

Léia Rossetto Rodrigues

**Avaliação da função tubular do prematuro
na primeira semana de vida pela relação urinária
sódio/creatinina**

Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós Graduação em Pediatria Área de concentração em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, para a obtenção do título de Doutor em Pediatria.

Orientadora: Prof. Dr. Ligia Maria S. S. Rugolo

**Botucatu
2006**



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SECÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TREINAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO – CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *Selma Maria de Jesus*

Rodrigues, Léia Rossetto.

Avaliação da função tubular do prematuro na primeira semana de vida pela relação urinária Na/Cr/ Léia Rossetto Rodrigues. – Botucatu: [s.n.], 2006.

Trabalho de qualificação (doutorado – pediatria) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006

Orientadora: Ligia M. S. S. Rugolo

1. Sistema urinário - pediatria 2. Urologia pediátrica 3. Rins – Recém – nascidos - Fisiologia

CDD 618.926

Palavras-chave: Natriurese; Prematuro; Recém – nascido; Rim

*Nada lhe posso dar que já não exista em
você mesmo. Não posso abrir-lhe outro
mundo de imagens, além daquele que há em
sua própria alma. Nada lhe posso dar a
não ser a oportunidade, o impulso, a chave.
Eu o ajudarei a tornar visível o seu
próprio mundo e isso é tudo.*

Hermann Hesse

Às minhas filhas Ana Carolina e Gabriela, razão maior de toda a minha existência. Cada uma, com seu jeito próprio de ser e fazer, souberam sabiamente tornar esta etapa da minha vida menos árdua, quer seja incentivando direta ou indiretamente através de um sorriso, um abraço, um olhar....

Obrigada! Vocês são maravilhosamente diferentes e igualmente muito queridas!

Poder compartilhar o meu amor com vocês é um privilégio!

Ao meu marido Paulo, pela lealdade e compreensão. Sua contribuição foi imprescindível na elaboração de várias etapas deste trabalho e da minha vida. Obrigada por tudo!

Ao meu irmão Renato, que de alguma forma, mesmo distante continua me auxiliando, quer seja orientando, incentivando ou simplesmente me apoiando. É muito confortante sabermos que temos um ao outro. Minha eterna gratidão!

À minha mãe, pela sua bondade, dedicação e amor incondicional. Tê-la até hoje ao meu lado é certamente uma dádiva de Deus!

Meus agradecimentos à minha orientadora.....

Dr^a Lígia, pela seriedade e entusiasmo que contagia sempre, que enobrece, que abre caminhos.....

Obrigada pelo incentivo, pelos ensinamentos e por ser você essa pessoa determinada que não vê obstáculos e que contorna sempre de maneira tão positiva as dificuldades!

O aprendizado com você foi além da pesquisa, mas um aprendizado de vida acima de tudo!

Aos recém-nascidos e suas mães, seres indispensáveis para a realização deste trabalho, minha sincera gratidão.

Aos colegas da Disciplina de Neonatologia pela colaboração, incentivo e amizade. Obrigada a todos e em especial a aqueles que por qualquer motivo, estiveram mais próximos de mim.

Aos funcionários do Berçário, pela ajuda na coleta e encaminhamento do material.

Aos funcionários do Laboratório Central, em especial à Maria Salete Sartori, bióloga responsável pela bioquímica sanguínea, pela seriedade e dedicação com que conduziu as dosagens laboratoriais.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria, Fabiano, Adriana e Marcelo, e em especial, ao Paulo, pela confecção das tabelas e elaboração dos Slides.

Ao José Eduardo Correntes, pela colaboração na análise estatística dos resultados.

Ao Departamento de Pediatria, em especial à Disciplina de Neonatologia, pela oportunidade concedida.

A todos aqueles não citados, mas que de alguma forma, tornaram possível a realização deste trabalho, minha especial gratidão.

AG	Aminoglicosídeo
AIG	Adequado para a idade gestacional
BR	Bolsa rota
CMV	Ventilação mecânica controlada
CPAP	Pressão positiva contínua de vias aéreas
CrP	Creatinina plasmática
CrU	Creatinina urinária
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
FeNa	Fração de excreção de sódio
FSR	Fluxo sanguíneo renal
IMV	Ventilação mandatória intermitente
INN	Infecção neonatal
LM	Leite materno
Na	Sódio
Na/CrU	Relação urinária sódio/creatinina
NaP	Sódio plasmático
NaU	Sódio urinário
NP	Nutrição parenteral

PEEP	Pressão expiratória positiva final
PIG	Pequeno para idade gestacional
PN	Peso ao nascimento
PT	Prematuro
RN	Recém-nascido
RNBP	Recém-nascido de baixo peso (1500g < P < 2500g)
RNPT	Recém-nascido prematuro
RNT	Recém-nascido de termo
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
TFG	Taxa de filtração glomerular
VM	Ventilação mecânica
P₂₅	Percentil 25
P₇₅	Percentil 75
g	Gramas
\bar{X}	Média
<	Menor que
≥	Maior ou igual
=	Igual
±	Mais ou menos

Figura 1	Valores da FeNa nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação.....	63
Figura 2	Valores da Na/CrU nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação.....	65
Figura 3	Valores da FeNa nos prematuros < 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos.....	67
Figura 4	Valores da FeNa nos prematuros \geq 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos.....	69
Figura 5	Valores da Na/CrU nos prematuros < 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos.....	71
Figura 6	Valores da Na/CrU nos prematuros \geq 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos.....	73

Tabela 1	Características gerais dos 2 grupos de estudo.....	57
Tabela 2	Evolução ponderal nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP).....	59
Tabela 3	Valores do sódio sérico nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	60
Tabela 4	Valores da creatinina sérica nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	61
Tabela 5	Valores de FeNa nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	62
Tabela 6	Valores da FeNa/CrU nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	64
Tabela 7	Valores da FeNa nos prematuros < 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	66
Tabela 8	Valores da FeNa nos prematuros \geq 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (média \pm DP, Mediana e Percentis)....	68
Tabela 9	Valores da Na/CrU nos prematuros < 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	70
Tabela 10	Valores da Na/CrU nos prematuros \geq 34 semanas nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (média \pm DP, Mediana e Percentis).....	72

Tabela 11	Parâmetros estimados para a regressão linear múltipla da FeNa em função da idade gestacional, da adequação do peso e do uso de aminoglicosídeos.....	74
Tabela 12	Parâmetros estimados para a regressão linear múltipla da Na/CrU em função da idade gestacional, da adequação do peso e do uso de aminoglicosídeos.....	75
Tabela 13	Correlação de Pearson da FeNa com Na/CrU nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação.....	76

Quadro 1	Tipo de alimentação dos prematuros < 34 semanas nos diferentes momentos do estudo.....	58
Quadro 2	Tipo de alimentação dos prematuros ≥ 34 semanas nos diferentes momentos do estudo.....	58

Introdução: a função tubular dos prematuros é classicamente avaliada pela FeNa, que requer dosagens séricas e urinárias. Seu uso seriado acarreta espoliação sangüínea, assim o interesse em um método simplificado, realizado em uma amostra urinária (Na/CrU). **Objetivos:** determinar os valores da Na/CrU em prematuros na primeira semana de vida correlacionando-os com a FeNa; analisar Na/CrU em função da idade gestacional, pós-natal e do uso de aminoglicosídeos. **Métodos:** Estudo prospectivo com 58 prematuros nascidos na Maternidade do HC da FMB-UNESP no período de julho a dezembro de 2001, divididos em 2 grupos ($G_1 < 34s$; $n=31$ e $G_2 \geq 34s$; $n=27$). Foram dosados sódio (mEq/L) e creatinina (mg/dL) séricos e urinários ($\mu\text{mol/L}$) e calculadas a FeNa e Na/CrU, em quatro momentos: $M_1(36h)$, $M_2(72h)$, $M_3(96h)$ e $M_4(7d)$. Para análise estatística utilizou-se análise de variância univariada para medidas repetidas (ANOVA-RM), teste t ou Mann-Whitney, regressão linear múltipla e correlação de Pearson, com significância em 5%. **Resultados:** Os valores médios da FeNa em G_1 situaram-se entre 1.52 e 1.86, sem diferença entre os momentos, e mantiveram-se abaixo de 1 em G_2 . A Na/CrU variou de 0,50 a 0,70 em G_1 , não diferindo entre os momentos, enquanto que em G_2 variou entre 0,23 e 0,49. Em G_1 , o uso de aminoglicosídeo acarretou aumento da FeNa e da NaCrU a partir de 72h, enquanto que em G_2 isso não ocorreu. Os coeficientes de correlação de Pearson variaram de 0,64 a 0,96 em G_1 e entre 0,86 - 0,95 em G_2 . **Conclusão:** O comportamento da Na/CrU foi semelhante ao da FeNa. Nos prematuros menores que 34 semanas os valores mantiveram-se estáveis na primeira semana de vida e foram maiores com o uso de aminoglicosídeos. Na/CrU pode ser utilizada como método auxiliar para avaliação da função tubular em prematuros.

Background: Tubular function of premature infants is usually assessed by the fractional excretion of sodium (FeNa). Urine and blood samples are needed for the FeNa test, and its repeated use may result in excessive blood withdrawal, thus a simplified test using only one urinary sample through the determination of sodium/creatinine ratio in urine (Na/CrU) would be of interesting.

Objective: To determine the values of Na/CrU in premature infants in the first week of life and to correlate them with the values of FeNa and to investigate the influence of gestational age, postnatal age and the use of aminoglycosides on the values of Na/CrU. **Methods:** This prospective study included 58 preterm infants born at the Maternity of Botucatu Medical School from July to December, 2001. The infants were divided into two groups according to gestational age: G₁ (n=31) < 34 weeks and G₂ (n=27) ≥ 34 weeks gestational age. Serum and urinary sodium and creatinine were determined in four moments: M₁ (36h), M₂ (72h), M₃ (96h) and M₄ (day 7). FeNa (%) and Na/CrU (mg/mg) were calculated in each moment for the infants. Statistical analysis were performed using chi-square test, analysis of variance (ANOVA) with repeated measurements and multiple comparisons, t-test or Mann-Whitney, Multiple Linear Regression and Pearson's correlation test; p-values <0,05 were considered significant. **Results:** In G₁ the FeNa ranged from 1.52 to 1.86 without difference between the moments and in G₂ the values remained bellow of 1%. The Na/CrU ranged from 0,50 to 0,70 in G₁, without difference between the moments, while in G₂ the values ranged from 0,23 to

0,49. FeNa and Na/CrU were significantly increased in preterm < 34 weeks treated with gentamicin since 72h, compared with those not treated. In G₂ there was no effect of the aminoglycoside on the tubular function. In both groups there was a strong correlation between the FeNa and the Na/CrU during the first week of life. **Conclusions:** In the preterm neonate the profile of Na/CrU was similar to FeNa, during the first week of life. In premature infants less than 34 weeks GA, the values remained steady in the first week of life and were higher with the use of aminoglycosides. The Na/CrU can be used as an auxiliary method to evaluation of tubular function in premature neonates.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS****RESUMO****ABSTRACT**

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Função renal neonatal	20
1.2 Fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular	22
1.3 Função tubular	24
1.4 Fatores que alteram a função renal do prematuro	26
1.4.1 Asfixia	26
1.4.2 Síndrome do desconforto respiratório	28
1.4.3 Persistência do canal arterial	29
1.4.4 Sepses	30
1.4.5 Ventilação mecânica e ou CPAP	31
1.4.6 Medicamentos.....	32
1.5 Justificativa da Pesquisa	38
2 OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo Geral	40
2.2 Objetivos Específicos	40
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	41
3.1 Tipo de estudo	42
3.2 Tamanho da amostra	42
3.3 Aspectos Éticos	43
3.4 Casuística	43
3.4.1 Seleção da amostra: Critérios de inclusão e exclusão	43
3.4.2 Local do estudo e características da assistência	46
3.4.3 Formação dos grupos e momentos de coleta	48
3.5 Variáveis de estudo	49
3.5.1 Variáveis Independentes – Definições	49
3.5.2 Variáveis dependentes: FeNa e Na/CrU	50
3.6 Método de dosagem laboratorial	52

3.6.1 Sódio	52
3.6.2 Creatinina	52
3.7 Índices calculados	53
3.8 Análise estatística	54
4 RESULTADOS	56
5 DISCUSSÃO	77
5.1 da População de estudo	78
5.2 dos Resultados	82
6 CONCLUSÕES	93
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
ANEXOS	113
Anexo 1 Protocolo de Estudo	114
Anexo 2 Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa	115
Anexo 3 Características Gerais dos prematuros menores que 34 semanas	116
Anexo 4 Características Gerais dos prematuros maiores ou iguais a 34 semanas.....	118
Anexo 5 Variáveis laboratoriais (sódio sérico e urinário em prematuros menores que 34 semanas).....	120
Anexo 6 Variáveis laboratoriais (sódio sérico e urinário em prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas).....	121
Anexo 7 Variáveis laboratoriais (creatinina sérica e urinária em prematuros menores que 34 semanas).....	122
Anexo 8 Variáveis laboratoriais (creatinina sérica e urinária em prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas).....	123
Anexo 9 Variáveis laboratoriais (Fração de excreção de sódio e relação urinária sódio / creatinina em prematuros menores que 34 semanas).....	124
Anexo 10 Variáveis laboratoriais (Fração de excreção de sódio e relação urinária sódio / creatinina em prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas).....	125



1 Introdução

1.1 FUNÇÃO RENAL NEONATAL

Durante a vida intra-uterina, a placenta é responsável pela oxigenação e nutrição fetal e também exerce função excretora, garantindo a homeostasia dos fluidos corporais fetais (Giapros et al, 2004). A nefrogênese completa-se na 34^a - 35^a semana de gestação, mas a produção de urina inicia-se muito cedo, em torno de 9 - 12 semanas de gestação, aumentando progressivamente com a idade gestacional, atingindo 12 ml/h na 32^a semana e 28 ml/h logo após o nascimento (Campbell et al, 1973; Gallini et al, 2000).

Ao nascimento, dentre os vários fatores implicados na adaptação do recém-nascido à vida extra-uterina, destaca-se a habilidade do rim em manter a homeostase da composição corporal. Os recém-nascidos têm grandes limitações na função renal, quando comparados com crianças e adultos. No entanto, em condições normais, a homeostasia hidreletrolítica no período neonatal é adequadamente mantida pela função renal.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é muito menor no recém-nascido do que no adulto e alcança valores semelhantes aos destes últimos com a idade de um a dois anos (Coulthard, 1983). No rim fetal, a resistência vascular é bastante elevada e logo após o nascimento, se o recém-nascido tiver idade gestacional maior que 34 semanas, ocorre rápido aumento da TFG, o que se deve principalmente à diminuição da resistência vascular renal e aumento da pressão arterial sistêmica. Nos recém-nascidos prematuros (RNPT) com idade

gestacional inferior a 34 semanas isso não ocorre, motivo pelo qual esses prematuros são mais vulneráveis ao excesso de líquidos e sobrecarga de eletrólitos (Bidiwala et al, 1988).

Nos recém-nascidos de termo (RNT), a homeostase do sódio caracteriza-se por um balanço positivo, a despeito da ingestão. Um dos fenômenos envolvidos seria o aumento da reabsorção distal de sódio estimulada por altos níveis de aldosterona. No entanto, esses recém-nascidos têm capacidade limitada para excretar a sobrecarga de sódio (Al-Dahhan et al, 1983).

Os prematuros, ao contrário dos recém-nascidos de termo, têm perda basal de sódio aumentada e são designados “perdedores de sódio”. Nesses recém-nascidos, as glândulas supra renais não respondem bem à renina para produzirem aldosterona e os túbulos renais distais parecem responder menos a esse hormônio. Paradoxalmente, quando se administra elevada quantidade de sódio aos prematuros, eles são incapazes de aumentar rapidamente a excreção urinária desse íon, o que tem sido atribuído à limitação na capacidade de desvio do fluxo sanguíneo dos néfrons justamedulares que são retentores de sódio para os néfrons corticais, excretadores de sódio (Castro, 1993). Na evolução clínica, os prematuros são lábeis tanto ao excesso de água como à sobrecarga de sódio.

1.2 FLUXO SANGÜÍNEO RENAL E TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O fluxo sangüíneo renal (FSR) é a porcentagem do débito cardíaco destinada aos rins e pode ser medido no feto humano por técnicas de Doppler ao ultrassom. O fluxo sangüíneo renal fetal aumenta progressivamente durante a gestação de 20 ml/min com 25 semanas de gestação até 60 ml/min ou mais, na 40^a semana de gestação (Chevalier, 1996).

A auto-regulação do FSR em resposta a alterações na pressão de perfusão, embora menos eficiente do que em adultos, tem sido documentada em animais recém-nascidos. Em recém-nascidos de baixo peso existe correlação significativa entre a pressão arterial média e a taxa de filtração glomerular (TFG), sugerindo que a auto-regulação do FSR é limitada nesses pacientes (Vanpée et al, 1993). A regulação do FSR depende da integridade de vários sistemas tais como o sistema neuro-adrenérgico, renina-angiotensina, arginina-vasopressina e mediadores como peptídeo natriurético atrial, endotelinas e prostaglandinas (Airede et al, 1997). No período pós-natal há grande aumento do FSR que na primeira semana de vida corresponde a 8 a 10% do débito cardíaco e atinge valores de 20 a 25% aos 2 anos de idade. Considera-se que o aumento do FSR e da TFG durante as primeiras semanas de vida, seja devido principalmente ao aumento na pressão de perfusão (Gouyon et al, 2000).

A TFG no feto aumenta paralelamente ao aumento da massa renal e correlaciona-se com a idade gestacional (Siegel et al, 1976). Com 32 a 34 semanas de idade gestacional, a TFG é de aproximadamente 14 ml/min/1.73m² e atinge valores de 21 ml/min/1.73m² quando é atingido o termo. A TFG continua aumentando na vida pós-natal; seus valores dobram nas duas primeiras semanas de vida tanto no recém-nascido de termo como nos prematuros (Bueva et al, 1994), atingindo os valores do adulto ao redor de 118 ml/min/1.73m² aos dois anos de idade. Os fatores responsáveis por esse rápido aumento da TFG incluem aumento da pressão arterial, do fluxo sanguíneo renal, da permeabilidade capilar e da área da superfície de filtração.

Em muitos recém-nascidos de baixo peso, a TFG só atinge os níveis de recém-nascidos de termo após os nove meses de idade pós-natal (Vanier et al, 1992).

O clearance de creatinina é o método mais utilizado na clínica para avaliação da TFG em recém-nascidos. A creatinina sérica seriada também pode ser utilizada para avaliação da TFG. Seus valores são elevados ao nascimento, refletindo a concentração de creatinina materna, depois diminuem aproximadamente 50% na primeira semana de vida (Gallini et al, 2000). O clearance de inulina é um método bastante sensível para avaliação da TFG, mas pelo fato de exigir infusão constante de inulina e ser invasivo, não é utilizado na prática clínica.

1.3 FUNÇÃO TUBULAR

A homeostase da água e de eletrólitos em recém-nascidos de termo e também nos prematuros é muito diferente da observada em crianças e adultos. O balanço hídrico do neonato é caracterizado por rápidas mudanças na distribuição de água dos compartimentos intra e extracelular. Os recém-nascidos de termo e os prematuros perdem 10% e 15% respectivamente de água extracelular, principalmente por via renal. Essa diurese é acompanhada de perda de sódio e é responsável pelo estado “perdedor de sódio” dos recém-nascidos após o nascimento (Drukker et al, 2002)

A fração de excreção de sódio (FeNa) é o método clássico utilizado para a avaliação da função tubular. Seus valores têm relação inversa com a idade gestacional. Pode ser muito alta após o nascimento (5%) comparada com o valor normal para crianças com maturidade renal, situado em torno de 1%. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão totalmente esclarecidos, mas o peptídeo natriurético atrial deve ter participação. Esse peptídeo é secretado pelas células do músculo cardíaco e exerce vários efeitos nos rins, incluindo aumento na TFG, na natriurese e na diurese, inibição da secreção de renina e aldosterona, vasodilatação e aumento na permeabilidade vascular (Goetz, 1988).

A FeNa diminui nas primeiras semanas de vida, sendo esse processo mais lento em prematuros. As alterações da FeNa na vida pós-natal,

em prematuros, foram estudadas por Guignard et al (1999), que documentaram diminuição progressiva da FeNa a partir da primeira semana e mostraram correlação inversa entre a FeNa e a idade gestacional e idade pós-natal. Esse estudo também mostrou aumento no clearance de creatinina com a idade pós-natal, concluindo os autores que a função glomerular e a função tubular apresentam melhora progressiva, diretamente relacionadas com a idade gestacional e pós-natal.

Logo após o nascimento, os recém-nascidos, especialmente os prematuros, têm balanço negativo de sódio e, por isso, requerem já nos primeiros dias, suplementação de aproximadamente 3 a 4 mEq/ Kg /dia para que o balanço torne-se positivo e seja suficiente para o crescimento. O balanço positivo de sódio no neonato é pré-requisito para o crescimento e desenvolvimento. A intensa incorporação de sódio nos tecidos parece ser a causa da hiponatremia evidenciada nos recém-nascidos de muito baixo peso em fase de crescimento, com 4 a 6 semanas de idade pós-natal (Hotoura et al, 2005). Essa hiponatremia tardia não é causada primariamente pela perda excessiva de sódio corporal ou por conservação de água livre, mas pelo aumento na necessidade de sódio para o crescimento. Como o neonato necessita de altas quantidades de sódio para adequado crescimento e a dieta que recebe (leite humano ou fórmula) contém limitadas quantidades de sódio, ocorre um efeito adaptativo anti-natriurético a nível tubular renal (Aperia et al, 1981; Drukker et al, 2002).

Os valores normais da FeNa para os recém-nascidos de termo variam em um estreito intervalo de 2 a 2,5%. Valores maiores que esses sugerem insuficiência renal aguda (Engle, 1986; Goyon et al, 2000).

Para os prematuros, embora haja controvérsias na literatura, a maioria dos autores aceita como valores normais aqueles situados na larga faixa de 2.5 a 5%, sendo tanto maior, quanto maior a imaturidade do recém-nascido (Guignard e John, 1986). Valores acima dessa faixa são considerados indicativos de insuficiência renal aguda (Choker et al, 2004).

1.4 FATORES QUE ALTERAM A FUNÇÃO RENAL DO PREMATURO

1.4.1 Asfixia

A asfixia perinatal é problema freqüente em Unidades de Terapia Intensiva, onde é grande a população de prematuros.

A asfixia fetal e neonatal são importantes causas de alterações renais transitórias e falência renal aguda em recém-nascidos (Kojima et al, 1985; Willis et al, 1997), pois os rins são muito sensíveis à lesão isquêmica. A asfixia perinatal é apontada como responsável por 4 a 70% dos casos de insuficiência renal aguda em recém-nascidos (Feltus et al, 1987).

A asfixia pode ser isoladamente causa de lesão isquêmica renal, ou, o que ocorre com mais frequência, pode estar associada a outros fatores causadores de disfunção renal.

A freqüente agressão renal nos recém-nascidos deve-se, em parte, à inadequada resposta adaptativa do rim à hipoxia. A hipoxia altera o FSR, causando diminuição da perfusão e da taxa de filtração glomerular. A função tubular também pode estar alterada após hipoxia grave. Se o episódio de asfixia for prolongado, pode ocorrer lesão parenquimatosa, resultando em necrose tubular ou até em necrose cortical aguda (Stark et al, 1973).

Os processos que envolvem a agressão isquêmica renal são múltiplos e complexos. A principal lesão celular resulta de morte celular programada (apoptose) ou necrose isquêmica. Em estudo experimental de perfusão renal, Siegel e Oh (2001), mostraram que a lesão celular renal é acompanhada por liberação de radicais livres de oxigênio, alterações no metabolismo do cálcio, quebra de fosfolípidos, alterações na polaridade celular e, secundariamente, perda da junção intercelular, da bordadura em escova e ruptura da arquitetura celular. Todos esses processos, exceto a lesão causada pelos radicais livres, são acompanhados por depleção de ATP, o que dificulta a restauração celular com reperfusion, um processo que requer muita energia.

Estudos em animais recém-nascidos mostraram que o rim imaturo apresenta mecanismos complexos de defesa contra a lesão isquêmica, o que o torna, de certa forma, mais tolerante às agressões que o rim adulto.

Esses mecanismos incluem menor liberação do ATP intracelular, diminuição da apoptose e menor secreção de desidrogenase láctica após agressão hipóxico-isquêmica (Guignard et al, 1999).

1.4.2 Síndrome do Desconforto Respiratório

A hipoxia, que pode ocorrer durante a evolução da síndrome do desconforto respiratório, ou a hipertensão pulmonar secundária a essa patologia podem comprometer gravemente a função renal do neonato prematuro (Harris et al, 1987).

A síndrome do desconforto respiratório é uma das doenças respiratórias mais frequentes no período neonatal e responde por 6 % de todas as internações nesse período (Mlay e Manji, 2000). Em recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório, têm sido evidenciado ausência de diurese espontânea no período pós-natal imediato (Lorenz et al, 1995), com presença de diurese somente após 48 a 72 horas. Os fatores responsáveis por esse fato não estão totalmente esclarecidos. Algumas hipóteses incluem alterações na dinâmica dos fluidos intra e extracelular (Costarino et al, 1985), contração fisiológica do espaço extracelular (Oh et al, 1981; Shaffer et al, 1986), eliminação da água intersticial pulmonar (Langman et al, 1981; Engle et al, 1983) e administração excessiva de líquidos no período intra-parto (Tarnow et al, 1981; Rojas et al, 1984).

Em alguns estudos (Bidiwala et al, 1988; Bauer et al, 1989), foi descrito um modelo característico de homeostase de líquidos e eletrólitos durante a primeira semana de vida em prematuros menores que 32 semanas. Tipicamente, o débito urinário foi mínimo durante o primeiro dia de vida (fase pré-diurética). Durante o segundo e o terceiro dias de vida, a diurese e natriurese ocorreram com ou sem aumento do balanço hídrico (fase diurética). No quarto ou quinto dia de vida, o débito urinário começou a variar de acordo com a infusão de líquidos (fase pós-diurética). A TFG e a FeNa foram baixas durante a fase pré-diurética, aumentaram acentuadamente na fase diurética e diminuíram para níveis intermediários durante a fase pós-diurética (Bidiwala et al, 1988; Lorenz et al, 1995).

A nefropatia vasomotora presente na síndrome do desconforto respiratório é mediada por alterações no sistema hormonal vasoativo, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina, endotelina, catecolaminas, adenosina, prostaglandinas, óxido nítrico e peptídeo natriurético atrial (Gouyon et al, 2000).

1.4.3 Persistência do Canal Arterial

O canal arterial patente com repercussão hemodinâmica pode causar vários graus de lesão e alteração de função em diferentes órgãos e sistemas, o que o torna importante fator de risco para comprometimento do prognóstico de prematuros em curto e longo prazo (Yeh et al, 1989; Evans et al, 1995).

A incidência do canal arterial patente hemodinamicamente significativo em prematuros ou recém-nascidos de baixo peso é de aproximadamente 20 a 25%, enquanto que em recém-nascidos de muito baixo peso chega a atingir cifras de 70% e nos prematuros tratados com surfactante exógeno, essas cifras podem ser ainda maiores (Romagnoli et al, 1997). A consequência circulatória do “shunt” esquerdo-direito pelo canal arterial pode envolver muitas áreas, tais como o sistema respiratório favorecendo a evolução para displasia broncopulmonar; a circulação cerebral, comprometendo a perfusão cerebral com risco aumentado de hemorragia peri intraventricular (Austin et al, 1992; Ohsson et al, 1993); a circulação mesentérica com sério dano isquêmico e risco de enterocolite necrosante (Coombs et al, 1990; Van Bel et al, 1991) e os rins com redução do fluxo sanguíneo renal e consequente aumento do risco de falência renal. A necessidade do fechamento do canal arterial é, portanto, inquestionável e a indometacina, droga utilizada para o tratamento farmacológico do canal, é outro fator que pode prejudicar a função renal, causando diminuição da filtração glomerular, do débito urinário e aumento das concentrações séricas de creatinina e uréia (Chamaa et al, 2000).

1.4.4 Sepses

As infecções de maneira geral são complicações muito frequentes nos recém-nascidos prematuros, particularmente naqueles internados em Unidades de Terapia Intensiva.

A sepse neonatal compromete cerca de 15 a 30% dos prematuros de muito baixo peso internados nessas Unidades e pode estar implicada na gênese da insuficiência renal (Stoll et al, 1995).

A lesão renal mais observada na sepse é a necrose tubular, embora ainda se discuta o mecanismo que leva a esse tipo de alteração. O papel exato das endotoxinas ou dos mediadores inflamatórios na sepse não está estabelecido, mas a hipotensão e ou a hipovolemia certamente estão envolvidas na lesão renal. A desidratação e o uso de aminoglicosídeos também são fatores contributivos para a lesão renal na sepse (Harris et al, 1987). As manifestações renais da sepse variam desde proteinúria mínima até insuficiência renal aguda.

1.4.5 Ventilação Mecânica e ou CPAP

A assistência ventilatória com aplicação da pressão positiva no final da expiração (PEEP) altera a função renal em adultos (Bokenkamp et al, 1998), em animais (Goetz, 1988) e em recém-nascidos (Guignard et al, 1999). O volume urinário, a FeNa e a TFG diminuem quando o valor da PEEP utilizada for superior a 7 (Bierd et al, 1990).

A pressão positiva expiratória prejudica a função renal (Fewell et al, 1980; Tyler, 1983) provavelmente por produzir aumento da pressão intratorácica na veia cava inferior, diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal, bem como aumento dos níveis de vasopressina plasmática (Guignard e John, 1986).

Os efeitos cardíacos são mais evidentes na ventilação mecânica em relação ao CPAP, enquanto a TFG é igualmente diminuída por ambos (Marquez et al, 1979; Beyer et al, 1982). A manutenção de adequado volume intravascular parece ser a melhor forma de preservar a função renal normal durante a ventilação com pressão positiva (Priebe et al, 1981).

As alterações renais, tais como diminuição do clearance de creatinina, da osmolalidade e do clearance de água livre parecem ser menos acentuadas durante a ventilação mandatória intermitente (IMV), em comparação com a ventilação mecânica controlada (CMV), segundo Steinhoff et al, 1982.

1.4.6 Medicamentos

✓ *Furosemida*

Com o aumento da sobrevivência dos prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso, a furosemida, tratamento auxiliar de várias complicações da prematuridade como a persistência do canal arterial e a displasia broncopulmonar, vem sendo cada vez mais utilizada.

A furosemida é excretada pela filtração glomerular e secretada por mecanismo de transporte tubular de ácidos orgânicos, ambos imaturos no neonato. Além de promover natriurese e diurese, a furosemida também promove excreção de cálcio (Chamaa et al, 2000). A sua ação é mais evidente na porção ascendente da alça de Henle, inibindo a reabsorção tubular de sódio

(Frazier et al, 1973; Loggie et al, 1975). Alguns autores relatam redução da taxa de reabsorção de sódio também a nível proximal (Puschett e Goldberg, 1968).

Os efeitos da furosemida no neonato são semelhantes aos observados em rins maduros, entretanto, o início da sua ação ocorre após uma hora da administração, ao invés de dez minutos em adultos e sua duração é de seis horas, ao invés de duas horas em adultos (Krongrad et al, 1971; Savage et al, 1975). A prolongada ação da furosemida em neonatos é devida à baixa TFG e limitada secreção tubular, o que também explica o efeito mais pronunciado desse diurético no recém-nascido. Em neonatos hipoxêmicos, a eficácia da furosemida é menor, provavelmente devido à diminuída TFG. (Brion e Campbell, 1999).

Recém-nascidos que desenvolvem “shunt” esquerdo-direito pelo canal arterial e edema pulmonar requerem freqüentemente o uso de diuréticos. A furosemida deveria aumentar a incidência de canal arterial em prematuros com síndrome do desconforto respiratório, pois seu mecanismo de ação é mediado pelas prostaglandinas (Cuzzolin et al, 2006). No entanto, a furosemida tem sido usada para prevenir os efeitos deletérios da indometacina quando esta é administrada para prematuros com persistência do canal arterial, sem alterar a eficácia da indometacina no fechamento do canal arterial (Quinn et al, 2002; Keller et al, 2003). Devido a todos esses efeitos a nível tubular renal, é necessário rigoroso controle hídrico e eletrolítico durante o tratamento com furosemida.

✓ *Indometacina*

A indometacina é um antiinflamatório não esteróide, inibidor da síntese de prostaglandinas, usado com frequência no período neonatal para o fechamento farmacológico do canal arterial.

Em prematuros com canal arterial sintomático, a administração de indometacina pode causar vários efeitos hidrominerais e renais, incluindo proteinúria, oligúria, falência renal, hipocalcemia e hiponatremia. A disfunção renal transitória causada pela droga está associada à redução do fluxo sangüíneo renal, diminuição do débito urinário e do clearance de água livre (John et al, 1980; Goetz, 1988; Yeh et al, 1989; Lee et al, 2003), decréscimo na atividade da renina plasmática a níveis que podem causar hipotensão, bem como ao aumento transitório do nível plasmático de arginina-vasopressina. Pode ainda ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de uréia e creatinina, caracterizando quadro de insuficiência renal (Bel et al, 1991).

A toxicidade renal induzida pela indometacina é maior quando existe oligúria precedendo a administração da droga (Barrington et al, 1994), assim como quando ocorre alta concentração sérica da mesma (Friedman et al, 1982) e ainda quando a indometacina é utilizada em associação a outras drogas nefrotóxicas, como a vancomicina e gentamicina, entre outras. Esses efeitos tóxicos são marcadamente mais evidentes em prematuros (Lin et al, 1995).

✓ *Dopamina*

Recém-nascidos hipotensos que não respondem à infusão de volume e os asfíxicos podem necessitar de drogas vasoativas. A dopamina aumenta o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica por seus efeitos alfa e beta.

O sistema dopaminérgico é particularmente ativo nos rins. Os receptores de dopamina estão localizados nas artérias renais, nos glomérulos e nos túbulos proximal e distal (Felder et al, 1989). Essa localização é consistente com evidências fisiológicas do seu efeito no aumento do fluxo sanguíneo renal, na taxa de filtração glomerular e no transporte de sódio.

A dopamina exerce vários efeitos na função tubular renal, incluindo aumento na excreção de água e sódio, cálcio, fósforo e potássio (Massry et al, 1973; Sager et al, 1987). Esses efeitos na excreção de eletrólitos podem ocorrer independentemente dos efeitos no fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular. A dopamina pode ainda aumentar a excreção de água livre por inibição da secreção do hormônio antidiurético (Muto et al, 1985).

✓ *Aminoglicosídeos*

No recém-nascido, a imaturidade fisiológica e bioquímica dos diferentes órgãos e sistemas influencia na seleção e administração de agentes terapêuticos. Algumas diferenças importantes segundo a idade gestacional têm sido relatadas quanto à biodisponibilidade, distribuição, metabolismo e excreção das drogas no recém-nascido e a intensidade dessas diferenças é diretamente relacionada ao grau de prematuridade (Rougier et al, 2003).

Os aminoglicosídeos são amplamente utilizados no tratamento das prováveis ou confirmadas infecções bacterianas no período neonatal. O seu uso, no entanto, deve ser criterioso devido ao potencial efeito ototóxico e nefrotóxico. Os efeitos dos aminoglicosídeos na função tubular dependem da maturidade renal (Giapros et al, 2003).

Vários estudos realizados em prematuros mostraram alterações nas frações de excreção de sódio, cálcio e magnésio e na relação urinária cálcio/creatinina durante a terapia com aminoglicosídeos, caracterizando a toxicidade em nível tubular. Essas alterações foram evidenciadas entre o quarto e sétimo dias de terapêutica e normalizaram dentro de dois dias após suspensão da droga (Giapros et al, 1995; Rougier et al, 2003)). Tanto em prematuros como em recém-nascidos de termo, tem sido descrita toxicidade em nível glomerular, caracterizada por decréscimo na TFG e aumento de uréia e creatinina séricas durante o tratamento com gentamicina (Elinder e Aperia, 1983). Vários estudos documentaram aumento na atividade de enzimas

urinárias, refletindo alterações tubulares que não se manifestaram por aumento de uréia nitrogenada e creatinina sérica (Adelman e Zakauddin, 1980; Tessin et al, 1982; Hansen et al, 2003).

O caráter benigno e a reversibilidade das alterações observadas na função renal (Feldman e Guignard, 1982; Elinder e Aperia, 1983), assim como a relativa tolerância dos neonatos prematuros aos aminoglicosídeos, têm sido atribuídos à perfusão deficiente dos néfrons corticais nos rins imaturos. Enquanto os aminoglicosídeos em doses terapêuticas podem não alterar a TFG, níveis tóxicos são freqüentemente encontrados quando a dosagem não é corrigida à baixa TFG dos prematuros, principalmente nos de muito baixo peso (Assael, 1982; Abeter et al, 1983; Nahata et al, 1983; Wiland & Szechinski, 2003). Para a gentamicina, os níveis séricos terapêuticos situam-se na faixa de 4 a 10 mg/L, enquanto que a toxicidade é observada quando a concentração sérica atinge valores de 12 mg/L (Chattopadhyay, 2002).

Vários fatores devem ser considerados no uso de aminoglicosídeos em recém-nascidos, tais como a idade gestacional, idade pós-natal, idade pós-menstrual, peso de nascimento, assim como a função renal, a taxa de filtração glomerular e a creatinina sérica. Esses fatores têm relação inversamente proporcional com a meia vida desses antibióticos. Alguns autores consideram que o clearance da gentamicina depende mais da idade gestacional do que das idades pós-natal e pós-menstrual (Guignard e John, 1986; Giapros et al, 2003).

1.5 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Como o descrito anteriormente, são várias as situações, as doenças, assim como os medicamentos utilizados no período neonatal que podem alterar a função renal do recém-nascido.

Em relação à função glomerular, o clearance de creatinina já foi bem estudado na literatura e é aceito pela grande maioria dos autores como um bom parâmetro para avaliação dessa função, tanto em recém-nascidos de termo, como em prematuros. Já em relação à função tubular, a dificuldade de avaliação é maior em decorrência da grande variabilidade dos valores da FeNa em função da prematuridade.

Em estudo prévio, Rodrigues e Rugolo, 1997, documentaram que em recém-nascidos de termo existe boa correlação entre a relação sódio/creatinina em uma amostra urinária e a FeNa (correlação de 0,94), sugerindo o uso da relação urinária sódio/creatinina como um método simples, de fácil obtenção e de baixo custo para avaliação da função tubular em recém-nascidos de termo saudáveis.

Em recém-nascidos prematuros não há dados sobre a utilização dessa metodologia simplificada para avaliação da função tubular, o que motivou a realização desta pesquisa, com a proposta de avaliar a função tubular de prematuros durante a primeira semana de vida.



2 Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

➤ Determinar os valores da relação urinária sódio/creatinina e a correlação destes com a FeNa em recém-nascidos prematuros durante a primeira semana de vida.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

➤ Analisar os valores da relação urinária sódio/creatinina em função da idade gestacional e pós-natal.

➤ Comparar os valores da relação urinária sódio/creatinina no grupo de recém-nascidos prematuros com menos de 34 semanas de idade gestacional e no grupo com 34 semanas ou mais, durante a primeira semana de vida.

➤ Investigar o efeito dos aminoglicosídeos na relação urinária sódio/creatinina.

➤ Correlacionar a relação urinária sódio/creatinina com a fração de excreção de sódio em prematuros menores que 34 semanas e em prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas.



3 Casuística e Método

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi delineado um estudo prospectivo, a fim de propor um novo teste para avaliação da função tubular renal em recém-nascidos prematuros: a relação urinária sódio / creatinina (Na/CrU) obtida em uma amostra urinária.

A validade da relação Na/CrU foi definida pela sua correlação com o “padrão ouro”, a fração de excreção de sódio (FeNa). Não foi avaliada a acurácia da relação Na/CrU, pois o objetivo do estudo foi determinar os valores de normalidade do teste em recém-nascidos prematuros sem doença renal.

3.2 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi estimado com base no estudo de Bueva e Guignard (1994) que mostrou em prematuros com pesos de nascimento entre 2000 a 2500g e idade gestacional média de $34,5 \pm 0,2$ semanas, que a fração de excreção de sódio diminui de 1,1 para 0,7 na primeira semana de vida com desvio padrão de 0,2. Através do programa estatístico SigmaStat Statistical Software 2.0, foi proposto detectar uma diferença mínima de 20% com desvio padrão de 0,3 entre as dosagens do primeiro dia e do final da primeira semana, utilizando-se teste t pareado com poder do teste em 90% e erro alfa de 5%. Desta forma, foi calculado o número mínimo de 26 pacientes para cada grupo de estudo.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP. Os recém-nascidos só foram incluídos no estudo após obtenção do consentimento materno por escrito, mediante esclarecimento sobre o tipo de investigação na qual estariam envolvidos seus filhos.

3.4 CASUÍSTICA

3.4.1 Seleção da Amostra: Critérios de Inclusão e Exclusão

No período compreendido entre julho e dezembro de 2001 e em função da presença do pesquisador, foram selecionados os recém-nascidos prematuros nascidos na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina – UNESP, sendo incluídos no estudo os que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Idade gestacional menor que 37 semanas e maior que 28 semanas.
 - Peso de nascimento maior que 750g.
 - Apgar ≥ 7 no quinto minuto.
 - Ausência de oligo ou polidrânio.
-

- Ausência de má-formação diagnosticada ao ultrassom obstétrico ou no exame físico do recém-nascido realizado ao nascimento.
- Concepto único.
- Presença de diurese nas primeiras 24h de vida.
- Estabilidade clínica nas primeiras 24h de vida.

Após admissão na pesquisa, era preenchido pela autora, um protocolo que incluía dados obstétricos, condições de nascimento, características dos recém-nascidos, tipo de parto, Apgar, necessidade de reanimação, momento da primeira diurese, assim como os exames de cordão colhidos rotineiramente na Unidade e os diagnósticos dos recém-nascidos (anexo 1).

Em todos os momentos do estudo, os recém-nascidos foram avaliados pela autora, preenchidos os dados do protocolo referente àquele período da vida.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Impossibilidade de avaliação em todos os momentos do estudo, seja por estarem gravemente doentes ou por problemas técnicos na coleta ou dosagem, ou ainda, por decisão materna.
-

- Insuficiência renal durante o período de estudo.
- Diagnóstico clínico e ou ecocardiográfico de persistência do canal arterial.
- Diagnóstico clínico e ou sorológico de infecção congênita.
- Icterícia hemolítica ou bilirrubina indireta maior que 10mg/dl na primeira semana de vida.
- Uso de diurético, dopamina, prostaglandina e indometacina em qualquer momento do estudo.
- Sepses, hipotensão ou choque durante o período de estudo.

Em função desses critérios, dos 74 recém-nascidos que inicialmente foram incluídos no estudo, dezesseis foram excluídos devido à presença de canal arterial patente (n=4), sepses (n=3), BI > 10 (n=6) e hipotensão (n=3).

3.4.2 Local do Estudo e Característica da Assistência

Todos os recém-nascidos foram submetidos à rotina de assistência do Serviço, conforme a Unidade em que ficaram alojados. Nas três primeiras horas de vida, os neonatos eram mantidos no Setor de Observação em berço aquecido com controle horário dos sinais vitais. Após esse período, quando apresentavam condições de serem amamentados ao seio materno, eram encaminhados ao Alojamento Conjunto, onde permaneciam ao lado de suas mães, recebendo leite materno “ad libitum”. Quando isso não foi possível, eram internados na Unidade Neonatal, onde recebiam leite materno da própria mãe ou fórmula láctea para prematuros por via gavagem (leite Pré-nan® - Nestlé) a cada 2 horas, conforme o balanço hídrico previamente calculado para as suas necessidades.

A grande maioria da população foi composta de prematuros com pesos superiores a 1500 g e por isso recebiam no primeiro dia de vida balanço hídrico de 80ml/kg/dia; aumentando-se 10ml/kg/dia, de forma que no final da primeira semana de vida recebiam cerca de 150ml/kg/dia. A oferta parenteral de sódio iniciou-se no segundo dia de vida, com 3mEq/kg/dia.

Quando os recém-nascidos apresentavam-se instáveis, eram encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, onde recebiam os cuidados pertinentes, além de hidratação endovenosa com soro glicosado e cálcio no primeiro dia de vida e a partir do segundo dia, desde que estivessem

estáveis, recebiam nutrição parenteral até terem condição de receber dieta por via enteral, utilizando-se preferencialmente o leite da própria mãe.

A antibioticoterapia nos prematuros menores que 34 semanas foi iniciada no primeiro dia de vida nos casos de risco infeccioso ao nascimento ou quando havia manifestação clínica e laboratorial sugestivas de infecção. Para os prematuros maiores ou iguais a 34 semanas, a antibioticoterapia foi iniciada na situação de risco infeccioso associada à alteração clínica e/ou laboratorial sugestivas de infecção.

O esquema de antibioticoterapia utilizado incluiu uma penicilina e aminoglicosídeo, sendo este último representado pela gentamicina, que foi usada na dose de 5mg/kg a cada 48 horas para os prematuros menores que 34 semanas e 4 mg/kg a cada 36 horas para os prematuros maiores ou iguais a 34 semanas e foi administrada por via endovenosa, diluída em 3 ml de água destilada e infundida em 30 minutos.

O estudo não interferiu no tipo de assistência ministrada aos recém-nascidos, tampouco no tempo de internação. Para os pacientes que receberam alta antes de completarem o estudo, foi solicitado o retorno na data prevista para a coleta, quando então também era feita a consulta de avaliação de alta, rotineiramente realizada no Serviço entre 7 e 10 dias pós alta.

3.4.3 Formação dos Grupos e Momentos de Coleta

Como o marco da maturidade renal situa-se em torno de 34 semanas de gestação, os prematuros foram estratificados em 2 grupos, conforme a idade gestacional:

GRUPO 1 - Recém-nascidos prematuros com idade gestacional superior a 28 semanas e inferior a 34 semanas.

GRUPO 2 - Recém-nascidos prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas.

Os dois grupos foram avaliados em quatro momentos durante a primeira semana de vida: $M_1 = 36$ horas; $M_2 = 72$ horas; $M_3 = 96$ horas e $M_4 = 7$ dias de vida.

3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.5.1 Variáveis Independentes – Definições

O sofrimento fetal foi considerado quando havia alteração no perfil biofísico fetal ou na monitorização fetal.

O uso de corticóide antenatal foi considerado presente quando a mãe tinha recebido pelo menos uma dose nas 24 horas que antecederam o parto e até sete dias antes do nascimento.

A idade gestacional foi calculada pela data de certeza da última menstruação materna e nos casos de dúvida ou desconhecimento dessa data foi considerada a estimativa da idade gestacional pela ultrassonografia obstétrica, desde que realizada antes da vigésima semana de gestação. Quando nenhuma dessas opções foi possível, valorizou-se a avaliação somatoneurológica do recém-nascido pelo método New Ballard, utilizado rotineiramente no serviço (Ballard et al, 1991). Foram considerados prematuros, os recém-nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas, segundo os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde.

A classificação quanto à adequação do peso para a idade gestacional foi baseada nas curvas de crescimento fetal, conforme proposto por Alexander et al, (1996), considerando-se o peso adequado para a idade gestacional quando situado entre os percentis 10 e 90.

Reanimação em sala de parto foi considerada presente quando houve necessidade de ventilação com pressão positiva e O₂ a 100%.

A nota ≥ 4 no Boletim de Silverman Andersen aplicado rotineiramente em sala de parto, caracterizou a presença de distúrbio respiratório.

O diagnóstico de Síndrome do Desconforto Respiratório foi realizado pela avaliação clínica e gasométrica seriadas e confirmada por exame radiológico.

A infecção neonatal foi considerada como infecção precoce quando os sinais clínicos e hematológicos, sugestivos de infecção, estavam presentes nas primeiras 72 horas. Após esse período considerou-se como infecção tardia. Em todos os casos de suspeita de sepse foram realizados hemocultura e liquor para confirmação do diagnóstico, sendo os casos confirmados excluídos do estudo.

3.5.2 Variáveis Dependentes: Fena e Na/CrU

Os parâmetros bioquímicos estudados foram o sódio e a creatinina séricos e urinários. As amostras sanguíneas foram obtidas dos recém-nascidos com 36h, 72h, 96h e 7dias de vida, aceitando-se variação máxima de 1 hora do horário previsto. Imediatamente após a obtenção das

amostras sangüíneas, as amostras urinárias foram coletas em período médio de 3 horas após colocação do saco coletor, garantindo-se o completo esvaziamento vesical por meio de leve compressão na região supra-púbica.

Para a avaliação bioquímica sérica, cada amostra sangüínea correspondeu a 1,0 ml de sangue retirado de veia periférica, coletada em tubo seco do tipo “Ependorf”, centrifugado durante nove minutos e o sobrenadante encaminhado em recipiente plástico, com gelo, para processamento e leitura no Laboratório de Análises Clínicas do HC da FMB - UNESP.

As amostras urinárias foram coletadas em sacos coletores de urina infantil, confeccionados em polietileno transparente, graduados de 10 a 100 ml, com abertura circular para meninos e oval para meninas. Os sacos coletores foram aderidos à pele após aplicação de tintura de benjoim, o que, além de favorecer a coleta, teve a função de proteção da pele. Logo após a coleta, as amostras urinárias foram encaminhadas em recipiente com gelo para processamento e leitura no Laboratório de Análises Clínicas do HC da FMB-UNESP.

Os exames foram realizados utilizando técnicas previamente padronizadas no serviço.

3.6 MÉTODOS DE DOSAGEM LABORATORIAL

3.6.1 Sódio

Para a dosagem quantitativa do sódio sérico e urinário foi utilizado o Teste Potenciométrico realizado por química seca no aparelho Vitro-750 da Johnsons & Johnsons.

Valores normais para prematuros na primeira semana de vida:

- Na sérico ($\mu\text{mol/L}$) : $139,6 \pm 3,2$ (Thomas et al, 1968)
- Na urinário ($\mu\text{mol/L}$) : 18 - 60 (Spitzer, 1982)
- Na Urinário (mg/dl) : 4,1 - 13,8 (Spitzer, 1982)

3.6.2 Creatinina

Para a dosagem de creatinina sérica e urinária foi utilizada reação enzimática e colorimétrica por reflexometria através da Taxa de dois Pontos. O teste foi realizado por química seca e a leitura feita em comprimento de onda de 670nm, no aparelho Vitro-750 da Johnsons & Johnsons.

Valores normais para a primeira semana de vida:

- Creatinina sérica (mg/dl) : 0,9 – 1,1 (Bueva et al,1994)
 - Creatinina urinária: 45 – 180 $\mu\text{mol/kg/d}$ ou 5 – 20mg/kg/d
(Wilkins, 1990)
-

3.7 ÍNDICES CALCULADOS

Com os parâmetros bioquímicos analisados, foi possível o cálculo dos seguintes índices urinários:

- Fração de excreção de sódio (FeNa)
- $FeNa = NaU/NaP \times CrU/CrP \times 100$

Onde: FeNa = Fração de excreção de sódio (%)

NaU = Concentração de sódio na urina (mEq/L)

NaP = Concentração de sódio plasmático (mEq/L)

CrU = Concentração de creatinina na urina (mg/dl)

CrP = Concentração de creatinina plasmática (mg/dl)

Valores normais estimados, segundo Ellis & Arnold (1982):

RNPT (31 a 36 semanas de idade gestacional): $FeNa \leq 5\%$

RNT: $FeNa \leq 2,5\%$

- Relação Urinária sódio/ creatinina (Na/CrU)

Onde: NaU = Concentração de sódio na urina (mg/dl)

CrU = Concentração de creatinina na urina (mg/dl)

mg/dl = mEq/L X 0,23 (fator de correção para o sódio)

Os índices acima citados foram calculados com 36h, 72h, 96h e 7dias de vida.

Os valores de normalidade da relação urinária sódio/ creatinina em prematuros ainda não foram estabelecidos na literatura.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado inicialmente o estudo descritivo da amostra, sendo os dados apresentados em tabelas de frequência e de associação. As variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio-padrão, mediana e percentis 25 e 75; as variáveis categóricas foram representadas pela frequência e proporção de eventos.

As médias foram comparadas utilizando-se o teste t de Student, e para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variância foi usado o teste U de Mann-Whitney. As proporções foram comparadas pelos testes do Qui-quadrado ou exato de Fisher.

Modelos de regressão linear múltipla foram ajustados para investigar a influência da idade gestacional, da adequação do peso ao nascer e do uso de aminoglicosídeos na FeNa e na relação urinária sódio/creatinina.

Para a comparação dos resultados nos 2 grupos e nos 4 momentos de avaliação, utilizou-se o teste de Friedman. Para análise da evolução ponderal, utilizou-se a análise de variância univariada para medidas repetidas (ANOVA repeated measures).

A correlação entre os dois testes diagnósticos: a relação Na/creatinina urinária e a FeNa foi verificada pelo cálculo dos coeficientes de correlação de Pearson.

As análises foram realizadas através do Programa estatístico SAS for Windows, v.8.02 e Sigma Stat v.2.0.

Em todas as análises foi fixado o nível de significância em 5%.



4 Resultados

A tabela 1 apresenta as características gerais dos prematuros dos dois grupos de estudo. Verifica-se que os dois grupos são bastante homogêneos e que, em apenas alguns quesitos, apresentaram diferença significativa como na idade gestacional, peso de nascimento, uso de corticóide antenatal, incidência de infecção neonatal precoce e uso de CPAP. Nos 2 grupos, o uso de aminoglicosídeo iniciou-se no primeiro dia de vida e persistiu durante todo o período de estudo.

TABELA 1 - Características Gerais dos 2 grupos de estudo.

Idade Gestacional		Idade Gestacional		Estatística
		G ₁ < 34s (n=31)	G ₂ ≥ 34 s (n=27)	
Variáveis				
IG (sem)	Média ± DP	32 ± 1,6	35 ± 0,8	p < 0,001*
PN (g)	Média ± DP	1743 ± 357	2223 ± 374	p < 0,010*
Adequação IG	AIG	93,5%	93,0%	p = 1,000**
	PIG	6,5%	7,0%	
Corticóide antenatal		55,0%	18,5%	p = 0,010**
BR > 18h		22,6%	29,6%	p = 0,756*
Sofrimento fetal		19,3%	7,4%	p = 0,263**
Parto vaginal		45,0%	48,0%	p = 0,806*
Apgar 1º min.	≤ 3	16,1%	14,8%	p = 1,000**
	4 – 6	16,1%	11,1%	p = 0,712**
Sexo masculino		58,0%	52,0%	p = 0,834*
Reanimação		22,6%	26,0%	p = 0,992*
SDR		13,0%	0,0%	p = 0,116**
Distúrbios respiratórios		51,6%	44,4%	p = 0,778*
INN precoce		29,0%	3,7%	p = 0,025**
INN tardia		6,4%	7,4%	p = 1,000**
Uso de Aminoglicosídeo		58,1%	40,7%	p = 0,292*
Uso de CPAP nasal		35,5%	7,4%	p = 0,025**
Uso de VM		13,0%	0,0%	p = 0,116**

* Teste t

** Teste exato Fisher

Os quadros 1 e 2 mostram a distribuição dos recém-nascidos conforme o tipo de alimentação que receberam durante o período de estudo.

QUADRO 1 - Tipo de alimentação em prematuros < 34 s nos diferentes momentos de estudo.

	Soro exclusivo	Soro + Dieta	NP exclusiva	NP + Dieta	LM	Fórmula	LM + Fórmula
M ₁ (36h)	9	5	3	1	3	7	2
M ₂ (72h)	4	9	2	4	6	4	3
M ₃ (96h)	–	5	6	3	7	3	6
M ₄ (7d)	–	2	4	5	9	5	6

QUADRO 2 - Tipo de alimentação em prematuros ≥ 34 s nos diferentes momentos de estudo.

	Soro exclusivo	Soro + Dieta	NP exclusiva	NP + Dieta	LM	Fórmula	LM + Fórmula
M ₁ (36h)	4	9	–	–	3	–	10
M ₂ (72h)	–	5	1	–	7	2	12
M ₃ (96h)	1	3	–	1	11	2	9
M ₄ (7d)	–	–	–	1	14	4	9

Na tabela 2, estão representados os pesos dos recém-nascidos nos dois grupos. Tanto em G_1 como em G_2 a comparação entre os momentos mostrou diminuição das médias de peso no decorrer da primeira semana de vida, sendo o peso em M_1 maior que nos demais momentos. Em G_1 , a perda de peso, em relação ao peso de nascimento, foi de 6,6% até o final da primeira semana de vida, enquanto que no grupo G_2 , essa perda foi de 2,4%. Quando comparamos os dois grupos em cada momento, houve diferença estatística em todos os momentos, sendo as médias de peso do grupo G_1 sempre menores que as de G_2 .

TABELA 2 - Evolução ponderal (g) nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (média \pm DP).

Momentos	$G_1 < 34$ s (n=31)	$G_2 \geq 34$ s (n=27)	ANOVA – RM G_1 x G_2
M_1 (36h) ($\bar{X} \pm DP$)	1717 \pm 353	2173 \pm 358	p < 0,001
M_2 (72h) ($\bar{X} \pm DP$)	1654 \pm 351	2132 \pm 341	p < 0,001
M_3 (93h) ($\bar{X} \pm DP$)	1635 \pm 343	2118 \pm 332	p < 0,001
M_4 (7d) ($\bar{X} \pm DP$)	1603 \pm 352	2120 \pm 303	p < 0,001

Comparação entre momentos ANOVA – RM

$G_1=$	$M_1 > M_2$; p < 0,001	$G_2=$	$M_1 > M_2$; p = 0,003
	$M_1 > M_3$; p < 0,001		$M_1 > M_3$; p < 0,001
	$M_1 > M_4$; p < 0,001		$M_1 > M_4$; p < 0,001
	$M_2 > M_4$; p < 0,001		

Na tabela 3, observamos os valores do sódio sérico nos 4 momentos do estudo nos 2 grupos de prematuros. Em G_1 , os valores em M_3 (96h) foram maiores que M_1 (36h) e M_4 (7d) e em G_2 , os valores não diferiram. Quando comparamos os 2 grupos, constatamos diferença significativa apenas em M_1 com 36h. Apesar dessas variações entre os momentos, os valores do sódio sérico mantiveram-se sempre dentro da normalidade.

TABELA 3 – Valores do sódio sérico ($\mu\text{mol/l}$) nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (Média \pm DP, Mediana e Percentis).

Momentos	$G_1 < 34$ s (n=31)	$G_2 \geq 34$ s (n=27)	Teste t Mann Whitney(*) G_1 x G_2
$M_1(36h)$			
Média \pm DP	139,5 \pm 4,7	142 \pm 4,4	p = 0,046
Mediana	140	143	
(P25 - 75)	(137,2 – 142,7)	(138,2 – 146)	
$M_2(72h)$			
Média \pm DP	141,4 \pm 3,9	142,6 \pm 3,8	p = 0,065(*)
Mediana	141	143	
(P25 - P75)	(139 – 142)	(141 – 144,7)	
$M_3(96h)$			
Média \pm DP	141,4 \pm 3,2	142,9 \pm 3,1	p = 0,078
Mediana	142	142	
(P25 - P75)	(139,2 – 143,7)	(140,2 – 145)	
$M_4(7d)$			
Média \pm DP	139,8 \pm 2,5	141,4 \pm 3,5	p = 0,054
Mediana	140	141	
(P25 - P75)	(138 – 141,7)	(140 – 143)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman			
$G_1 = M_3 > (M_1=M_4)$; p < 0,05			
$G_2 = M_1$ X M_2 X M_3 X M_4 ; n.s. p = 0,055			

Na tabela 4 estão representados os valores da creatinina sérica nos 4 momentos nos 2 grupos de estudo. Observamos que tanto em G₁ como em G₂ os valores diminuíram significativamente ao longo da primeira semana de vida. Quando comparamos os 2 grupos em cada momento, observamos que o grupo G₁ apresentou valores significativamente maiores que G₂ a partir de M₂ (72h).

TABELA 4 – Valores da creatinina sérica nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (Média ± DP, Mediana e Percentis).

Momentos	G ₁ < 34 s (n=31)	G ₂ ≥ 34 s (n=27)	Teste t Mann Whitney(*) G ₁ x G ₂
M₁(36h)			
Média ± DP	0,95 ± 0,17	0,87 ± 0,17	p = 0,064
Mediana	0,90	0,90	
(P25 - 75)	(0,80 – 1,07)	(0,80 – 1,00)	
M₂(72h)			
Média ± DP	0,84 ± 0,25	0,71 ± 0,12	p = 0,012
Mediana	0,80	0,70	
(P25 - P75)	(0,70 – 0,90)	(0,60 – 0,80)	
M₃(96h)			
Média ± DP	0,80 ± 0,21	0,65 ± 0,15	p = 0,003
Mediana	0,70	0,60	
(P25 - P75)	(0,70 – 0,87)	(0,60 – 0,77)	
M₄(7d)			
Média ± DP	0,75 ± 0,23	0,63 ± 0,12	p = 0,030
Mediana	0,70	0,60	
(P25 - P75)	(0,60 – 0,80)	(0,50 – 0,70)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman			
G ₁ = M ₁ > M ₂ > M ₃ > M ₄ ; p < 0,05			
G ₂ = M ₁ > M ₂ ; M ₃ ; M ₄ ; p < 0,001			
M ₂ > M ₃ ; p = 0,041			
M ₂ > M ₄ ; p = 0,002			

Na tabela 5 e figura 1 está representada a evolução dos valores da FeNa nos dois grupos de prematuros e nos quatro momentos de avaliação. No grupo G₁, os valores da FeNa não diferiram na primeira semana de vida, enquanto que em G₂, no momento M₃ (96h), a FeNa foi maior em relação aos outros momentos. Comparando-se os dois grupos em cada momento de estudo, os valores da FeNa foram significativamente maiores no grupo G₁ em relação ao G₂ em todos os momentos.

TABELA 5 – Valores da FeNa (%) nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (Média ± DP, Mediana e Percentis).

Momentos	G ₁ < 34 s (n=31)	G ₂ ≥ 34 s (n=27)	Mann Whitney G ₁ x G ₂
M₁(36h)			
Média ± DP	1,52 ± 1,42	0,61 ± 0,42	p < 0,001
Mediana	1,34	0,46	
(P25 - 75)	(0,74 – 1,68)	(0,36 – 0,78)	
M₂(72h)			
Média ± DP	1,86 ± 1,47	0,69 ± 0,44	p < 0,001
Mediana	1,48	0,69	
(P25 - P75)	(0,88 – 2,77)	(0,36 – 0,90)	
M₃(96h)			
Média ± DP	1,64 ± 1,24	0,94 ± 0,80	p = 0,022
Mediana	1,18	0,70	
(P25 – P75)	(0,68 – 2,44)	(0,46 – 1,21)	
M₄(7d)			
Média ± DP	1,77 ± 2,09	0,52 ± 0,29	p = 0,002
Mediana	0,93	0,58	
(P25 – P75)	(0,46 – 2,11)	(0,31 – 0,73)	
Comparação entre momentos	Teste de Friedman	G ₁ = M ₁ X M ₂ X M ₃ X M ₄ ; n.s. G ₂ = M ₃ > (M ₁ = M ₂ = M ₄);	p = 0,193 p < 0,05

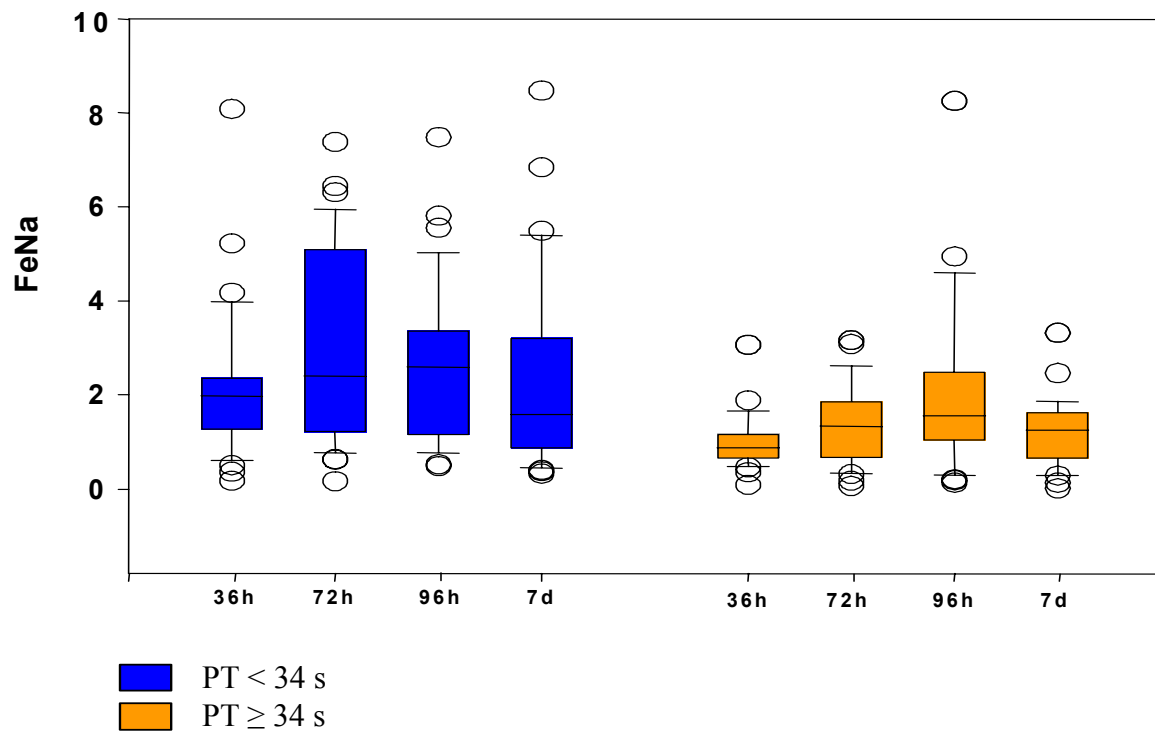


Figura 1 - Box plot dos valores da FeNa nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação

Na tabela 6 e figura 2, encontram-se os valores da relação urinária sódio/creatinina (Na/CrU) nos dois grupos de estudo e nos quatro momentos. Em G_1 , os valores não diferiram durante a primeira semana, enquanto que em G_2 , o valor no momento M_3 (96h) foi significativamente maior que em M_1 . Ao compararmos os dois grupos em cada momento de avaliação, os valores da Na/CrU foram significativamente maiores no grupo G_1 em M_1 (36h), M_2 (72h) e M_4 (7d).

TABELA 6 – Valores da Na/CrU nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação (Média \pm DP, Mediana e Percentis).

Momentos	$G_1 < 34$ s (n = 31)	$G_2 \geq 34$ s (n = 27)	Mann Whitney $G_1 \times G_2$
$M_1(36h)$			
Média \pm DP	0,50 \pm 0,37	0,23 \pm 0,14	P < 0,001
Mediana	0,45	0,20	
(P25 - P75)	(0,29 – 0,54)	(0,14 – 0,28)	
$M_2(72h)$			
Média \pm DP	0,70 \pm 0,48	0,32 \pm 0,19	P = 0,004
Mediana	0,55	0,31	
(P25 - P75)	(0,28 – 1,17)	(0,15 – 0,43)	
$M_3(96h)$			
Média \pm DP	0,63 \pm 0,40	0,49 \pm 0,41	P = 0,073
Mediana	0,60	0,36	
(P25 - P75)	(0,28 – 0,82)	(0,24 – 0,57)	
$M_4(7d)$			
Média \pm DP	0,55 \pm 0,48	0,27 \pm 0,17	P = 0,025
Mediana	0,36	0,27	
(P25 - P75)	(0,20 – 0,74)	(0,15 – 0,37)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman		$G_1 = M_1 \times M_2 \times M_3 \times M_4$; n.s. p = 0,422 $G_2 = M_3 > M_1$; p < 0,05	

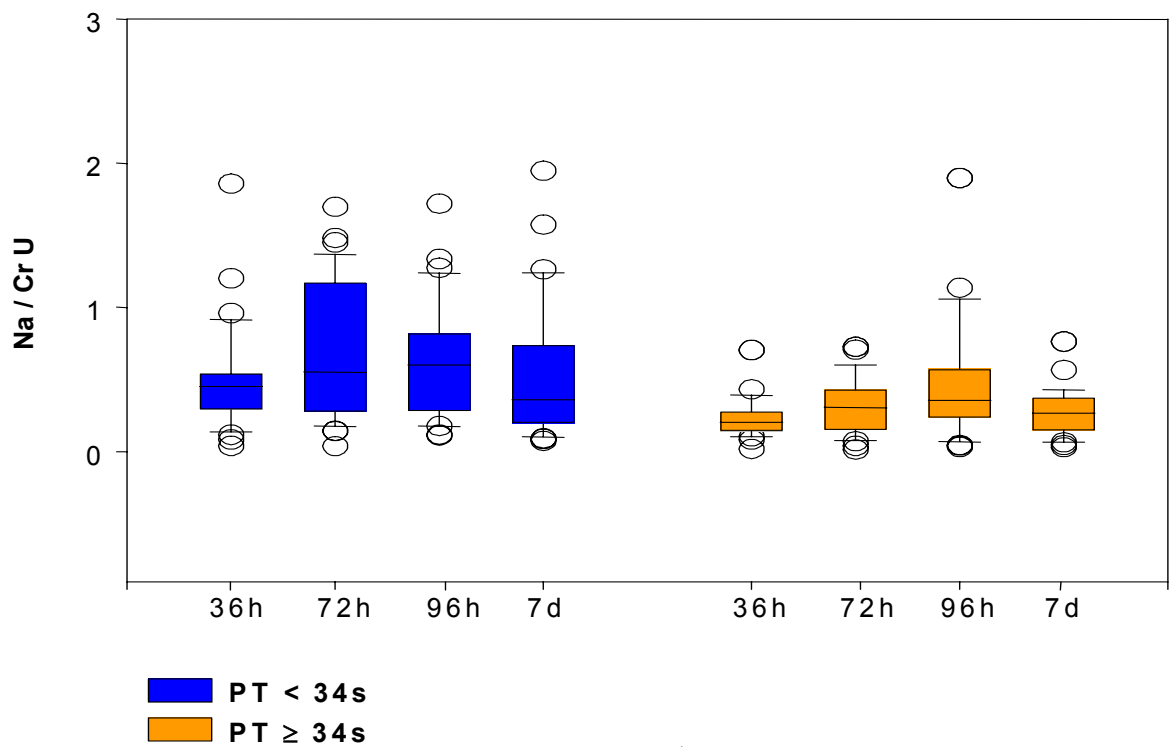


Figura 2 - Box plot dos valores da Na/CrU nos 2 grupos de prematuros nos 4 momentos de avaliação.

Na tabela 7 e figura 3 estão representados os valores da FeNa nos prematuros menores que 34 semanas de gestação (G_1), segundo o uso de aminoglicosídeos. Não houve diferença estatística entre os 4 momentos de estudo tanto nos prematuros que usaram como nos que não fizeram uso de aminoglicosídeo, mas ao compararmos em cada momento os prematuros com e sem aminoglicosídeo, houve diferença significativa a partir de M_2 (72h), sendo os valores da FeNa maiores nos que usaram aminoglicosídeos.

TABELA 7 – Valores da FeNa (%) nos prematuros < 34 s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (Média \pm DP, Mediana e Percentis).

Momentos	Com AG (n=18)	Sem AG (n=13)	Teste t Com AG x Sem AG
$M_1(36h)$			
Média \pm DP	1,81 \pm 1,71	1,12 \pm 0,77	p = 0,139
Mediana	1,47	1,10	
(P25 - P75)	(0,90 – 1,82)	(0,55 – 1,39)	
$M_2(72h)$			
Média \pm DP	2,42 \pm 1,63	1,09 \pm 0,71	p = 0,026
Mediana	2,29	0,84	
(P25 - P75)	(0,90 – 3,76)	(0,64 – 1,64)	
$M_3(96h)$			
Média \pm DP	2,08 \pm 1,39	1,02 \pm 0,59	p = 0,043
Mediana	1,87	1,11	
(P25 - P75)	(0,93 – 3,13)	(0,52 – 1,45)	
$M_4(7d)$			
Média \pm DP	2,44 \pm 2,45	0,84 \pm 0,89	p = 0,014
Mediana	1,44	0,57	
(P25 - P75)	(0,75 – 3,55)	(0,35 – 0,98)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman		Com AG: p = 0,559; n.s. Sem AG: p = 0,052; n.s.	

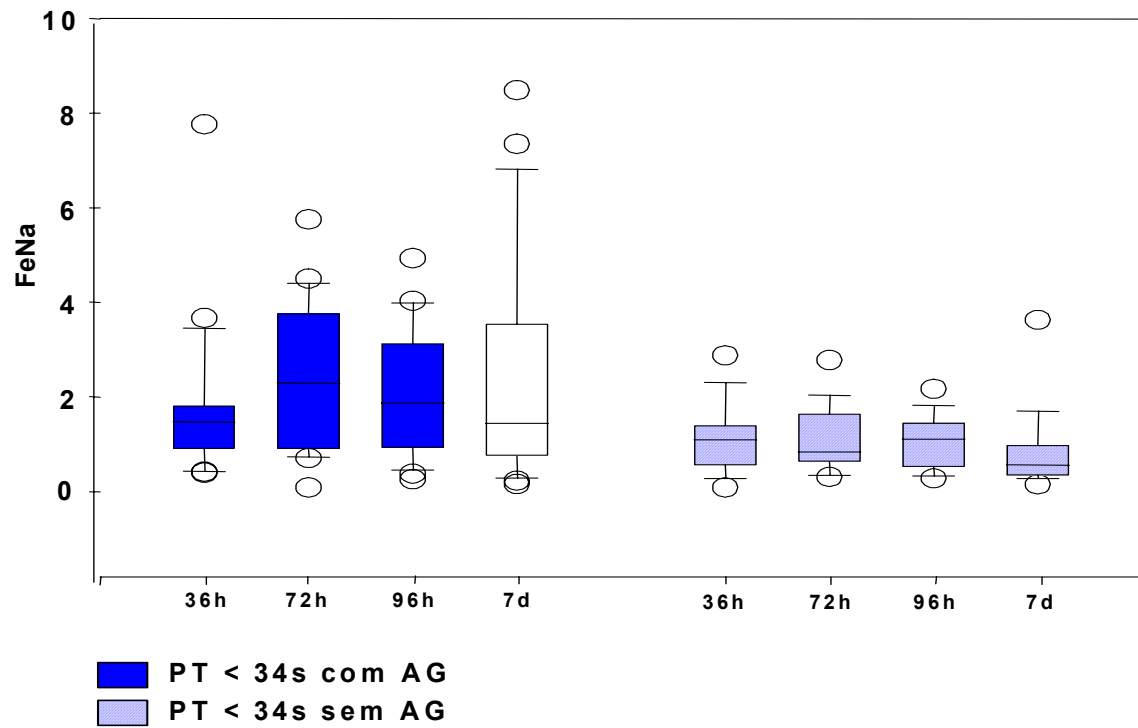


Figura 3 - Box plot dos valores da FeNa nos PT < 34s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeo (AG).

A tabela 8 e a figura 4 mostram os valores da FeNa nos prematuros maiores ou iguais a 34 semanas, segundo o uso de aminoglicosídeos. Nesse grupo a FeNa não diferiu nos 4 momentos de avaliação, tanto nos que usaram como nos que não fizeram uso de aminoglicosídeo, e também não houve diferença ao comparar os prematuros com e sem aminoglicosídeo em cada momento de estudo.

TABELA 8 – Valores da FeNa (%) nos prematuros ≥ 34 s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (Média \pm DP, Mediana e Percentis).

Momentos	Com AG (n=11)	Sem AG (n=16)	Teste t Mann Whitney Com AG x Sem AG
M₁(36h)			
Média \pm DP	0,50 \pm 0,33	0,69 \pm 0,46	p = 0,208
Mediana	0,40	0,50	
(P25 - P75)	(0,28 – 0,70)	(0,38 – 0,86)	
M₂(72h)			
Média \pm DP	0,77 \pm 0,55	0,64 \pm 0,34	p = 0,446
Mediana	0,74	0,66	
(P25 - P75)	(0,35 – 1,03)	(0,38 – 0,81)	
M₃(96h)			
Média \pm DP	0,78 \pm 0,48	1,05 \pm 0,96	p = 0,401
Mediana	0,74	0,62	
(P25 - P75)	(0,47 – 1,15)	(0,48 – 1,36)	
M₄(7d)			
Média \pm DP	0,43 \pm 0,28	0,58 \pm 0,28	p = 0,186
Mediana	0,42	0,65	
(P25 - P75)	(0,15 – 0,63)	(0,34 – 0,76)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman		Com AG: p = 0,053; n.s. Sem AG: p = 0,149; n.s.	

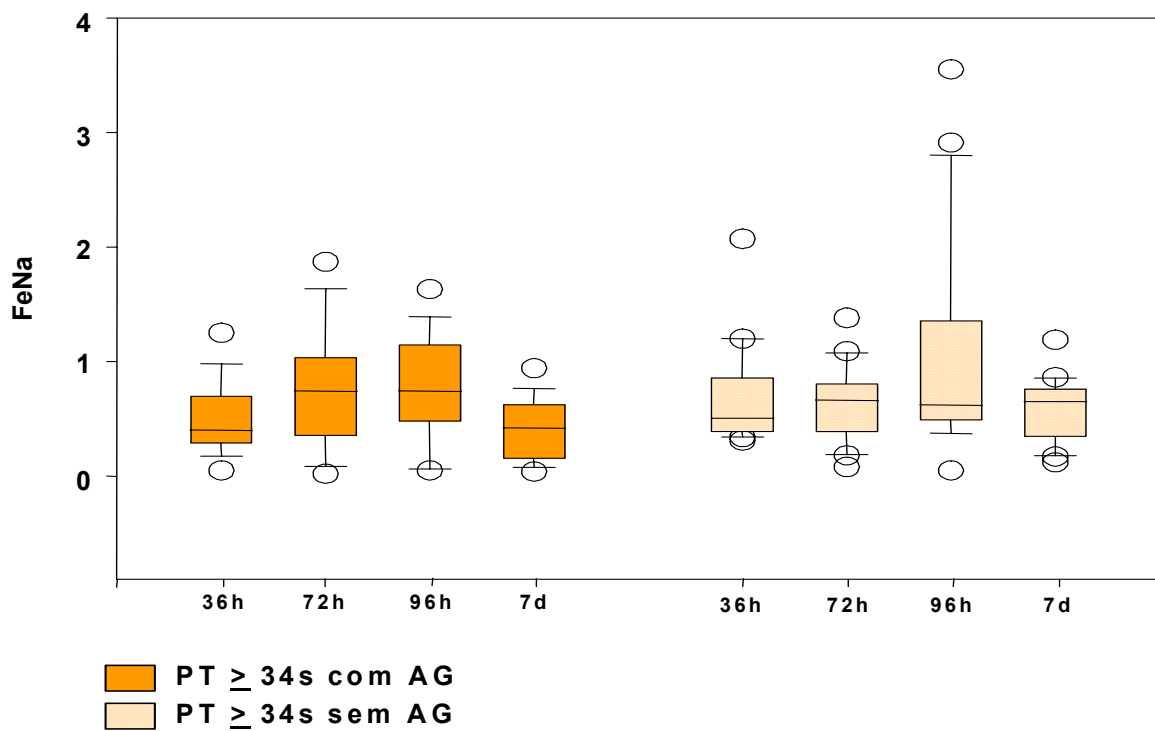


Figura 4 - Box plot dos valores da FeNa nos PT \geq 34s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeo (AG).

Na tabela 9 e figura 5 encontram-se os valores da relação Na/CrU nos prematuros menores que 34 semanas em função do uso de aminoglicosídeo. Com e sem aminoglicosídeo não houve diferença estatística entre os momentos. Comparando-se em cada momento os prematuros com e sem aminoglicosídeo, os valores da Na/CrU foram maiores no grupo que usou aminoglicosídeo a partir de M₂ (72h).

TABELA 9 – Valores da Na/CrU nos prematuros < 34 s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (Média ± DP, Mediana e Percentis).

Momentos	Com AG (n=18)	Sem AG (n=13)	Teste t Com AG x Sem AG
M₁(36h)			
Média ± DP	0,55 ± 0,42	0,42 ± 0,28	p = 0,309
Mediana	0,46	0,39	
(P25 - P75)	(0,32 – 0,58)	(0,21 – 0,53)	
M₂(72h)			
Média ± DP	0,85 ± 0,52	0,46 ± 0,33	p = 0,025
Mediana	0,73	0,36	
(P25 - P75)	(0,38 – 1,31)	(0,24 – 0,60)	
M₃(96h)			
Média ± DP	0,76 ± 0,44	0,47 ± 0,27	p = 0,046
Mediana	0,71	0,51	
(P25 – P75)	(0,41 – 1,08)	(0,22 – 0,64)	
M₄(7d)			
Média ± DP	0,73 ± 0,54	0,30 ± 0,19	p = 0,011
Mediana	0,62	0,25	
(P25 - P75)	(0,29 – 1,18)	(0,16 – 0,40)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman		Com AG: p = 0,188; n.s. Sem AG: p = 0,117; n.s.	

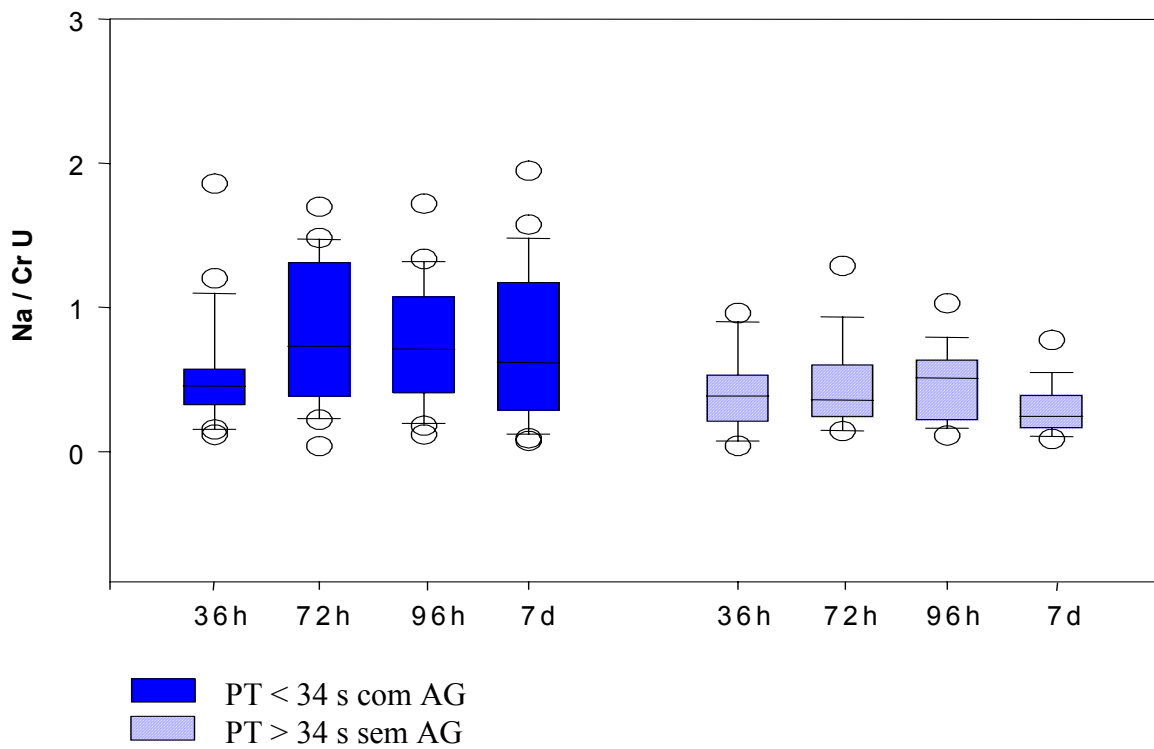


Figura 5 - Box plot dos valores da Na/CrU nos PT < 34s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeo (AG).

Na tabela 10 e figura 6, observamos os valores da Na/CrU nos prematuros maiores ou iguais a 34 semanas em relação ao uso de aminoglicosídeos. Tanto nos que usaram aminoglicosídeos, como nos que não fizeram uso desta medicação, os valores observados em M₃ (96h) foram significativamente maiores que os de M₁ (36h). Na comparação entre os dois grupos em cada momento, não houve diferença estatística entre eles.

TABELA 10 – Valores da Na / CrU nos prematuros ≥ 34 s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeos (Média \pm DP, Mediana e Percentis).

Momentos	Com AG (n=11)	Sem AG (n=16)	Teste t Com AG x Sem AG
M₁(36h)			
Média \pm DP	0,17 \pm 0,10	0,27 \pm 0,15	p = 0,077
Mediana	0,15	0,22	
(P25 - P75)	(0,11 – 0,25)	(0,17 – 0,33)	
M₂(72h)			
Média \pm DP	0,34 \pm 0,24	0,31 \pm 0,16	p = 0,744
Mediana	0,32	0,30	
(P25 - P75)	(0,12 – 0,43)	(0,19 – 0,43)	
M₃(96h)			
Média \pm DP	0,38 \pm 0,25	0,56 \pm 0,48	p = 0,289
Mediana	0,38	0,36	
(P25 - P75)	(0,18 – 0,56)	(0,26 – 0,78)	
M₄(7d)			
Média \pm DP	0,20 \pm 0,12	0,31 \pm 0,18	p = 0,085
Mediana	0,19	0,32	
(P25 - P75)	(0,09 – 0,28)	(0,15 – 0,39)	
Comparação entre momentos Teste de Friedman		Com AG: M ₃ > M ₁ ; p < 0,05 Sem AG: M ₃ > M ₁ ; p < 0,05	

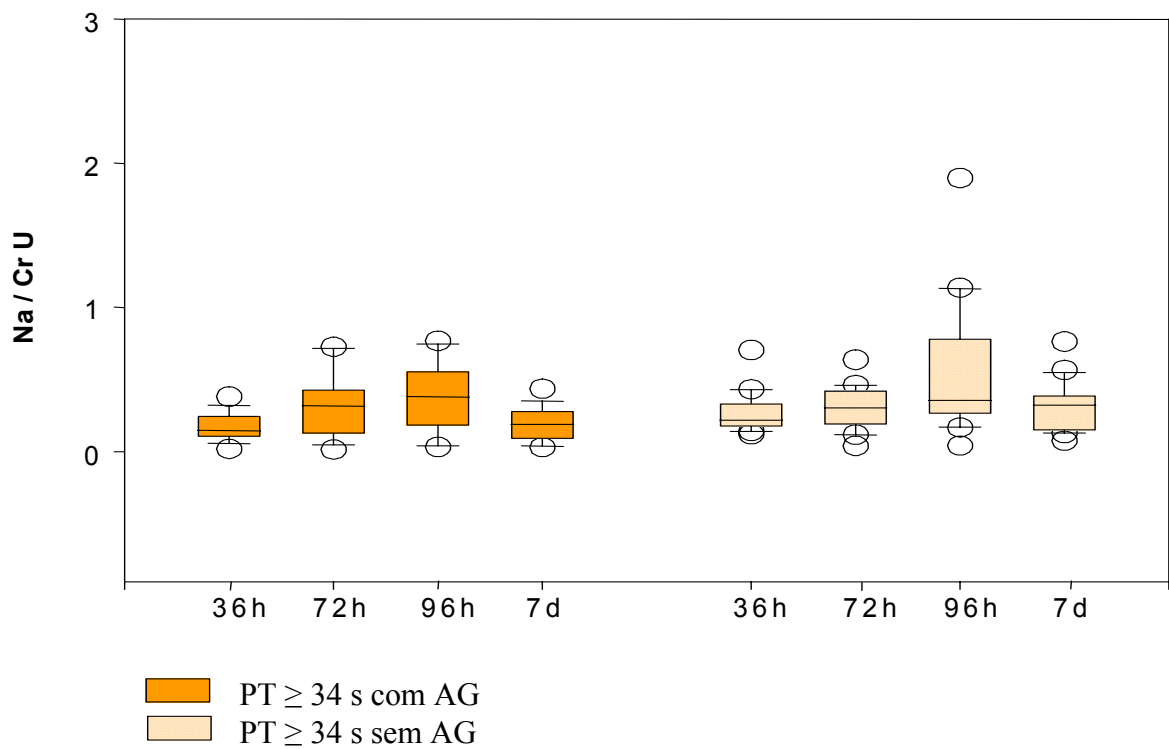


Figura 6 - Box plot dos valores da Na/CrU nos PT \geq 34s nos 4 momentos de avaliação segundo o uso de aminoglicosídeo (AG).

Como podemos observar na tabela 11, a análise de regressão linear múltipla para a FeNa mostrou influência significativa da idade gestacional nos 4 momentos de avaliação e efeito significativo do uso de aminoglicosídeos (AG) em M₃ e M₄.

TABELA 11 – Parâmetros estimados para a regressão linear múltipla da FeNa em função da idade gestacional, da adequação do peso para a idade gestacional e do uso de aminoglicosídeos nos diferentes momentos de avaliação.

	IG		PN / IG		AG	
	Estimativa (EP)	P	Estimativa (EP)	P	Estimativa (EP)	P
M ₁	- 0,36(0,12)	0,005	- 0,11 (0,12)	0,378	- 0,19 (0,12)	0,117
M ₂	- 0,43 (0,12)	0,001	- 0,17 (0,12)	0,154	- 0,20 (0,12)	0,089
M ₃	- 0,26 (0,12)	0,039	- 0,18 (0,12)	0,158	- 0,27 (0,12)	0,034
M ₄	- 0,32 (0,12)	0,009	- 0,16 (0,12)	0,168	- 0,34 (0,12)	0,006

EP = erro padrão

Na tabela 12, a análise de regressão linear múltipla para a Na/CrU mostrou influência significativa da idade gestacional em M_1 , M_2 e M_4 enquanto que o uso de aminoglicosídeo (AG) e a adequação do peso para a idade gestacional tiveram influência significativa apenas em M_4 .

TABELA 12 – Parâmetros estimados para a regressão linear múltipla da Na/CrU em função da idade gestacional, da adequação do peso para a idade gestacional e do uso de aminoglicosídeos nos diferentes momentos de avaliação.

	IG		PN / IG		AG	
	Estimativa (EP)	P	Estimativa (EP)	P	Estimativa (EP)	P
M_1	- 0,41(0,12)	0,002	- 0,08 (0,12)	0,504	- 0,14 (0,12)	0,256
M_2	- 0,40 (0,12)	0,002	- 0,17 (0,12)	0,175	- 0,13 (0,12)	0,273
M_3	- 0,11 (0,12)	0,402	- 0,17 (0,13)	0,204	- 0,15 (0,13)	0,265
M_4	- 0,28 (0,12)	0,018	- 0,23 (0,11)	0,045	- 0,39 (0,11)	0,001

EP = erro padrão

A tabela 13, apresenta a correlação de Pearson para a FeNa e a relação Na/CrU nos dois grupos (G_1 e G_2) e nos 4 momentos de avaliação. Observa-se que no grupo G_2 , a correlação foi sempre muito boa, enquanto que em G_1 os maiores valores ocorreram em M_1 (36h) e M_2 (72h).

TABELA 13 - Correlação de Pearson da FeNa com Na/CrU nos 2 grupos de prematuros e nos 4 momentos de avaliação.

Momentos	FeNa x Na/CrU	
	$G_1 < 34$ s (n=31)	$G_2 \geq 34$ s (n=27)
M_1 (36h)	0,96	0,86
M_2 (72h)	0,92	0,95
M_3 (96h)	0,72	0,94
M_4 (7d)	0,64	0,95

* $p < 0,001$ para todas as correlações



5 Discussão

5.1 DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Em estudo prévio documentamos que a relação urinária sódio/creatinina apresenta excelente correlação (0,94) com a FeNa em recém-nascidos de termo e saudáveis durante a primeira semana de vida (Rodrigues e Rugolo, 1997). Isto motivou o estudo atual em prematuros, pois esses recém-nascidos apresentam maior necessidade de vigilância, por estarem sujeitos a múltiplos fatores que interferem na função renal. Nesse sentido, o alvo dessa investigação foi a busca de um recurso diagnóstico simples, rápido, de baixo custo, que pudesse ser realizado de forma seriada para monitorizar a função renal com uma amostra urinária, sem necessidade de coletas sanguíneas, pois estas constituem motivo de preocupação por serem a principal causa da anemia não fisiológica da prematuridade (Leone, 2004).

Para estabelecer os valores normais da relação urinária sódio/creatinina, o ideal seria selecionar uma amostra de prematuros saudáveis, entretanto a prematuridade por si só traduz uma condição patológica. Assim, a preocupação inicial do estudo foi delimitar uma amostra de prematuros que tivesse o mínimo de fatores agravantes da função renal.

Além da prematuridade, o uso de aminoglicosídeos foi o único fator para alteração da função renal que procuramos investigar pois seu uso é muito freqüente em prematuros e nessa condição a monitorização

seriada da função renal torna-se especialmente útil (Giapros, 2003; Giapros, 2004). Vale lembrar que o aminoglicosídeo foi utilizado quando da suspeita ou confirmação de infecção neonatal, mas nenhum paciente apresentou evidência clínica e/ou laboratorial de sepse.

Considerando que 34 semanas de idade gestacional é um marco na maturidade de diferentes órgãos do prematuro, inclusive do rim, quando se completa a nefrogênese (Gallini et al, 2000), optou-se por estratificar a amostra em 2 grupos de prematuros: menores que 34 semanas e iguais ou maiores que 34 semanas de idade gestacional.

Devido ao rigoroso critério de inclusão, as características neonatais dos 2 grupos de prematuros estudados não foram muito diferentes. Em relação ao peso de nascimento, embora a diferença da média tenha sido significativa, a grande maioria dos prematuros não era de muito baixo peso.

Conforme esperado, o uso de corticóide antenatal foi mais frequente no grupo menor que 34 semanas (55% versus 18,5% nos prematuros \geq 34 semanas), sendo este um fator benéfico para a maturação de vários órgãos fetais, inclusive os rins, propiciando melhora na função glomerular e tubular (Cattarelli et al, 2002).

A exposição antenatal aos corticosteróides pode ter contribuído para diminuir a diferença na evolução neonatal entre os 2 grupos, especialmente para a baixa incidência e gravidade da síndrome do desconforto

respiratório nos prematuros menores que 34 semanas. A síndrome do desconforto respiratório e a ventilação mecânica alteram a função renal somente nos casos graves com instabilidade cardio-respiratória (Leslie et al, 1986; Bueva e Guignard, 1994). Outros distúrbios respiratórios transitórios e benignos foram freqüentes nos dois grupos e atribuídos à elevada freqüência de nascimentos por cesariana.

A infecção neonatal precoce e o uso de aminoglicosídeos foram freqüentes em decorrência da elevada ocorrência de situação de risco infeccioso ao nascimento, especialmente a rotura prematura de membranas. Por outro lado, a infecção neonatal tardia não foi freqüente nessa casuística provavelmente devido ao fato do estudo limitar-se à primeira semana de vida.

Neste estudo, 6 dos 31 dos prematuros menores que 34 semanas receberam nutrição parenteral exclusiva na primeira semana de vida com oferta de 3 a 4 mEq/kg/dia de sódio, os demais foram alimentados com leite materno ou fórmula especial para prematuros, recebendo pela dieta, em média 2 mEq/kg/dia de sódio, o que corresponde ao limite mínimo da oferta recomendada pela via enteral, de 2 a 4 mEq/kg/dia (Costa, 2000).

A influência do tipo de alimentação na função renal de prematuros foi recentemente investigada por Tanaka et al (2006), que mostraram que prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, alimentados com leite humano de banco com adição do suplemento FM85®

recebem oferta adequada de sódio, mas evoluem na 2ª e 3ª semanas de vida com valores elevados da fração de excreção de sódio e diminuição do sódio sérico. Os autores concluem que a adição de suplemento ao leite humano não tem efeito adverso na função renal dos prematuros, mas questionam se a quantidade ofertada de sódio é realmente adequada. Segundo Al-Dalhan et al (1983), devido à imaturidade glomerulotubular, a necessidade mínima de sódio nos primeiros 15 dias de vida, para prematuros entre 30-35 semanas de idade gestacional, seria de 4 mEq/kg/dia.

Com o esquema alimentar a que foram submetidos os prematuros deste estudo, a perda de peso na primeira semana de vida foi de 8,3% nos prematuros menores que 34 semanas e de apenas 4,7% nos maiores ou igual a 34 semanas, cifras essas bastante satisfatórias, visto que para prematuros, especialmente os menores que 34 semanas, é aceitável a perda de 10% ou mais na primeira semana de vida.

5.2 DOS RESULTADOS

Os valores da FeNa nos prematuros menores que 34 semanas (G₁) mantiveram-se elevados na primeira semana de vida, não diferiram nos momentos estudados e foram maiores que os do grupo maior ou igual a 34 semanas (G₂).

O fato da FeNa não ter diferido na primeira semana é concordante com os dados da literatura (Rombo et al, 1994; Gallini et al, 2000), onde são referidos valores de FeNa na primeira semana de vida ao redor de $1,4\% \pm 1,4$ para prematuros de peso e idade gestacional semelhantes ao presente estudo. Tem sido demonstrado que os prematuros têm dificuldade em manter balanço positivo de sódio, sendo esse fato atribuído à elevada perda urinária de sódio, em decorrência da deficiente reabsorção tubular proximal e da baixa resposta dos túbulos distais à aldosterona, a despeito dos altos níveis desse hormônio (Aperia et al, 1979; Sulyok et al, 1980) e além da perda renal, os prematuros geralmente recebem baixa oferta de sódio nas primeiras semanas de vida (Al- Dahhan et al, 1983).

A FeNa diminui com a idade gestacional e idade pós-natal (Siegel et al, 1976; Ross et al, 1977; Vanpee et al, 1988). Bueva e Guignard (1994) estudaram prematuros de baixo peso estratificados em três grupos, cujas médias de idade gestacional foram: 31,3 semanas; 32,8 e 34,5 semanas.

A FeNa foi significativamente maior nos 2 grupos mais imaturos, com valores de $2,0 \pm 0,3$; $2,2 \pm 0,5$; e $1,1 \pm 0,2$ respectivamente no primeiro dia e diminuiu progressivamente até o início da terceira semana de vida, atingindo valores inferiores a 0,8% nos 3 grupos. Mais recentemente, Gallini et al (2000), obtiveram resultados semelhantes ao avaliarem casuística de menor idade gestacional, incluindo prematuros com menos que 27 semanas e até no máximo de 32 semanas de idade gestacional. Nesse estudo os valores da FeNa diminuíram progressivamente em todos os grupos com o aumento da idade pós-natal. A velocidade do decréscimo entre o primeiro dia de vida e a oitava semana, foi diretamente correlacionada com a idade gestacional e com os valores iniciais da FeNa.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os valores elevados da FeNa no início da vida pós-natal. Alguns autores atribuíram esse fato à imaturidade tubular e à baixa absorção tubular de sódio nos túbulos proximais logo após o nascimento (Sulyok et al, 1979; Rodriguez-Soriano et al, 1983), enquanto outros consideram que a elevada excreção urinária de sódio faz parte do processo fisiológico de redistribuição dos fluidos corporais, pois apesar dessa perda e da baixa ingestão, os valores de sódio sérico mantêm-se normais (Ross et al, 1977; Gallini et al, 2000). No entanto, uma resposta renal diminuída à aldosterona também deve contribuir para a alta excreção de sódio em prematuros, uma vez que a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona é alta nos primeiros dias de vida (Aperia et al, 1979).

A despeito dos altos valores da FeNa encontrados em G₁, não observamos diminuição nos valores do sódio sérico durante a primeira semana de vida, o que nos faz concordar com a proposta de Gallini et al (2000) de que a natriurese inicial é um fenômeno complementar na redução fisiológica do líquido extracelular, que deve ser permitida sem necessidade de aumento na oferta de sódio durante a primeira semana. A preocupação com hiponatremia nos prematuros que recebem oferta de 2-3 mEq/kg/dia de sódio torna-se presente após a primeira semana de vida.

Nossos prematuros iguais ou maiores que 34 semanas de idade gestacional apresentaram inicialmente valores da FeNa menores que os referidos por Bueva e Guignard (1994) em prematuros de semelhante idade gestacional e peso ao nascer ($0,61 \pm 0,42\%$ versus $1,1 \pm 0,2\%$), tiveram aumento significativo com 96 horas de vida, mas ao final da primeira semana nossos valores foram semelhantes aos obtidos por esses autores. Deve-se considerar que Bueva e Guignard avaliaram apenas 15 prematuros nessa faixa de peso e idade gestacional, os critérios de exclusão e a evolução neonatal não foram apresentados, as dosagens foram realizadas com urina coletada em período de 8 a 12 horas, assim, diferenças na casuística e metodologia podem explicar essa divergência nos resultados. Como no presente estudo utilizou-se uma amostra urinária é esperada maior variabilidade nos valores da FeNa, mas é importante destacar que em todos os momentos de avaliação, os valores

mantiveram-se dentro da faixa de normalidade, ou seja, menores que 1% (Paniagua e Rodrigues, 1991; Bueva e Guignard, 1994)

A relação Na/CrU apresentou o mesmo comportamento da FeNa, sendo os valores de G_1 maiores que os de G_2 nos diferentes momentos do estudo, com exceção de M_3 (96h) quando apesar dos valores de G_1 serem superiores aos de G_2 , não houve diferença significativa entre os grupos ($0,63 \pm 0,40$ versus $0,49 \pm 0,41$), possivelmente porque G_2 apresentou nesse momento valores médios elevados e com maior variabilidade.

Na literatura existem poucos relatos sobre a relação urinária Na/Cr. Em estudo recente Del Ben et al (2006) documentaram em prematuros de 26 a 34 semanas, valores da Na/Cr no primeiro dia de vida de $1,00 \pm 0,38$ e no final da primeira semana, valores de $0,8 \pm 0,3$. Em nosso estudo os valores da Na/Cr foram pouco menores que os referidos por esses autores, com média de $0,50 \pm 0,37$ no primeiro dia e $0,55 \pm 0,48$ no sétimo dia de vida, o que possivelmente se deve às características das populações estudadas.

No estudo de Del Ben et al, os prematuros tiveram menor média de idade gestacional que os nossos ($31 \pm 1,8$ versus $32 \pm 1,6$), o peso médio de nascimento também foi menor ($1584,7g \pm 346,5$ versus $1743g \pm 357$), a incidência da Síndrome do Desconforto Respiratório foi mais elevada (41,7% versus 13%) e o uso de corticóide antenatal foi menos freqüente (44,4% versus 55%). Esses fatores podem ter colaborado para os maiores

valores da relação Na/Cr no estudo de Del Ben, enquanto que nossos prematuros apresentaram poucos fatores de comorbidade que pudessem alterar a relação urinária Na/Cr. Um aspecto importante evidenciado em ambos os estudos, foi que a relação urinária manteve-se estável entre o primeiro e o sétimo dias de vida, diminuindo a partir da segunda semana de vida.

Nossos prematuros de 34 semanas ou mais de idade gestacional (G_2), apresentaram com 96 horas de vida valores da relação Na/Cr urinária maiores que os do primeiro momento. Dois fatores podem ter contribuído para este fato: os baixos valores da Na/CrU em M_1 (36h) e a variabilidade dessa relação obtida de uma amostra urinária. Vale ressaltar que o comportamento da relação urinária Na/Cr foi exatamente o mesmo que o da FeNa na primeira semana de vida.

Os aminoglicosídeos são antibióticos amplamente utilizados na prática diária neonatal sendo crescente a preocupação com seus efeitos renais adversos, que incluem desde alterações eletrolíticas como natriurese, magnesúria e calciúria, até insuficiência renal aguda (Giapros et al, 2003).

A atividade nefrotóxica dos aminoglicosídeos depende da sua concentração no córtex renal, da afinidade da droga aos rins e da cinética do processo de ligação da droga. A capacidade da droga ligar-se a fosfolípidos e induzir lesão intracelular (designada atividade tóxica intracelular) é também determinante da nefrotoxicidade. Após filtração glomerular, os

aminoglicosídeos são retidos nas células epiteliais do túbulo proximal causando liberação de íons intra-celulares, proteínas e enzimas (Rougier et al, 2003; Wiland e Szechinski, 2003). Prematuros menores que 34 semanas apresentam deficiente reabsorção de sódio nos túbulos proximais e distais e a administração de aminoglicosídeos parece exacerbar esse defeito funcional dos prematuros (Sulyok et al, 1980; Feld, 1992; Giapros et al, 2003).

Os efeitos dos aminoglicosídeos na função tubular dependem da maturidade renal e também do tipo de aminoglicosídeo, sendo a gentamicina mais tóxica que a amicacina. Um pequeno aumento na concentração sérica da gentamicina é acompanhado por aumento significativo da quantidade da droga ligada no córtex renal. Por outro lado, a ligação da amicacina às células renais é caracterizada por relação linear, ou seja, o aumento da concentração sérica da droga é acompanhado por aumento proporcional da droga ligada na célula renal. Em relação à toxicidade intracelular que depende do número de grupos aminas livres, a gentamicina e amicacina exibem perfil similar (Giapros et al, 2003; Wiland e Szechinski, 2003).

Em nosso estudo, a gentamicina foi o único aminoglicosídeo utilizado, e os valores da FeNa nos prematuros menores que 34 semanas foram maiores nos que receberam esse antibiótico em todos os momentos do estudo, com exceção de M₁ (36h). Esses resultados são concordantes com a literatura e mostram que os efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos na função tubular

aumentam com o número de doses, tempo de uso e são dependentes da maturidade renal (Giapros, 2003; Wyland, 2003).

Giapros et al (2004) estudaram os efeitos agudos da administração de gentamicina em prematuros divididos em dois grupos: menores ou iguais a 34 semanas e maiores que 34 semanas, sendo calculados os valores da FeNa antes e após a infusão da gentamicina no primeiro, terceiro, quarto e sétimo dias de uso. No primeiro dia não houve diferença significativa na FeNa após a administração da droga nos prematuros menores que 34 semanas. A partir do terceiro dia houve aumento da FeNa após a infusão da droga e esse aumento foi progressivo com o tempo de uso e foi mais importante no grupo de menor idade gestacional. Embora o desenho desse estudo seja diferente do nosso, os resultados mostraram claramente efeito agudo da infusão de gentamicina na excreção do sódio, que se acentuou com o aumento do tempo de uso.

Em casuística semelhante à nossa, Tugay et al (2006) não observaram alteração nos valores da FeNa após uso da gentamicina e atribuíram tal achado ao esquema terapêutico utilizado, com doses e intervalos maiores que os utilizados por Giapros et al (2003 e 2004). Em nosso estudo, as doses e os intervalos entre elas foram semelhantes às utilizadas por Tugay et al, que correspondem ao esquema classicamente adotado como referência para o período neonatal.

É interessante notar que em nosso estudo, os valores da FeNa nos prematuros menores que 34 semanas, durante o uso de gentamicina, foram inferiores aos referidos por Tugay et al (2006). Assim, embora não tenhamos dosado o nível sérico de gentamicina, esse resultado da FeNa sugere segurança do esquema terapêutico empregado.

Os valores da Na/CrU mostraram o mesmo perfil evolutivo que o da FeNa em relação ao uso de aminoglicosídeos, sugerindo que esta pode ser uma opção para monitorização da função tubular em prematuros menores que 34 semanas durante o uso de aminoglicosídeos na primeira semana de vida. Na literatura não encontramos estudos para confrontar os nossos resultados.

Nos prematuros maiores ou iguais a 34 semanas de idade gestacional, não observamos alterações da FeNa com o uso de aminoglicosídeos, mantendo-se os valores estáveis na primeira semana de vida e sempre inferiores a 1%. Esses achados reforçam o conceito do marco da maturidade renal nas 34 semanas; assim, a partir dessa idade gestacional o comportamento dos prematuros assemelha-se aos recém-nascidos de termo, com menor risco de efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos em curto prazo. Resultados semelhantes foram obtidos por Giapros et al (2004) nos valores da FeNa antes da infusão de gentamicina.

A relação Na/Cr urinária nesse grupo de prematuros também não se alterou em função do uso de aminoglicosídeos, entretanto os valores em M₃ (96h) foram maiores em relação a M₁ (36h), efeito esse que não pode ser atribuído aos aminoglicosídeos, uma vez que também foi observado naqueles que não usaram a droga. Não temos como justificar esse achado, pois não dispomos de dados da literatura para comparar nosso resultado com 96 horas de vida. Entretanto os valores que obtivemos no grupo de prematuros com idade gestacional maior ou igual a 34 semanas, em M₁ (36h), foram baixos e semelhantes aos obtidos por Del Ben et al (2006) em recém-nascidos de termo, sugerindo que esse grupo de prematuros, cuja idade gestacional média foi de 35 semanas teve um comportamento semelhante aos recém-nascidos de termo.

A análise de regressão linear múltipla tanto para a FeNa como para a relação Na/Cr, mostrou que dentre as 3 variáveis investigadas, a idade gestacional foi a mais importante, exercendo influência significativa em todos os momentos de estudo, exceto em M₃ (96h) para a Na/CrU. O uso de aminoglicosídeos teve influência a partir de 96 horas e a adequação do peso para a idade gestacional influenciou apenas a relação urinária Na/Cr no 7º dia de vida. Esses dados mostram que a idade gestacional parece ser o fator mais importante na determinação da função tubular e são concordantes com o estudo de Siegel e Oh (1976), que evidenciaram alterações da função tubular

em função da idade gestacional mas não do peso de nascimento e adequação do peso para a idade gestacional.

A correlação de Pearson para os prematuros com 34 semanas ou mais de idade gestacional foi forte em todos os momentos do estudo, mostrando a equivalência dos 2 testes. Para os prematuros menores que 34 semanas, a correlação também foi muito boa, especialmente em M_1 e M_2 . Esses dados são concordantes com o estudo de Rodrigues e Rugolo (1997) que evidenciou correlação de 0,95 com 36 horas e de 0,94 com 72 horas para recém-nascidos de termo saudáveis.

A limitação desta pesquisa reside no fato de que a população estudada foi selecionada com poucos fatores de risco que pudessem comprometer a função renal, uma vez que um dos objetivos do estudo foi o de estabelecer os valores de normalidade da relação Na/CrU. Em decorrência disto, essa relação não pode ser avaliada como teste diagnóstico. Outra potencial limitação é o fato das dosagens urinárias terem sido realizadas em uma amostra isolada, entretanto, em estudo prévio com recém-nascidos de termo não detectamos diferença significativa nos valores da FeNa e da NaCrU obtidos em urina coletada em período de 8 horas em comparação aos obtidos com uma amostra urinária coletada no meio do período (Rodrigues e Rugolo, 1997). Por outro lado, uma das propostas deste estudo foi avaliar a função tubular com uma amostra isolada de urina para maior facilidade na prática clínica diária.

A contribuição do presente estudo deve-se principalmente ao fato de apresentar a evolução dos valores da relação urinária Na/Cr ao longo da primeira semana de vida. Os valores existentes na literatura são pontuais e os poucos estudos que focalizaram essa relação foram realizados com recém-nascidos após a primeira semana de vida. Os primeiros dias de vida constituem um período crítico na vida dos prematuros, quando freqüentemente se faz necessária a monitorização da função tubular.

A proposta é que esse estudo continue para que possamos estabelecer um teste diagnóstico, avaliando a acurácia da relação Na/CrU nas diversas situações de comprometimento da função renal em prematuros e em recém-nascidos de termo.



6 Conclusões

1) A relação Na/CrU apresentou o mesmo perfil evolutivo que a FeNa na primeira semana de vida tanto em prematuros menores que 34 semanas, como nos maiores ou iguais a 34 semanas de idade gestacional.

2) Os valores da relação Na/CrU nos prematuros menores que 34 semanas, situaram-se entre 0,50 e 0,70 e mantiveram-se estáveis na primeira semana de vida. Os prematuros com 34 semanas ou mais apresentaram valores menores, oscilando entre 0,23 e 0,49.

3) O uso de aminoglicosídeo não alterou a relação Na/CrU nos prematuros maiores ou iguais a 34 semanas. Nos menores que 34 semanas houve aumento da relação Na/CrU a partir de 72 horas de uso do aminoglicosídeo.

4) A idade gestacional foi o fator de maior influência na FeNa e na relação Na/CrU.

5) Houve forte correlação entre a FeNa e a relação Na/CrU nos 2 grupos de prematuros.

6) A relação Na/CrU pode ser uma alternativa para monitorização da função tubular em prematuros, durante a primeira semana de vida.



7 Referências Bibliográficas

Adelman RD, Zakauddin S. Urinary enzyme activities in children and neonates receiving gentamicin therapy. *Dev Pharmacol Ther* 1980; 1:135.

Airede A, Bello M, Weerasinghe HD. Acute renal failure in the newborn: Incidence and outcome. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:246-9.

Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1983; 58: 335-42.

Aleone CR. Anemia no recém-nascido pré-termo extremo. In: Procianoy RS, Leone CR (ed). Programa de Atualização em Neonatologia. 2004. Artmed/Panamericana . 79-1011.

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:163-8.

Aperia A, Broberger O, Herini P, Zetterstrom R. Sodium excretion in relation to sodium intake and aldosterone excretion in newborn preterm and full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 813-7.

Aperia A, Elinder G. Distal tubular sodium reabsorption and the developing rat kidney. *Am J Physiol* 1981; 240:487.

* Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997;73: 213-24.

National Library Of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p

Arbeter AM, Saccar CL, Eisner S, Sami E, Yaffe SJ. Tobramycin sulfate elimination in premature infants. *J Pediatr* 1983; 103:131.

Assael BM. Pharmacokinetics and drug distribution during postnatal development. *Pharmacol Ther* 1982;18:159.

Austin NC, Pairaudeau PW, Hames TK, Hall MA. Regional cerebral blood flow velocity changes after indomethacin infusion in preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67:851-4.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119:417-23.

Barrington KJ, Fox M. Predicting oliguria following indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 1994; 11:220-2.

Bauer K, Versmold H. Postnatal weight loss in preterm neonates less than 1,500 g is due to isotonic dehydration of the extracellular volume. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360:37-42.

Beyer J, Beckenlechner P, Messner K. The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1982; 8:75.

Bidiwala KS, Lorenz JM, Kleinman LI. Renal functions correlates of postnatal diuresis in preterm infants. *Pediatrics* 1988; 82(1): 50-8.

Bierd TM, Kattwinkel J, Chevalier RL, Rheuban KS, Smith DJ, Teaque WG, et al. Interrelationship of atrial natriuretic peptide, atrial volume, and renal function in premature infants. *J Pediatr* 1990; 116:753.

Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin treated infants systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 212-8.

Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; 36:572.

Campbell S, Wladimiroff JW, Dewhwest CJ. The antenatal measurement of fetal urine production. *J Obstet Gynaecol* 1973; 80:680.

Castro MC. Function renal en el recién nacido. *Fisiología clínica. Archivos Dominicanos de Pediatría*, 1993; 29:2-3.

Cattarelli D, Chirico G, Simeoni V. Renal effects of antenatally or postnatally administered steroids. *Pediatr Med Chir* 2002; 24: 157-162.

Chamaa NS, Mosig D, Drukker A, Guignard JP. The renal hemodynamic effects of ibuprofen in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 2000; 48:600-5.

Chattopadhyay B. Newborns and gentamicin--how much and how often? *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:13-6.

Chevalier RL. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. *J Urol* 1996; 156:714-9.

Choker G, Gouyon JB. Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants. *Biol Neonate* 2004; 86:212-6.

Coombs RC, Morgan MEI, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990; 65:1067-71.

Costa HPF. Alimentação enteral no recém nascido pré-termo. In: Rugolo LMSS, editor. *Manual de neonatologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo*. 2nd. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.85-92.

Costarino AT, Baumgart S, Norman ME, Polin RA. Renal adaptation to extrauterine life in patients with respiratory distress syndrome. *Am J Child* 1985; 139:1060-3.

Coulthard MG. Comparison of methods of measuring renal function in preterm babies using insulin. *J Pediatr* 1983; 102: 923-30.

Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(7): 931-8.

Del Ben GL, Quinto BMR, Casarini DE, Ferreira LCB, Ayres SS, Carvalhaes JTA. The urinary activity of angiotensin-converting enzyme in preterm, full-term newborns, and children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1138-43.

Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:175-82.

Elinder G, Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of beta 2-microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:219-24.

Engle WD, Arant Jr BS, Wiriathian S, Rosenfeld CR. Diuresis and respiratory distress syndrome: physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr* 1983; 102:912-7.

Engle WD. Evaluation of renal function and acute renal failure in the neonate. *Clin Pediatr North Am* 1986; 33(1): 129-51.

Evans NIP. Longitudinal changes in the diameter of the ducts arteriosus in ventilated preterm infants: corelations with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 72:156-61.

Feld L. Renal transport of sodium during early development 1992. In: Polin, Fox W (edes). *Fetal and neonatal physiology*. Saunders, Philadelphia, 1211-22.

Felder RA, Felder CC, Eisner GM, Jose PA. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 1989; 257:315-27.

Feldman H, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982; 57:123.

Feltes TF, Hansen TN, Martin CG, Leblanc AL, Smith S, Giesler ME. The effects of dopamine infusion on regional blood flow in newborn lambs. *Pediatr Res* 1987; 21:131.

Fewell JE, Norton JB. Continuous positive airway pressure impairs renal function in newborn goats. *Pediatr Res* 1980; 14:1132.

Frazier HS, Yager H. The clinical use of diuretics.1. *N Engl J Med* 1973; 285(5):246-9.

Friedman CA, Parks BR, Rawson JE, Serwer GA, Anderson PA. Indomethacin and the preterm infant with a patent ductus arteriosus: relationship between plasma concentration and ductus closure. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4:37-46.

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): 119-24.

Giacóia G, Schentag J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 109: 715-9.

Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:163-6.

Giapros VI, Andronikou S, Cholevas VI, Papadopoulou ZL. Renal function and effect of aminoglycoside therapy during the first ten days of life. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:46-52.

Giapros VI, Cholevas VI, Andronikou S. Acute effects of gentamicin on urinary electrolyte excretion in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:322-5.

Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254:1-15.

Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1037-44.

Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999; 103:1-4.

Guignard JP, John EG. Management of acute renal failure in newborns. *Clin Perinatol* 1986; 13:377-401.

Hansen A, Forbes P, Arnold A, O' Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: Proposal for a simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol* 2003; 23:635-9.

Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147:1895-903.

Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, et al. Kidney development in the first year of life in small-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol* 2005; 35:991-4.

In Spitzer A [ed]: The kidney during development. New York, Masson, 1982, 273-81.

Isarayoungyuen S, Riff L, Schauf V. Tobramycin and gentamicin are equally safe in neonates results of a double-blind randomized trial with quantitative assessment of renal function. *Pediatr Pharmacol* 1982; 2: 143-55.

John E, Bhat R, Vasan V. Effect of intravenous indomethacin on renal function of premature infants. *Pediatr Res* 1980; 14:601.

Keller RL, Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2003; 112: 583-8.

Kojima T, Kobayashi T, Matuzaki S, Iwase S, Kobayashi Y. Effects of perinatal asphyxia and myoglobinuria on development of acute, neonatal renal failure. *Arch Dis Child* 1985; 60:908-12.

Krongrad E, Joos HA. Furosemide in treatment of edema in infants and children. *J Med* 1971; 71:2521.

Langman CB, Engle WD, Baumgart S, Fox WW, Polin RA. Furosemide in treatment of edema in infants and children. *J Pediatr* 1981; 98: 462-6.

Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112:345-50.

Leslie G, Philips J, Work J, Ram S, Cassady G. The effect of assisted ventilation on creatinine clearance and hormonal control of electrolyte balance in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1986; 20: 447-52.

Lin YJ, Tsai J, Chen JS, Lin JJ, Wu JN, Lin CH, et al. Renal effects and urinary excretion of prostaglandin following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Sin* 1995; 36:104-7.

Loggie JM, Kleinman LI, Van Maanen EF. Renal function and diuretic therapy in infants and children. Part I. *J Pediatr* 1975; 86:485-96.

Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995; 96:484-9.

Marquez JM, Douglas ME, Downs JB, Wu WH, Mantini EL, Kuck EJ, et al. Renal function and cardiovascular responses during positive airway pressure. *Anesthesiology* 1979; 50:393-8.

Massry SG, Friedler RM, Coburn JW. Excretion of phosphate and calcium. Physiology of their renal handling and relation to clinical medicine. Arch Intern Med 1973; 131: 828-59.

Mlay GS, Manji KP. Respiratory distress syndrome among neonates admitted at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam, Tanzania. J Trop Pediatr 2000; 46(5)303-7.

Muto S, Tabei K, Asano Y, Imai M. Dopaminergic inhibition of the action of vasopressin on the cortical collecting tubule. Eur J Pharmacol 1985; 114:393-7.

Nahata MC, Powell DA, Gregoire RP, Mc Clead RE, Menke JA, Bickers RJ, et al. Tobramycin kinetics in newborn infants. J Pediatr 1983; 103:136-8.

Oh W. Fluid and eletrolyte management. In: Avery GB, editor. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: J.B. Lipincott; 1981: p. 643-60.

Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan MI, Fong K, Myhr T. Effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with a patent ductus arteriosus. Dev Pharmacol Ther 1993; 20:100-6.

Olavarria F, Krause S, Barranco L, Herrmann F, Paes V, Mezzano S, et al. Renal function in full-term newborns following neonatal asphyxia. A prospective study. *Clin Pediatr (Phila)* 1987; 26:334-8.

Paniagua GG, Rodriguez HO. Fisiopatologia, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48 (9): 656-61.

Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol* 1981; 50:643-9.

Puschett JB, Goldberg M. The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J Lab Clin Med* 1968; 71:668-77.

Quinn D, Clyman B. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a prolonged indomethacyn therapy. *Pediatrics* 2002; 110:162-4.

Rodrigues LR, Rugolo, LMSS. Avaliação do função renal do RN: proposta de um novo índice urinário [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1997.

Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Renal handling of sodium in premature and full-term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res* 1983; 17: 1013-6.

Rojas J, Mohan P, Davidson K. Increased extracellular water volume associated with hyponatremia at birth in premature infants. *J Pediatr* 1984; 105:158-61.

Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, De Carolis MP, Giannini R, Gallini F, et al. Furosemide does not prevent indomethacin-induced renal side effects in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:181-6.

Rombo CAT, Jones LV, Celis JMF, Vazquez EA, Acuna CAH, Chavez GAV. Usefulness of fractional excretion of sodium in critically pre-term newborns. *Arch Med Research* 1997; 28(2): 253-7.

Ross B, Cowett R, Oh W. Renal functions of low birth weight infants: 1. Glomerular filtration rate. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1140-5.

Rothberg A, Andronikou S. Effect of tobramycin on fraction sodium excretion in neonates. *Pediatr Pharmacol* 1984; 4: 49-52.

Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(3):1010-6.

Sager PT, DeFronzo RA. Dopaminergic regulation of extrarenal potassium metabolism. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:385-92.

Savage MO, Wilkinson AR, Baum JD, Robertson NR. Furosemide in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1975; 50:709-13.

Shaffer SG, Bradt SK, Hall RT. Postnatal changes in total body water and extracellular volume in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1986; 109:509-14.

Siegel SR, Oh W. Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Pediatr Scand* 1976; 65:481-5.

Soll BJ, Gordon T, Korones SB. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1995; 129:63-71.

Spitzer A, Aperia A. The renal transport of sodium and chloride. In: Edelman, S (ed). *Ped kidney dis* 1992. Little Brown, Boston, 93-126.

Stark H, Geiger R. Renal tubular dysfunction following vascular accidents of the kidneys in the newborn period. *J Pediatr* 1973; 83:933-40.

Steinhoff H, Falke K, Schuwarzhoff W. Enhanced renal function associated with intermittent mandatory ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1982; 8:69-74.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkrang RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110(2Pt1): 285-91.

Sulyok E, Varg F, Gyory E, Jobsi K, Czaba I. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatr* 1979; 95: 787-92.

Sulyok E, Varga F, Gyorg E, Jobst K, Csaba J. On the mechanism of renal sodium handling in newborn infants. *Biol Neonate* 1980; 37: 75-9.

Tanaka A, Rugolo LMSS, Miranda AFM, Trindade CEP. Fractional sodium excretion, urinary osmolality and specific gravity in preterm infants fed with fortified donor human milk. *Jornal de Pediatria* 2006; 82(4).

Tarnow-Mordi WO, Shaw JCL, Liu D, Gardner DA, Flynn FV. Iatrogenic hyponatraemia of the newborn due to maternal fluid overload: a prospective study. *Br Med J* 1981; 283:639-42.

Tessin I, Bergmark J, Hiesche K, Jagenburg R, Trollfors B. Renal function of neonates during gentamicin treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57:758-82.

Thomas JL, Reichelderfer TE. Premature infants: analysis of serum during the first seven weeks. *Clin Chem* 1968; 14:272-80.

Tugay S, Bucan Z, Caglayan C, Arisoy AE, Gokalp AS. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1389-92.

Tyler DC. Positive end-expiratory pressure: a review. *Crit Care Med* 1983; 11(4):300-8.

Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1991; 116:965-70.

Van Bell F, Guit GL, Schipper J, Van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr* 1991; 118:621-6.

Van Why SK, Sigel NJ. Heat shock proteins: role in prevention and recovery from acute renal failure. In: Molitores B, Fin W, editors. *Acute renal failure: a comparasion to Brenner & Rector's the Kidney*. Orlando: WB Saunders Co; 2001. p. 143-56.

Vanier M, Blennow M, Line T. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity received during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121:784.

Vanpeé M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82:714-8.

Wiland P, Szechinski J. Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 631-7.

Wilkins, BH. Renal function in sick very low birthweight infants: 2. Urea and creatinine excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67(11): 1146-53.


Willis F, Summers J, Minutillo C. Indices of renal tubular function in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F57-60.


Yeh TF, Achanti B, Patel H, Pildes RS. Indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus-determination of therapeutic plasma levels. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 12:169-78.



Anexas

Anexo 2 - Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa.

unesp  **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail Presidência: mjbvianna@uol.com.br


Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de agosto de 2.002


OF.251/2002-CEP
MJBV/asc

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
Departamento de Pediatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª. Lígia,

De ordem da Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa, informo que o Projeto de Pesquisa intitulado "Relação sódio/creatinina urinária na avaliação da função tubular em RN prematuros", de autoria de Leila Rossetto Rodrigues, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/08/2002

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.


Alberto Santos Capellupi
Secretário do CEP

Anexo 3 - Características Gerais dos prematuros < que 34 semanas.

	IG (s/d)	PN (g)	Adequação PN x IG	Corticóide	BR>18h	Sofrimento Fetal	Parto Vaginal	Apigar 1º minuto	Sexo	Reanimação	SDR	Dist Resp.	INN precoce	INN Tardia	CPAP	VM
1	29	1820	AIG	S	N	N	S	1	F	S	N	S	N	S	N	N
2	31,2	1540	AIG	S	N	N	N	2	M	S	S	N	N	N	S	N
3	28,3	1305	AIG	S	S	N	N	8	M	N	N	S	S	N	S	N
4	33,5	2255	AIG	S	S	N	N	8	M	N	N	N	N	N	N	N
5	33,6	1545	AIG	N	N	N	S	8	F	N	N	N	N	N	N	N
6	32	2520	AIG	N	N	N	N	4	F	S	N	S	S	N	N	N
7	33,4	1905	AIG	N	S	N	S	8	F	N	N	N	S	N	N	N
8	33,5	2020	AIG	N	S	N	N	7	M	N	N	S	S	N	S	N
9	33	2260	AIG	N	N	N	S	4	M	N	S	N	N	N	S	S
10	33,6	1840	AIG	N	N	S	N	3	M	S	N	N	N	N	N	N
11	32	1920	AIG	S	N	N	N	3	F	S	S	N	N	N	S	N
12	32,5	1680	AIG	S	N	N	N	8	M	N	N	S	N	N	N	N
13	32,2	1820	AIG	S	N	S	N	2	M	S	N	S	S	S	S	S
14	29	1050	AIG	N	N	S	N	7	M	N	S	N	N	N	S	N
15	33,5	2035	AIG	N	N	N	S	8	M	N	N	S	N	N	N	N
16	33	1810	AIG	N	N	N	N	7	M	N	N	S	N	N	N	N
17	28,1	885	AIG	S	N	S	N	4	F	S	N	S	N	N	S	N
18	33,3	1735	AIG	S	S	N	S	4	F	N	N	S	S	N	N	N
19	32,2	1575	AIG	S	S	N	S	8	M	N	N	N	N	N	N	N
20	32	1400	PIG	N	N	N	S	9	M	N	N	S	S	N	S	N

Anexo 3 - Continuação

21	31,1	1600	AIG	S	N	N	S	8	M	N	N	S	S	N	S	S
22	30,3	1340	AIG	N	N	N	S	7	M	N	S	S	N	N	N	S
23	31	1530	AIG	S	N	N	S	8	F	N	N	S	N	N	S	N
24	32,6	1515	AIG	S	N	N	N	7	F	N	N	N	N	N	N	N
25	33,1	1365	PIG	N	N	S	N	7	F	N	N	S	N	N	N	N
26	33,6	1810	AIG	S	N	N	S	7	F	N	N	S	S	N	N	N
27	32,2	1980	AIG	S	N	S	N	7	M	N	N	N	N	N	N	N
28	33	2120	AIG	N	N	N	S	8	F	N	N	S	N	N	N	N
29	32,4	1880	AIG	S	N	N	N	6	M	N	N	N	N	N	N	N
30	32,5	2100	AIG	N	N	N	S	7	F	N	N	N	N	N	N	N
31	33	1920	AIG	S	N	S	N	7	M	N	N	N	N	N	N	N

Anexo 4 - Características Gerais dos prematuros \geq que 34 semanas.

	IG (s/d)	PN	Adequação PN x IG	Corticóide	BR>18h	Sofrimento Fetal	Parto Vaginal	Apgar 1º minuto	Sexo	Reanimação	SDR	Dist Resp.	INN precoce	INN Tardia	CPAP	VM
1	36,4	2030	AIG	N	N	N	S	8	M	N	N	N	N	N	N	N
2	34,1	2120	AIG	N	N	N	S	8	F	N	N	S	S	N	N	N
3	35,4	2505	AIG	N	N	N	N	8	F	N	N	N	N	N	N	N
4	34	2400	AIG	N	N	N	S	9	F	N	N	S	S	N	N	N
5	35,1	2800	AIG	N	S	N	S	1	M	S	N	N	N	N	N	N
6	35,6	1870	AIG	N	N	N	S	8	F	N	N	N	N	N	N	N
7	35,4	2490	AIG	N	S	N	N	8	M	N	N	N	N	N	N	N
8	36	2190	AIG	N	S	N	N	8	F	N	N	S	S	N	N	N
9	34,5	2000	AIG	S	N	N	N	3	F	S	N	N	N	N	N	N
10	36	2125	AIG	N	N	N	S	5	M	S	N	S	S	N	N	N
11	36,1	3245	AIG	N	N	N	S	8	M	N	N	S	S	N	N	N
12	34,5	2775	AIG	N	N	N	N	8	M	N	N	S	N	N	N	N
13	35,4	2330	AIG	N	S	N	N	7	M	N	N	S	N	N	N	N
14	35,1	2025	AIG	N	N	N	N	8	F	N	N	N	N	N	N	N
15	35,1	1770	PIG	N	N	N	N	7	F	S	N	S	S	N	N	N
16	34,3	1760	AIG	N	N	N	N	8	M	N	N	N	S	N	N	N
17	34,3	1625	AIG	N	N	N	N	8	M	N	N	N	N	N	N	N
18	34	2020	AIG	N	S	N	S	7	M	N	N	N	N	N	N	N
19	34,6	2065	AIG	S	S	S	N	8	F	N	N	S	N	N	N	N
20	35,4	2090	AIG	N	N	N	S	8	F	N	N	S	N	N	N	N

Anexo 4 – Continuação

21	34,3	1670	PIG	S	N	S	S	3	M	N	N	N	N	N	S	N
22	35,2	2180	AIG	S	N	N	N	4	F	S	N	S	N	N	N	N
23	36,1	2300	AIG	N	S	N	S	8	M	N	N	S	S	N	S	N
24	34,1	2030	AIG	S	S	N	S	8	M	N	N	N	N	N	N	N
25	36,3	2315	AIG	N	N	N	N	4	F	S	N	N	N	N	N	N
26	34,3	2405	AIG	N	N	N	N	2	F	S	N	N	N	N	N	N
27	34	2425	AIG	N	N	N	S	8	M	N	N	N	N	N	N	N

Anexo 5 – Sódio sérico (Na_s) e urinário (NaU) em mEq/L nos PT < 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	Nas(M ₁)	Nas(M ₂)	Nas(M ₃)	Nas(M ₄)	Nau(M ₁)	Nau(M ₂)	Nau(M ₃)	Nau(M ₄)
1	144	138	139	138	24	51	94	49
2	142	141	142	137	58	58	48	61
3	138	150	145	143	24	81	85	46
4	137	139	138	138	10	48	44	47
5	138	139	139	139	9	10	55	3
6	138	142	143	139	17	6	41	43
7	147	142	144	138	43	48	62	17
8	143	142	142	140	35	85	61	40
9	137	142	141	143	16	24	46	54
10	138	138	138	138	47	33	25	7
11	144	142	143	140	37	48	57	7
12	141	140	141	139	44	87	11	24
13	123	137	135	137	20	183	144	21
14	146	143	146	140	58	51	84	44
15	140	143	144	142	17	31	78	70
16	143	142	141	140	31	41	13	63
17	137	140	140	139	38	32	131	116
18	136	141	142	141	13	32	26	27
19	138	146	144	140	17	34	70	100
20	144	149	146	143	47	149	116	64
21	140	145	148	145	7	48	92	128
22	131	138	144	145	43	73	77	48
23	141	152	143	135	22	76	96	56
24	142	133	136	141	16	45	28	10
25	144	141	134	139	38	40	31	3
26	134	140	142	134	15	59	57	28
27	140	142	140	140	37	65	45	42
28	140	137	140	142	25	38	46	49
29	136	138	138	138	52	36	28	27
30	142	140	143	140	39	46	59	13
31	141	140	142	142	45	82	22	20

Anexo 6 - Sódio sérico (Na_s) e urinário (NaU) em mEq/L nos PT ≥ 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	Nas(M ₁)	Nas(M ₂)	Nas(M ₃)	Nas(M ₄)	Nau(M ₁)	Nau(M ₂)	Nau(M ₃)	Nau(M ₄)
1	139	139	140	138	11	26	27	15
2	135	143	141	140	11	49	38	64
3	147	142	147	151	34	48	83	77
4	140	143	141	140	16	30	15	40
5	141	141	140	140	32	5	16	40
6	137	141	138	140	6	45	90	7
7	143	145	137	140	36	47	41	47
8	135	144	141	137	9	47	30	11
9	135	135	142	143	5	5	5	16
10	149	147	148	145	56	36	21	8
11	137	143	145	134	18	8	27	15
12	146	145	144	142	21	70	55	54
13	143	148	147	143	14	57	54	14
14	145	141	145	145	30	52	67	21
15	138	133	144	143	3	2	3	3
16	146	148	140	136	34	36	12	5
17	146	144	146	141	58	54	56	32
18	140	137	142	139	19	13	10	14
19	143	143	144	141	27	157	160	74
20	144	142	140	141	19	47	127	33
21	140	143	143	140	14	6	16	7
22	143	141	142	141	28	17	18	5
23	143	140	142	146	11	6	5	20
24	148	148	147	146	15	35	30	21
25	136	141	140	140	29	84	20	12
26	148	144	143	144	45	53	45	7
27	146	148	149	141	64	63	88	82

Anexo 7 – Creatinina sérica (Crs) e urinária (CrU) em mg/dL nos PT < 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	Crs(M ₁)	Crs(M ₂)	Crs(M ₃)	Crs(M ₄)	CrU(M ₁)	CrU(M ₂)	CrU(M ₃)	CrU(M ₄)
1	1,0	0,8	0,8	0,7	12,0	20,0	53,4	18,6
2	0,9	0,6	0,6	1,4	24,6	27,3	21,9	11,1
3	1,1	1,2	1,2	1,1	12,1	14,4	24,8	9,9
4	0,9	0,7	0,7	0,7	15,0	29,0	84,9	145,9
5	0,8	0,8	0,7	0,6	53,6	16,2	24,0	6,2
6	0,8	0,8	0,7	0,5	13,4	36,6	53,0	8,4
7	1,0	0,8	0,7	0,6	62,0	29,0	36,0	4,6
8	0,8	0,8	0,8	0,7	9,4	13,2	11,0	32,0
9	0,7	0,9	0,7	0,5	9,3	10,0	16,8	19,7
10	1,1	0,9	0,8	0,7	27,9	30,2	25,4	9,9
11	0,7	0,8	0,7	0,8	16,1	6,5	18,5	17,4
12	0,9	0,7	0,8	0,6	47,2	138,1	22,7	25,8
13	1,2	0,9	0,9	0,8	11,7	29,0	24,8	23,1
14	1,0	1,0	0,9	0,8	13,9	20,7	29,4	20,5
15	1,3	0,7	0,7	0,7	46,7	15,6	49,2	47,3
16	0,8	0,7	0,6	0,6	21,5	47,6	16,3	40,2
17	1,3	1,4	1,3	1,4	4,7	5,6	24,8	13,7
18	0,9	0,9	0,9	0,8	9,3	29,0	24,8	16,4
19	1,3	1,2	1,1	1,1	9,4	35,5	19,3	35,7
20	1,0	0,8	0,7	0,7	9,0	29,0	24,8	41,8
21	1,1	0,8	0,8	0,6	13,9	12,6	12,3	18,7
22	1,1	1,6	1,5	0,8	12,3	29,0	24,8	20,9
23	1,0	1,0	0,9	1,0	8,8	13,3	24,0	10,5
24	0,8	0,9	0,8	0,7	19,7	37,5	10,8	9,4
25	0,7	0,6	0,6	0,6	16,5	19,9	9,7	8,0
26	1,0	0,7	0,6	0,7	7,6	11,8	24,8	33,3
27	0,8	0,7	0,6	0,6	9,6	11,6	17,2	19,6
28	0,8	0,7	0,6	0,5	10,6	12,2	16,8	14,6
29	1,0	0,9	0,8	0,7	25,3	28,5	25,4	24,5
30	0,8	0,7	0,7	0,7	18,6	12,5	13,2	18,6
31	0,9	0,8	0,7	0,6	35,6	52,8	28,6	27,0

Anexo 8 - Creatinina sérica (Crs) e urinária (CrU) em mg/dL nos PT \geq 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	Crs(M ₁)	Crs(M ₂)	Crs(M ₃)	Crs(M ₄)	CrU(M ₁)	CrU(M ₂)	CrU(M ₃)	CrU(M ₄)
1	1,0	0,7	0,6	0,6	16,5	24,4	20,0	8,7
2	0,8	0,5	0,5	0,5	11,0	24,4	15,9	19,3
3	1,0	0,8	0,7	0,9	11,1	29,0	65,6	120,7
4	0,8	0,6	0,5	0,7	14,8	16,1	4,7	32,0
5	0,7	0,6	0,6	0,7	42,7	9,8	10,8	32,0
6	0,9	0,7	0,6	0,7	13,1	24,2	35,7	3,7
7	0,5	0,5	0,4	0,7	40,2	29,0	8,3	32,0
8	0,9	0,7	0,6	0,5	19,3	36,9	14,0	13,3
9	0,7	0,6	0,5	0,6	3,4	29,3	27,9	24,5
10	1,0	0,8	0,8	0,6	46,0	26,0	15,2	7,2
11	0,9	0,9	0,6	0,5	25,6	18,8	16,3	9,6
12	0,9	0,7	0,6	0,5	23,8	52,5	60,9	33,0
13	0,9	0,8	0,6	0,6	22,8	43,8	26,2	8,9
14	0,7	0,7	0,6	0,7	39,7	18,8	15,2	12,1
15	0,9	0,7	0,6	0,5	36,7	32,8	22,3	23,1
16	1,1	0,9	0,8	0,7	20,5	11,7	11,3	7,1
17	1,2	0,9	0,9	0,8	40,5	41,3	27,3	23,9
18	1,0	0,8	0,9	0,7	18,4	7,1	14,6	10,9
19	1,0	0,8	0,9	0,8	15,8	80,4	34,4	122,6
20	0,7	0,6	0,6	0,5	10,1	24,6	15,4	13,4
21	0,8	0,6	0,5	0,5	22,0	19,1	80,0	24,9
22	0,9	0,8	0,7	0,6	53,0	29,0	24,8	6,2
23	0,9	0,7	0,7	0,7	18,2	1,9	1,5	102,5
24	1,1	0,9	0,9	0,8	42,6	40,3	14,6	18,1
25	0,5	0,5	0,4	0,4	25,6	69,0	12,9	21,6
26	0,8	0,6	0,6	0,5	38,2	29,7	29,3	21,0
27	0,8	0,8	0,8	0,6	85,7	123,1	87,2	49,2

Anexo 9 – Fração de excreção de sódio (FeNa) e relação urinária sódio/creatinina (Na/CrU) nos PT < 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	FeNa (M ₁)	FeNa (M ₂)	FeNa (M ₃)	FeNa (M ₄)	Na/CrU (M ₁)	Na/CrU (M ₂)	Na/CrU (M ₃)	Na/CrU (M ₄)
1	1,4	1,5	1,0	1,3	0,46	0,59	0,40	0,61
2	1,5	0,9	0,9	5,5	0,54	0,49	0,50	1,26
3	1,5	4,5	2,9	3,5	0,46	1,29	0,79	1,07
4	0,4	0,8	0,3	0,2	0,15	0,38	0,12	0,07
5	0,1	0,3	1,1	3,6	0,04	0,14	0,51	0,11
6	0,7	0,1	0,4	1,8	0,29	0,04	0,18	1,18
7	0,5	0,9	0,8	1,6	0,16	0,38	0,40	0,85
8	2,0	3,6	3,1	0,6	0,86	1,48	1,27	0,29
9	0,9	1,5	1,4	1,0	0,40	0,55	0,63	0,63
10	1,3	0,7	0,6	0,3	0,39	0,25	0,23	0,16
11	1,1	4,2	1,5	0,2	0,53	1,70	0,71	0,09
12	0,6	0,3	0,3	0,4	0,21	0,14	0,11	0,21
13	1,6	4,2	3,9	7,3	0,39	1,45	1,34	0,21
14	2,9	1,7	1,7	1,2	0,96	0,57	0,66	0,49
15	0,3	1,0	0,8	0,7	0,08	0,46	0,36	0,34
16	0,8	0,4	0,3	0,7	0,33	0,20	0,18	0,36
17	7,8	5,7	4,9	8,5	1,86	1,31	1,21	1,95
18	1,0	0,7	0,6	0,9	0,32	0,25	0,24	0,38
19	1,7	0,8	2,8	2,2	0,42	0,22	0,83	0,64
20	3,7	2,8	2,2	0,7	1,20	1,18	1,08	0,35
21	0,4	2,1	4,0	2,8	0,12	0,88	1,72	1,57
22	2,9	2,9	3,2	1,3	0,80	0,58	0,71	0,53
23	1,8	3,8	2,5	3,9	0,57	1,31	0,92	1,23
24	0,4	0,8	1,5	0,5	0,19	0,28	0,60	0,24
25	1,1	0,8	1,4	0,1	0,53	0,46	0,74	0,09
26	1,4	2,5	1,0	0,4	0,45	1,15	0,53	0,19
27	2,2	2,8	1,1	0,9	0,89	1,29	0,60	0,49
28	1,4	1,6	1,2	1,2	0,54	0,72	0,63	0,77
29	1,5	0,8	0,6	0,6	0,47	0,29	0,25	0,25
30	1,2	1,8	2,2	0,3	0,48	0,85	1,03	0,16
31	0,8	0,9	0,4	0,3	0,29	0,36	0,18	0,17

Anexo 10 - Fração de excreção de sódio (FeNa) e relação urinária sódio/creatinina (Na/CrU) nos PT ≥ 34 semanas nos diferentes momentos de estudo (M₁= 36h; M₂= 72h; M₃= 96h; M₄= 7d).

	FeNa (M ₁)	FeNa (M ₂)	FeNa (M ₃)	FeNa (M ₄)	Na/CrU (M ₁)	Na/CrU (M ₂)	Na/CrU (M ₃)	Na/CrU (M ₄)
1	0,5	0,5	0,6	0,8	0,15	0,25	0,31	0,40
2	0,6	0,7	0,8	1,2	0,23	0,46	0,55	0,76
3	2,1	0,9	0,6	0,4	0,70	0,38	0,29	0,15
4	0,6	0,8	1,2	0,6	0,25	0,43	0,73	0,29
5	0,4	0,2	0,6	0,6	0,17	0,12	0,34	0,29
6	0,3	0,9	1,1	0,9	0,11	0,43	0,58	0,43
7	0,3	0,5	1,4	0,7	0,21	0,37	1,14	0,34
8	0,3	0,6	0,9	0,3	0,11	0,29	0,49	0,19
9	0,8	0,1	0,5	0,3	0,34	0,04	0,04	0,15
10	0,8	0,7	0,7	0,4	0,28	0,32	0,32	0,26
11	0,5	0,3	0,7	0,6	0,16	0,10	0,38	0,18
12	0,5	0,6	0,4	0,6	0,20	0,31	0,21	0,38
13	0,4	0,7	0,8	0,7	0,14	0,30	0,47	0,36
14	0,4	1,4	1,8	0,8	0,17	0,64	1,01	0,40
15	0,1	0,1	0,1	0,1	0,02	0,01	0,03	0,03
16	1,2	1,9	0,6	0,4	0,38	0,71	0,24	0,16
17	1,2	0,8	1,3	0,8	0,33	0,30	0,47	0,31
18	0,7	1,1	0,4	0,6	0,24	0,42	0,16	0,30
19	1,2	1,1	3,0	0,3	0,39	0,45	1,07	0,14
20	0,9	0,8	3,5	0,9	0,43	0,44	1,90	0,57
21	0,4	0,1	0,1	0,1	0,15	0,07	0,05	0,06
22	0,3	0,3	0,4	0,3	0,12	0,13	0,17	0,19
23	0,4	1,5	1,6	0,1	0,14	0,73	0,77	0,04
24	0,3	0,5	1,2	0,6	0,08	0,20	0,47	0,27
25	0,4	0,4	0,4	0,2	0,26	0,28	0,36	0,13
26	0,6	0,7	0,6	0,1	0,27	0,41	0,35	0,08
27	0,4	0,3	0,5	0,7	0,17	0,12	0,23	0,38