Janeiro; Bloco C - R. São Francisco Xavier, 524 - Maracanã, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, 20943-000, Brazil.

Submitted: 20 March 2021

Accepted: 27 March 2021

Published: 30 April 2021



HUMAN JOURNALS

www.ijsrm.humanjournals.com

Keywords: Infant, Premature. Insuficiência Renal Crônica. Laboratory Test. Cystatin C. Systematic Review

ABSTRACT

Background: Different diagnostic methods have been proposed for the detection of acute kidney injury (AKI) in children, but none can accurately predict the outcome. Although quick and accurate for diagnosis, there is discussion about the prognostic value of cystatin C in the evaluation of renal function, especially in preterm newborns (NB). **Purpose:** To systematically review information on the prognostic value of Cystatin C for AKI in preterm NB. **Method:** For selection of studies was included original articles in Portuguese or English, between 2014-2020 that evaluated AKI through Cystatin C in preterm NB in the data sources bireme, medline and cochrane. Was extractide data on the prognostic value of Cystatin C in relation to other biomarkers and the synthesis of the results was analyzed in a descriptive manner. **Results:** Sixteen publications remained in the study. Serum Cystatin C was indicated as biomarker superior to serum creatinine with good prognostic value in the early detection of AKI in preterm neonates. Cystatin C showed lower sensitivity to UMOD /ml, EGF (urinary) and NGAL. The presence of adverse conditions at birth did not affect the safety of this marker of preterm renal failure. **Conclusions:** Cystatin C has acceptable prognostic value for prediction of AKI in preterm RN. Its reference values for GFR estimation in this population are not sufficiently clarified.

INTRODUCTION

The number of preterm newborn (NB) births is increasing. According to the World Health Organization, in 2012, in the report *"Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth"*, 15 million preterm births occur annually, representing more than 10% of total births. Brazil ranks 10th among countries in number of preterm live births (1). Prematurity is the main cause of infant mortality under five years and an important cause of severe morbidity, associated with long hospitalizations. Children who survive premature birth and their families may face health problems and their consequences throughout life (2). Studies indicate that 1/3 of young adults born prematurely will have at least one chronic problem compared to 1/5 of those born at term (3).

Vassishta et al. (2017) (4) highlights long-term renal and metabolic sequelae in this group. Pre-term neurons have a higher risk of nephrotic deficit, since 60% of the development of nephrons occurs in the third trimester of pregnancy (5), and should finish up to 36 weeks of gestation. Therefore, with premature birth, NBs remain in nephrogeny for several weeks after birth. The fetal programming maintains that the intrauterine environment causes repercussions that permanently alter the structure and function of the kidneys, predetermining the physiology of the adult. The amount of nephrons can influence the future response to kidney damage, blood pressure, and susceptibility to kidney disease (6).

Estimates point to acute kidney injury (AKI) as one of the major public health problems worldwide, with evidence of increased prevalence among the pediatric population (7-11). Acute kidney injury (AKI) in children represents a major burden to the health system and their families (12,13). Early detection and treatment can considerably reduce the costs of this important health problem because AKI are asymptomatic and their signs and symptoms become evident when a large proportion of the kidney loses function (14-16).

Kidney dysfunction in preterm born children can be detected in childhood and manifests itself with decreased renal volume, increased blood pressure or presence of microalbuminuria (17). However, despite the importance of measuring renal function for prevention and early diagnosis, the only screening recommendation for its follow-up is the measurement of blood pressure before 3 years of age in infants born preterm, by the *American Academy of Pediatrics* (18). It is

understood that screening for renal dysfunction should occur as early as possible (11). Several diagnostic methods have been proposed for AKI detection in children, but none can accurately predict the outcome (14-16).

Currently, the most widely used marker to estimate renal function has been serum creatinine, which has limitations. There has been, in recent years, a great effort to develop more sensitive and specific tests and Cystatin C is a promising substance for this purpose (11,19).

Cystatin C is a non-glycosylated protein, of low molecular weight, produced constantly by all the nucleated cells of the organism and freely filtered by the glomeruli, without being secreted, and almost completely metabolized in the proximal tubules. Their serum levels are not affected by muscle mass or diet and change little with age or sex, with the collection of a single blood sample sufficient to evaluate glomerular function (20).

Korkut et al. (20) demonstrated that Cystatin C is a valuable marker in the diagnosis of AKI in premature infants. However, although it is a fast and accurate method of diagnosis, there is still discussion about its prognostic value in the evaluation of renal function (19).

Several parameters and conditions, such as respiratory difficulty, bilateral renal anomalies, peripartum asphyxia, hemoglobin levels and sepsis can affect values of cystatin C (21) and, although studies have shown that this biomarker is the best indicator of renal function compared to creatinine (10,19) there is still no consensus for its use (19).

Research on the best marker of renal function in children and adolescents has been conducted trying to reach a conclusion (22-24). However, in the neonatal population, these studies are scarce. Therefore, this article aimed to gather information on the prognostic value of Cystatin C for AKI in preterm neonates, aiming to provide current evidence that contributes to its early diagnosis and, consequently, to reduce its complications, which may have a positive impact on the quality of life of patients and the reduction of expenses for the health system.

METHOD:

This is a systematic review study including original articles from clinical research. Articles published in Portuguese or English from 2014 to 2020 that evaluated AKI by means of Cystatin C in pre-term neonatal population were considered as inclusion criteria. Review studies,

editorials and other types of publications in which the population included preterm neonates with renal disease resulting from congenital malformations were not included. Don't was make review protocol.

For search strategy, the terms "premature birth", "cystatin C", "acute kidney injury" and "filtration rate glomerular" were used as well as their combinations in the electronic databases Bireme, Medline and Cochrane Library. The combination of terms was adapted to each database. In addition, the snowball approach was used, with verification of references of recovered sources. The grey literature was not explored.

The data collection was carried out from June 2019 to December 2020. The initial selection of studies considered the evaluation of the titles and abstracts and was carried out by two researchers, independently and blindly, strictly obeying the inclusion criteria. The following variables were extracted from the studies: study population (age, country and exclusion criteria), study design and results of laboratories tests for kidney damage diagnostics. Repeated articles were excluded and disagreements resolved by consensus among the evaluators. When the title and abstract were not enlightening, the article was searched in its entirety.

Data on the prognostic value of Cystatin C in relation to other biomarkers were extracted. This extraction of data from the included articles was performed under the supervision of another researcher for analysis of disagreements and discussion in cases of doubt. The quality of individual articles has not been assessed.

All the information was structured in Excel spreadsheet. The synthesis of the results was analyzed in a descriptive way.

RESULTS:

From the crossing of terms was tracked the total of 448 publications. After initial review of all publications and full reading of some, it was identified that 06 were duplicated and 431 did not correspond to the cutout of this study in terms of methodological design, object of study or target audience (pregnant women, term or children and neonatal care).

Then, the references of the selected articles were reviewed, in which 05 new articles were included. At the end, sixteen publications remained in the study.

Figure 1 describes the process of selecting the articles of interest for this review.

Among the articles included, information on the prognostic value of serum and urinary Cystatin C in different contexts (perinatal asphyxia, respiratory distress syndrome, bone metabolic disease, nephrocalcinosis) was recovered, and 11 studies used serum creatinine and cystatin as biomarkers to evaluate AKI in preterm neonates (20,25-32,34,37). The others took into consideration serum cystatin associated or not with other markers such as Gelatinase and Neutrophils Associated Lipocalin (NGAL) (33-37). Kidney Injury molecule (Kim-1) (33,34,36), beta-microglobulin, uromodulin (UMOD/ml), urinary Epidermal Growth Factor (EGFR) receptor and osteopontin (35), besides nitrogenated urea (38,39).

The description of the main characteristics of the articles included in this systematic review is presented in Table 1. The different types of study pointed out serum and urinary Cystatin C as a biomarker superior to serum creatinine in the evaluation of the preterm glomerular filtration rate (GFR) in neonates, thus having a good prognostic value in the early detection of AKI in this group. When compared to other urinary biomarkers, cystatin C showed, however, lower sensitivity in relation to UMOD /ml, EGF (urinary) and NGAL for detection of changes in GFR. The presence of some adverse conditions at birth did not affect the safety of cystatin C as a marker of preterm renal failure, such as perinatal asphyxia, respiratory distress syndrome and bone metabolic disease. Birth weight, gestational age, and postnatal age also did not interfere with the sensitivity of Cystatin C.

DISCUSSION:

According to the literature, currently, cystatin C may be the most appropriate marker of neonatal renal function (24,27,31,40,41) although creatinine is still considered important for GFR (42) estimation. Both markers are the most used in AKI assessment studies in children but among neonates, there is growing evidence that creatinine may not be the most reliable marker for early GFR detection (26,28).

The GFR is recognized as one of the sensitive markers of kidney function and progression of kidney disease. Due to the technical difficulty in collecting urine from the NB, serum creatinine is widely used to determine the GFR in this group, but it has limitations because it is a metabolic product of muscle tissue and its production rate changes depending on muscle mass (43).

Citation: Patrícia Franco Marquesa et al. Ijstrm.Human, 2021; Vol. 18 (2): 58-87.

Serum creatinine analysis is not considered a method for measuring mild and moderate changes in the GFR because its concentration is generally unaffected unless the GFR reduces below normal levels. (44) Between NB, the interpretation of serum creatinine levels represents an additional limitation. In the first days of a newborn's life, creatinine levels reflect more the mother's renal function than the child's, mainly related to creatinine placental transfer. Between preterm neonates, serum creatinine may increase for the first time several days after birth, the degree and duration of this increase being directly proportional to the degree of prematurity. This increase in creatinine is considered secondary to its tubular resorption by the immature kidney. Therefore, even relatively healthy preterm may take 3 to 8 weeks to stabilize creatinine levels (44-46).

In comparison with cystatin C, the research included in this study presented it as a biomarker superior to serum creatinine in the evaluation of GFR in preterm NB (20,25,26,28,30,31). It is a protein found in all nucleated cells, being constant its amount in blood and eliminated exclusively by glomerular filtration (47) Moreover, it seems to be a more sensitive alternative than creatinine for evaluation of GFR due to its constant production rate, the levels not being influenced by muscle mass or sex (48) and its ability to pass freely through the glomerular (49).

According to the results of this study, cystatin C also appears to be more sensitive to changes in GFR, as increased postnatal age strengthens it as a more reliable marker than creatinine to estimate preterm GFR (28). Corroborating these findings, when conducting a literature review with cohort studies on term and preterm newborn, Allegaert et al. (38) demonstrated that cystatin C concentrations are higher at birth with subsequent decrease and higher in term newborn compared to term newborn. Another study also presented this relationship (50).

However, Elmas et al. (51) state that before Cystatin C can be considered a good biomarker for the renal elimination capacity in NB, some aspects must be considered. An important advantage is that, compared to creatinine, Cystatin C does not cross the placental barrier. Consequently, there is no correlation between the concentrations of Cystatin C in the maternal blood and the umbilical cord. However, daily caloric needs and metabolic activity are significantly different at birth, while the transport activity of renal tubular cells also shows extensive maturation, which may affect the production or elimination of Cystatin C, respectively. In addition, the diagnostic

performance of Cystatin C may be less than optimal due to inaccuracy, differences in assay or laboratory differences (52,53).

Studies on the reference levels of Cystatin C in preterm RN are still limited but have been investigated (19). So far, there is a suggestion to apply assay-specific Cystatin C-based equations or GFR estimators until an international calibration for Cystatin C similar to the IDMS approach for creatinine is developed (53).

Other markers of glomerular function have been gaining more and more strength in the clinical field. When compared to urinary biomarkers for measuring GFR, researches pointed out cystatin C with functional and maturational characteristics enough to predict low GFR, but also highlighted NGAL (33-36). Kidney Injury molecule (Kim-1) (33,34,36), beta-microglobulin, uromodulin (UMOD/ml), urinary Epidermal Growth Factor (EGFR) receptor and osteopontin (35), besides nitrogenated urea (38,39).

DeFreitas et al. (35) demonstrated that urinary biomarkers vary with gestational age, supporting the use of these biomarkers in the evaluation of normal renal development in the absence of injury. Barbati et al (37) suggest that urinary Cystatin C may be valuable as a marker to verify postnatal renal adaptation and to monitor ICU neonates with potential renal impairment.

However, in the studies of Elmas et al. (33) and Correa et al. (36) the NGAL was more efficient in preterm newborn compared to cystatin C, being considered a sensitive, early and non-invasive biomarker, increasing significantly in preterm newborn. These studies pointed out divergences in relation to the predictive value of the Kidney Injury molecule (Kim-1).

In the study of Suchojad et al. (54) the factors affecting total serum and urinary NGAL in preterm neonates were evaluated, limiting the role of this new potential marker of AKI. The serum and urinary concentrations of total NGAL in 57 pre-term patients in a neonatal intensive care unit were determined and the total concentration of NGAL in serum and urine was correlated with markers such as reactive protein C and procalcitonin, as well as with the values of the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System. Birth weight and gestational age influenced NGAL urinary values in the first two weeks of life. In AKI, the NGAL values of patients were significantly higher than in non-AKI. The authors concluded that the inflammatory state and prematurity limit the specificity of the total NGAL and considered that before the wide

use of urinary NGAL in clinical practice, further studies are needed to define the ideal cutoff points and to accurately determine the levels suggestive of AKI.

In the groups of NB with specific diseases or facing adverse conditions at birth, serum Cystatin C also showed good prognostic value in the studies included in this systematic review. Studies evaluating renal function that included preterm with respiratory distress syndrome identified serum Cystatin C with high GFR alteration detection power, being a better early predictor of AKI in preterm neonates with this syndrome than creatinine (25,38).

In the case of asphyxiated preterm neonates (39) with osteopenia of prematurity (20) and among those who developed nephrocalcinose (32) Cystatin C can be used as a marker of altered renal function (20,32,39). According to Yang et al. (39) the level of serum Cystatin C has good ability to distinguish kidney injury in preterm asphyxiated neural rings, showing significant differences not only between the asphyxia and control groups but also between the groups of mild, moderate and severe asphyxia, and may replace creatinine and nitrogenous urea as an endogenous marker of renal function. However, Song et al. (34) demonstrated that the diagnosis of kidney injury in neonates with asphyxia using NGAL was more efficient compared to other methods.

Korkut et al. (20) investigated 50 preterm infants (≤ 32 weeks of gestation) in a cohort to determine whether serum Cystatin C can be safely used as a marker of renal failure in neonates with osteopenia of prematurity and concluded that the presence of this condition does not affect the safety of Cystatin C as a marker of preterm renal failure. While Rakow et al. (32) evaluated 60 children with a mean age of 7.7 years, 20 extremely preterm with nephrocalcinosis; 20 preterm without NC; and 19 term (control) who had a lower but normal Cystatin C-based GFR compared to the control.

Only in the study of Song et al. (34) when compared to other biomarkers, the diagnosis of preterm kidney injury with asphyxia using NGAL was more efficient compared to Cystatin C and other methods.

Although it is the most promising, currently the clinical use of Cystatin C is not widespread and its availability is still limited and more expensive (24,41). Its applicability in preterm NB can be improved by the use of specific reference values, adapted to neonatal renal physiology and should be compared to a gold standard, such as inulin clearance (40).

The present study presented as main limitation the number of electronic sources used, which could introduce publication bias. However, the search for the references cited in the articles was carried out, with the snowball strategy, which minimized this possibility. On the other hand, the strong point of this study was the evaluation by two researchers blindly and independently, as well as the resolution of divergences by consensus, which may have minimized possible classification bias.

CONCLUSION:

The findings of this study showed that serum cystatin C has an acceptable prognostic value for the prediction of AKI in preterm neonates. However, the reference values of serum Cystatin C for estimation of GFR in preterm are not sufficiently clarified.

For the feasibility of the wide use of Cystatin C in clinical practice, new studies are still needed in order to establish the best marker of AKI in NB, considering besides the sensitivity and specificity, its costs and effectiveness.

Declarations

Funding / Support: This research has not received funding.

Conflict of interest disclosures: The authors declare that they have no conflict of interest of any nature.

Ethical approval: Not applicable.

REFERENCES:

1. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1.
2. Lee AC, Blencowe H, Lawn JE. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):2-3. doi:10.1016/S2214-109X(18)30484-4.
3. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346(3):149-157. doi: 10.1056/NEJMoa010856.
4. Vashishta N, Surapaneni V, Chawla S, Kapur G, Natarajan G. Association among prematurity (<30 weeks' gestational age), blood pressure, urinary albumin, calcium, and phosphate in early childhood. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1243-1250. doi: 10.1007/s00467-017-3581-z.
5. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(12):700-707. doi: 10.1038/ncpneph0344.

Citation: Patrícia Franco Marquesa et al. Ijstrm.Human, 2021; Vol. 18 (2): 58-87.

6. Ingelfinger JR. Disparities in renal endowment: causes and consequences. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(2):107-14. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.003.
7. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Ruperez M, Brandstrup KB, Bustinza A. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1473-1477. doi: 10.1007/s00467-005-1907-1908.
8. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:96-101. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.028.
9. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol.* 2004;28(2):112-123. doi: 10.1053/j.semperi.2003.11.003.
10. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarijani F, Hosseini M. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.
11. Olowu WA, Niang A, Osafo C, Ashuntantang G, Arogundade FA, Porter J, Naicker S, Luyckx VA. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e242-250. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00322-8.
12. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84:457-467. doi: 10.1038/ki.2013.153.
13. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, Koralkar R, Pawar P, Shuaib F, Liwo A, Devarajan P, Ambalavanan N. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2011;159:907-912. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.045.
14. Devarajan P. Acute Kidney Injury: Prevention and Diagnosis. In *Pediatric Kidney Disease*. Edited by Geary DF, Schaefer F. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2016;1223-1250. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_46.
15. Han W, Waikar S, Johnson A, Betensky R, Dent C, Devarajan P, Bonventre J. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73:863-869. doi: 10.1038/sj.ki.5002715.
16. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(5):265-274. doi: 10.1038/nrneph.2012.38.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-576. doi: 10.1542/peds.2004-2345.
18. Dharmidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221-226. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
19. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000;82(1):71-75. doi:10.1136/adc.82.1.71.
20. Korkut S, Memur Ş, Halis H, Baştuğ O, Korkmaz L, Özdemir A, Güneş T, Öztürk MA, Kurtoğlu S. A Study of the Relationship Between Cystatin C and Metabolic Bone Disease in Preterm Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):119-124. doi: 10.4274/jcrpe.2088.
21. Ebrahimi A, Yousefifard M, Kazemi HM, Rasouli HR, Asady H, Jafari AM, Hosseini M. Diagnostic accuracy of chest ultrasonography versus chest radiography for identification of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Tanaffos.* 2014;13:29-40.
22. Hosseini M, Yousefifard M, Aziznejad H, Nasirinezhad F. The effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on allodynia and hyperalgesia in neuropathic animals: a systematic review with meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1537-1544. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.008.
23. Yousefifard M, Baikpour M, Ghelichkhani P, Asady H, Darafarin A, Esfahani MRA, Hosseini M, Yaseri M, Safari S. Comparison of ultrasonography and radiography in detection of thoracic bone fractures; a systematic review and meta-analysis. *Emerg (Tehran).* 2016;4:55-64.
24. Filler G, Guerrero-Kanan R, Alvarez-Elías AC. Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(2):173-179. doi: 10.1097/MOP.0000000000000318.

25. Abdelaal NA, Shalaby SA, Khashana AK, Abdelwahab AM. Serum cystatin C as an earlier predictor of acute kidney injury than serum creatinine in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(5):1003-1014. doi: 10.4103/1319-2442.215148.
26. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R. The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(4):419-423. doi: 10.3233/NPM-171719.
27. Garg P, Hidalgo G. Glomerular Filtration Rate Estimation by Serum Creatinine or Serum Cystatin C in Preterm (<31 Weeks) Neonates. *Indian Pediatr.* 2017;54(6):508-509.
28. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, Matsumoto N. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(6):983-989. doi: 10.1007/s00467-015-3309-x.
29. Hahn WH, Bae CW. Reference intervals of serum cystatin C/creatinine ratio of 30 postnatal days in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(2):311-314. doi: 10.1007/s00467-013-2632-3.
30. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, Edwards-Richards A, Master Sankar Raj V, Chandar J, Duara S, Yasin S, Zilleruelo G. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* 2014;164(5):1026-1031. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.044.
31. Cruzado LB, González EP, Martos ZM, Guitarted BG, Asencio MG, Lagaresa SL, Patón MM, Padilla JP. Serum cystatin C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies. *Nefrologia.* 2015;35(3):296-303. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.004.
32. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S, Vanpée M. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(10):1765-1776. doi: 10.1007/s00467-019-04293-9.
33. Elmas AT, Karadag A, Tabel Y, Ozdemir R, Otlu G. Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(3):302-308. doi: 10.3109/14767058.2016.1171311.
34. Song Y, Sun S, Yu Y, Li G, Song J, Zhang H, Yan C. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm infants. *Exp Ther Med.* 2017;13(4):1245-1248. doi: 10.3892/etm.2017.4107.
35. DeFreitas MJ, Seeherunvong W, Katsoufis CP, RamachandraRao S, Duara S, Yasin S, Zilleruelo G, Rodriguez MM, Abitbol CL. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(7):1179-1188. doi: 10.1007/s00467-016-3327-3.
36. Correa LP, Marzano ACS, Silva Filha R, Magalhães RC, Simoes-E-Silva AC. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3weeks of life. *J Pediatr.* 2020;24(20):30253-30259. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.006.
37. Barbati A, Aisa MC, Cappuccini B, Zamarrá M, Gerli S, Di Renzo GC. Urinary Cystatin-C, a marker to assess and monitor neonatal kidney maturation and function: validation in twins. *Pediatr Res.* 2020;18. doi: 10.1038/s41390-020-0965-8.
38. El-Gammacy TM, Shinkar DM, Mohamed NR, Al-Halag AR. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(5):352-357. doi: 10.1080/00365513.2018.1472803.
39. Yang Y, Wu Y, Pan JJ, Cheng R. Change of cystatin C values in preterm infants with asphyxia-From two centers of China. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(5). doi: 10.1002/jcla.22070.
40. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1833-1838. doi: 10.3109/14767058.2014.969236.
41. Renganathan A, Warner BB, Tarr PI, Dharmidharka VR. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth-a worldwide systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2020;5. doi: 10.1007/s00467-020-04543-1.
42. Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):83-89. doi: 10.1016/j.siny.2016.12.002.

43. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38:1933-1953.
44. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*. 2009;24:265-274. doi: 10.1007/s00467-008-1060-2.
45. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):33-37. doi: 10.1007/s00134-003-2078-3.
46. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):119-124. doi: 10.1007/s004670000356.
47. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(6):501-505. doi: 10.1007/s004670050646.
48. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics*. 1998;101:875-881. doi: 10.1542/peds.101.5.875.
49. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*. 1992;38.
50. Yata N, Uemura O, Honda M, et al. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(6):872-876. doi: 10.1007/s10157-013-0784-x.
51. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):477-484. doi.org/10.1007/s00467-012-2331-5.
52. Hossain MA, Emara M, El Moselhi H, Shoker A. Comparing measures of cystatin C in human sera by three methods. *Am J Nephrol*. 2009;29(5):381-391. doi: 10.1159/000168486.
53. Li J, Dunn W, Breaud A, Elliott D, Sokoll LJ, Clarke W. Analytical performance of 4 automated assays for measurement of cystatin C. *Clin Chem*. 2010;56(8):1336-1339. doi: 10.1373/clinchem.2009.141531.
54. Suchojad A, Tarko A, Smertka M, Majcherczyk M, Brzozowska A, Wroblewska J, Maruniak-Chudek I. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns. *Ren Fail*. 2015;37(3):439-445. doi: 10.3109/0886022X.2014.996109.

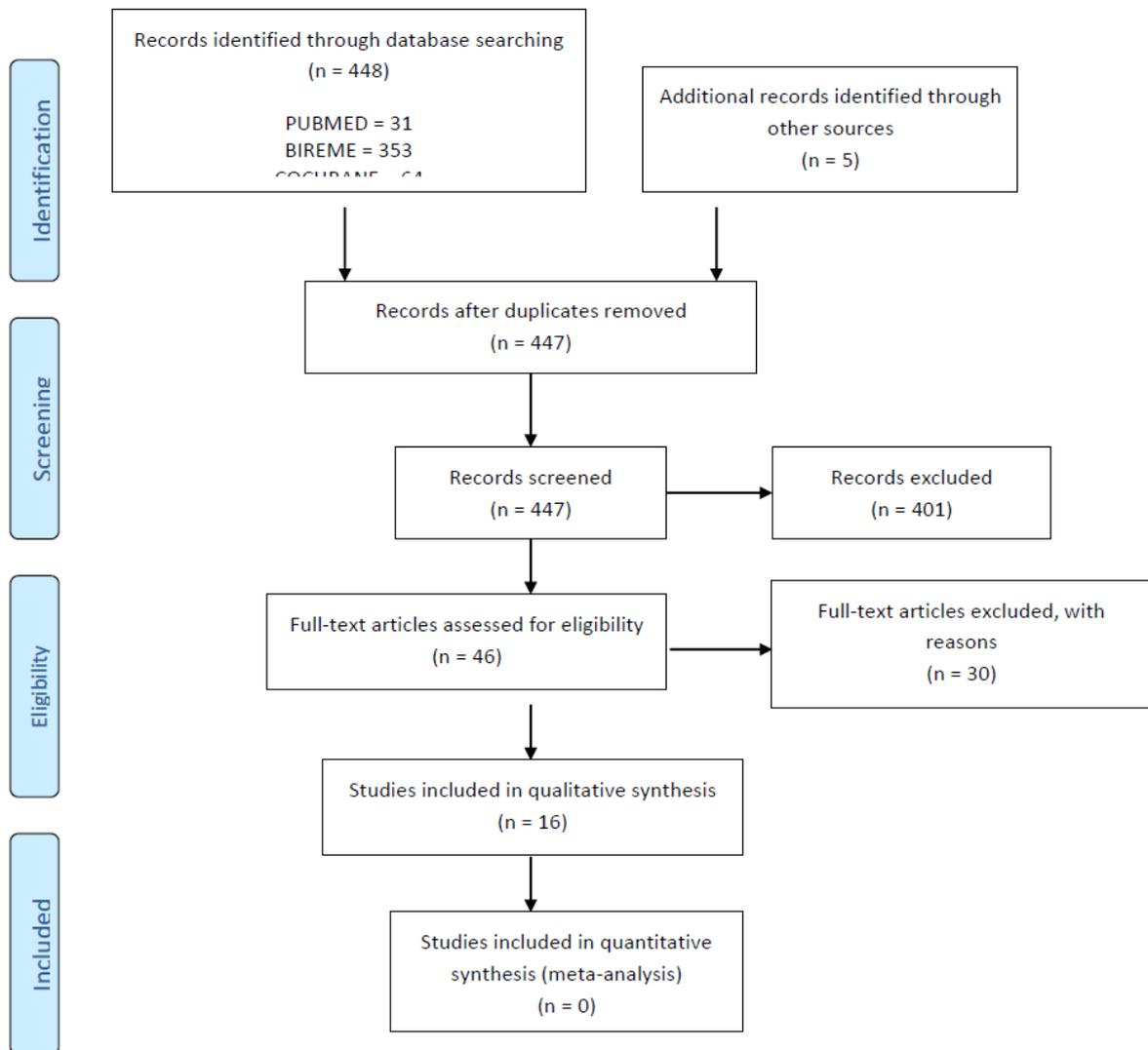


Figure No. 1: Detail of the selection process of publications between 2014 and 2020 on the prognostic value of Cystatin C for detection of acute kidney injury in preterm newborns.

Table No. 1: Publications on the prognostic value of Cystatin C for detection of acute kidney injury in preterm newborns, 2014 to 2020.

Authors / Year/ Title	Country	Type of study	Sample	Biomarkers	Prognostic value of Cystatin C
El-Gammacy et al., 2018(1). Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome	Egypt	Control case	75 preterm RN (< 34 weeks) with SDR	cystatin, creatinine and nitrogen urea	Thirteen (26%) neonates with RDS developed AKI. There was no significant difference between RDS and control groups in relation to Cystatin C. RDS neonates with AKI developed Cystatin C significantly higher than those without AKI. Thus, neonates with RDS present an increased risk of AKI. Serum Cystatin C on the third day of life may predict AKI earlier than Cr and GFR.

<p>Abdelaal et al., 2017 (2). Serum cystatin C as an earlier predictor of acute kidney injury than serum creatinine in preterm neonates with respiratory distress syndrome</p>	<p>Egypt</p>	<p>Control case</p>	<p>60 preterm neonates with AKI and respiratory distress syndrome</p>	<p>cystatin and creatinine</p>	<p>Of the 60 neonates with RDS, 40% developed AKI. The values of Serum Cr showed no significant difference between those with ARDS with and without RDS or control groups on days 1 and 3. With the best cutoff value of ≥ 1.28 mg/L, the sensitivity and specificity of serum Cystatin C for AKI detection in 72 hours were 100 and 83.3%, respectively. Thus, serum Cystatin C is an early marker of AKI in neonates with ARDS.</p>
<p>Yang et al., 2017 (4). Change of cystatin C values in preterm infants with asphyxia-From two centers of China</p>	<p>China</p>	<p>Control case</p>	<p>276 RN preterm, being 78 in the group with asphyxia (Apgar score < 8 at the 5th</p>	<p>cystatin, creatinine and nitrogen urea</p>	<p>Serum Cystatin C presents good differentiation capacity in asphyxiated neonates, despite the GA or birth weight in the Chinese population.</p>

			minute of life) and 198 in the control group		Additional studies with a large number of cases are needed to assess whether serum Cystatin C could replace Cr and nitrogenous urea in the blood as an endogenous marker of renal function.
Elmas et al., 2016 (5). Analysis of urine biomarkers for early determination of acute kidney injury in non-septic and non-asphyxiated critically ill preterm neonates	Turkey	Control case	13 pretermes with LRA (LRA Group) and 51 healthy preemies without control group IRA (non-LRA group)	cystatin, ngal and kim-1 in urine	Urinary NGAL is a sensitive, early, non-invasive AKI biomarker, increasing significantly in pre-term neural NB. Urinary biomarkers were compared in non-septic, pre-term critical neonates with and without IRA - controls. Results pointed out: severely ill, non-septic and non as phyxiated premature newborns had increased levels of uNGAL on days 1, 3 and 7 of the PN, suggesting

					glomerular dysfunction. On the other hand, uCyc and uKIM-1 did not show significant difference in critical premature newborns with and without AKI on days 1, 3 and 7. The results showed that AKI is characterized by high levels of uGAL. Therefore, uNGAL levels may be useful to predict subsequent AKI development in critical premature neonates.
Song et al., 2017 (8). Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm infants	China	Control case	48 cases of prematurely asphyxiated, 45 cases of prematurely and 45 cases of normal newborns	cystatin, creatinine, NGAL and kim-1	The level of serum in the renal injury group within 48 hours was markedly elevated, while the level of GFR _e was visibly reduced. The area under curve for NGAL in the group of asphyxiating kidney injury within 24 and 48 hours was

					significantly higher than KIM-1 and Cystatin C. In conclusion, the diagnosis of kidney injury in neonates with asphyxiation using NGAL was more efficient compared to other methods.
Rakow et al., 2019 (17). Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis	Sweden	Control case	60 children with an average age of 7.7 years (20 extremely premature with NC, 20 pre-term without NC and 19 term (control))	cystatin and creatinine	Children born with extremely low weight had a lower but normal Cystatin C-based GFR compared to the control. All groups had normal estimated glomerular filtration rate (GFR _e) calculated by the formula CAPA based on cystatin C, but showed lower values for the group without NC compared to the controls, as well as for both preterm groups together (NC + 120, NC- 113,

					control 126.3 ml/min / 1.73m ² , p = 0.012, 0.035 respectively). The difference between NC+ and NC- groups was not significant (p = 0.11). There was also no difference between the groups when using the simplified Schwartz formula (GFR _{creatinine} with k = 36) (NC + 114.4, NC-112.5, control 104.6 ml / min / 1.73m ² , p = 0.3)
Kandasamy et al., 2017 (6). The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates	Australia	Cohort	80 babies, being 31 terms and 49 pre-term	cystatin and creatinine	Serum Cystatin showed significant correlation with weight, while Serum Cystatin showed no correlation with baby weight. There was no statistically significant difference in serum Cystatin C and serum Cystatin C between male and female children.

					Therefore, unlike serum Cystatin C, serum Cystatin C showed a significant correlation with birth weight. Thus, serum-CGFR measurement may cause a delay in the diagnosis of AKI in lower NB.
Garg et al., 2017 (7). Glomerular Filtration Rate Estimation by Serum Creatinine or Serum Cystatin C in Preterm (<31 Weeks) Neonates	USA/India	Prospective cohort	Pre-term newborn (24 to 31 without pregnancy)	cystatin and creatinine	In conclusion, this study shows that Cystatin C and a Cr serum estimates the GFR differently in premature infants with less than 31 weeks. The GFR was more stable in the evaluation by Cystatin C.
De Freitas et al., 2016. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages	USA	Cohort	52 children with GI from 24 to 41 without	cystatin, albumin, beta-2-microglobulin (b2M), EGF, NGAL, OPN and UMOD -	Of the seven urinary biomarkers, EGF and UMOD increased while others decreased with the advancement of IG. At 3 months of age, EGF and UMOD increased in

				naurine	<p>premature infants to levels similar to those of term neonates. UMOD/ml and EGF/ml appeared to be predominantly developmental biomarkers, distinguishing the GFR with a characteristic area of the recipient operator under the curve (ROC-AUC) of 0.82. When factored by Cr in urine, Cystatin C / Cr + ALB / Cr were the most significant functional markers with AUC = 0.79; sensitivity 96%; specificity 58%. Thus, among healthy NBs, urinary biomarkers vary with GA. These data support the use of urinary biomarkers in the evaluation of normal renal</p>
--	--	--	--	---------	--

					development in the absence of injury.
Nakashima et al., 2016. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants	Japan	Prospective Cohort	261 premature infants with uncomplicated clinical condition during the first year of life. The babies were divided in three groups according to the gestational age at birth: 27-30 weeks, 31-33 weeks and 34-36 weeks	cystatin and creatinine	The mean serum levels of Cystatin C were 1.776, 1.248, 1.037 and 0.960 mg/L at the first, second, third and fourth measurement moments, respectively, with the value decreasing significantly with age from 12 to 14 months. Cystatin C levels were independent of GI and sex. Unlike Cystatin C, serum Cr values decreased rapidly up to 3 to 5 months, then remained constant for 12 to 14 months. Using the Cystatin C-based equation, the GFR _e increased significantly with age up to approximately 1 year after birth;

					however, this trend was not observed using the estimated Cystatin C + Cr-based equation. It was then found that the reference ranges for Cystatin C in premature infants gradually decreased over the first year after birth. Cystatin C appears to be a more reliable marker than Cr for estimating the GFR in preterm NB.
Korkut et al., 2018. A Study of the Relationship Between Cystatin C and Metabolic Bone Disease in Preterm Infants	Turkey	Cohort	50 pretermes (≤ 32 without gestation) with osteopenia of prematurity	cystatin	The levels of serum Cystatin C in preterm NB were not correlated with the speed of sound values, Z scores, serum levels of Ca, P or ALP. Serum Cystatin C levels were not significantly different among infants with and without osteopenia of prematurity. The

					presence of osteopenia of prematurity does not affect the safety of serum Cystatin C as a marker of renal failure in premature infants.
Cruzado et al., 2015. Serum cystatin C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies Serum cystatin C levels in preterm newborns in our environment: correlation with serum creatinine and premature pathologies	Spain	Cohort	109 Pre-term RN grouped according to IG - Group A (24 to 27 wks), Group B (28 to 33 wks), Group C (34 to 36 wks)	cystatin and creatinine	Serum Cystatin C values were lower in hypotensive patients and in those with respiratory disease and no changes associated with other diseases were observed. There were no differences in Cr levels associated with any disease. Cr levels were higher in patients $\leq 1.500g$. Serum Cystatin C decreased within 48 to 72 hours of life and this decline was significant. Levels increased after 7 days in all three GI groups, and there was no

					<p>difference in serum Cystatin C levels between groups. Serum Cystatin C is a better GFR marker at $\leq 1.500g$ preterm NB. Further studies in preterm neonates with hypotension and respiratory diseases are needed.</p>
<p>Barbati et al., 2020. Urinary Cystatin-C, a marker to assess and monitor neonatal kidney maturation and function: validation in twins</p>	<p>Perugia, Italy</p>	<p>Cohort</p>	<p>A total of 74 twins (all heterozygous : 30 men, 44 women) born between 32 and 39 weeks of gestation were included in the study at 30-40 days of postnatal corrected age, being 58 AIG ≥ 36 sem; 19 AIG</p>	<p>Urinary cystatin</p>	<p>Urinary Cystatin C, evaluated when intrauterine/extrauterine nephrogenesis can be considered complete, concomitantly with the evaluation of renal volume, may improve the identification of NB with initial renal failure. Its potential could be considered of value as a useful marker in monitoring physiological/physiological kidney conditions, especially</p>

			<p>32 ≤ sem<36; 16 RCIU ≥ 36 sem; 5 32 ≤ without<36</p>		<p>in neonates with high risk of developing renal diseases in the long term. There was an increase or unchanged values of urinary Cystatin C levels in ICU twins compared to reduced levels of urinary Cystatin C preterm and/or term SGA. These variations suggest that urinary Cystatin C may be valuable as a marker to verify postnatal renal adaptation and to monitor newborns of ICUR with potential renal impairment. Additional evaluations on the follow-up of these neonates are in progress to evaluate their renal conditions in the near future and to verify the</p>
--	--	--	---	--	---

					predictability of urinary Cystatin C for long-term renal disease.
Hahn et al., 2014 (14). Reference intervals of serum cystatin C/creatinine ratio of 30 postnatal days in neonates	Republic of Korea	Transversal	A total of 883 blood samples were collected from 246 neonates during the first 30 days for the simultaneous measurement of serum CysC and Cr levels	cystatin and creatinine	The Cystatin C / Cr ratio level has increased according to the PCA, except in the first three postnatal days. The Cystatin C / Cr relationship in serum correlated positively with GA at birth, weight at birth, postnatal age and PCA, and negatively with Cystatin C and Cr serum. It was found that the reference levels of Cystatin C / Cr serum ratio were determined according to postnatal age and PCA. As the Cystatin C / Cr ratio in serum depends on several clinical parameters, these should be considered when

					evaluating the Cystatin C / Cr ratio in serum of NB.
Abitbol et al., 2014 (15). Neonatal Kidney Size and Function in Preterm Infants: What Is a True Estimate of Glomerular Filtration Rate?	USA	Transversal	Sixty premature infants (<37 weeks GA) and 40 term infants were enrolled at birth. Serum Cr and CysC levels were assessed during the first week of life	cystatin and creatinine	The estimation equations for Cr-based GFR, serum Cystatin C, and serum Cystatin C + Cr combined showed that the Cr-based equations consistently underestimated the GFR, while the combined equations and serum Cystatin C were more consistent with the inulin deperation studies referenced. Thermo babies demonstrated GFR significantly better than premature babies. TKV, GA and MBP correlated positively with GFRe, although only MBP and GA remained significant when adjusted for other covariables. It is

					concluded that the primary determinants of the GFR in premature infants are GA and MBP. The level of serum Cystatin C is a biomarker superior to serum Cystatin C in the assessment of preterm NB.
Correa et al., 2020. Biomarkers of renal function in preterm neonates at 72h and 3 weeks of life	Brazil	Cohort	Forty preterm NBs with gestational age of 28-34 incomplete and healthy weeks evaluated at 72 hours and 3 weeks of life to measure new biomarkers of glomerular and tubular function	cystatin, KIM-1 and NGAL	Molecules related to glomerular function showed a significant increase in concentrations obtained at 3 weeks of life compared to 72 hours of life among premature neonates. Markers related to tubular injury (KIM-1 and NGAL) also showed an increase. On the other hand, cystatin C has not changed. The elevation of molecules related to glomerular function

					indicates an increase in the glomerular filtration rate from 72 h to 3 weeks of life, which was not clearly detected with cystatin C dosage.
--	--	--	--	--	--

NB - Newborns. AKI - Acute Kidney Injury. Weeks. RDS - Respiratory Discomfort Syndrome. GFR_e - Estimated Glomerular Filtration Rate. Cr - creatinine. Kim - Kidney Injury molecule. NGAL - Lipocalin Associated with Gelatinase and Neutrophils. NC - Nephrocalcinose. GFR - Glomerular Filtration Rate. EGFR - Epidermal Growth Factor Receiver. UMOD - Uromodulin. GA - Gestational Age. ALB - Albumin. Ca - Calcium. P - Potassium. ALP - Alkaline Phosphatase. IGR - Intrauterine Growth Restriction. SGA - Suitable for Gestational Age. PCA - post-conceptual age. TKV - Total kidney volume. GA - gestational age. MBP - mean blood pressure.

4.2 **Artigo 2 - Evolution of creatinine and serum cystatin c among children born at or below 34 weeks gestational age: a cohort study (Artigo submetido)**

1 **EVOLUTION OF CREATININE AND SERUM CYSTATIN C AMONG CHILDREN**
 2 **BORN AT OR BELOW 34 WEEKS GESTATIONAL AGE: A COHORT STUDY**

3 **Short title:** Biomarkers of renal function in preterm neonates

4 **Patrícia Franco Marques^a; Marynéa Silva do Vale^a; Milady Cutrim Vieira**
 5 **Cavalcante^a; Alcione Miranda dos Santos^b; Natalino Salgado Filho^b; José**
 6 **Luiz Muniz Bandeira Duarte^c.**

7
 8 ^aUniversity Hospital of the Federal University of Maranhao, Maranhao, Brazil.

9 ^bFederal University of Maranhao, Maranhao, Brazil.

10 ^cState University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

11

12 **Autor correspondente*:** Patrícia Franco Marques. Hospital Universitário da
 13 Universidade Federal do Maranhão – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Rua
 14 Silva Jardim, 215, Centro, CEP:65020-070, São Luís, Maranhao. E-mail:
 15 patricia_marquesf@hotmail.com

16

17 **Abstract**

18 **Objective:** To evaluate the evolution of creatinine and serum cystatin C among

19 children born with gestational age ≤ 34 weeks. **Study Design:** Cohort study with

20 assessment of renal function at birth and follow-up: ≤ 3 , 4-6 7-24, 25-36 months.

21 Clinical and anthropometric characteristics were considered. Estimates of
 22 glomerular filtration rate (GFR) were obtained using equations. **Results:** Of the

23 105 children evaluated at birth, 54.3% were boys, with mean creatinine values of

24 0.71 ± 0.32 and cystatin values of 1.52 ± 0.32 . Regardless of the period of renal

25 function evaluation, the children had elevated serum cystatin C and reduced GFR.

26 Serum creatinine and respective GFR were normal. When comparing the GFR at

27 birth with those at follow-up, a significant difference was found in that estimated by

28 cystatin in children aged 7-24 months. **Conclusion:** Cystatin C may be more

29 reliable than serum creatinine for detection of altered renal function in preterm

30 infants.

31 **Keywords:** Preterm. Creatinine. Cystatin C. Glomerular filtration rate. Renal
32 function.

33 **Introduction**

34 Alterations in renal function among preterm neonates have been
35 increasingly reported [1,2,3,4]. Evidence suggests that renal dysfunction in this
36 population can be identified early in childhood [5,6,7]. However, the diagnosis of
37 kidney disease among neonates remains challenging [8].

38 Globally 10% to 11% of all births are preterm [9,10] and Brazil is the 9th
39 country in the world in number of preterm live births [11]. Estimates of kidney
40 disease in this population are isolated and range from 12% to 60% [7,12,13].

41 Preterm neonates have a higher risk of nephron deficit, as most nephrons
42 form between 20 and 34-36 weeks of gestation [14]. Some nephrogenesis
43 continues for up to 4-6 weeks after preterm birth, however it is reduced and the
44 resulting glomeruli are not normal [15]. Because of the adverse effect of this
45 process, preterm birth is a potential risk condition for kidney disease and,
46 associated with other factors increase the chance of developing it in adulthood
47 [16,17].

48 Thus, early assessment and detection of kidney dysfunction in this
49 vulnerable population is of paramount importance to enable monitoring and
50 development of preventive actions aimed at preserving kidney function throughout
51 life [16], as well as interventions that delay progression to chronic kidney disease
52 [18].

53 Among the biomarkers of renal function, creatinine is the most widely used
54 [19,20,21] however, it may not be the most suitable for neonates [20,22] because it
55 has important limitations [23,24]. Despite being considered the gold standard, the
56 use of inulin has been restricted to scientific research given the complexity of its
57 management, especially among children [8]. Serum beta-trace protein has also
58 been touted as reliable for detecting renal function among neonates, but more
59 studies are still needed [25].

60 Cystatin C, in turn, is seen as a promising and possibly, the most suitable
61 biomarker for assessment of neonatal renal function [20,23,26,27,28]. However,
62 there is discussion about its prognostic value [24,29] and its availability is more
63 costly and limited [23,30].

64 Although many studies assess renal function among preterm neonates,
65 there is a wide variety of biomarkers used [2,8,22,25,29,31]. Furthermore, few
66 focus on comparing those considered most clinically useful for clinical practice
67 [19,32] and present divergent results.

68 Thus, the objective of this study was to evaluate the evolution of serum
69 creatinine and cystatin C among children born with gestational age less than or
70 equal to 34 weeks, in order to contribute to the early diagnosis of kidney disease in
71 this population at risk, enabling timely interventions and better outcomes.

72

73 **Materials and Methods**

74 Prospective cohort study conducted with children born prematurely admitted
75 to the Neonatal Unit of a University Hospital in Northeastern Brazil, from June 1st
76 2017, to May 31st, 2018.

77 Considering the size of the study population (152 eligible preterm neonates),
78 the sample size calculation was obtained adopting prevalence of renal function
79 alteration of 12% (Nagaraj et al., 2016), sampling error of 4% and confidence level
80 of 95%. Thus, the minimum sample size was 94. Providing for possible losses
81 (10%), the final required sample size was 104 preterm neonates.

82 In the study, neonates with gestational age less than or equal to 34 weeks,
83 admitted to the Neonatal Unit of the University Hospital in question, during the
84 period of interest for this study, were included. Neonates with complex congenital
85 malformations and/or with congenital anomalies of the kidney or urinary tract were
86 not included.

87 Gestational age was obtained by the records in the pregnant woman's card
88 considering primarily the first trimester ultrasound. When not available, the date of
89 the last menstrual period was used and, when absent, estimates were calculated
90 by the New Ballard Method [33].

91 In the initial survey, 152 eligible preterm neonates were identified and
92 evaluated in the first stage. Before discharge, 18 died and 29 did not return for
93 evaluation or were not located, leaving a total of 105 preterm neonates in this
94 study.

95 Data collection occurred at two distinct moments, at birth and at follow-up,
96 when children returned for routine consultations. In the first stage, 3 days after
97 birth, were evaluated the clinical and laboratory conditions related to preterm
98 neonates. Data were obtained through electronic medical records and pediatric
99 consultation, and the following variables of the newborn were considered: sex;
100 gestational age, in weeks; birth weight, in grams, measured by two people using

101 Filizola® electronic scales; length at birth, performed by two people using an
102 acrylic Sanny® stadiometer, graduated in tenths of centimeters, with the child in
103 the supine position and lower limbs extended, with the head positioned on the
104 fixed portion of the stadiometer and the feet on the movable portion; Apgar score
105 on the fifth minute (ranging from 0 to 10 where values below 7 may reflect perinatal
106 asphyxia); type of delivery (normal or cesarean), need for resuscitation,
107 weight/gestational age adequacy [34] and serum creatinine and cystatin dosages.

108 After discharge, at follow-up, the preterm neonates returned to the hospital
109 outpatient clinic for routine assessments, when anthropometric and laboratory
110 evaluations were also performed. The variables of interest were height (cm) and
111 serum creatinine (mg/dL) and cystatin C (mg/L) levels. Considering that the
112 children in the study had different ages at follow-up, the sample was divided into
113 four groups for evaluation of renal function: Group 1 - return at 3 months of age;
114 Group 2 - return between 4 and 6 months of age; Group 3 - return between 7 and
115 24 months of age; and Group 4 - return between 25 and 36 months of age.

116 The height obtained in this stage was measured in centimeters using a
117 Sanny® acrylic stadiometer, graduated in tenths of centimeters, with the child in
118 the supine position and lower limbs extended, with the head positioned on the fixed
119 portion of the stadiometer and the feet on the movable portion.

120 For the evaluation of serum creatinine and cystatin dosages, venous or
121 arterial blood samples were collected, using 1 ml of serum, along with the routine
122 collections performed by professionals from the Neonatal Unit in the first stage and
123 by technicians from the clinical analysis laboratory in the follow-up. They were then
124 sent for processing in the Clinical Analysis Laboratory.

125 The dosage of plasma creatinine was determined by the modified Jaffé
126 colorimetric method, which has as its principle the reaction, in alkaline solution, of
127 creatinine with picric acid. The spectrophotometric reading was measured at a
128 wavelength of 512 nm. Serum cystatin C dosage was obtained from the
129 Nephelometry technique, using immunoturbidimetric assay with reaction
130 intensification by latex particles, internationally standardized [35]. Aggregate is
131 determined turbidimetrically at 700/546 nm. Cystatin C was measured using the
132 Roche/Hitachi cobas c systems, with cobas c 311/501 automated analyzers
133 (PENIA) using the Roche/Hitachi CYSC2 reagent. The frequency of calibrations
134 occurred after reagent lot changes or every 90 days.

135 The trials were internationally standardized, enabling IDMS (isotope dilution
136 mass spectrometry) screening, as proposed by Anders Grubb and used by most
137 commercial suppliers of cystatin C [36]. For collection and preparation of blood
138 samples, tubes with serum separation gel were used, centrifuged and stored at -
139 10°C, and the assay was performed according to the manufacturer's protocol.

140 The reference values used for serum creatinine and cystatin C followed the
141 definitions of Mazzachi et al. [37] and Erlandsen et al. [38], respectively.

142 Statistical analyses were performed using the Stata software, version 14.0.
143 Categorical variables were presented as medians, minimum values, maximum
144 values, interquartile range, frequencies and percentages and numerical variables
145 as median, mean and standard deviation (mean \pm SD). The normality of the
146 variables was assessed by the Shapiro-Wilk test.

147 To evaluate renal function, serum creatinine and cystatin C levels were used
148 in addition to the respective GFR estimates. The Wilcoxon nonparametric test was

149 used to compare the means of the clinical variables at the different times, with a
150 significance level of 5%.

151 Creatinine-based GFR (mL/min/1.73m²) was calculated using the Schwartz
152 formula: constant value multiplied by the height in centimeters divided by the
153 serum creatinine value, with 0.33 as the constant value, indicated for preterm
154 infants [39]. For estimation of GFR based on cystatin C (mL/min/1.73m²) the
155 formula was used: $\log(\text{GFR}) = 1.962 - 1.123 \log(1/\text{cystatin C})$ [40].

156 This study obtained approval from the Research Ethics Committee (CAAE
157 68451117.0.0000.5086).

158

159 **Results**

160 A total of 105 preterm neonates were evaluated, most of them male
161 (54.3%), born by cesarean section (58.1%) and who did not need to undergo
162 resuscitation procedure (53.3%). The mean birth weight of the study population
163 was 1,414±352 grams and the mean birth length was 38.7±3.28 cm. The other
164 clinical characteristics of these children are shown in Table 1.

165 Table 2 presents data on renal function according to age at return of the
166 children. Mean serum creatinine values were within the normal range and
167 decreased when evaluated at birth and at the different return ages: at 3 months
168 (0.68±0.15 versus 0.40±0.15; p-value=0.0117), between 4 and 6 months
169 (0.62±0.22 versus 0.30±0.97; p-value=0.0180), between 7 and 24 months of age
170 (0.61±0.21 versus 0.37±0.33; p-value<0.001) and between 25 and 36 months of
171 age (0.68±0.55 versus 0.46±0.39; p-value=0.0303).

172 When the rates of serum cystatin C were evaluated, it was found that

173 children aged between 7 and 24 months showed mean values higher than those
174 considered normal and an increase from the first to the second moment (1.50 ± 0.34
175 versus 1.71 ± 0.37 ; p -value=0.0012). Similar behavior was observed in group 4, but
176 without statistical significance (Table 2).

177 At birth, the estimated creatinine-based GFR was below the cut-off point
178 considered normal and increased at the second time point of assessment,
179 remaining within normal ranges, while the cystatin C-based GFR was shown to be
180 above the reference value among all groups at the first time point of assessment
181 with a reduction in the different return ranges, being significant among children
182 returning between 7 and 24 months of age ($62.09\pm 17.81/53.67\pm 16.83$; p -
183 value=0.0033) (Table 2).

184

185 **Discussion**

186 In this study, children with gestational age less than or equal to 34 weeks
187 had elevated cystatin levels at birth and follow-up, when observed the reference
188 values used [37,38]. Mean serum creatinine values were also higher at birth
189 compared to the different return ages, but within the ranges considered normal.
190 When comparing the GFR at birth and follow-up, a significant difference was found
191 in cystatin estimation at the age range of 7 to 24 months of age.

192 Kandasamy et al. [26] conducted a cohort of 45 neonates under 28 weeks
193 gestational age and followed up to 24 months of life, assessing creatinine and
194 cystatin C levels at three time points (6, 12, and 24 months). In that study, serum
195 creatinine levels showed a negative correlation with gestational age and the mean
196 cystatin C level was highest in the neonatal period, showing decline, followed by

197 stabilization at 24 months. Another longitudinal study developed by Nakashima et
198 al. [20] with 261 preterm neonates during the first year of life assessed serum
199 creatinine and cystatin C levels in addition to their respective GFR at 4 different
200 times: 6-30 days, 3-5 months, 7-9 months, and 12-14 months after birth. Their
201 results showed a decrease in cystatin C levels throughout the first year of life, while
202 serum creatinine levels decreased rapidly by 3-5 months and their GFR rate
203 increased significantly with increasing age until approximately 1 year after birth.

204 In both studies, the behavior of serum creatinine was similar to that
205 demonstrated in this research. The levels of cystatin C, however, were divergent,
206 as they remained elevated in both moments evaluated in this study, pointing to
207 changes in renal function and reinforcing the idea that it may be the most
208 appropriate biomarker for evaluation of neonatal renal function.

209 Higher serum creatinine values at birth are commonly portrayed in neonates
210 [20,21,26,41], due to the influence of maternal levels, regardless of gestational age
211 [8,42,43], which gradually returns to normal values, as per the results found in this
212 study. The initial increase is considered secondary to its tubular reabsorption by
213 the immature kidney so that, even among relatively healthy preterm, stabilization of
214 creatinine levels can take 3 to 8 weeks [1].

215 In addition, creatinine is a metabolic product of muscle tissue, and its rate of
216 production can change depending on muscle mass [44,45]. Thus, although it is
217 widely used to determine GFR [19,46] and detect changes in renal function, it is
218 possible for creatinine levels to be overestimated [1,47] and cause delay in the
219 diagnosis of renal change [22,48].

220 Compared to serum creatinine, cystatin C does not cross the placental

221 barrier, and therefore there is no correlation between maternal and cord blood
222 cystatin C concentrations [49]. Furthermore, cystatin C has constant production, its
223 levels are not influenced by muscle mass or sex [50], and it can pass freely
224 through the glomerulus [51].

225 Different studies point to cystatin C as a more sensitive alternative than
226 creatinine for GFR assessment in preterm neonates [22,23,26,28,30,52,53,54,55]
227 however creatinine remains important for estimating GFR [19], congruent to the
228 findings of this study where serum cystatin C and its GFR were able to point to
229 impaired renal function in the 7-24 month age group while creatinine levels were
230 within ranges considered normal.

231 Through a prospective case-control study, when evaluating 53 preterm
232 neonates and 31 full-term neonates to determine the impact of prematurity on renal
233 development, Kandasamy et al. [5] identified that despite smaller renal volume and
234 evidence of glomerular injury in the early neonatal period, there were no major
235 differences between the GFRs of the two groups. However, these are studies with
236 weaknesses related to relatively small sample size [5,26], heterogeneity of the
237 population [5], and infeasibility of using serum creatinine [26].

238 The strengths of this study were that it was a cohort study that followed a
239 relevant number of preterm neonates and used cystatin C to estimate GFR, which
240 is indicated as a sensitive biomarker for such [26,53,56]. The gold standard for
241 determining GFR estimates was not used and may have been a limitation, however
242 its use is complex in this population [8].

243

244 **Conclusion**

245 In this study, the evolution of the biomarkers evaluated revealed that in
246 infants with premature birth, cystatin C may be superior to creatinine in that it
247 detected changes in renal function in preterm neonates and can be used from
248 birth.

249 These results shed light on the importance of early and long-term monitoring
250 of kidney function in this at-risk population.

251 Further studies should be conducted to continue the follow-up of this at-risk
252 population to assess the prevalence of renal failure at older ages.

253

254 **Conflict of interest**

255 The authors declare that there is no conflict of interest.

256

257 **Acknowledgments**

258 We thank the patients and their families for their willingness to participate in this
259 research with the goal of optimizing the care of children at risk of developing kidney
260 disease.

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275 **References**

- 276 1. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney
277 injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants:
278 a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(5): 991-997.
- 279 2. Song Y, Sun S, Yu Y, Li G, Song J, Zhang H et al. Diagnostic value of
280 neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm
281 infants. *Exp Ther Med* 2017; 13(4): 1245-1248.
- 282 3. Aly H, Ez El Din Z, Soliman RM, Bhattacharjee I, Abdellatif MAK, Kamel A et al.
283 Renal function in small for gestational age preterm infants. *J Perinatol* 2019;
284 39(9): 1263-1267.
- 285 4. Heo JS, Lee JM. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A
286 Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public*
287 *Health* 2021; 18(6): 1-17.
- 288 5. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R, Lumbers ER, Wright IM. Extra uterine
289 development of preterm kidneys. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(6):1007-1012.
- 290 6. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney
291 injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort
292 study. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 1067-1076.

- 293 7. Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, Berwal A. A study of acute kidney injury
294 in hospitalized preterm neonates in NICU. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9(4):
295 417-421.
- 296 8. Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr*
297 *Nephrol* 2014; 29(2): 183-192.
- 298 9. Lee AC, Blencowe H, Lawn JE. Small babies, big numbers: global estimates of
299 preterm birth. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1): 2-3.
- 300 10. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin*
301 *Perinatol* 2017; 41: 387-391.
- 302 11. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et
303 al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a
304 systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: 37-46.
- 305 12. Pulju M, Pruitt C, Reid-Adam J, Spear E, Stroustrup A, Green RS et al. Renal
306 insufficiency in children born preterm: examining the role of neonatal acute
307 kidney injury. *J Perinatol* 2021; 41(6): 1432-1440.
- 308 13. Chowdhary V, Vajpeyajula R, Jain M, Maqsood S, Raina R, Kumar D et al.
309 Comparison of different definitions of acute kidney injury in extremely low birth
310 weight infants. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(1): 117-125.
- 311 14. Moritz KM, Wintour EM, Black MJ, Bertram JF, Caruana G. Factors influencing
312 mammalian kidney development: implications for health in adult life. *Adv Anat*
313 *Embryol Cell Biol* 2008; 196: 1-78.
- 314 15. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When
315 birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology* 2013; 18(3): 180-182.

- 316 16. Crump C, Sundquist J, Winkleby M A, Sundquist K. Preterm birth and risk of
317 chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort
318 study. *BMJ* 2019; 365: 1346.
- 319 17. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M et al.
320 Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese
321 children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(4): 953-960.
- 322 18. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk
323 of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(2): 228-235.
- 324 19. Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma.
325 *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(2): 83-89.
- 326 20. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, Matsumoto N. Longitudinal analysis of
327 serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants.
328 *Pediatr Nephrol* 2016; 31(6): 983-989.
- 329 21. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM.
330 Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-
331 36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015; 77(5): 696-702.
- 332 22. Kandasamy Y, Rudd D, Smith R. The relationship between body weight,
333 cystatin C and serum creatinine in neonates. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;
334 10(4): 419-423.
- 335 23. Filler G, Guerrero-Kanan R, Alvarez-Elías AC. Assessment of glomerular
336 filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Curr Opin Pediatr* 2016;
337 28(2): 173-179.

- 338 24. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for
339 plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants,
340 neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82(1): 71-75.
- 341 25. Khosravi N, Asgari M, Khalessi N, Hoseini R, Khosravi N. Serum Beta-Trace
342 Protein for Assessment of Kidney Function in Neonates. *Iran J Kidney Dis*
343 2018; 12(1): 11-13.
- 344 26. Kandasamy Y, Rudd D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function
345 in young infants? A longitudinal cohort study. *Acta Paediatr* 2021; 110(4): 1341-
346 1345.
- 347 27. Monzani A, Crespi I, Genoni G, Edefonti A, Montini G, Bellomo G, Ferrero F,
348 Bellone S, Prodam F. Kidney-Detrimental Factors and Estimated Glomerular
349 Filtration Rate in Preterm Neonates: The Role of Nutrition. *Nutrients* 2020;
350 12(3): 651.
- 351 28. Cruzado LB, González EP, Martos ZM, Guitarted BG, Asencio MG, Lagaresa
352 SL et al. Serum cystatin C levels in preterm neonates in our setting: Correlation
353 with serum creatinine and preterm pathologies. *Nefrologia* 2015; 35(3): 296-
354 303.
- 355 29. Unal ET, Ozer EA, Kahramaner Z, Erdemir A, Cosar H, Sutcuoglu S. Value of
356 urinary kidney injury molecule-1 levels in predicting acute kidney injury in very
357 low birth weight preterm infants. *J Int Med Res* 2020; 48(12):
358 300060520977442.
- 359 30. Renganathan A, Warner BB, Tarr PI, Dharnidharka VR. The progression of
360 serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth-
361 a worldwide systematic review. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(7): 1709-1718.

- 362 31. El-Gammacy TM, Shinkar DM, Mohamed NR, Al-Halag AR. Serum cystatin C
363 as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory
364 distress syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78(5): 352-357.
- 365 32. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR.
366 *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017; 102(1): 37-43.
- 367 33. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New
368 Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*
369 1991; 119(3): 417-23.
- 370 34. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et
371 al. International standards for newborn weight, length, and head circumference
372 by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the
373 INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384(9946): 857-868.
- 374 35. Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Analytic and clinical validation
375 of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to
376 estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9): 1591-1596.
- 377 36. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I; IFCC
378 Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified
379 reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin*
380 *Chem Lab Med* 2010; 48(11): 1619-1621.
- 381 37. Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference Range and Method
382 Comparison Studies for Enzymatic and Jaffé Creatinina Assays in Plasma and
383 Serum and Early Morning Urine. *Clin. Lab* 2000; 46: 53-55.
- 384 38. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N
385 Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J*

- 386 Clin Lab Invest 1999; 59(1): 1-8.
- 387 39. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth
388 SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol
389 2009; 20(3): 629-637.
- 390 40. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be
391 replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18(10): 981-985.
- 392 41. Filler G. A step forward towards accurately assessing glomerular filtration rate
393 in neonates. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(8): 1209-1212.
- 394 42. Barciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler G. Preliminary
395 reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term
396 neonates. *Clin Biochem* 2011; 44(13): 1156-1159.
- 397 43. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma
398 creatinine? *Pediatrics* 1999; 103(4): 49.
- 399 44. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular filtration rate estimation formulas for
400 pediatric and neonatal use. *J Pediatr Pharmacol Therap* 2018; 23(6): 424-431.
- 401 45. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N, Hoseini S. Glomerular function in
402 neonates. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(3): 166-172.
- 403 46. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas
404 M et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true
405 estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr* 2014; 164(5): 1026-1031.
- 406 47. Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank JT, Newell SJ
407 et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm
408 infants. *Pediatrics* 1999; 104(6): 76.

- 409 48. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ et al.
410 Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015; 136(2): 463-473.
- 411 49. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in
412 preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;
413 28(3): 477-484.
- 414 50. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J.
415 Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of
416 age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-881.
- 417 51. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological
418 fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20-27.
- 419 52. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum
420 creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*
421 2002; 40(2): 221-226.
- 422 53. Filler, G, Bhayana, V, Schott, C, Díaz-González de Ferris, ME. How should we
423 assess renal function in neonates and infants? *Acta Paediatr* 2021; 110: 773-
424 780.
- 425 54. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in neonates: a promising
426 renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal*
427 *Neonatal Med* 2015; 28(15): 1833-1838.
- 428 55. Korkut S, Memur Ş, Halis H, Baştuğ O, Korkmaz L, Özdemir A et al. A study of
429 the relationship between cystatin c and metabolic bone disease in preterm
430 infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(2): 119-124.

- 431 56. Marques PF, Vale MS, Cavalcante MCV, Brito DJA, Lages JS, Salgado-Filho
432 N, et al. Kidney damage detection in preterm newborn by cystatin C: systematic
433 review. IJSRM 2021; 18(2): 58-87.

Table 1. Clinical characteristics of children born with gestational age ≤ 34 weeks. São Luis-MA, Brazil, 2017-2018.

Variables	n (%)	Md (Min-Max)	Mean \pm SD	IQR
Sex				
Female	48 (45.71)			
Male	57 (54.29)			
Type of delivery				
Vaginal	44 (41.90)			
Cesarean section	61 (58.10)			
Resuscitation				
Yes	49 (46.67)			
No	56 (53.33)			
Gestational Age		31.4 (24.3 - 34)	31.2 \pm 2,02	2.6
Birth Weight (grams)		1.400 (665 - 2240)	1.414 \pm 352	515
Gestational weight/age adequacy				
SGA	29 (27.62)			
AGA	74 (70.48)			
LGA	2 (1.90)			
Apgar 5th minute		8 (3 -10)	8.1 \pm 1,17	1
Length at birth (centimeters)		39.4 (30.5 - 48.5)	38.7 \pm 3,28	4.5
Return Length/Stature (centimeters)		78 (41 - 97)	76.8 \pm 12.30	12

Table 2. Renal function of children born with gestational age ≤ 34 weeks, according to age at return. São Luis-MA, Brazil, 2017-2018.

Groups	Birth			Follow-up			p-value
	Md (Min-Max)	Mean \pm SD	Reference value at birth	Md (Min-Max)	Mean \pm SD	Reference value by age of return	
Serum Creatinine (mg/dL)							
Group 1	0.69 (0.38-0.88)	0.68 \pm 0.15		0.40 (0.15-0.69)	0.40 \pm 0.15		0.0117
Group 2	0.59 (0.30-0.97)	0.62 \pm 0.22	0.4 -1.4	0.30 (0.20-0.44)	0.30 \pm 0.96	0.4 -1.4	0.0180
Group 3	0.59 (0.10-1.34)	0.61 \pm 0.21		0.30 (0.10-2.85)	0.37 \pm 0.33		<0.001
Group 4	0.55 (0.10-2.82)	0.68 \pm 0.55		0.33 (0.10-1.81)	0.46 \pm 0.39		0.0303
Serum cystatin (mg/L)							
Group 1	1.84 (1.52-1.97)	1.80 \pm 0.14		1.62 (0.96-2.20)	1.64 \pm 0.48		0.2076
Group 2	1.76 (1.08-2.01)	1.71 \pm 0.31	0.8	1.64 (1.12-2.44)	1.63 \pm 0.47	0.8	0.4990
Group 3	1.49 (0.76-2.75)	1.50 \pm 0.34		1.74 (0.85-2.53)	1.71 \pm 0.37		0.0012
Group 4	1.32 (0.80-2.75)	1.43 \pm 0.45		1.69 (0.97-2.35)	1.68 \pm 0.37		0.0620

GFR - Serum Creatinine (mL/min/1.73m ²)							
Group 1	23.32 (14.27-37.76)	23.90 ± 6.91		60.22 (29.78-118.08)	64.05 ± 27.43	60	0.0117
Group 2	27.85 (15.85-53.98)	29.20 ± 12.09	47	83.37 (52.18-127.10)	83.15 ± 25.44	80	0.0180
Group 3	28.11 (10.97-198.85)	30.70 ± 22.31		107.54 (12.56-377.20)	115.92 ± 60.95	100	<0.001
Group 4	28.28 (6.25-149.65)	33.93 ± 29.17		108.73 (14.29-352.60)	113.50 ± 70.78	120	0.0004
GFR - Serum Cystatin (mL/min/1.73m ²)							
Group 1	46.07 (42.79-57.25)	47.51 ± 4.66		55.26 (37.80-95.92)	57.99 ± 20.72	60	0.2076
Group 2	48.56 (41.83-84.03)	52.48 ± 14.47	47	52.57 (33.65-80.67)	57.31 ± 17.14	80	0.3105
Group 3	58.55 (29.42-124.70)	62.09 ± 17.81		49.20 (32.31-109.97)	53.67 ± 16.83	100	0.0033
Group 4	67.08 (29.42-117.71)	67.46 ± 22.17		50.88 (35.10-94.81)	54.70 ± 16.87	120	0.0793

Group 1- return at 3 months of age. Group 2- return between 4 and 6 months of age. Group 3 - return between 7 and 24 months of age. Group 4 - returns between 25 and 36 months of age. Moment 1 - data obtained at birth. Moment 2 - data obtained at the follow-up. Md - median. Min - minimum values. Max - maximum values. SD - standard deviation.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, as crianças com idade gestacional inferior ou igual a 34 semanas apresentaram níveis de cistatina elevados no nascimento e no seguimento, quando observados os valores de referência utilizados (ERLANDSEN et al., 1999).

Os valores médios de creatinina sérica também foram mais elevados no nascimento em relação às diferentes idades de retorno, porém dentro das faixas consideradas normais (ALLEGAERT et al., 2012; MAZZACHI et al., 2000).

Quando comparada as TFG do nascimento e seguimento, diferença significativa foi encontrada na estimativa pela cistatina na faixa etária de 7 a 24 meses de idade.

Kandasamy et al. (2021) conduziram uma coorte com 45 recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional e seguiram até 24 meses de vida, avaliando os níveis de creatinina e cistatina C em três momentos (6, 12 e 24 meses). Nesse estudo, os níveis de creatinina sérica apresentaram correlação negativa em relação à idade gestacional e o nível médio de cistatina C foi maior no período neonatal, apresentando declínio, seguido de estabilização aos 24 meses (KANDASAMY et al., 2021). Outro estudo longitudinal desenvolvido por Nakashima et al. (2016) com 261 RNPT, durante o primeiro ano de vida, avaliou os níveis séricos de creatinina e de cistatina C além, de suas respectivas TFG em 4 momentos diferentes: 6-30 dias, 3-5 meses, 7-9 meses e 12-14 meses após o nascimento. Seus resultados apontaram diminuição dos níveis de cistatina C ao longo do primeiro ano de vida, enquanto que os de creatinina sérica reduziram rapidamente até 3-5 meses e sua taxa TFG elevou-se significativamente com a progressão da idade até aproximadamente 1 ano após o nascimento.

Em ambos os estudos, o comportamento da creatinina sérica foi similar ao demonstrado nesta pesquisa. Os níveis da cistatina C, entretanto, foram divergentes, pois se mantiveram elevados nos dois momentos avaliados, neste estudo, apontando para alterações da função renal e reforçando a ideia de que pode ser o biomarcador mais adequado para avaliação da função renal neonatal.

Valores mais elevados de creatinina sérica no nascimento são comumente retratados em recém-nascidos, devido à influência dos níveis maternos, independentemente da idade gestacional (BARICIAK et al., 2011; FILLER et al., 2014; GUIGNARD et al., 1999) que, gradativamente, retornam aos valores normais, conforme os resultados encontrados neste

estudo. O aumento inicial é considerado secundário à sua reabsorção tubular pelo rim imaturo de modo que, mesmo entre pré-termo relativamente saudáveis, há declínio ao longo de 3 a 6 semanas (BATEMAN et al., 2015).

Além disso, a creatinina é produto metabólico do tecido muscular e sua taxa de produção pode sofrer alterações dependendo da massa muscular (HOSEINI et al., 2012; MUHARI-STARK et al., 2018). Desse modo, embora seja amplamente utilizada para determinar a TFG (ELMAS et al., 2013; KASTL, 2017) e detectar alterações da função renal, é possível que os níveis de creatinina superestimem a função renal com TFG mais baixas, devido à sua secreção tubular (FILLER et al., 2016; MIALL et al., 1999), causando atraso no diagnóstico de alteração renal (KANDASAMY et al., 2017).

Em comparação à creatinina sérica, a cistatina C não atravessa a barreira placentária, não havendo, portanto, correlação entre as concentrações da cistatina C do sangue materno e do cordão umbilical (KUPPENS et al., 2012). Além disso, a cistatina C tem produção constante, seus níveis não são influenciados pela massa muscular ou sexo (BOKENKAMP et al., 1998) e possui capacidade de passar livremente através do glomérulo (FILLER et al., 2005).

Diferentes estudos apontam a cistatina C como alternativa mais sensível do que a creatinina para avaliação da TFG em RNPT (ABITBOL et al., 2014; ALLEGAERT et al., 2015; CRUZADO et al., 2015; DHARNIDHARKA et al., 2002; FILLER et al., 2016, 2020; KANDASAMY et al., 2017, 2021; NAKASHIMA et al., 2016; RENGANATHAN et al., 2021), porém a creatinina continua sendo importante para estimar a TFG (KASTL et al., 2017), congruente aos achados deste estudo em que a cistatina C sérica e sua TFG foram capazes de apontar comprometimento da função renal na faixa etária de 7 a 24 meses enquanto que os níveis de creatinina estavam dentro das faixas consideradas normais.

Por meio de um estudo prospectivo caso-controle, ao avaliar 53 RNPT e 31 recém-nascidos a termo para determinar o impacto da prematuridade no desenvolvimento renal, Kandasamy et al. (2018) identificaram que apesar de menor volume renal e evidências de lesão glomerular no período neonatal precoce, não houve diferenças importantes entre as TFG dos dois grupos. Entretanto, tratam-se de estudos com fragilidades relacionadas ao tamanho amostral relativamente pequeno (KANDASAMY et al., 2018, 2021), heterogeneidade da população (KANDASAMY et al., 2018) e inviabilidade de utilização da creatinina sérica (KANDASAMY et al., 2021).

Constituíram pontos fortes desta pesquisa, o fato de ser um estudo de coorte que acompanhou relevante número de crianças nascidas prematuras e utilizou a cistatina C para

estimar a TFG que é indicada como um biomarcador sensível para tal (FILLER et al., 2020; KANDASAMY et al., 2021; MARQUES et al., 2021). Entretanto, não foi utilizado o padrão-ouro para determinação das estimativas de TFG, dada complexidade de uso nessa população (FILLER et al., 2014), podendo constituir uma limitação.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a evolução dos biomarcadores avaliados revelou que em crianças com nascimento prematuro, a cistatina C pode ser superior à creatinina, na medida em que detectou alterações da função renal em crianças nascidas prematuras, podendo ser utilizada desde o nascimento.

Esses resultados lançam luz sobre a importância do monitoramento precoce e em longo prazo da função renal nesta população de risco.

Importante a realização de outros estudos que dêem continuidade ao seguimento desta população de risco para avaliar prevalência de doença renal em idades mais avançadas.

REFERÊNCIAS

- ABITBOL, C. L.; DEFREITAS, M. J.; STRAUSS J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. **Pediatr Nephrol.**, v. 31, n. 12, p. 2213-2222, 2016.
- ABITBOL, C. L.; RODRIGUEZ, M. M. The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. **Nat Rev Nephrol.**, v. 8, n. 5, p.265-274., 2012.
- ABITBOL, C. L. et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? **J Pediatr.**, v.164, n.5, p.1026-1031,2014.
- ALLEGAERT, K. et al. Creatinine reference values in ELBW infants: impact of quantification by Jaffe or enzymatic method. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v.25, n.9, p.1678-1681, 2012.
- ALLEGAERT, K. et al. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v.28, n.15, p1833-1838, 2015.
- ALY, H.et al. Renal function in small for gestational age preterm infants. **J Perinatol.**, v.39, n. 9, p. 263-1267, 2019.
- ANDERSEN, T. B. et al. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? **Rev Pediatr Nephrol.**, v.24, n. 5, p.929–941, 2009.
- ARANT, B. S. Estimating glomerular filtration rate in infants. **J Pediatr.**, v.104, n.6, p.890-893, 1984.
- ASKENAZI, D. J. et al. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. **Pediatr Nephrol.**, v.24, n. 5, p. 991-997, 2009.
- AVILES, D. H.; FILDES, R. D.; JOSE, P. A. Evaluation of renal function. **Clin Perinatol.**, v.19, n.1, p.69-84, 1992.
- BACCHETTA J. et al. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? **Clin J Am Soc Nephrol.**, v.6, n. 3, p.552-560, 2011.
- BARKER, D. J.; BAGBY, S. P.; HANSON, M. A. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. **Nat Clin Pract Nephrol.**, v.2, n.12, p.700-707, 2006.
- BARKER, D. J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **BMJ.**, v.298, n. 6673, p. 564–567, 1989.
- BATEMAN, D. A. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. **Pediatr Res.**, v.77, n.5, p.696-702, 2015.

BERGLUND, F. Urinary excretion patterns for substances with simultaneous secretion and reabsorption by active transport. **Acta Physiol Scand.**, v.52, n.1705, p. 276–290, 1961.

BIRD, N. J. et al. Indexing glomerular filtration rate to suit children. **J Nucl Med.**, v.44, n.7, p.1037–1043, 2003.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D.G. Measuring agreement in method comparison studies. **Stat Methods Med Res.**, v.8, n.2, p.135-160,1999.

BLENCOWE, H. et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. **The Lancet.**, v.9, n.379, p.2162-2172, 2012.

BOKENKAMP, A.; HERGET-ROSENTHAL, S.; BOKENKAMP, R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. **Pediatr Nephrol.**, v.21, n. 9, p.1223–1230, 2006.

BOKENKAMP, A. et al. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. **Pediatrics.**, v.101, n. 5, p.:875-881, 1998.

CHATURVEDI, S.; NG, K. H.; MAMMEN, C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. **Pediatr Nephrol.**, v.32, n.2, p.227-241, 2017.

CHEVREUK, M. E. Sur la composition chimique du bouillon de viands. **J Pharm Sci Access.**, v.21, p.231–242, 1935.

COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. **Proficiency Testing Survey, Creatinine. Northfield:** College of American Pathologists, 1995.

COULTHARD, M. G. Comparison of methods of measuring renal function in preterm babies using inulin. **J Pediat.**, v.102, n.6, p.923–930, 1983.

CRUMP, C. et al. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. **BMJ.**, v.365, n. 11346, 2019. DOI:10.1136/bmj.11346.

CRUZADO, L. B. et al. Serum cystatin C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies. **Nefrol.**, v.35, n.3, p.296-303, 2015.

DELANAYE, P. et al. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. **J Nephrol.**, v.27, n.5, p.467–475, 2014.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis.**, v.40, n.2, p.221-226, 2002.

DODGE, W. F.; TRAVIS, L. B.; DAESCHNER, C. W. Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. **Am J Dis Child.**, v.113, n.6, p.683–692, 1967.

DRUKKER, A.; GUIGNARD, J. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. **Curr Opin Pediatr.**, v.14, n.2, p.175-182, 2002.

DUBOS, R.; MILLER, B. F. The production of bacterial enzymes capable of decomposing creatinine. **J Biol Chem.**, 1937.

DWORKIN, L. D. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. **Curr Opin Nephrol Hypertens.**, v.15, n.6, p.610-606, 2006.

EL-GAMMACY, T. M. et al. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Scand J Clin Lab Invest.**, v.78, n.5, p.352-357,2018.

ELMAS, A. T.; TABEL, Y.; ELMAS, O. N. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Pediatr Nephrol.**, v.28, n.3, p.477-484, 2013.

ERLANDSEN, E. J.; RANDERS, E.; KRISTENSEN, J. H. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. **Scand J Clin Lab Invest.**, v. 59, n.1, p.1-8, 1999.

FILLER, G.; GUERRERO-KANAN, R.; ALVAREZ-ELÍAS, A. C. Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? **Curr Opin Pediatr.** v.28, n.2, p.173-179, 2016.

FILLER G, YASIN A, MEDEIROS M. Methods of assessing renal function. **Pediatr Nephrol.**,v.29, n.2, p.183–192, 2014.

FILLER, G. et al. How should we assess renal function in neonates and infants? **Acta Paediatr.**, v.110, p.773–780, 2021. DOI: 10.1111/apa.15557.

FILLER, G. et al. Cystatin C as a marker of GFR: history, indications, and future research. **Clin Biochem.** v.38, n.1, p.1–8, 2005.

FILLER, G.; KIRPALANI, A.; URQUHART, B. L. Handling of drugs in children with abnormal renal function. In: AVNER, E. D. et al., ed. **Pediatric Nephrology**. Berlin: Springer; 2015.

FILLER, G.; HUANG, S. H.; YASIN, A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. **Clin Chem Lab Med.**, 2012. DOI: 10.1515/cclm-2012-0257

FILLER, G.; LEE, M. Educational review: measurement of GFR in special populations. **Pediatr Nephrol.**, v.33, n.11, p.2037-2046,2018.

FILLER, G. et al. How Should We Assess Renal Function in Neonates and Infants? **Acta Paediatrica.**, v.110, n.3, p. 773,780, 2020.

FINNEY, H. et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. **Arch Dis Child.**, v.82, n.1, p.71-75, 2000.

FOLIN, O. Beitrag zur Chemie des Kreatinins und 1668 Kreatins in Harne. **Z Physiol Chem.** v.41, p. 223-242, 1904. Disponível em:

https://ia800708.us.archive.org/view_archive.php?archive=/22/items/crossref-pre-1909-scholarly-works/10.1515%252Fbchm2.1904.40.5-6.391.zip&file=10.1515%252Fbchm2.1904.41.3.223.pdf Acesso em: 15 mar 2022.

FOLIN, O. On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissues. **J Biol Chem.** v.17, n.4, p.475-481, 1914.

FURTH, S. L. et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in children (CKiD) prospective cohort study. **Clin J Am Soc Nephrol.**, v.1, n.5, p.1006–1015, 2006.

GARG, P.; HIDALGO, G. Glomerular Filtration Rate Estimation by Serum Creatinine or Serum Cystatin C in Preterm (<31 Weeks). **Neonates. Indian Pediatr.**,v.15, n.54, p.508-509, 2017.

GIEBICSH, G.; WINDHAGER, E. Glomerular filtration and renal blood flow. In: BORON, W.F.; BOULPAEP, E., ed. **Medical physiology**: updated edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.

GJERDE A. et al.. Intrauterine growth restriction, preterm birth and risk of end-stage renal disease during the first 50 years of life. **Nephrol Dial Transplant.**, v.35, n.7, p.1157-1163, 2020.

GRUBB, A. O. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. **Adv Clin Chem.**, v.35, p.63–99, 2000. DOI: 10.1016/S0065-2423(01)35015-1

GRUBB, A. et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. **Clin Chem Lab Med.**, v.48, n.11, p.1619-1621, 2010.

GRUBB, A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. **Clin Nephrol.**, v. 38, S20-7, 1992. Supplement 1.

GUIGNARD, J.; DRUKKER, A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? **Pediatrics.**, v.103, n.4, p. e49, 1999. DOI: 10.1542/peds.103.4.e49.

HACK, M. et al. Outcomes in young adulthood for very low-birth-weight infants. **N Engl J Med.**, v.346, n.3, p.149-157, 2002.

HARER, M. W. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. **Pediatr Nephrol.**, v.32, n.6, p.1067-1076, 2017.

HEO, J. S.; LEE, J. M. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A Meta-Analysis. **IJERPH.**, v.18, n. 6, p. 2951, 2021.

HERRERA, J.; RODRIGUEZ-ITURBE, B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. **Nephrol Dial Transplant.**, v.13, n. 3, p.623–629, 1998.

- HEYMSFIELD, S. B. et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. **Am J Clin Nutr.**, v.37, n.3, p.478–494, 1983.
- HINCHLIFFE, S. A. et al. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. **Lab Invest; A J Tech Methods Pathol.**, v.64, n.6, p.777–784, 1991.
- HORIO, M.; ORITA, Y. Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. **NJGSh.**, v.38, n.7, p.296–299, 1996.
- HOSEINI R, et al.. Glomerular function in neonates. **Iran J Kidney Dis.**, v.6, n.3, p166-172, 2012.
- HOSSAIN, M. A. et al. Comparing measures of cystatin C in human sera by three methods. **Am J Nephrol.**, v.29, n.5, p.381-391, 2009.
- INGELFINGER, J. R. Disparities in renal endowment: causes and consequences. **Adv Chronic Kidney Dis.**, v.15, n.2, p.107-114, 2008.
- INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **N Engl J Med.**, v.367, n.1, p.20–29, 2012.
- IBGE. **Cidades e Estados**. Brasília, DF, [2022?]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/sao-luis.html>. Acesso em: 11 jul 2022.
- JAFFE, M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine Assessment of Kidney Function in Children, Adolescents, and Young Adults neue Reaction des Kreatinins. **Hoppe Seylers Physiol Chem.**, v. 10, n. 5, p.391–400, 1886.
- JOLLIFFE, N.; SMITH, H.W. The excretion of urine in the dog. **Am J Physiol.**, v.99, p.101–107, 1931.
- JUNG, K. et al. Diagnostic value of low-molecular mass proteins in serum for the detection of reduced glomerular filtration rate. **J Clin Chem Clin Biochem.**, v. 25, n. 8, p. 499–503, 1987.
- KANDASAMY, Y.; RUDD, D.; SMITH, R. The relationship between body weight, cystatin C and serum creatinine in neonates. **J Neonatal Perinatal Med.**, v.10, n. 4, p. 419-423, 1987.
- KANDASAMY, Y.; RUDD, D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. **Acta Paediatr.**, v.110, n.4, p.1341-1345, 2021.
- KANDASAMY, Y.; SMITH, R.; WRIGHT, I. M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. **Pediatr Crit Care Med.**, v.14, n.3, p.318-322, 2013.
- KANDASAMY, Y. et al. Extra uterine development of preterm kidneys. **Pediatr Nephrol.**, v.33, n.6, p.1007-1012, 2018.
- KANDASAMY, Y.; RUDD, D. Cystatin C: A more reliable biomarker of renal function in young infants? A longitudinal cohort study. **Acta Paediatr.**, v.110, n. 4, p.1341-1345, 2021.

KASTL, J. T. Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. **Semin Fetal Neonatal Med.**, v.22, n.2, p.83-89, 2017.

KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int Sup.**, v.3, n.3, p.1-150, 2013.

KHOSRAVI, N. et al. Serum Beta-Trace Protein for Assessment of Kidney Function in Neonates. **Iran J Kidney Dis.**, v.12, n.1,11-13, 2018.

KON, V.; ICHIKAWA, I. Glomerular circulation and function. In: AVNER E. et al. editors. **Pediatricnephrology**. 5. ed. Philadelphia: LippincottWilliams and Wilkins, 2004.

KORKUT, S. et al. A Study of the Relationship Between Cystatin C and Metabolic Bone Disease in Preterm Infants. **J Clin Res Pediatr Endocrinol.**, v. 10, n. 2, p. 119-124, 2018.

KUPPENS, M. et al. Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v. 25, n. 7, p. 978–980, 2012.

KYHSE-ANDERSEN, J. et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clin Chem.**, v. 40, n. 10, p.1921–1926, 1994.

LI, J. et al. Analytical performance of 4 automated assays for measurement of cystatin C. **Clin Chem.**,v. 56, n. 8, p.1336-1339, 2010.

LIEBIG, J. Kreatin und Kreatinin, Bestandtheile des Harns der Menschen. **J Prakt Chem.**, v. 40, p. 288–292, 1847.

LÖFBERG, H.; GRUBB, A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. **Scand J Clin Lab Invest.**, v.39, p.619-626, 1979.

LUYCKX, V. A. Et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. **Lancet.**, v.382, n.9888, p.273-283, 2013.

MARQUES, P. F. et al. Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review. **Ijsrm.Human.**, v.18, n. 2, p.58-87, 2021.

MAZZACHI, B.C; PEAKE, M. J.; EHRHARDT, V. Reference Range and Method Comparison Studies for Enzymatic and Jaffé Creatinina Assays in Plasma and Serum and Early Morning Urine. **Clin. Lab.**, v. 46, n. 1, p. 53-55, 2000.

MIALL, L. S. et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. **Pediatrics.**, v.104, n.6, p. e76, 1999. DOI: 10.1542/peds.104.6.e76.

MILLER, B. F.; DUBOS, R. Studies on the presence of creatinine in human blood. **J Biol Chem.**, v.121, n.2, 447-456, 1937.

MOLLER, E.; MCINTOSH, J. F.; VAN SLYKE, D. D. Studies of urea excretion. IV: relationship between urine volume and rate of urea excretion by patients with Bright's disease. **J Clin Invest.**, v.6, n.3, p.485–504, 1928.

MONZANI, A. et al. Kidney-Detrimental Factors and Estimated Glomerular Filtration Rate in Preterm Newborns: The Role of Nutrition. **Nutrients.**, v.12, n.3, p.651, 2020. DOI: 10.3390/nu12030651

MORITZ, K. M. et al. Factors influencing mammalian kidney development: implications for health in adult life. **Adv Anat Embryol Cell Biol.**, v.196, p.1-78, 2008.

MUHARI-STARK, E.; BURCKART, G. J. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. **JPPT.**, v.23, n.6, p. 424–431, 2018.

MUSSAP, M.; PLEBANI, M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. **Crit Rev Clin Lab Sci.**, v. 41, n. 5, p. 467-550, 2004.

NAGARAJ, N. et al. A study of acute kidney injury in hospitalized preterm neonates in NICU. **J Neonatal Perinatal Med.**, v. 9, n. 4, p. 417-421, 2016.

NAKASHIMA, T. et al. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. **Pediatr Nephrol.**, v.31, n. 6, p. 983-989, 2016.

NARAYANAN, S.; APPLETON, H. D. Creatinine: a review. **Clin Chem.**, v.26, n.8, p.1119–1126, 1980.

PASALA, S.; CARMODY, J. B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR. **Arch Dis Child Educ Pract Ed.**,v.102, n.1, p.37-43, 2017.

PERRONE, R. D.; MADIAS, N.E.; LEVEY, A. S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clin Chem.**, v.38, n.10, p.1933–1953, 1992.

PETERS, A. M. et al. Estimated lean body mass is more appropriate than body surface area for scaling glomerular filtration rate and extracellular fluid volume. **Nephron Clin Pract.**, v.116, n.1, p.75–80, 2010.

PETERS, A. M. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, v.31, n.1, p.137–149, 2004.

POPPER, H.; MANDEL, E.; MEYER, H. Zur Kreatinin bestimmung im Blute. **Biochem Ztschr.** v.291, p.354, 1937.

PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics.**, v.114, p. 555-576, 2004. DOI: 10.1542/peds.2004-2345.

REHBERG, P. B. Studies on kidney function: the rate of 1682 filtration and reabsorption in the human kidney. 1683 **Biochem J.**, v.20, n.3, p.447–460, 1926.

RENGANATHAN, A. et al. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review. **Pediatr Nephrol.**, v.36, n.7, p.1709-1718, 2021.

RESTREPO, J. M. et al. Renal length z-score for the detection of dysfunction in children with solitary functioning kidney. **Acta Paediatr.**, v.110, n.2, p. 652-658, 2020.

RICHARDS, A. N.; WESTFALL, B.B.; BOTT, P. A. Renal excretion of inulin, creatinine and xylose in normal dogs. **Proc Soc Exp Biol Med.**, v.32, v. 1, p. 32–35, 1934.

ROOS, J. F. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. **Clin Biochem.**, v. 40, n.5, p. 383–391, 2007.

RUBIN, M. I. et al. (1949). Maturation of renal function in childhood: clearance studies. **The J Clin Invest.**, n. 28, v.5, p.1144–1162, 1949.

SCHWARTZ, G. J.; FURTH, S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol.**, v.22, n.11, 1839–1848, 2007.

SCHWARTZ, G. J.; GAUTHIER, B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr.**, v.106, n. 3, p. 522–526, 1984.

SCHWARTZ GJ, BRION LP, SPITZER A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatr Clin North Am.**, v.34, n. 3, p.571-590, 1987.

SCHWARTZ, G. J. et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. **Kidney Int.**, v. 82, n. 4, p. 445-453, 2012.

SCHWARTZ, G. J. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. **J Am Soc Nephrol.**, v. 20, n. 3, p. 629–637, 2009.

SEIKALY, M. G. et al. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. **Pediatr Nephrol.**, v.10, n.6, p.709–711, 1996.

SELEWSKI, D. T. et al. Neonatal Acute Kidney Injury. **Pediatrics.**, v.136, n.2, p. e463-e473, 2015.

SHANNON, J. A; SMITH, H. W. The excretion of inulin, xylose and urea by Normal and Phlorizinized man. **J Clin Invest.**, v.14, n.4, p.393–401, 1935.

SHARMA, A. P. et al. Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. **Nephrol Dial Transplant.**, v.24, n.2, p.470–474, 2009.

SHEMESH, O. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int.**, v.28, n.5, p.830–838, 1985.

SMITH, H. W. **Principles of renal physiology**. New York: Oxford University Press, 1956.

SONG, Y. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for renal injury in asphyxiated preterm infants. **Exp Ther Med.**, v.13, n.4, p.1245-1248, 2017.

STARR, M. C.; HINGORANI, S. R. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. **Curr Opin Pediatr.**, v.30, n.2, p.228-235, 2018.

STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med.**, v.354, p.2473-2483, 2006. DOI: 10.1056/NEJMra054415.

SUTHERLAND, M. R. et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. **J Am Soc Nephrol.**, v.22, n. 7, p.1365-1374, 2011.

THAYYIL, S. et al. A gestation and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. **J Perinatol.**, v.28, n. 3, p.226-229, 2008.

UEMURA, O. et al. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. **Pediatr Nephrol.**, v.36, n.4, p. 953-960, 2021.

UNAL, E. T. et al. Value of urinary kidney injury molecule-1 levels in predicting acute kidney injury in very low birth weight preterm infants. **J Int Med Res.**, v.48, n.12, 2020. DOI: 10.1177/0300060520977442

VASHISHTA, N. Association among prematurity (<30 weeks' gestational age), blood pressure, urinary albumin, calcium, and phosphate in early childhood. **Pediatr Nephrol.**, v.32, n.7, p.1243-1250, 2017.

VINGE, E. et al. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. **Scand J Clin Lab Invest.**, v. 59, n. 8, p.587–592, 1999.

VOSKOBOEV, N. V. et al. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. **Clin Chem Lab Med.**, v. 50, n. 9, p. 1591-1596, 2012.

WALKER, M.W.; CLARK, R.H.; SPITZER, A. R. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies: terminology, occurrence and factors associated with increased risk. **J Perinatol.**, v.31, n.3, p.199-205, 2011.

WARADY, B. A.; CHADHA, V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. **Pediatr Nephrol.**,v.22, n.12, p.1999-2009, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth**. Geneva: WHO, 2012.

WILBAUX, M. et al. Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates. **J Clin Pharmacol.**, v.56, n.8, p.909–935, 2016.

WOLTER, H. Friedrich Wohler's synthesis of urea. **Med Monatsschr.**, v.11, n.3, p.173–177, 1957.

ZWIERS, A. J. et al. Reference ranges for serum β -trace protein in neonates and children younger than 1 year of age. **Clin Chem Lab Med.** v.52, n.12, p.1815-1821, 2014.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMA – HU-UFMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Função renal de recém-nascidos menores de 34 semanas de idade gestacional: estudo de coorte”**. Neste estudo pretendemos estudar a função renal do seu filho (a) para identificar as possíveis alterações.

Estamos fornecendo estas informações para saber se você permite de maneira voluntária a participação de seu (sua) filho (a) neste estudo. Para a realização do estudo, serão anotadas algumas informações do prontuário de seu filho (a) a respeito dos procedimentos que os profissionais realizam para identificar as alterações renais e de crescimento, assim como as avaliações diagnósticas realizadas de rotina durante a sua internação e acompanhamento.

Este estudo não interfere no acompanhamento, nos métodos de diagnóstico e no tratamento do seu bebê, que serão feitos pelos profissionais que cuidam de seu filho (a) todos os dias. Este estudo pode oferecer algum desconforto para seu filho (a) durante o acompanhamento de rotina, tais como coleta de exames laboratoriais, medida de pressão arteriale do exame de Ultrassonografia renal.

Caso ocorra alguma alteração na senhora ou no seu filho (a) durante os procedimentos você poderá retornar em outro momento para o acompanhamento bem como serem encaminhados para especialistas.

Caso sejam detectadas alterações durante o acompanhamento do seu filho (a) este será encaminhado para tratamento especializado.

Esse estudo poderá contribuir para identificar e tratar as alterações renais dos bebês nascidos pré-termo.

Como as informações do seu filho (a) poderão fazer parte do estudo precisamos de sua autorização por escrito. A sua autorização é voluntária, podendo livremente retirar o seu filho (a) do estudo, se assim o desejar, o que não ocasionará nenhum prejuízo. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros recém-nascidos, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

Não haverá despesas pessoais para o participante do Estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada com sua participação.

O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Este Termo possui 2 (duas) vias, será rubricado em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelos pais ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou membro da equipe sendo que uma ficará em sua posse e a outra no prontuário.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento das dúvidas. O pesquisador principal é a Dra. Patrícia Franco Marques que pode ser encontrada na Avenida do Vale Apartamento – 102, Edifício Elza Regadas, Renascença II – São Luís (MA), telefone: (98) 981596393.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Telefone: (98) 2109 1250, endereço: Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís – MA, CEP-

65.020-070. “Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos”. Você tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados do estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Fui informado (a) dos objetivos, seus desconfortos e riscos, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas, sobre o estudo “**Função renal de recém-nascidos menores de 34 semanas de idade gestacional: estudo de coorte**”.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura dos pais/ representante legal

Data ___ / ___ / _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___ / ___ / _____

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome da Mãe:		N° Prontuário:	
Contato:			
Nome da Criança:		N° Prontuário:	
Data de Nascimento: ____/____/____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
Peso de nascimento:	Perímetro Cefálico:	Comprimento:	
Tipo de parto:	<input type="checkbox"/> Cesariana <input type="checkbox"/> Vaginal		
Idade gestacional:	<input type="checkbox"/> US de 1° trimestre <input type="checkbox"/> DUM <input type="checkbox"/> <i>New Ballard</i>		
Apgar 1° minuto:	Apgar 5° minuto:		
Destino do recém-nascido:	<input type="checkbox"/> ALCON <input type="checkbox"/> UTI		
MÃES			
IDADE:	<input type="checkbox"/> ESCOLARIDADE: (categorizado em anos) <input type="checkbox"/> 1 a 3 <input type="checkbox"/> 4 a 7 <input type="checkbox"/> 8 a 11 <input type="checkbox"/> 12 ou mais		
COR:	OCUPAÇÃO:		
Pré-natal: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	Intercorrências na gestação:		
Número de consultas:			

DADOS DO NASCIMENTO E SEGUIMENTO			
	Peso	Comprimento/Estatura	Perímetro cefálico
Nascimento			
Retorno			
Resultados dos exames de imagem – US renal e vias urinárias			
Nascimento			
Retorno			
Exames Laboratoriais			
Nascimento (após 3º dia de vida)	Cistatina sérica	Creatinina sérica	
Retorno			
Níveis Pressóricos			
Nascimento			
Retorno			

ANEXO A – Certificado de Publicação do artigo *Kidney Damage Detection in Preterm Newborn by Cystatin C: Systematic Review*



IJSRM
INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENCE AND RESEARCH METHODOLOGY
An Official Publication of Human Journals



CERTIFICATE OF PUBLICATION

This is to certify that manuscript entitled

Kidney damage detection in preterm newborn by cystatin C: Systematic review

authored by

Patrícia Franco Marques; Marynéa Silva do Vale; Milady Cutrim Vieira Cavalcante; Dyego José de Araújo Brito; Joyce Santos Lages; Natalino Salgado

Ellyce José Luiz Maria Bandeira Duarte
published in April 2021 Vol.: 18, Issue: 2.



HUMAN
ISSN 2454-2008



Managing editor

www.ijsrm.humanjournals.com

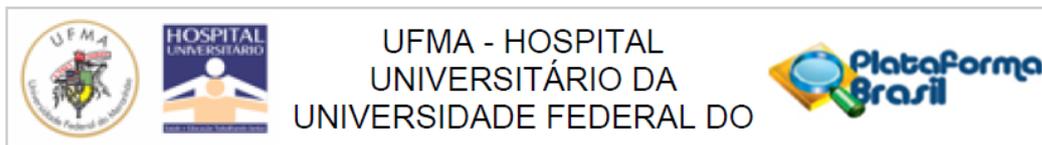
ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo *Evolution of renal function biomarkers among children born with gestational age ≤ 34 weeks: a cohort study*

manuscripttrackingssystem		Journal of Perinatology
tracking system home		author instructions
reviewer instructions		help tips logout Journal home
Manuscript #	22-1301	
Current Revision #	0	
Submission Date	5th Jan 22	
Current Stage	Pre Submission	
Title	EVOLUTION OF CREATININE AND SERUM CYSTATIN C AMONG CHILDREN BORN AT OR BELOW 34 WEEKS GESTATIONAL AGE: A COHORT STUDY	
Manuscript Type	Article	
Special Section	N/A	
Manuscript Comment	4719	
Corresponding Author	Ms Patricia Marques (Universidade Federal do Maranhão)	
Contributing Authors	Dr Marynéa Vale , Dr Milady Cavalcante , Professor Alcione dos Santos , Professor Natalino Salgado-Filho , Professor José Duarte	
Abstract	<p>Objective: To evaluate the evolution of creatinine and serum cystatin C among children born with gestational age ≤ 34 weeks. Study Design: Cohort study with assessment of renal function at birth and follow-up: < 3, 4-6 7-24, 25-36 months. Clinical and anthropometric characteristics were considered. Estimates of glomerular filtration rate (GFR) were obtained using equations. Results: Of the 105 children evaluated at birth, 54.3% were boys, with mean creatinine values of 0.71 ± 0.32 and cystatin values of 1.52 ± 0.32. Regardless of the period of renal function evaluation, the children had elevated serum cystatin C and reduced GFR. Serum creatinine and respective GFR were normal. When comparing the GFR at birth with those at follow-up, a significant difference was found in that estimated by cystatin in children aged 7-24 months. Conclusion: Cystatin C may be more reliable than serum creatinine for detection of altered renal function in preterm infants.</p>	
Editor	Not Assigned	
Techniques	Not Applicable;	
Subject Terms	Health sciences/Diseases/Kidney diseases/Paediatric kidney disease Health sciences/Biomarkers/Predictive markers	
Research Square author dashboard	I understand that my manuscript and associated personal data will be shared with Research Square for the delivery of the author dashboard.	
Conflict of Interest Statement	There is NO conflict of interest to disclose.	
Clinical Trial	No	
Applicable Funding Source	No Applicable Funding	
	No	
Social Media Question	<p>Please supply our social media editor with a "tweet" or short blurb about your article, which may or may not be used or edited at the discretion of the journal, by inserting a message here (250 character limit) :</p> <p>Please enter the Twitter handle of you and/or your co-authors. :</p>	

Manuscript Items

1. Author Cover Letter [PDF \(159KB\)](#)
2. Merged File containing manuscript text and 2 Table files. [PDF \(377KB\)](#)
 - a. Article File [PDF \(210KB\)](#)

ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FUNÇÃO RENAL DE RECÉM-NASCIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE IDADE GESTACIONAL: ESTUDO DE COORTE

Pesquisador: Patrícia Franco Marques

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68451117.0.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.083.444

Apresentação do Projeto:

A sobrevida de RN pré-termo é cada vez maior em todo o mundo, levando ao aumento das morbidades relacionadas à prematuridade (DE ALMEIDA et al., 2013). Segundo a Organização Mundial de Saúde em 2012, no relatório "Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth", o Brasil é o 10º país do mundo em número de nascidos vivos pré-termo (WHO, 2012). Estudos têm demonstrado que baixo peso ao nascer está associado com o aumento do risco para várias doenças na vida adulta, como aterosclerose, doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, obesidade, hipertensão e doença coronariana na vida adulta. A prematuridade ainda não tem papel definido nessa associação (SWAMY et al., 2008). RUGGAJO et al. (2017) apontaram associação entre baixo peso ao nascer e maior risco de doença renal crônica. Os dados disponíveis na literatura apesar de limitados indicam que durante o tratamento na UTI neonatal os RN podem receber muitas nefrotoxinas podendo apresentar insuficiência renal subclínica e que aqueles que evoluem ao óbito antes da alta têm menos e maiores glomérulos (WARADY et al., 2007). As mudanças permanentes na fisiologia e no metabolismo causadas por períodos de estresse nos quais o organismo foi submetido, é conhecido como programação metabólica (BARKER et al., 2006). Os efeitos do estresse que podem se iniciar precocemente durante o desenvolvimento fetal levariam à redução do número de nefrôn timer, podendo causar hipertensão e provavelmente acelerar

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

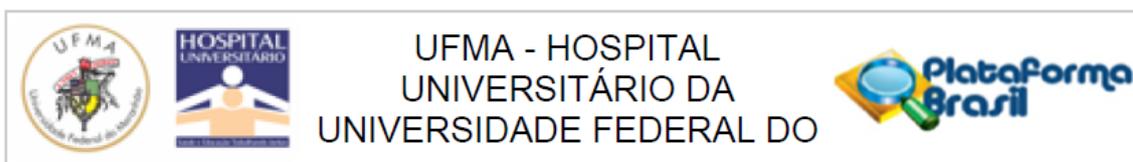
UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

odeclínio da função renal ao longo dos anos. A monitorização da pressão arterial, peso e função renal em crianças pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares e renais na infância e na vida adulta (BARKER et al., 2006). Recém-nascidos que nascem pré-termo têm maior risco de déficit nefrônico, pois 60% do desenvolvimento dos néfrons ocorrem no terceiro trimestre da gestação. Publicação recente revisou oito estudos longitudinais que avaliaram em longo prazo a função renal de recém nascidos expostos a IRA demonstrou evidências de doença renal crônica. Porém, esses estudos foram na sua maioria composto por recémnascidos a termo (CHATURVEDI et al., 2017). HARER et al., 2017, em uma única unidade neonatal da University of Virginia (UVa), conduziram o estudo de coorte FANCY com o objetivo de avaliar a função renal em crianças nascidas pré-termo que apontou evidências de disfunção renal no início da infância em crianças nascidas pré-termo. Pesquisa de FRANKFURT et al., 2012 demonstraram que crianças nascidas pré-termo estão em risco de elevação da pressão arterial sistólica (PAS) na infância e na idade adulta, porém a patogênese permanece obscura. Os bebês prematuros de muito baixo peso ao nascer também apresentaram diminuição

da taxa de filtração glomerular estimada aos 3 anos de idade. Crianças nascidas pré-termo apresentaram níveis de Pressão Arteriais (PA) significativamente mais elevados em comparação com nascidas a termo. A disfunção renal em crianças que nasceram pré-termo pode ser detectada na infância e manifesta-se com diminuição do volume renal, aumento da PA (Pressão Arterial) ou microalbuminúria (ABITBOL, 2012). Apesar dos achados a única recomendação de rastreamento para o seguimento da função renal pela American Academy of Pediatrics (AAP), é a medição da PA Antes de 3 anos de idade em lactentes nascidos pré-termo (PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE, 2004). Embora a sobrevida de recém-nascidos pré-termo tenha aumentado nos últimos anos, há maior risco de morbidades nesse grupo, incluindo sequelas renais e metabólicas em longo prazo (VASSISHTA, 2017). Estudos apontam que 1/3 dos adultos jovens terá ao menos um problema crônico em comparação a 1/5 dos nascidos a termo (HACK et al., 2002). Justificativa Nas últimas décadas tem se observado melhoria da qualidade do cuidado neonatal com conseqüente aumento da sobrevida entre os recém-nascidos (RN) prétermo. Os eventos perinatais podem afetar a saúde futura, aumentando o risco de doenças crônicas na infância e na vida adulta. Recém-nascidos que apresentam insuficiência renal aguda (IRA) em decorrência de condições variadas podem ter sequelas em longo prazo que podem levar à doença renal crônica (DRC). Além disso, a DRC na infância, não só pode levar a morbimortalidade, como também resultar em doenças que se manifestam na idade adulta. Poucos estudos avaliaram os impactos populacionais do nascimento

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

pré-termo sobre a função renal. Compreender os fatores de risco e eventos que ocorrem no recém-nascido pré-termo durante sua internação e o seu seguimento tem o potencial para diagnosticar e intervir preventivamente no grupo de maior risco de desenvolver DRC na infância e na vida adulta. Em decorrência do impacto no crescimento, desenvolvimento e qualidade de vida das crianças com doença renal é de grande importância sua detecção e tratamento precoces.

Hipótese:

A HIPÓTESE DO ESTUDO É QUE FATORES PERINATAIS E A PREMATURIDADE PODEM LEVAR A ALTERAÇÕES RENAIAS NA INFÂNCIA.

Metodologia Proposta:

Desenho do estudo: Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com recém-nascidos pré-termo abaixo de 34 semanas de idade gestacional internados na unidade neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Local do estudo: O estudo será realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). População e período do estudo população deste estudo serão os recém-nascidos que atenderem aos seguintes critérios de inclusão: recém-nascidos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional internados na Unidade neonatal do HUUFMA no período de 1º de junho de 2017 a 31 de maio de 2018. Os participantes da pesquisa serão acompanhados à internação, aos 6, 12 e 18 meses de vida no ambulatório de seguimento. Critérios de não inclusão Não serão incluídos recém-nascidos com malformações congênitas complexas e/ou com anomalias congênitas do rim ou vias urinárias. Anualmente em média 120 RN pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional. A amostra será de conveniência. Os instrumentos utilizados - Ficha de coleta de dados com variáveis maternas e neonatais, exames na internação e seguimento, Variáveis de Seguimento - à admissão, à alta e no seguimento com

6 meses, 1 ano e 18 meses. Exames de Imagem – Será realizada Ultrassonografia (US) de rins e vias urinárias de todos os recém-nascidos à admissão, à alta e no seguimento com 6 meses, 1 ano e 18 meses. Exames laboratoriais: Será coletado sangue à admissão, à alta e no seguimento com 6 meses, 1 ano e 18 meses para realização dos seguintes exames laboratoriais: albumina, sódio e cistatina séricos e creatinina sérica e urinária. Os resultados de creatinina e cistatina séricos serão utilizados para estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) através de fórmulas matemáticas. Composição corporal: Será utilizado o método de densitometria por dupla emissão de raios-X

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

(DEXA) para a avaliação da composição corporal, que permite a medida tanto da massa óssea quanto do conteúdo corporal de gordura e massa magra.

Critério de Inclusão:

Recém-nascidos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional internados na Unidade neonatal do HUUFMA no período de 1º de junho de 2017 a 31 de maio de 2018. Os participantes da pesquisa serão acompanhados à internação, aos 6, 12 e 18 meses de vida no ambulatório de seguimento.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os recém-nascidos cujas mães ou responsáveis não assinarem o TCLE ou quiserem se retirar da pesquisa a qualquer momento.

Metodologia de Análise de Dados:

As análises estatísticas serão realizadas por meio do programa STATA para Windows, versão 14.0. Estatísticas descritivas serão inicialmente utilizadas para a elaboração do perfil sociodemográfico da amostra em estudo. As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as numéricas por meio de média e desvio padrão (média \pm DP). A normalidade das variáveis será avaliada pelo teste Shapiro-Wilk. Comparação das variáveis clínicas dos recém-nascidos nos diferentes momentos de coleta de dados será realizada pelo teste t-student para amostras pareadas, quando aplicável e teste não paramétrico de Wilcoxon. O nível de significância adotado será de 5%. Para verificar a associação de fatores perinatais e da internação com alteração da função renal será utilizado o modelo de regressão logística longitudinal com efeito aleatório. A magnitude da associação entre os fatores de risco e a ocorrência de alteração da função renal será expressa em um coeficiente e seus respectivos intervalos de confiança (IC-95%). As variáveis independentes incluídas no modelo de regressão logística referem-se às informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais obtidas nos diferentes momentos do estudo. Variáveis com p-valor menor que 0,20 serão elegíveis para o modelo ajustado e apenas as variáveis com p-valor menor que 0,05 permanecerão no modelo final.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a evolução da função renal de recém-nascidos pré-termo abaixo de 34 semanas de idade gestacional internados em uma unidade neonatal.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar as mães dos recém-nascidos quanto às variáveis sociodemográficas, de pré-natal e parto;
2. Caracterizar os recém-nascidos do estudo quanto às variáveis perinatais e do seguimento;
3. Avaliar a função e o tamanho renal dos recém-nascidos;
4. Verificar os níveis pressóricos dos recém-nascidos;
5. Avaliar a composição corporal;
6. Verificar a associação de fatores perinatais e clínicos com alteração da função renal;
7. Comparar a função renal de RN que desenvolveram ou não lesão renal aguda durante a internação e no seguimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Podem ocorrer riscos associados às condutas assistenciais que serão realizadas nas crianças durante o seguimento de rotina (mensuração de PC e comprimento, pesagem, aferição da pressão arterial, exames laboratoriais, de imagem e avaliação da composição corporal), tais como irritabilidade ou qualquer alteração clínica da criança ou da mãe. Para minimizá-los será oferecida à mãe a possibilidade de retornar em outro momento para a realização dos procedimentos ou se necessário encaminhar ao atendimento especializado necessário.

Benefícios:

Esse estudo poderá contribuir para identificar e tratar as alterações renais dos bebês nascidos pré-termo. Uma vez que se faça o diagnóstico de alterações renais da criança esta será encaminhada para tratamento especializado e seguimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante considerando que o crescente avanço tecnológico e a melhoria da qualidade do cuidado neonatal têm garantido maior sobrevivência aos recém-nascidos pré-termo. O risco de lesão renal aguda na população neonatal cronicamente doente sem doença renal primária preocupa por ser elevado principalmente em recém-nascidos pré-termo. Neste sentido o estudo se propõe a avaliar a função renal de pré-termos menores de 34 semanas de idade gestacional, contribuindo para a prevenção e tratamento precoce.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3).

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atende aos requisitos da Resolução 466/12, sendo considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_920427.pdf	22/05/2017 10:10:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	22/05/2017 10:09:49	Patrícia Franco Marques	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	22/05/2017 10:08:09	Patrícia Franco Marques	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tcle2.docx	22/05/2017 09:56:23	Patrícia Franco Marques	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

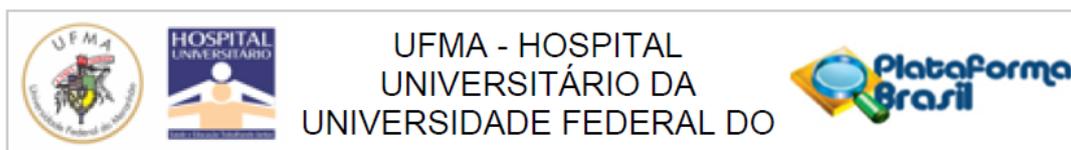
Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.083.444

Justificativa de Ausência	tcle2.docx	22/05/2017 09:56:23	Patrícia Franco Marques	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	17/05/2017 12:30:31	Patrícia Franco Marques	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	15/05/2017 16:22:55	Patrícia Franco Marques	Aceito
Outros	termosigiloeconfidencialidade.pdf	15/05/2017 16:20:00	Patrícia Franco Marques	Aceito
Outros	responsabilidade_financeira.pdf	15/05/2017 16:17:59	Patrícia Franco Marques	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_comic.pdf	15/05/2017 16:17:28	Patrícia Franco Marques	Aceito
Outros	termo_de_anuencia.pdf	15/05/2017 16:15:31	Patrícia Franco Marques	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	15/05/2017 12:23:16	Patrícia Franco Marques	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 25 de Maio de 2017

Assinado por:
Dorlene Maria Cardoso de Aquino
 (Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO D - Artigo publicado com o tema da tese - *Relationship Between Prematurity and Chronic Kidney Disease - What is Known?*



Human Journals

Review Article

August 2021 Vol.:19, Issue:2

© All rights are reserved by Marynéa Silva do Vale et al.

Relationship Between Prematurity and Chronic Kidney Disease - What is Known?

**Marynéa Silva do Vale^{a*}; Patrícia Franco Marques^b;
Milady Cutrim Vieira Cavalcante^c; Joyce Santos Lages^d;
Natalino Salgado Filho^e; José Luiz Muniz Bandeira
Duarte^f**

^aMaster in Health Sciences; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^bMaster in Maternal and Child Health; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^cDoctor in Public Health; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Silva Jardim, s/n - Centro, São Luís - Maranhão, 65021-000, Brazil. ^dDoctor of medical sciences; University Hospital of the Federal University of Maranhão; R. Barão de Itaparí, 227 - Centro, São Luís - Maranhão, 65020-070, Brazil. ^eDoctor of medicine; Federal University of Maranhão, Brazil; Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, São Luís - Maranhão, 65080-805, Brazil. ^fDoctor in Public Health; State University of Rio de Janeiro; Bloco C - R. São Francisco Xavier, 524 - Maracanã, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, 20943-000, Brazil.

Submitted: 22 July 2021
Accepted: 29 July 2021
Published: 30 August 2021

Keywords: Infant, Premature. Premature Birth. Kidney Disease. Renal Insufficiency, Chronic. Review

ABSTRACT

An integrative literature review was conducted with publications from 2016 to 2020, in Portuguese and English, that addressed the relationship between prematurity and the development of kidney disease as well as the mechanisms that explain this association, based on the hypothesis that preterm newborn are more vulnerable to CKD. The search strategy was conducted using the databases Medline/PubMed, Bireme/Lilacs, Cochrane Library. Were included 16 articles. Among the results of the studies included in this review, it was identified that more recent findings point to the direct effect of prematurity in increasing the risk of developing CKD. Some studies identified the influence of preterm birth as the only adverse event on impaired renal function while other results suggest additional factors involved in this relationship or mediating the strength of the association such as low birth weight and intrauterine growth restriction. This relationship between prematurity and kidney disease is justified three main mechanisms, interrupted nephrogenesis; effect of environmental factors in intrauterine life and early life by newborn; effect of prematurity on renal volume. Our results opens space for reflections on the importance of systematizing the follow-up of neonate throughout life, focusing on renal function. There are gaps regarding the institution of clinical protocols from the discharge plan in Neonatal Units to the follow-up in outpatient clinics for preterm infants, to monitor, in addition to blood pressure measurements, renal function.



www.ijsrm.humanjournals.com

Citation: Marynéa Silva do Vale et al. *Ijsrm.Human*, 2021; Vol. 19 (2): 19-40.

ANEXO E – Certificado de Apresentação de trabalho científico no XVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica – Curitiba 2018



XVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA
28 de abril a 01 de maio
CURITIBA 2018



CERTIFICADO

Certificamos que

CRISTIANE VÉRAS BEZERRA SOUZA, MELISSA DE ALMEIDA MELO MACIEL MANGUEIRA, PATRÍCIA FRANCO MARQUES, MARYNEA SILVA DO VALE, NILTON MACIEL MANGUEIRA, DIEGO JOSÉ BRITO, GYL EANES BARROS SILVA, NATALINO SALGADO FILHO, JOSÉ LUIS MUNIZ BANDEIRA DUARTE

Participou(aram) do XVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica, realizado de 28 de abril a 1º de maio de 2018, em Curitiba - PR.

Promovido na qualidade de autor(es) do Trabalho Científico: **PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM DOENÇAS RENAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REGIÃO NORDESTE**

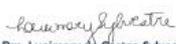


Sociedade Brasileira de Nefrologia

Apoio



Sociedade Brasileira de Nefrologia em Pediatria



Dra. Lucimary de Castro Sylvestre
Presidente do Congresso

Curitiba, 28 de abril de 2018.



Dra. Carmen Tzajho Branco Martins
Presidente da SBN

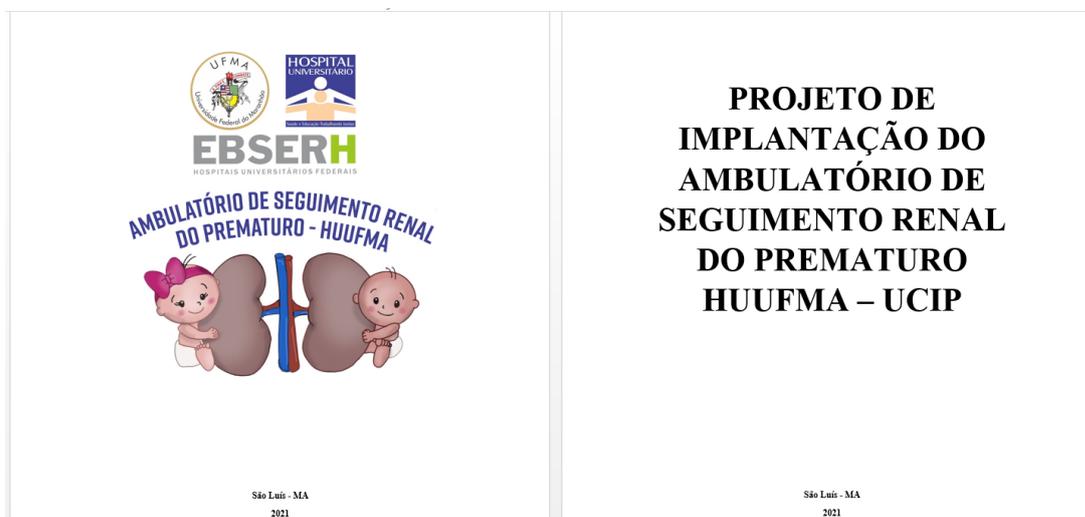


Dra. Mariana Faucz Munhoz da Cunha
Comissão Científica

ANEXO F - Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina – “Avaliação da função renal em pré-termo: comparativo entre as fórmulas” –Acadêmico Mateus Noleto

1
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
MATEUS NOLETO
“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PRÉ-TERMO: COMPARATIVO ENTRE AS FÓRMULAS”
Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do título de médico.
São Luís, MA 2022

ANEXO G- Projeto de Implantação do Ambulatório de seguimento renal do prematuro



APRESENTAÇÃO

Este projeto tem como objetivo orientar quanto a implantação de ambulatório de seguimento renal do prematuro egresso da Unidade Cuidados Intensivos Neonatal do HU-UFMA. As aberturas de Unidades Neonatais têm proporcionado aumento da sobrevivência de recém-nascidos com menor idade gestacional e baixo peso. Diante disso, surge a necessidade de um acompanhamento especializado para este público, com enfoque no seguimento renal que deve ser mantido após alta hospitalar. Na medida em que estes apresentam alto risco para o desenvolvimento de complicações renais durante a internação e após a alta hospitalar, o que consequentemente aumenta o índice de reinternação hospitalar e Doença Renal Crônica desde a infância até a vida adulta. Tendo em vista que, muitas das causas de reinternação hospitalar e complicações renais possam ser minimizadas com acompanhamento e intervenção precoce, a implantação do Ambulatório de Referência para seguimento renal de recém-nascidos prematuros egressos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) torna-se primordial para o seguimento do cuidado integral a este paciente.

INTRODUÇÃO

A crescente demanda por tecnologia avançada no cuidado ao recém-nascido pré-termo enquanto internado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) tem garantido maior sobrevivência a este grupo. Com isso houve redução da mortalidade neonatal, mas em contrapartida aumentou a incidência de morbidades crônicas (SILVEIRA, 2012).

O nascimento prematuro (idade gestacional < 37 semanas) interrompe o desenvolvimento e a maturação renal durante um período crítico de crescimento. O terceiro trimestre da gravidez é o período mais ativo da nefrogênese fetal resultando em menor dotação de néfron, unidade funcional do rim, processo que dura a vida toda (CRUMP e et al, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, a prevalência dos óbitos infantis permanece concentrada no período neonatal, em decorrência de causas perinatais, refletindo problemas relacionados à organização dos serviços de saúde, tanto no acesso quanto a

assistência prestada à gestante e à criança. Além disso, 90% dos óbitos estão associados aos fatores de risco, acometendo crianças inseridas em famílias em situação de vulnerabilidade social, as quais demandam identificação prévia, acompanhamento diferenciado, seguimento e monitoramento constantes por parte das diversas políticas públicas instituídas (SILVEIRA, 2012).

Associado à prematuridade está o maior risco de insuficiência renal durante a infância. Portanto recém-nascidos prematuros necessitam de acompanhamento a longo prazo para monitoramento e ações preventivas para preservar a função renal ao longo da vida. Precisamos estabelecer prioridades no acompanhamento após a alta. Ou seja, a presença de morbidades em níveis variados faz do adequado acompanhamento após a alta hospitalar uma extensão dos cuidados empregados na UTI Neonatal. Há a necessidade de acompanhar de forma estruturada estes pacientes, a fim de conhecer o perfil dos recém-nascidos que sobrevivem a UTI no Brasil e melhor assisti-los, estabelecendo um planejamento de intervenção precoce.

Em uma grande coorte nacional realizada em 2019 por Crump et al, o nascimento prematuro foi considerado forte fator de risco para o desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC) desde a infância até a idade adulta.

De acordo com o departamento científico de nefrologia da Sociedade Brasileira de pediatria, em nota especial publicada em 2021, no Brasil, a prevalência de DRC é de 20 casos/milhão de habitantes na faixa etária pediátrica, com diferenças regionais. Há falta de diagnóstico da doença, principalmente nos estados precoces.

Segundo dados do consenso de nefrologia da Sociedade Brasileira de pediatria, a incidência de insuficiência renal aguda é estimada em torno de 3% a 8% em UTIs neonatais e apresenta índice de mortalidade entre 25 e 50%.

Sendo assim, há necessidade de fortalecer a atenção ao recém-nascido prematuro, através de estratégias de acompanhamento diferenciado a este grupo com risco ampliado de complicações desde o primeiro ano de vida.

OBJETIVO GERAL

Implantar o Ambulatório de Seguimento Renal dos prematuros egressos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Universitário Materno Infantil- HU-UFMA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Organizar o fluxo de acompanhamento renal das crianças nascidas prematuras egressas da UTIN;
- b) Identificar precocemente os fatores de risco e sinais de doença renal, viabilizando intervenção precoce;
- c) Levantar dados ao gestor de saúde para um melhor planejamento nas medidas preventivas de doença renal neonatal e pediátrica em crianças nascidas prematuras;
- d) Produzir pesquisas na área de prevenção de doença renal em crianças nascidas prematuras.

ANEXO H – Participação e apresentação de trabalhos científicos no 25º Congresso Brasileiro de Perinatologia (1 a 4 de dezembro de 2021) – *on-line*

**25º CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA (1 a 4 de DEZEMBRO de 2021) –
ON LINE**

CÓDIGO 235 - IMPLANTAÇÃO DE AMBULATÓRIO DE SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO COM FOCO NA FUNÇÃO RENAL: RELATO DE UM PROJETO PILOTO

Autores: Marynéa Silva do Vale^a; Patrícia Franco Marques^a; Milady Cutrim Vieira Cavalcante^a; Lorena Mariana de Araújo Martins Chidiak Reis^a; Roberta Borges Correia de Albuquerque^a; Joama Gusmão Pereira^a; Mateus Brito Noletto^b; Luciana Palácio Fernandes Cabeça^a; Joyce Santos Lages^b; Natalino Salgado Filho^b

Afilições: ^aHospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^bUniversidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

Introdução: A relação entre prematuridade e doença renal ressalta a importância da organização de serviços voltados para a identificação de sinais precoces de alteração da função renal, de modo a direcionar o acompanhamento com medidas nefroprotetivas.

Objetivo: Descrever o projeto piloto da implantação do ambulatório de seguimento de egressos da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um Hospital Universitário, com foco no monitoramento da função renal. **Métodos:** Trata-se de um relato de experiência sobre a etapa do projeto piloto para implantação de um ambulatório de monitoramento sistemático da função renal de egressos de uma UTIN. **Resultados:** Iniciou em 2014, com egressos da UTIN nascidos com peso abaixo de 1500g com ações de sensibilização à família durante a internação hospitalar sobre a importância da identificação de fatores de risco para doença renal; inclusão de dados de monitoramento da função renal no resumo de alta e nos registros dos prontuários das consultas ambulatoriais. Esses dados incluem fatores de risco maternos e do recém-nascido para doença renal, registros de pressão arterial e uso de medicações nefrotóxicas. O acompanhamento renal terá periodicidade de 6 meses nos 3 primeiros anos e anualmente até 5 anos, quando serão realizadas aferições de peso, estatura, pressão arterial, exame de ultrassom das vias urinárias superiores e avaliação das dosagens de creatinina sérica e da taxa de filtração glomerular. Crianças com alterações da função renal são encaminhadas para o Nefropediatra. Até setembro de 2021, ingressaram neste ambulatório 182 crianças. O número de evasão é elevado devido distância dos municípios de procedência, acentuado com a pandemia da Covid-19. Este projeto permitiu alinhamento sobre fluxos de atendimento e pactuações dos critérios para encaminhamento a nefropediatras. **Conclusão:** A estruturação do ambulatório para monitoramento da função renal entre prematuros tem se mostrado importante estratégia preventiva precoce para esse grupo de alto risco. É importante o desenvolvimento de competências na área de formação em Neonatologia com a inserção de residentes nesse cenário de prática.

Palavras-chave: Prematuridade. Doença Renal. Insuficiência Renal Crônica. Vigilância.

CÓDIGO 232 - DETECÇÃO DE LESÃO RENAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO POR MEIO DA CISTATINA C: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autores: Patrícia Franco Marques^a; Marynéa Silva do Vale^a; Milady Cutrim Vieira Cavalcante^a; Dyego José de Araújo Brito^a; Joyce Santos Lages^a; Natalino Salgado Filho^b; José Luiz Muniz Bandeira Duarte^c.

Afiliações: ^aHospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^bUniversidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^cUniversidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.

Introdução: Diferentes métodos foram propostos para detecção de lesão renal aguda em crianças, mas nenhum prevê o resultado com precisão. Apesar de promissor, há discussão sobre o valor prognóstico da cistatina C, especialmente na avaliação entre recém-nascidos pré-termo. **Objetivo:** Reunir informações sobre o valor prognóstico da Cistatina C para detecção de lesão renal aguda em recém-nascidos pré-termo. **Métodos:** Revisão sistemática que incluiu artigos originais publicados em português ou inglês, entre 2014-2020, que avaliaram LRA por meio da Cistatina C em RN pré-termo. Foram utilizados os termos “premature birth”, “cystatin C”, “acute kidney injury” e “filtration rate glomerular” bem como suas combinações nas bases de dados eletrônicas Bireme, Medline e Biblioteca Cochrane. Foi utilizada a abordagem bola de neve, com verificação das referências das fontes recuperadas. Foram extraídos dados sobre o valor prognóstico da Cistatina C em relação a outros biomarcadores, sendo a síntese dos resultados analisada de forma descritiva. **Resultados:** Dezesesseis publicações permaneceram no estudo. O valor prognóstico da Cistatina C sérica e urinária, foi avaliado em diferentes contextos (asfixia perinatal, síndrome do desconforto respiratório, doença metabólica óssea, nefrocalcinose). Onze estudos utilizaram a creatinina e cistatina séricas como biomarcadores e os demais, a cistatina sérica associada a outros marcadores como Lipocalina Associada a Gelatinase e Neutrófilos (NGAL), Molécula de Injúria Renal (Kim-1), beta-microglobulina, uromodulina (UMOD/ml), Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) urinários e osteopontina, além de uréia nitrogenada. A Cistatina C sérica foi apontada como biomarcador superior à creatinina sérica com bom valor prognóstico na detecção precoce da lesão renal aguda em recém-nascidos pré-termo. A cistatina C apresentou, menor sensibilidade em relação à UMOD /ml, EGF (urinários) e NGAL. A presença de condições adversas ao nascimento, não afetou a segurança da cistatina C como marcador de insuficiência renal em pré-termo. **Conclusão:** Cistatina C tem valor prognóstico aceitável para predição de LRA em RN pré-termo. Seus valores de referência para estimativa de TFG nessa população não estão suficientemente esclarecidos.

Palavras-chave: Prematuridade. Neonato. Lesão Renal Aguda. Cistatina C.

CÓDIGO 230 - RELAÇÃO ENTRE PREMATURIDADE E DOENÇA RENAL CRÔNICA – O QUE SE SABE?

Autores: Marynéa Silva do Vale^a; Patrícia Franco Marques^a; Milady Cutrim Vieira Cavalcante^a; Joyce Santos Lages^a; Natalino Salgado Filho^b; José Luiz Muniz Bandeira Duarte^c

Afiliações: ^aHospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^bUniversidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^cUniversidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Introdução: Recém-nascidos pré-termo pode apresentar morbidades a longo prazo como a doença renal crônica. As informações disponíveis estão pouco sistematizadas, dificultando a atualização dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado neonatal. **Objetivo:** Reunir as publicações científicas mais recentes sobre a influência da prematuridade no desenvolvimento da DRC, a fim de apresentar uma síntese das informações disponíveis na literatura. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura com publicações de 2016 a 2020, em português e inglês, que abordaram a relação entre prematuridade e desenvolvimento de doença renal, bem como os mecanismos que explicam essa associação, partindo da hipótese de que prematuros são mais vulneráveis à doença renal crônica. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Medline, Bireme e Cochrane Library, a partir da combinação dos termos indexados na plataforma Mesh: nascimento prematuro; bebê prematuro; doença renal; insuficiência renal crônica; insuficiência renal. A coleta de dados ocorreu de março a maio de 2021 e a análise qualitativa dos estudos foi utilizada para sintetizar e interpretar os resultados. **Resultados:** Dezesseis artigos foram incluídos neste estudo. Os achados mais recentes apontam para o efeito direto da prematuridade no aumento do risco de desenvolver doença renal crônica. Apenas um estudo não identificou essa relação. Parte dos estudos identificou a influência potencial do nascimento prematuro como o único evento adverso na função renal prejudicada, enquanto outros resultados sugerem fatores adicionais envolvidos nesta relação ou mediando a força da associação, como baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intrauterino. Essa relação entre prematuridade e doença renal é explicada por três mecanismos principais: nefrogênese interrompida; influência de fatores ambientais na vida intrauterina e no início da vida em recém-nascidos e o efeito da prematuridade no volume renal. **Conclusão:** Ainda é necessário gerar evidências mais robustas sobre o impacto da prematuridade no desenvolvimento da DRC e, assim, orientar as diretrizes formais de acompanhamento de crianças nascidas de nascimento prematuro, desde a infância até a idade adulta.

Palavras-chave: Nascimento Prematuro. Doença Renal. Insuficiência Renal Crônica. Revisão.

CÓDIGO 233 - EVOLUÇÃO DE BIOMARCADORES DA FUNÇÃO RENAL DE CRIANÇAS COM NASCIMENTO PREMATURO

Autores: Patrícia Franco Marques^a; Marynéa Silva do Vale^a; Milady Cutrim Vieira Cavalcante^a; Mateus Brito Noletto^b; Alcione Miranda dos Santos^b; Cidália de Jesus da Cruz Nunes^a; Karina Donato Fook^a; Natalino Salgado Filho^b; José Luiz Muniz Bandeira Duarte^c.

Afilições: ^aHospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^bUniversidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil; ^cUniversidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.

Introdução: Recém-nascidos pré-termo têm maior risco de déficit nefrônico, aumentando a suscetibilidade a doenças renais. É imprescindível o rastreamento da disfunção renal o mais precocemente possível. **Objetivo:** Avaliar a evolução de biomarcadores da função renal entre crianças com idades entre 7 e 24 meses, que tiveram nascimento prematuro. **Métodos:** Coorte realizada com recém-nascidos pré-termos (RNPT) com idade gestacional ≤ 34 semanas, internados na Unidade Neonatal de um Hospital Universitário, no período de 2017 a 2018. Foram recrutados 136 RNPT. Para avaliação da função renal foram obtidas amostras de sangue no nascimento e no seguimento, quando as crianças tinham entre 7-24 meses de idade. Foram utilizados os níveis de creatinina e cistatina séricas além das estimativas da taxa de filtração glomerular (TFG), calculada a partir de das fórmulas de Schwartz e Filler, respectivamente. Para comparação das médias utilizou-se o Teste Wilcoxon, por meio do Stata 14.0. **Resultados:** Os recém-nascidos apresentaram redução dos valores médios de creatinina sérica para a idade, permanecendo dentro da normalidade ($0,61 \pm 0,21$; $0,37 \pm 0,33$; p-valor= $<0,001$). Comportamento que pode ser atribuído à redução da influência materna nos níveis desse marcador, demonstrando possível ausência de alteração da função renal, achado endossado pelo aumento da média da TFG baseada na creatinina ($30,70 \pm 22,31$; $115,92 \pm 60,95$; p-valor= $<0,001$). Entretanto, o valor médio da taxa de cistatina C sérica ($1,50 \pm 0,34$; $1,71 \pm 0,37$; p-valor= $0,0012$) bem como as médias de TFG baseadas na cistatina C sérica ($62,09 \pm 17,81$; $53,67 \pm 16,83$; p-valor= $0,0033$) apresentaram indícios de comprometimento da função renal, com valores considerados acima dos normais para a idade e aumento das estimativas médias do nascimento para o seguimento. **Conclusão:** A evolução dos biomarcadores avaliados apontam para indícios de alterações da função renal em crianças com idades entre 7 e 24 meses com nascimento prematuro. Tais alterações puderam ser identificadas pelo comportamento da cistatina C, mesmo quando ainda não evidenciadas pela creatinina. É necessário prolongar o monitoramento da função renal entre essas crianças para gerar evidências mais robustas e implementar ações que retardem a progressão de doença renal.

Palavras-chave: Nascimento Prematuro. Função Renal. Biomarcadores. Creatinina. Cistatina C.

Agradecimentos: À Universidade Federal do Maranhão pela concessão de auxílio e bolsas de pesquisa e ao Hospital Universitario da Universidade Federal do Maranhão pelo apoio institucional em cada etapa da pesquisa.