



ARTIGO ORIGINAL

Níveis urinários da proteína transportadora do retinol em uma população pediátrica: evolução em função da idade

Retinol-binding protein urinary levels in a pediatric population: evolution according to age

Maria Helena Vaisbich¹, Sônia K. Nishida², Marcelo S. Silva³,
Fernando de Andrade Guimarães⁴, Aparecido B. Pereira⁵

Resumo

Objetivo: O rim da criança, em particular o do recém-nascido, é especialmente susceptível a injúrias isquêmicas e/ou tóxicas, que comprometem preferencialmente os túbulos renais. Assim, marcadores precoces e fidedignos da função tubular renal seriam bastante úteis em Pediatria. A proteína transportadora de retinol urinária (RBPu) vem sendo utilizada com este propósito, funcionando como marcador de função do túbulo contornado proximal (TCP). Nesse sentido, nosso objetivo foi avaliar o comportamento da RBPu em crianças para estabelecer um padrão de referência e avaliar possíveis diferenças entre as diversas faixas etárias.

Métodos: Estudamos crianças normais, entre 1 mês de idade e 8 anos, e recém-nascidos normais, a termo (RNT) e pretermo (RNPT), estes últimos sem intercorrências além das inerentes à prematuridade, as quais não determinaram repercussões hemodinâmicas. Foram coletadas amostras isoladas de urina, sendo uma coleta para crianças acima de 1 mês e coletas periódicas abaixo desta idade. Nesta urina, além da realização de fita-teste (Combur 9®, Boehringer), procedemos à dosagem de RBP e creatinina.

Resultados: Observamos que os níveis de RBPu de crianças não seguem uma distribuição normal (resultados semelhantes aos da população adulta) e pudemos estabelecer um padrão de referência para crianças acima de 1 mês de idade, após transformação logarítmica dos dados, a saber, 3 a 269 µg/L, média geométrica 27 µg/L. Para as crianças até 30 dias de vida encontramos uma grande variação na excreção urinária de RBP. No entanto, notamos que essa excreção decresce significativamente para encontrar valores semelhantes aos de adultos normais no final do primeiro mês de vida, tanto para RNT como para RNPT.

Conclusões: Parece-nos bastante relevante utilizar a RBPu como marcador de função tubular proximal na infância, já que estabelecemos o intervalo de referência, lembrando que, sendo um exame não invasivo, poderá ser repetido periodicamente no seguimento desse tipo de injúria renal. Este estudo contribui também para o conhecimento do desenvolvimento da função tubular, mostrando que, com um mês de idade, o TCP é capaz de reabsorver a RBP como o rim de adultos normais.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2): 105-111: proteína de transporte do retinol, função tubular, neonato.

Abstract

Objective: The kidney of the child, mainly the newborn, is specially susceptible to ischemic and/or toxic injuries, which can affect the renal tubular function. Therefore, reliable and precocious markers of tubular dysfunction would be useful in Pediatrics. The urinary levels of retinol binding-protein (RBPu) has been used in this way. Our goal was to evaluate the RBPu behavior in childhood to establish a reference interval and verify possible differences according to the age.

Methods: We studied healthy children aged 1 month to 8 years and healthy term and preterm babies; in the last group we only included babies without hemodynamic repercussion. We collected isolated urine samples once for children above 1 month and periodically for those below this age. In this urine, besides the dipsticks test (Combur 9®, Boehringer), RBPu and creatinine were measured.

Results: We observed that the RBPu levels in childhood do not have a normal distribution; after logarithm data transformation we were able to establish an interval of reference for children above one month of age: 3 to 269 µg/L, mean of 27 µg/L. In newborns, we found a large variation of RBPu excretion. However, we noticed that the excretion decreases significantly, reaching the healthy adult levels at the end of the 1st month, for term as well as for preterm newborns.

Conclusions: We suggest that RBPu can be used as a marker of proximal tubular dysfunction, since we could establish an interval of reference, and it can be repeated whenever necessary in the follow-up of this kind of injury, because it is not an invasive exam. Moreover, this study contributes to the knowledge of the tubular function development for showing that at the end of the 1st month of life the newborn's kidney is able to reabsorb RBPu as the healthy adult kidney is.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(2): 105-111: retinol-binding protein, tubular function, newborn.

1. Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

2. Mestre em Imunologia; Biomédica encarregada do Laboratório de Imunopatologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

3. Biólogo do Laboratório de Imunopatologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

4. Chefe da Equipe de Pediatras da Pro Matre Paulista S/A

5. Prof. Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. Maternidade Pro Matre Paulista S/A.

Introdução

Apesar da organogênese renal estar completa por volta da 36ª semana de vida intra-uterina, o rim da criança, especialmente o do recém-nascido e o do lactente, continua seu desenvolvimento funcional mesmo após o nascimento¹⁻⁴, principalmente no que se refere aos mecanismos de adaptação a desequilíbrios hidroeletrolíticos, a alterações na homeostase ácido-base, a intercorrências infecciosas e a toxicidade por drogas, condições às quais esta população é particularmente susceptível⁵⁻⁹. Nessas situações de insulto, o parênquima renal mostra sinais de sofrimento, traduzido por alterações nas suas funções normais, sendo o túbulo contornado proximal (TCP), porção do néfron frequentemente acometida por injúrias tóxicas e/ou isquêmicas¹⁰.

Assim, testes que avaliem a integridade do funcionamento do néfron, sobretudo do TCP, são de grande valia na prática pediátrica, principalmente aqueles que possam determinar o momento em que a injúria renal se estabelece e dimensionar o grau da lesão renal e o prognóstico renal¹¹. Diversos testes laboratoriais têm sido estudados na tentativa de se estabelecer qual o que melhor atenderia a estes objetivos¹²⁻¹⁷; o assunto, porém, permanece indefinido.

Nessa linha de pesquisas estudamos o comportamento, na infância, da proteína transportadora do retinol urinária (RBPu), microproteína urinária que pode ser usada como marcador do funcionamento do TCP¹⁸. Os nossos objetivos são avaliar o comportamento da RBPu em crianças, para estabelecer um padrão de referência e as possíveis diferenças entre recém-nascidos pretermo (RNPT), crianças a termo (CT), lactentes e crianças maiores.

Material e Métodos

A descrição dos pacientes incluídos neste estudo será feita de acordo com a faixa etária, desde que diferem para cada subgrupo.

Estudamos recém-nascidos pretermo (RNPT), grupo constituído por RN com idade gestacional (IG) menor ou igual a 37 semanas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Estes pacientes foram subdivididos de acordo com a IG em:

- RNPT com IG menor do que 34 semanas;
- RNPT com IG maior ou igual a 34 semanas.

Neste grupo incluímos apenas RN sem outras intercorrências além das inerentes à própria prematuridade e que não apresentavam repercussões hemodinâmicas. Os parâmetros clínico-laboratoriais observados neste grupo foram pressão arterial sistêmica, perfusão capilar, frequência cardíaca, medida dos gases arteriais e pH, débito urinário e provas de função renal: uréia e creatinina séricas.

Estudamos crianças nascidas a termo (IG entre 38 e 42 semanas), no primeiro mês de vida. Todos com peso, estatura e perímetro cefálico adequados para a IG, sem intercorrências gestacionais e durante o parto e com avaliação no pós-parto imediato (índice de avaliação do RN na sala de parto – APGAR) sempre adequada. A observação foi feita no primeiro mês de vida em crianças a termo alimentadas exclusivamente com leite materno, com desenvolvimento pôndero-estatural e neuropsicomotor normais.

Estudamos, também, crianças com mais de 1 mês de vida: de 31 dias a 23 meses, de 2 a 5 anos e crianças com mais de 5 anos. A seleção, visando a incluir apenas crianças normais, foi realizada através de questionário com os pais ou responsáveis e de exame clínico completo de todas as crianças. Com essas medidas foi possível excluímos crianças com história de doenças heredo-familiares, nefropatias e/ou infecção urinária, bem como qualquer outra patologia clinicamente manifesta.

Protocolo de coletas

1. Coleta de amostra isolada de urina matinal sem alcalinização, em saco coletor, sondagem vesical (apenas nos pacientes sem controle esfinteriano, internados em unidade de terapia intensiva neonatal e que estavam sondados para controle rigoroso de diurese e com urocultura negativa), ou jato intermediário, em crianças com controle esfinteriano.

2. Para os RNPT: coletas no 1º, 3º, 7º, 15º e 21º dias de vida; em alguns pacientes não foi possível completar o protocolo por terem alta hospitalar.

3. Para as crianças a termo até 30 dias: coletas no 3º, 15º e 30º dias de vida, as duas últimas feitas no domicílio.

4. Para as crianças com mais de 30 dias de idade (grupos de crianças de 31 dias até 23 meses, de 2 a 5 anos e com mais de 5 anos): coleta única de urina.

Métodos

1. Avaliação da IG foi feita pelas datas, exame ultrassonográfico e, principalmente, de acordo com a Tabela de Ballard¹⁹.

2. Dosagem de creatinina urinária segundo a reação de Jaffé modificada²⁰.

3. Presença de elementos urinários anormais foi testada pela tira-teste Combur 9; em caso de anormalidades, excluímos o caso e encaminhamos para investigação adequada.

4. Dosagem de RBPu em amostra isolada de urina mantida a -20°C até sua realização; feita através de ensaio imunoenzimático com anticorpo monoclonal desenvolvido no nosso serviço²¹.

5. Análise estatística²²: em geral os testes empregados foram não paramétricos, respeitando a natureza das variáveis que não apresentaram distribuição normal; para

comparação entre sexos, utilizamos o Teste U Mann-Whitney; para comparação dos valores obtidos nas mesmas crianças em dias diferentes, empregamos a análise de Variância por Postos de Friedman; para comparação dos valores obtidos entre grupos diferentes, utilizamos a Análise de Variância por Postos de Kruskal-Wallis. Em crianças acima de 1 mês de vida, após transformação logarítmica, os valores de RBPu apresentaram distribuição normal; a partir desses valores, estabeleceu-se um intervalo de referência, compreendido entre média \pm 2 desvios padrões.

6. Os recém-nascidos a termo e pretermo foram provenientes da Maternidade Pro Matre Paulista, e as crianças maiores e lactentes foram provenientes de duas escolas de São Paulo (Escola do Parque Residencial da Aclimação e Berçário e Escola Pro Bambino). Todas as crianças incluídas no estudo foram escolhidas por conveniência. Todos os procedimentos foram aprovados pelos comitês de Ética das Instituições pertinentes e contaram com a aprovação dos pais ou dos responsáveis.

Resultados

A. Características clínicas

RNPT com IG menor do que 34 semanas

Este grupo foi inicialmente constituído por 28 RN, sendo 14 do sexo masculino; a IG variou de 28 a 33 semanas. Deste grupo inicial, ficamos com 11, desde que os outros apresentaram intercorrências durante a observação, as quais poderiam interferir na interpretação dos

resultados: 6 apresentaram quadro de choque com alterações dos parâmetros hemodinâmicos, 3 tiveram enterocolite necrotizante, 6 apresentaram cardiopatia (a mais frequente foi ductus arterioso patente), 1 teve sepsis e 1 teve pneumonia com repercussão hemodinâmica. A Tabela 1 mostra as características dos 11 RNPT que constituíram o grupo estudado. Em relação às intercorrências perinatais, estas foram 4 casos de trabalho de parto prematuro, sendo 3 gemelares; 4 casos de amniorrexe; 1 caso de anóxia; 1 descolamento prematuro de placenta e 1 caso de mãe hipertensa com diabetes gestacional. Quanto aos diagnósticos neonatais, 9 casos de síndrome de angústia respiratória tipo I e 2 casos de síndrome de desconforto respiratório adaptativo.

RNPT com IG maior ou igual a 34 semanas

Este grupo foi inicialmente constituído por 23 RNPT, sendo 9 do sexo masculino; a IG variou de 34 a 37 semanas; 5 pacientes foram excluídos do grupo por apresentarem as seguintes intercorrências: 2 cardiopatias, 1 membrana duodenal, 1 acidose metabólica tardia e 1 pneumotórax. Restaram 18 RNPT neste grupo; suas características são mostradas na Tabela 1. Entre as intercorrências perinatais, tivemos 10 casos de trabalho de parto prematuro, sendo 3 gemelares e 1 associado a amniorrexe, 5 casos de amniorrexe, sendo 4 gemelares, 2 casos de hipertensão arterial materna, sendo 1 gemelar e 1 caso com sinais de sofrimento fetal. Em relação ao diagnóstico neonatal, tivemos 14 casos de síndrome de desconforto respiratório adaptativo, em 1 caso associado com anóxia, e 4 casos de síndrome de angústia respiratória tipo I.

Tabela 1 - Características dos recém-nascidos pretermo (RNPT) com idade gestacional (IG) menor do que 34 semanas (n=11) e maior ou igual a 34 semanas (n=18)

Características	RNPT IG \geq 34 semanas n = 18	RNPT IG \leq 34 semanas n = 11
Sexo masculino (n)	6	5
IG (semanas) (X - variação)	35 ½ (34 - 37)	30,8 (29 - 33)
Parto cesareana	14	9
Apgar 1' / 5' (X - variação)	6,9 (2 - 9) / 8,3 (5 - 10)	4,5 (1 - 8) / 6,7 (3 - 9)
Nº casos com VM e duração (dias) (X - variação)	0	6 casos / 6 dias (3 - 16)
Dias de oxigenoterapia (X - variação)	2,2 (1 - 4)	1,5 (1 - 3)
Peso para IG (n) (PIG/AIG)	4 / 14	2 / 9

VM = ventilação mecânica; PIG = pequeno para idade gestacional; AIG = adequado para a idade gestacional

Crianças a termo no primeiro mês de vida

Este grupo foi constituído por 30 crianças saudáveis, sem intercorrências, sendo 15 do sexo masculino, nascidas com IG entre 38 e 41 semanas, cujo peso variou de 2.950 g a 3.930 g, e a estatura de 45 a 51 cm. As coletas no 15º dia de vida foram realizadas em 26 neonatos e, no 30º dia, em 24 crianças.

Crianças com mais de 31 dias de vida

Grupo constituído por 30 crianças entre 31 dias e 23 meses de idade, 57 crianças entre 2 e 5 anos e 23 crianças com mais de 5 anos.

B. Análise dos resultados de RBPu e de RBPu/creatinina urinária*Comparação dos resultados entre sexos*

Comparando-se os valores obtidos para cada um dos grupos do estudo, subdivididos em relação ao sexo, não detectamos diferenças significativas para nenhum dos grupos ($p > 0,05$). Assim, nas avaliações posteriores, não mais efetuamos a separação por sexo.

Comparação entre RBPu e RBPu/creatinina urinária

Na avaliação da relação RBPu/creatinina urinária não consideramos amostras do 1º e do 3º dias de vida, desde que a presença de creatinina materna pode interferir nos resultados. Observamos, nos casos considerados, que há uma boa correlação entre os dois parâmetros e consideramos que a medida da RBPu é suficiente.

RBPu nos RNPT

Os resultados da RBPu são mostrados no Gráfico 1 de acordo com os dias de coleta.

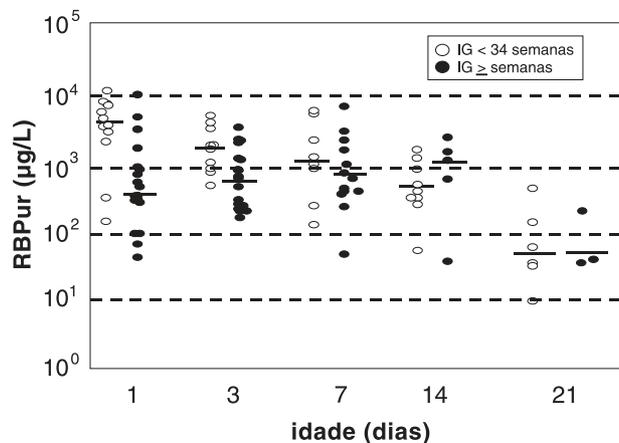
RNPT com IG menor do que 34 semanas

Comparando-se os resultados de RBPu no 1º, 3º, 7º, 14º e 21º dias de vida, encontramos uma diferença significativa com queda dos valores especialmente do 1º e do 3º para o 21º ($p < 0,05$).

RNPT com IG maior ou igual a 34 semanas

A análise deste grupo fica prejudicada pelo pequeno número de casos. Comparando-se os resultados no 1º, 3º e 7º dias de vida, não encontramos uma diferença significativa dos valores de RBPu ($p > 0,05$); estendendo-se até o 14º dia de vida, apesar de termos só 5 resultados nesta ocasião, persistimos sem encontrar uma diferença estatisticamente significativa. Entretanto, notamos que há uma ligeira tendência de aumento da RBPu e da RBPu/creatinina urinária nas dosagens realizadas no 7º e 14º dias de vida.

Comparando-se os resultados dos RNPT com IG menor do que 34 semanas e daqueles com IG maior ou igual a 34 semanas, encontramos uma diferença significativa no 1º e 3º dias de vida, sendo mais altos nos RNPT com IG menor do que 34 semanas ($p < 0,05$).



- * As pequenas linhas sólidas horizontais representam as medianas para cada grupo
- * IG = idade gestacional

Gráfico 1 -Proteína transportadora do retinol urinária (RBPu) ($\mu\text{g/L}$) em recém-nascidos pretermo

RBPu nas crianças a termo no primeiro mês de vida

O Gráfico 2 mostra a distribuição dos valores de RBPu nos diferentes dias de coleta para este grupo; encontramos uma diferença estatisticamente significativa entre os resultados de RBPu no 3º dia e aqueles dos 15º e 30º dias de vida ($p < 0,05$). A Tabela 2 mostra os resultados obtidos de RBPu e RBPu/creatinina urinária neste grupo.

RBPu nas crianças com 31 dias a 23 meses, entre 2 e 5 anos e maiores de 5 anos

A Tabela 2 e o Gráfico 2 mostram os valores de RBPu e de RBPu/creatinina urinária para estes grupos. Não encontramos uma diferença significativa entre estes grupos ($p > 0,05$). Portanto, foram considerados como um único grupo.

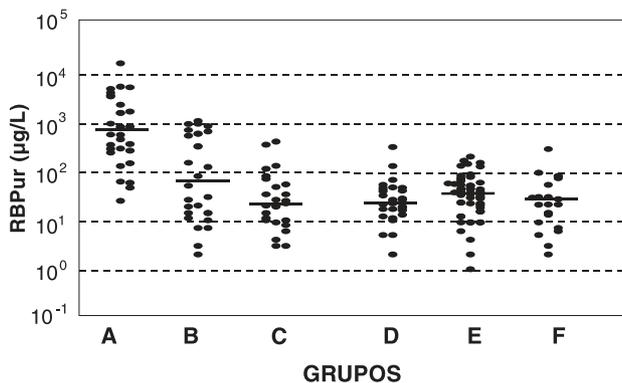
Intervalo de referência de RBPu para crianças com 1 mês ou mais de idade

Comparando-se os valores obtidos para crianças com mais de 1 mês de idade com aqueles de crianças a termo no 30º dia de vida, não detectamos diferença significativa ($p > 0,05$), conforme pode ser visto na Tabela II. Assim, juntamos estes dois grupos (crianças com 1 mês ou mais de idade), sendo que o número total de crianças foi de 134. Os valores de RBPu após transformação logarítmica obedeceram a uma distribuição normal, e nos foi possível, após transformação anti-log, estabelecer um intervalo de referência, a saber, 3 a 269 $\mu\text{g/L}$, com média geométrica de 27 $\mu\text{g/L}$.

Tabela 2 - Concentração de RBPu ($\mu\text{g/L}$) e RBPu (mg)/creatinina urinária (Cru) (g) em crianças a termo no 1º mês de vida (CT), crianças de 31 dias a 23 meses, 2 a 5 anos e maiores de 5 anos

Grupo etário	Nº de casos	RBPu ($\mu\text{g/L}$) Mediana (variação)	RBPu/Cru (mg/g) Mediana (variação)
CT no 3º dia de vida	24	458 (25 – 5380) *	0,857 (0,170 – 10,588) *
CT no 15º dia de vida	24	28 (2 – 1080) *	0,387 (0,015 – 8,720) *
CT. no 30º dia de vida	24	20 (3 – 404)	0,298 (0,060 – 3,132)
31 dias – 23 meses	30	235 (2 – 314)	0,120 (0,020 – 4,550)
2 – 5 anos	57	36 (1 – 200)	0,200 (0,012 – 9,700)
> 5 anos	23	27 (2 – 284)	0,337 (0,024 – 1,972)

* valores significativamente mais altos nestes 2 grupos em relação aos demais ($p < 0,05$)



* As pequenas linhas horizontais sólidas representam as medianas para cada grupo

* A = crianças a termo no 3º dia de vida; B = crianças a termo no 15º dia de vida; C = crianças a termo no 30º dia de vida; D = crianças de 31 dias a 23 meses; E = crianças de 2 a 5 anos; F = crianças maiores de 5 anos

Gráfico 2 - Proteína transportadora do retinol urinária (RBPu) ($\mu\text{g/L}$) em crianças a termo no 1º mês de vida (CT), crianças de 31 dias a 23 meses, 2 a 5 anos e maiores de 5 anos

Discussão

A proteína transportadora do retinol (RBP) é uma proteína de baixo peso molecular (21 kDa) que, na circulação, transporta a vitamina A na sua forma alcoólica (retinol), num complexo formado por uma molécula de retinol, uma de RBP e uma de transtiretina^{22,23}. Ao atingir as células alvo, esse complexo libera o retinol; por conseguinte, rompe-se a ligação entre transtiretina e RBP; esta última fica, então, na sua forma livre, sendo facilmente filtrada pelos glomérulos e quase que totalmente reabsorvida pelas células do TCP, por endocitose²⁴. Assim, a quantidade encontrada na urina normal é bastante pequena. Já em situações de injúria a esta porção tubular,

encontramos aumento dos seus níveis urinários. Portanto, a dosagem urinária desta microproteína pode servir como marcador de integridade da função tubular proximal²⁵. A RBPu apresenta vantagens como maior estabilidade na urina em relação a outras proteínas que podem ser utilizadas com este propósito, como enzimas²⁶ ou a beta-2-microglobulina²⁷. Entre outras vantagens, ressaltamos que essa análise é feita em amostra isolada de urina e não necessita de coleta de sangue, pontos fundamentais na população infantil, especialmente nas crianças sem controle esfinteriano e quando coletas de sangue repetidas podem ser inconvenientes. A RBPu pode, pois, ser repetida no seguimento do caso, sem determinar prejuízo ao paciente.

Como previamente observado em nosso laboratório, para adultos, as concentrações urinárias de RBP não seguem distribuição normal²¹; nós pudemos observar o mesmo comportamento para a população pediátrica. No período neonatal, tanto para RNPT como para CT, a excreção urinária de RBP é extremamente variável. Nossos resultados mostram que os níveis de RBPu são significativamente mais altos nos RN, particularmente nos RNPT, sendo que níveis semelhantes aos de crianças maiores são alcançados no final do 1º mês de vida, independente de serem nascidos a termo ou pretermo. O intervalo de referência deste método de dosagem da RBPu para adultos foi de 13 a 315 $\mu\text{g/L}$, média de 58 $\mu\text{g/L}$ (média \pm 2DP); estes dados foram obtidos após transformação logarítmica e posterior transformação antilog²¹.

A escolha da IG de 34 semanas para subdividir os RNPT baseou-se no fato de que, nesta época, o funcionamento renal é semelhante ao do recém-nascido a termo (IG maior que 37 semanas)¹. Em relação aos dados específicos para RNPT com IG maior ou igual a 34 semanas, não podemos explicar o discreto e estatisticamente não significativo aumento observado nas dosagens realizadas no 7º e 14º dias de vida; podemos, sim, ressaltar que o

número de casos é muito pequeno para termos uma conclusão, e que, talvez, dosagens posteriores a este período poderiam resultar em diminuição da RBPu e da relação RBPu/creatinina urinária, semelhante ao que encontramos para RNPT com IG menor do que 34 semanas e para crianças a termo no 1º mês de vida.

Neste estudo procuramos incluir apenas RN estáveis hemodinamicamente, com função renal normal e sem quadro infeccioso; no entanto, a própria prematuridade determina características clínicas que poderiam ser responsáveis pelas alterações iniciais da RBPu. Entretanto, mesmo para as crianças a termo observamos que os níveis no 3º e 15º dias de vida foram superiores aos do 30º dia, sugerindo que estes aumentos sejam inerentes à idade e, provavelmente, não sejam consequência de injúria ao TCP.

Baseados nos nossos resultados, sugerimos que a determinação da RBPu, quando usada para diagnóstico de injúria ao TCP, apresentará maior especificidade se realizada após os 30 dias de vida.

Sugerimos, ainda, que outros estudos, com maior casuística, sejam realizados no período neonatal, no sentido de concretizar o comportamento da RBPu neste período, especialmente em RNPT.

Lembramos, também, que doenças febris podem cursar com aumento na excreção urinária de microproteínas como a RBPu, a beta-2-microglobulina e a alfa-1-microglobulina²⁸ e, nestas situações, aconselhamos o adiamento de teste.

Clark e cols.²⁹ estudaram anteriormente a RBPu no período neonatal; entretanto, a avaliação foi feita em uma única amostra de urina, coletada, geralmente, no 2º dia de vida. Esses autores sugerem que a alta excreção de RBPu nessa fase da vida seja decorrente de imaturidade renal. Nesse trabalho os autores não avaliaram longitudinalmente os níveis de RBPu e, também, não compararam com valores de crianças maiores e adultos; analisaram, sim, a interferência de outras variáveis como intercorrências infecciosas, gravidade do caso, uso de drogas nefrotóxicas como antibióticos, estudando diversos grupos de RN divididos segundo essas variáveis e a idade gestacional.

Nosso estudo, ao contrário, procurou avaliar apenas RN estáveis hemodinamicamente, sem uso de drogas nefrotóxicas ou outros processos mórbidos além dos inerentes à prematuridade, crianças normais a termo no 1º mês de vida e crianças saudáveis para conhecermos o comportamento da RBPu.

Portanto, nos parece bastante relevante utilizar a RBPu como marcador de função tubular proximal na infância, já que estabelecemos o intervalo de referência, lembrando que, sendo um exame não invasivo, poderá ser repetido periodicamente no seguimento deste tipo de injúria renal. Este estudo também contribui para o conhecimento do desenvolvimento da função tubular, mostrando que, com

1 mês de idade, o TCP é capaz de reabsorver a RBPu como o rim de adultos normais.

Referências bibliográficas

1. Robillard JE, Porter CC, Jose PA. Structure and function of the developing kidney. In: Holliday MA, Barrat MT, Avner ED. *Pediatric nephrology*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 21-39.
2. Jose PA, Stewart CL, Tina LV, Calcagno PL. Renal disease. In: Avery GB. *Neonatology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1987. p. 795-849.
3. Spitzer A, Brandis M. Functional and morphologic maturation of the superficial nephrons. Relationship to total kidney function. *J Clin Invest* 1974; 53:279-87.
4. Houston IB. Perinatal renal function. In: Spitzer A. *The kidney during development. Morphology and function*. New York: Masson Publishing; 1982. p. 313.
5. Aperia A, Broberger O, Herin P, Joelsson I. Renal hemodynamics in the perinatal period. *Acta Physiol Scand* 1977; 99:261-69.
6. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979;34:11-21.
7. Schentag JJ, Plant ME. Patterns of urinary beta-2-microglobulin excretion by patients treated with aminoglycosides. *Kidney Int* 1980; 17:654-61.
8. Aperia A, Broberger O. Beta-2-microglobulin an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:669-76.
9. Chesney RW, Kaplan BS, Freedom RM, Haller JÁ, Drummond MD. Acute renal failure: an important complication of cardiac surgery in infants. *J Pediatr* 1975; 87:381-88.
10. Coggins CH, Leslie S, Fang T. Acute renal failure associated with antibiotics, anesthetic agents, and radiographic contrast agents. In: Brenner BM, Lazarus JM. *Acute renal failure*. Churchill Livingstone Inc. 1988. p. 295-352.
11. Tolkoff-Rubin NE. Monoclonal antibodies in the diagnosis of renal disease: a preliminary report. *Kidney Int* 1986; 29:142-52.
12. Nolte S, Mueller B, Pringsheim W. Serum a1-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 1991;5:573-77.
13. Goonasekera CDA, Shah V, Dillon MJ. Tubular proteinuria in reflux rephropathy: post ureteric re-implantation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:555-58.
14. Sözeri E, Feist D, Ruder H, Schärer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 307-11.
15. Tomlinson PA, Dalton RN, Hartley B, Haycock GB, Chantler C. Low molecular weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:285-90.
16. Loghman-Adham M. Aminoaciduria and glycosuria following severe childhood lead poisoning. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 218-21.
17. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 705-10.

18. Peterson PA, Berggard I. Isolation and properties of human retinol-transporting protein. *J Biol Chem* 1971; 246:25-33.
19. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95:769-74.
20. Macfate RP, Chon C, Eichelberger L, Cooper JAP. Symposium on azotemia. *Am J Clin Pathol* 1954; 24:511.
21. Pereira AB, Nishida SK, Vieira JGH, Lombardi MTFC, Silva MS, Ajzen H et al. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 1993; 39:472-76.
22. Peterson PA. Demonstration in serum of two physiological forms of the human retinol-binding protein. *Europ J Clin Invest* 1971; 1:437-44.
23. Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968; 47: 2025-44.
24. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987; 33: 775-79.
25. Bernard AM, Lauwerys RR. Retinol-binding protein in urine: a more practical index than urinary beta-2-microglobulin for the routine screening of renal tubular function. *Clin Chem* 1981; 27: 1781-82.
26. Jung K, Pergande M, Schroder K. Influence of pH on the activity of enzymes in urine at 37,5°C. *Clin Chem* 1982; 28:1814.
27. Bernard AM, Moreau D, Lauwerys RR. Comparison of retinol-binding protein and beta-2-microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chem Acta* 1982; 126: 1-7.
28. Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and retinol-binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 314-18.
29. Clark PMR, Bryant TW, Hall MA, Lowes JÁ, Frowe DJ. Neonatal renal function assessment. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1264-69.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Helena Vaisbich

Rua Dr. Nicolau de Souza Queiroz, 297/84

Aclimação - CEP 04105-001 - São Paulo - SP

Tels: (011) 572.8333 / 3051.2332 - Fax: (011) 3051.2332