

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA**

**A INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO  
CRESCIMENTO ESTATURAL DE CRIANÇAS EM TRATAMENTO CONSERVADOR**

**YARA APARECIDA CUNHA FERREIRA ZUZA**

**MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
2017**

**YARA APARECIDA CUNHA FERREIRA ZUZA**

**A INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO  
CRESCIMENTO ESTATURAL DE CRIANÇAS EM TRATAMENTO CONSERVADOR**

**Tese ou Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Uberlândia, como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Área de concentração: Ciências da Saúde.**

**Orientador: Dr. Sebastião Rodrigues  
Ferreira Filho**

**UBERLÂNDIA**

**2017**

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Yara Aparecida Cunha Ferreira Zuza

**A influência dos fatores de risco da doença renal crônica no crescimento estatural de crianças em tratamento conservador**

**Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

### **Banca Examinadora**

**Titular:** Profa. Dra. Cláudia Dutra Costantin Faria

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

**Titular:** Prof. Dra. Valéria Bonetti

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

## DEDICATÓRIA

*À Deus, porque dEle, por Ele e para Ele são  
todas as coisas.*

*À minha família, meu alicerce, pelo apoio e  
amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido Adriano e às minhas filhas Elisa e Helena, que entenderam minhas ausências e encheram meus dias de ternura e alegria,

Aos meus pais, Pedro e Elza e meus irmãos, Lêda e Pedro, pelo constante apoio e incentivo,

Ao Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, pela orientação deste trabalho,

Aos funcionários do Arquivo Médico do HC-UFU e da Pós-Graduação em Ciências da Saúde por toda a ajuda prestada neste período,

Aos colegas da pós-graduação pela amizade,

Aos professores, mestres, colegas de trabalho e pacientes, pelo aprendizado diário

## EPÍGRAFE

*“Mera mudança não é crescimento.  
Crescimento é a síntese de mudança e  
continuidade, e onde não há continuidade, não  
há crescimento.”*

*C. S. Lewis*





## RESUMO

**Introdução:** A baixa estatura em crianças com doença renal crônica (DRC) tem etiologia multifatorial, altas prevalência e morbimortalidade e se torna mais frequente com a redução progressiva da taxa de filtração glomerular. O objetivo deste trabalho é analisar como os fatores de risco se associam à baixa estatura no início e no final do tratamento conservador. **Material e métodos:** Este trabalho é uma coorte retrospectiva, na qual foram avaliados os prontuários dos pacientes com DRC, com idade no início do seguimento inferior a 13 anos, entre os anos de 1999 e 2015. Os pacientes (n=71) foram acompanhados durante  $62,4 \pm 49$  meses, sendo 60,6% do sexo masculino. Foram avaliados idade, altura, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), anemia, acidose metabólica, proteinúria e a TFG estimada (fórmula de Schwartz). Os pacientes foram divididos em grupos quanto à estatura inicial (normal ou baixa) e TFG inicial (menor ou maior que  $30\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Na análise estatística foram utilizados o teste do Qui-Quadrado, teste t pareado, curvas de Kaplan Meier e modelo de regressão de Cox multivariado. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes apresentavam baixa estatura no início do estudo. A acidose estava associada à baixa estatura no início do acompanhamento enquanto a TFG e a anemia estavam ao final. Houve redução significativa do número de pacientes hipertensos no grupo que apresentava estatura inicial normal e no grupo com TFG inicial  $\geq 30\text{ml/min/1,73m}^2$ , mas a HAS não esteve associada à baixa estatura. A dobra de creatinina, considerado marcador de progressão da doença renal, foi o fator independente mais significativo para a baixa estatura ( $r=10,3$ ;  $P<0,05$ ), independente da TFG inicial ( $r=2,25$ ;  $P<0,05$ ) e da acidose ( $r=3,84$ ;  $P>0,05$ ). **Conclusão:** Conclui-se que, mesmo com o controle clínico das crianças com

DRC no tratamento conservador, houve uma progressão do número de casos de baixa estatura durante o acompanhamento, provavelmente devido à referência tardia ao nosso serviço e à redução progressiva da função renal nestes pacientes. Os fatores de risco estudados estão diferentemente associados à baixa estatura no início e no final do acompanhamento das crianças com DRC em tratamento conservador.

**Palavras-chave:** crescimento estatural, doença renal crônica, baixa estatura

## ABSTRACT

Short stature in children with chronic kidney disease (CKD) has a multifactorial etiology, high prevalence, and high morbidity and mortality, which becomes more frequent with the progressive reduction of the glomerular filtration rate (GFR). The objective of this study was to analyze risk factors associated with short stature at both the beginning and end of conservative treatment. This is a retrospective cohort study, in which the medical records of patients with CKD, aged less than 13 years at the beginning of follow-up, were evaluated between 1999 and 2015. Of the 71 patients examined, 60.6% were male and the average follow-up duration was  $62.4 \pm 49$  months. Age, height, presence of systemic blood hypertension (SBH), anemia, metabolic acidosis, proteinuria, and estimated GFR were evaluated (Schwartz's formula). Patients were divided into groups based on initial stature (normal or low) and initial GFR ( $<$  or  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). The Chi-square test, paired t-test, Kaplan-Meier curves, and multivariate Cox regression models were used in the statistical analysis. Twenty-five patients displayed short stature at the beginning of the study. Acidosis was associated with short stature at the start of follow-up, while GFR and anemia were associated with short stature at the end of follow-up. There was a significant reduction in the number of hypertensive patients in the GRF initial  $\geq 30$ ml/min/1,73m<sup>2</sup> and normal initial stature groups, but SBH was not associated with short stature. Creatinine doubling, considered a marker of progression of renal disease, was the most significant independent factor for short stature ( $r = 10.3$ ;  $P < 0.05$ ), regardless of initial GFR ( $r = 2.25$ ,  $P < 0.05$ ) or acidosis ( $r = 3.84$ ,  $P 0.05$ ). Despite the clinical control of children with CKD receiving conservative treatment, there was a progression in the number of cases of short stature during follow-up, probably due to

late referral to our service and the progressive reduction of renal function. The risk factors studied are differently associated with short stature at the beginning and at the end of monitoring of children in conservative treatment.

**Keywords:** growth impairment, chronic kidney disease, short stature

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DRC: Doença renal crônica

TFG: Taxa de filtração glomerular

Pmpic: por milhão por idade compatível

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

GH: Hormônio de crescimento

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina 1

VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

RNAm: Ácido ribonucleico mensageiro

GHR: Receptor do hormônio de crescimento

IGFR: Receptor de IGF-1

IGFBP-3: Fator de crescimento semelhante à insulina ligado à proteína 3

ALS: Subunidade ácido-lábil

IGFBPs: Fator de crescimento semelhante à insulina ligado à proteínas

GHBP: Hormônio de crescimento ligado à proteína

GHRH: Hormônio liberador da secreção de GH

SRIF: Somatostatina

JAK2: Proteínas janus kinase 2

STAT: Transdutor e ativador da transcrição

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Classificação dos estágios da DRC, segundo a KDIGO 2012.....	13
--	----

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	14
2.1	Definição de Doença renal crônica .....	14
2.2	Epidemiologia da DRC .....	16
2.3	Progressão da DRC .....	18
2.4	Definição de baixa estatura .....	20
2.5	Impacto da baixa estatura nas crianças com DRC .....	21
2.6	Etiologia da baixa estatura em crianças com DRC .....	23
2.6.1	Idade de início da DRC .....	23
2.6.2	História natural da doença.....	23
2.6.3	Desnutrição proteico-calórica.....	26
2.6.4	Anemia .....	27
2.6.5	Distúrbios Metabólicos .....	27
2.6.6	Acidose metabólica.....	27
2.6.7	Osteodistrofia renal.....	28
2.6.8	Distúrbios hormonais.....	28
2.7	Manejo do déficit estatural .....	31
2.7.1	Nutrição .....	31
2.7.2	Medicações.....	31
2.7.3	Terapia de Substituição Renal .....	32
3	OBJETIVO.....	34
4	HIPÓTESES .....	35
5	CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO.....	36
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) na infância é um problema de saúde pública sub-diagnosticado, de alto custo e que apresenta evolução desfavorável e progressiva. Entre as propostas terapêuticas da DRC está o tratamento conservador, que consiste no acompanhamento clínico ambulatorial para possíveis correções das alterações pressóricas e metabólicas das crianças com DRC.

A falência do crescimento estatural é uma importante comorbidade, com alta prevalência e que se torna mais frequente com a progressão da doença para os seus estágios finais. (MAHAN, 2006; SALEVIC' et al., 2014) As crianças portadoras de DRC com baixa estatura exibem uma série de complicações médicas e psicossociais potencialmente graves e que resultam na piora da qualidade de vida (QUITMANN et al., 2016) e aumento da morbimortalidade destes pacientes. (FURTH et al., 2002b)

A etiologia da baixa estatura nesta população é multifatorial, incluindo tanto anormalidades relacionadas ao hormônio de crescimento, bem como problemas nutricionais e metabólicos, frequentes em portadores de DRC. (MAHAN; WARADY, 2006) O reconhecimento e manejo precoce destas complicações são determinantes na redução do impacto da doença na estatura final e na qualidade de vida das crianças com DRC.



## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Definição de Doença renal crônica

Historicamente, o termo insuficiência renal crônica tem sido utilizado para descrever pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 75ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Posteriormente, as diretrizes da National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (HOGG et al., 2003) introduziram o termo “doença renal crônica” (DRC) e um esquema de classificação para promover a detecção precoce da doença e prevenir complicações relacionadas a ela, com base na presença de lesão renal e no comprometimento funcional observado, independente do diagnóstico subjacente (tabela 1). Em 2012, a KDIGO, definiu a DRC como a presença de anormalidades estruturais e funcionais do rim, presentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde. A DRC é classificada em estágios, segundo a TFG estimada do paciente e em categorias de albuminúria (tabela 1).

**Tabela 1: Classificação dos estágios da DRC, segundo a KDIGO 2012:**

<b>Estágio</b>	<b>TFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Categoria</b>	<b>Relação albumina/creatinina (mg/g)</b>
<b>1</b>	≥ 90		
<b>2</b>	60 – 89	<b>A1</b>	< 30
<b>3</b>	30 – 59	<b>A2</b>	30 – 300
<b>4</b>	15 – 29	<b>A3</b>	> 300
<b>5</b>	< 15		

A lesão renal refere-se à presença de qualquer anormalidade patológica ou de marcador de doença renal, como a proteinúria. O comprometimento funcional renal é determinado pela estimativa da TFG. A cronicidade é determinada pela duração da lesão ou perda de função renal por um período maior que três meses, com exceção das crianças que apresentam grandes anomalias estruturais. (HARAMBAT et al., 2012) A

lesão renal pode ser determinada por alterações histológicas, laboratoriais ou de imagem.

Valores de TFG entre 30 e 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante pelo menos 3 meses significam estágio 3 da DRC sendo que, nestes valores, a TFG é reduzida em pelo menos 50% e as complicações clínicas tornam-se mais prevalentes. No estágio 5, a insuficiência renal está presente, caracterizada por uma TFG menor que 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou pela necessidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal). Os valores de corte de TFG para estadiamento da DRC encontram-se na tabela 1 e aplicam-se a crianças com idade igual ou superior a 2 anos, já que as crianças mais jovens normalmente têm uma TFG menor, mesmo quando corrigida pela área de superfície corporal. (HOGG et al., 2003)

A avaliação adequada da taxa de filtração glomerular (TFG) na população pediátrica é desafiadora devido às limitações relativas à coleta da urina por um período de 24 horas nesta faixa etária, para a determinação da depuração ou clearance de creatinina. (SCHWARTZ et al., 2007) É frequente o uso de fórmulas estimadas da TFG sendo a fórmula de Schwartz uma das mais utilizadas na pediatria. O cálculo envolve a estatura, o valor da creatinina sérica e uma constante que varia de acordo com a faixa etária do paciente. Esta fórmula foi posteriormente revisada (SCHWARTZ et al., 2009), alterando o valor da constante *k* de 0,55 para 0,413, para crianças de 1 a 13 anos, com a finalidade de atingir um maior número de diagnósticos na população e estes, em estágios cada vez mais precoces, nos quais as intervenções terapêuticas são mais efetivas.

$$TFG = \text{estatura (cm)} \times k / \text{creatinina sérica (mg/ml)}$$

O screening precoce da DRC em crianças é desafiador uma vez que os testes são usualmente limitados à dosagem urinária de proteína por fita reagente, dosagem albumina/creatinina urinária ou cálculo da TFG estimada baseado na dosagem de creatinina sérica. O método varia nos diferentes países e, por isso, tem pobre reprodutibilidade. Os estudos são controversos a respeito da eficácia da triagem urinária por fita reagente em crianças. (HOGG et al., 2009)

## 2.2 Epidemiologia da DRC

As informações sobre a incidência e prevalência da DRC são limitadas já que, nos estágios mais precoces, os pacientes são frequentemente assintomáticos e, assim, provavelmente a doença é sub-diagnosticada. Estudos sugerem que a prevalência da doença renal em estágio terminal representa a "ponta do iceberg" da DRC e que os pacientes em estágios mais precoces da doença provavelmente ultrapassam em até 50 vezes o número daqueles que atingem os estágios finais da DRC. (CORESH, 2003)

A prevalência da DRC em crianças e adolescentes não tem sido determinada com frequência no Brasil. Koch Nogueira et al. (2011) realizaram um estudo no estado de São Paulo que determinou uma prevalência de 23,4 casos de doença renal crônica terminal por milhão por idade compatível (pmpic) enquanto outras regiões do mundo apresentam prevalências muito maiores, como os EUA (prevalência de 85/pmpic), Europa (65/pmpic) ou Nova Zelândia e Austrália (50/pmpic), indicando que estes valores devem estar subestimados no nosso país. (KOCH NOGUEIRA et al, 2011) O Projeto Italkid relatou uma incidência, na Itália, de 12,1 casos pmpic por ano de crianças com DRC pré terminal ( $\text{TFG} < 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), com prevalência de 74,7 pmpic em crianças menores de 20 anos de idade. (ARDISSINO et al., 2003)

Na América Latina, Lagomarsimo et al. (1999) realizaram um estudo no Chile que evidenciou taxas de incidência e prevalência de DRC de 5,7 e 42,5 pmpic, respectivamente, em crianças menores de 18 anos com  $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , incluindo pacientes com doença renal crônica em estágio terminal.

Os estudos referentes à DRC na infância e de suas comorbidades têm se concentrado, predominantemente, nos países desenvolvidos. Em geral, observa-se uma população caracterizada pelo diagnóstico tardio e heterogênea quanto ao tratamento estabelecido: conservador e terapia substitutiva renal. Estudos realizados em países em desenvolvimento e que englobam pacientes apenas em tratamento conservador são escassos.

Na maioria dos estudos europeus, os pacientes pediátricos têm o diagnóstico da DRC quando já se encontram no estágio 3 da doença (ARDISSINO, 2003; MONG-HIEP, 2010; ARESES-TRAPOTE, 2010; ESBÖMER, 1997; DELEAU, 1994), com clearance de creatinina menor que  $60\text{ml/min/1,73m}^2$  e, assim, já apresentam importantes repercussões clínicas da doença. (POTTEL; HOSTE; DALAVANE, 2015) Montini al (2016) demonstraram a importância do diagnóstico precoce em um estudo recente, na Nicarágua, que mostrou a contribuição independente para a mortalidade, do estágio de DRC no momento do diagnóstico e do nível de escolaridade da família. O contexto socioeconômico e cultural desfavorável desta coorte estudada e a gravidade do dano renal no momento do diagnóstico foram os principais determinantes das condições de risco clínico no início do estudo e da mortalidade.

A relação entre pacientes do sexo masculino e feminino, na maioria dos estudos, varia entre 1,3 a 2,0 e a média da idade dos pacientes no diagnóstico da doença varia entre 36 e 82 meses. (HOGG, 2003; LAGOMARSIMO, 1999; FIBUSH, 1998; McTAGGART, 2009, ESPN/ERA-EDTA, 2010; LEWIS, 2010; HATTORI, 2002). O Registro NAPRTCS incluiu mais de 7.000 crianças menores de 21 anos, fornecendo uma grande fonte de informações sobre a etiologia da DRC na infância. (FIBUSH et al, 1998) Neste estudo, as anomalias congênitas do rim e trato urinário e as nefropatias hereditárias foram causas mais comuns, representando 48% e 10% das causas de DRC em crianças, respectivamente. As glomerulopatias representaram 14% dos casos, sendo que a distribuição da etiologia da DRC variou com a idade. Enquanto as anomalias congênitas do rim e trato urinário predominaram em pacientes mais jovens, as glomerulopatias foram a principal causa em crianças com mais de 12 anos de idade.

De forma semelhante, as malformações congênitas do trato urinário correspondem à principal causa de doença renal crônica em estudos realizados em quase todas as regiões do mundo, seguidas pelas glomerulopatias, nefropatias hereditárias, doença cística renal e doenças isquêmicas renais. (HOGG, 2003; LAGOMARSIMO, 1999; McTAGGART, 2009, ESPN/ERA-EDTA, 2010; LEWIS, 2010; HATTORI, 2002)

As glomerulonefrites crônicas são a principal causa relatada de DRC em estudos realizados em várias regiões em desenvolvimento como a Índia, Sudeste Asiático,

América Latina e Caribe e África subsaariana, com uma prevalência variando de 30 a 60%. (GULATI, 1999; VACHVANICHSANONG, 2008; MONG-HIEP, 2008; HUONG, 2009; ORTA-SIBU, 2002; MILLER, 2009; ANOCHIE, 2003; RHIMMA, 2008; ALI, 2009) Estas prevalências elevadas de glomerulonefrites podem estar relacionadas à alta prevalência de infecções bacterianas, virais e parasitárias, frequentes em países em desenvolvimento, bem como à idade tardia dos pacientes nestes estudos, nos quais os pacientes são encaminhados em estágios tardios da DRC. (HARAMBAT et al., 2012)

## **2.3 Progressão da DRC**

A DRC consiste na perda progressiva e irreversível da função renal. A velocidade desta progressão varia e depende de fatores como a doença de base, severidade da injúria renal inicial e, também, a presença de fatores de risco adicionais. (HARAMBAT et al., 2006) O estudo NAPRTCS (FIBUSH et al., 1998) avaliou 4.000 crianças com DRC entre os estágios 2 e 4 e mostrou uma progressão para doença renal em estágio terminal de 17% em 1 ano e 39% em 3 anos. Observou-se, neste estudo, que a taxa de progressão da DRC foi inversamente proporcional à TFG de base.

Os fatores relacionados com a progressão da doença renal podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores de progressão não modificáveis estão a etiologia da doença renal, idade de diagnóstico, etnia, massa residual de néfrons, demanda de filtração durante períodos de rápidas mudanças na massa muscular, alterações endócrinas (ABDURRAHMAN, 1997), asfixia neonatal, baixo peso ao nascer (KEIJZER-VEEN et al., 2005) e predisposição genética. (KOLTGEN, 2010)

Crianças com doenças congênitas apresentam progressão mais lenta da DRC que aquelas com glomerulonefrites [HARAMBAT et al., 2012]. A taxa de progressão é usualmente maior durante a puberdade, período no qual acontece aumento rápido e importante de massa muscular. [HOGG, 2003; GONZÁLEZ-CELEDÓN, 2007] Algumas etnias têm maior incidência de doença renal crônica em estágio terminal, se comparado à raça branca. (LEWIS, 2010; USRDS, 2010)

Entre os fatores modificáveis, a proteinúria e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são os fatores de risco independentes mais estudados e bem estabelecidos da DRC em adultos e crianças. [ARDISSINO, 2004; FLYNN, 2008; FATHALLAH-SHAYKH, 2015) A proteinúria está presente em aproximadamente 50% dos pacientes com DRC (WUHL et al., 2009), assim como a HAS. (FLYNN, 2008; MITSNEFES, 2010) O controle adequado da HAS é essencial para benefícios renais e cardiovasculares a longo prazo. Este controle pode ser realizado por mudanças de hábitos de vida, como a prática de atividades físicas e restrição de sódio na dieta e pelo uso de medicações anti-hipertensivas.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores de receptor de angiotensina são utilizados como medicação de primeira linha nos pacientes hipertensos com proteinúria devido suas propriedades antiproteinúricas adicionais. Os diuréticos são utilizados como alternativa nos pacientes sem proteinúria ou com contraindicação ao uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina. Terapias com múltiplas drogas são frequentemente necessárias quando a pressão arterial sistêmica se mantém acima do percentil 90 para idade, sexo e altura, em pacientes em uso de monoterapia anti-hipertensiva. (HADTSTEIN; SCHAEFER, 2008)

O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina está relacionado com a redução da proteinúria nos primeiros seis meses de tratamento, no entanto, os níveis de proteinúria aumentam gradualmente durante a terapia contínua com estas medicações (WUHL et al., 2009) o que pode estar associado ao curso normal das doenças renais subjacentes e, também, ao fato de que os mediadores vasoativos intrarrenais podem ser regulados ao longo do tempo para compensar a redução da angiotensina. (WUHL et al., 2007) No estudo ESCAPE, foi identificado que a proteinúria, durante o tratamento, é inversamente associada à preservação da função renal. Neste estudo, sugeriu-se o uso de outras medicações antiproteinúricas, como os bloqueadores de receptor de angiotensina ou inibidores de renina ou, até mesmo, terapias associadas. (WUHL et al., 2009)

Alguns fatores modificáveis como a anemia, a hipoalbuminemia, a hiperfosfatemia e a hipocalcemia, podem estar associados à progressão da DRC mas

são necessários novos estudos prospectivos para estabelecer melhor esta relação. (GONZÁLEZ-CELEDÓN, 2007; FURTH, 2007)

Sabe-se que a correção da anemia aumenta a disponibilidade de oxigênio às células tubulares reduzindo a injúria tubular e, protegendo, desta forma, o néfron. Koshy et al (2008) fizeram um estudo no qual evidenciou-se que a correção da anemia contribui para desacelerar a progressão para o estágio final da DRC. Kovesdy et al (2009) mostraram que níveis de bicarbonato sérico menores que 22mEq/L relacionam-se à mortalidade aumentada dos pacientes com DRC. A acidose metabólica acelera a redução da TFG devido ao estímulo à amôniogênese, aumento da fibrose intersticial, ativação do complemento e diminuição dos níveis de endotelina. (PHISITKUL et al., 2010) A correção com suplementação oral de bicarbonato de sódio leva a redução na progressão da DRC e melhora do estado nutricional dos pacientes. (BRITO-ASHURST et al., 2009)

A DRC pode ser tratada inicialmente por medidas conservadoras, como o tratamento dietético e o medicamentoso visando o controle metabólico, da anemia e da hipertensão arterial sistêmica dos pacientes. A indicação de tratamento dialítico será feita quando o tratamento conservador não for suficiente para manter a qualidade de vida do paciente e/ou quando há o aparecimento de sinais e sintomas relacionados à azotemia. O manejo adequado do paciente em tratamento conservador e, sua adesão ao tratamento proposto, tornam-se fundamentais para que seja retardada, o máximo possível, a progressão da doença renal e, conseqüente, a necessidade de terapia substitutiva renal. (CKD-MBD Work Group, 2009)

## **2.4 Definição de baixa estatura**

A marca da infância normal é um crescimento físico contínuo e desenvolvimento adequado para idade. O crescimento físico é facilmente mensurável e avaliado por curvas de velocidade de crescimento para estatura, peso e perímetro cefálico. O crescimento engloba aspectos físicos e emocionais, mudanças sexuais e psicossociais durante este período da vida. (ABDURRAHMAN, 1997)



Define-se baixa estatura quando a medida da estatura está abaixo do terceiro percentil ou abaixo de dois desvios padrões para idade e sexo. Nesta abordagem, quando o crescimento está abaixo do terceiro percentil, a quantificação do déficit estatural não é possível. O conceito de escore de desvio padrão, ou escore Z, foi apresentado para superar este problema. Os escores interpretam os dados conforme o número de desvios padrões acima ou abaixo da mediana ou do valor do percentil 50 para controles normais. Este desvio padrão é utilizado para comparar o mesmo indivíduo em diferentes idades ou indivíduos diferentes da mesma idade e sexo. (ABDURRAHMAN, 1997)

## **2.5 Impacto da baixa estatura nas crianças com DRC**

A baixa estatura é uma importante comorbidade em crianças com DRC, que apresenta alta prevalência, entre 29,3 a 35% e, aumento da frequência com a progressão para o estágio final da doença. (MAHAN, 2006; SALEVIC', 2014) O déficit de crescimento tem relação bem estabelecida com a TFG, principal determinante de déficit estatural nesta faixa etária, especialmente quando a TFG é menor que 25ml/min/1.73m. (KLEINKNECT, 1983; SCHAEFER, 1996) Entretanto, apenas 10 a 15% da variação no crescimento é realmente representada por este parâmetro já que outros fatores contribuem marginalmente para o decréscimo na velocidade de crescimento, que pode ser afetada mesmo na insuficiência renal leve. (SCHAEFER et al., 1996)

O déficit de crescimento está associado com significativas morbidade e mortalidade (FURTH et al., 2002a) sendo que pacientes que iniciam diálise com grave comprometimento do crescimento tem risco quase triplicado de mortalidade. (USRDS, 2010) O déficit de crescimento também foi associado a uma maior incidência de hospitalização, principalmente para tratamento de quadros infecciosos. (FIBUSH et al., 1998) Furth et al (2002b) sugeriram que, embora a baixa estatura não tenha sido, provavelmente, a causa direta da mortalidade destes pacientes, ela pode refletir outros fatores como mal estado nutricional, que se associa ao aumento das complicações infecciosas e de cursos clínicos menos favoráveis.



A baixa estatura pode ter efeitos importantes no desenvolvimento psicossocial e na qualidade de vida das crianças. (STRABLER, 1993; STRABLER, 1998) Crianças baixas podem ser percebidas, por adultos, como sendo mais jovens que sua idade real, o que pode resultar em infantilização destas crianças ou à baixas expectativas em relação a elas, o que dificulta, muitas vezes, o estabelecimento de autoridade, responsabilidade ou respeito apropriados para a sua idade cronológica. Por outro lado, as crianças com baixa estatura podem ser levadas à superproteção, tornando-as dependentes, imaturas e levando-as a apresentar comportamentos manipuladores, como obtenção de ganhos secundários.

Comportamentos disfuncionais podem existir com crianças de mesma faixa etária para ganharem aceitação, reforçando a percepção de imaturidade da criança, com prejuízo da autoestima e da qualidade de vida e início de distúrbios psicológicos e comportamentais (STRABLER et al., 1993)

Muitos estudos avaliaram a repercussão da baixa estatura na vida adulta e evidenciou-se que 60% dos pacientes com insuficiência renal gostariam de ser mais altos e que 33% destes pacientes estariam dispostos a sacrificar, em média, 4% da sua expectativa de vida para serem mais altos. (BUSSCHBACH et al., 1998) Broyer et al (2004) mostraram que a estatura final após o transplante renal está significativamente associada ao estado civil e ao nível de escolaridade e inversamente relacionado ao nível de emprego dos pacientes. Posteriormente, Rosenkrank et al. (2005) descobriram que 36% de adultos jovens com DRC que necessitam de diálise ou pós transplante, estavam insatisfeitos com sua altura final e esta insatisfação relacionou-se significativamente com as percepções subjetivas em relação à qualidade de vida destes pacientes.

Quitmann et al. (2016) avaliaram o impacto da baixa estatura na qualidade de vida dos pacientes pediátricos e os resultados sugeriram que crianças com baixa estatura apresentam maior risco de internalizar os problemas. Este estudo propõe que, crianças com baixa estatura, devem ser rotineiramente avaliadas com questionários que visam identificar aquelas com maior risco de desenvolver problemas psicológicos e encaminhá-las precocemente para avaliação e intervenção especializadas.

## **2.6 Etiologia da baixa estatura em crianças com DRC**

A etiologia e a patogênese da baixa estatura na DRC são multifatoriais e inter-relacionadas, muitas vezes, em círculos viciosos. (ABDURRAHMAN, 1997) Destaca-se fatores como a idade de início da DRC, história natural da doença primária, desnutrição proteico-calórica, anemia, alterações bioquímicas presentes na DRC (acidose metabólica, perda de sal, retenção de fósforo e potássio e acúmulo de excretas nitrogenadas), osteodistrofia renal, condições de nascimento (recém-nascido pequeno para idade gestacional e/ou com asfixia perinatal) (GREENBAUM et al., 2011) e distúrbios hormonais. Muitos destes fatores estão frequentemente presentes em um mesmo paciente e, outros, são adicionados conforme a doença renal crônica progride.

### **2.6.1 Idade de início da DRC**

O déficit de crescimento é mais severo em crianças com doenças renais congênitas e que apresentaram perda da função renal em idades iniciais menores. No relatório de 2005 do NAPRTCS, aproximadamente um terço das 5.972 crianças estudadas apresentavam baixa estatura na entrada no estudo. A baixa estatura, neste estudo, tornava-se mais frequente quanto menor a idade dos pacientes: 58% dos pacientes de 0 a 1 ano, 43% de 2 a 5 anos, 33% de 6 a 12 anos e 23% dos maiores de 12 anos. (SEIKALY et al., 2007) Isso acontece, em parte, devido à maior taxa de crescimento neste período e, também, porque a disfunção tubular é mais prevalente nas faixas etárias mais precoces.

### **2.6.2 História natural da doença**

O distúrbio renal primário subjacente à DRC pode estar associado com um curso rapidamente progressivo de deterioração da função renal que, por si só, pode causar um importante comprometimento do crescimento, uma vez que a queda da TFG é um

fator bem determinado na etiologia da baixa estatura em crianças com DRC. [MAHAN, 2006; SALEVIC', 2014; HAMASAKI, 2015; RODIG, 2014)

A falência de crescimento pode ter seu mecanismo alterado de acordo com as diferentes etiologias da doença renal de base. Nas nefropatias hipoplásicas e displásicas, a falência do crescimento normalmente acontece desde o primeiro ano de vida e pode variar com o grau de hipoplasia, de disfunção tubular e com a incidência de infecções nestes pacientes. (AVNER et al., 2009)

Em pacientes com glomerulopatias, a baixa estatura pode ser secundária a infecções recorrentes, edema, desnutrição proteico-calórica, alterações endócrinas e à proteinúria. (AVNER et al., 2009) A velocidade de crescimento é afetada mesmo na insuficiência renal leve. (HODSON et al., 1983) A dose e a duração das terapias que utilizam corticoesteróides e a progressão da disfunção renal são os fatores predominantes que afetam o crescimento. Entretanto, as crianças podem alcançar a curva de crescimento normal após a retirada do corticóide, sendo que a altura final está relacionada com a dose acumulada de corticóide no utilizada no tratamento destas crianças. (SHÄRER et al., 1999)

O uso prolongado de corticoesteróides pode afetar o crescimento por vários mecanismos e é mediado em parte por alterações no eixo hormonal do eixo GH-IGF-1 (hormônio de crescimento = fator de crescimento semelhante à insulina – 1) e, em parte, por efeitos diretos do corticóide na placa de crescimento epifisária. (MAHAN, 2006; CHESNEY, 2006; ULINSKI, 2006) A corticoterapia tem sido implicada, in vivo, como importante fator de distúrbio na espessura da placa epifisária de crescimento, no aumento da apoptose de condrócitos e na redução da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) por condrócitos hipertróficos, dessa forma, reduzindo a invasão de vasos sanguíneos da metáfise na junção condro-óssea. (SMINK et al., 2003) Estes efeitos, provavelmente, alteram a dinâmica ossificação endocondral e assim contribuem para o atraso no crescimento induzido por corticóides.

Os corticóides inibem diretamente a transcrição de IGF-1. Condrócitos murinos da placa epifisária, em modelo de cultura celular primária, tiveram seu crescimento inibido por dexametasona, em situação basal ou estimulados por GH ou IGF-1. A dexametasona também inibiu a transcrição do RNAm (ácido ribonucleico mensageiro)

do receptor de GH (GHR) e reduziu a expressão do GHR, basal ou estimulado por GH, mas não afetou a expressão do receptor de IGF-1 (IGFR). A dexametasona também inibiu a estimulação da secreção local e ação parácrina do IGF-1, bem como a expressão homóloga do IGFR e GHR. (JUX et al., 1998)

Disfunções tubulares primárias e desordens intersticiais podem levar a severo comprometimento do crescimento até mesmo na ausência de insuficiência renal crônica. (AVNER et al., 2009) Pacientes com qualquer anormalidade tubular renal pode apresentar falência de crescimento nos primeiros anos de vida. Estas alterações podem ser ocasionadas por catabolismo tecidual, depleção de volume, distúrbios eletrolíticos e/ou desnutrição. Podendo ocorrer um catch-up do crescimento com a correção da acidose metabólica. (TSURU; CHAN, 1987)

No caso dos pacientes com cistinose nefropática, além de ocorrer a falência de crescimento estatural devido os desequilíbrios hidroeletrolíticos, disfunção da placa de crescimento e múltiplas insuficiências hormonais, afetando hipotálamo, glândula pituitária e tireóide, devido ao generalizado depósito dos cristais de cistina. (AVNER et al., 2009)

Infecções do trato urinário persistentes ou recorrentes também podem causar comprometimento do crescimento por disfunção tubular, efeito catabólico de doença crônica e/ou doença renal progressiva. Nestes casos, a evolução pode ser modificada por intervenções clínicas e cirúrgicas. (SMELLIE, 1983; MERRELL, 1989; POLITO, 1996)

A proteinúria, fator independente de progressão da DRC, acarreta alterações túbulo-intersticiais renais. O aumento da excreção de albumina, imunoglobulinas, complemento, fatores inibidores da coagulação (proteína C, proteína S, antitrombina III), paratormônio, eritropoietina, proteína ligadora de vitamina D, 25-hidroxivitamina D e proteínas carreadoras de metais como ferro, zinco e cobre levam ao surgimento de complicações como a doença óssea, hipocalcemia, hipofosfatemia, quadros infecciosos recorrentes, trombofilia, anemia, desnutrição proteico-calórica, acarretando o surgimento da baixa estatura. (WUHL et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2009)

De forma semelhante, a hipertensão arterial sistêmica, também é um fator independente de progressão renal que, por sua vez, acarreta disfunção endotelial,

esclerose glomerular e fibrose intersticial. Alterações do eixo renina-angiotensina-aldosterona levam a alterações na homeostase hidroeletrolítica, na regulação de processos metabólicos e na modulação do crescimento e proliferação celular o que pode levar as crianças com DRC a apresentarem baixa estatura. (ARDISSINO et al., 2004; FLYNN et al., 2008; FATHALLAH-SHAYKH et al., 2015)

Salèvic et al (2014) fizeram uma análise prospectiva de 324 crianças com DRC e evidenciaram que a nefropatia hereditária é a etiologia da doença renal crônica que mais compromete o crescimento pondero-estatural em crianças e que a repercussão nos estágios 4 e 5 da doença é significativamente maior que nos estágios 2 e 3, sugerindo a relação direta do déficit de crescimento com o aumento da creatinina sérica. Neste estudo, a diálise foi preditor independente negativo para a manutenção de estatura ótima, enquanto o transplante renal foi preditor independente positivo para o aumento da estatura nos pacientes estudados.

### **2.6.3 Desnutrição proteico-calórica**

A ingestão de calorias das crianças com DRC é pobre devido ao quadro de anorexia, náuseas e vômitos associadas à própria doença renal crônica. (STEFANIDIS, 1983; KAISER, 1994) As taxas de crescimento no período da infância correlacionam diretamente com o aporte energético. Em um estudo clássico, Betts et al (1974) demonstraram que o aporte calórico está significativamente correlacionado com a velocidade de crescimento em crianças que desenvolveram DRC durante a infância. Este estudo sugeria que o crescimento normal poderia continuar se a ingestão de energia excedesse 80% dos valores recomendados.

Atualmente sabe-se que a ingestão de calorias é regulada por uma combinação de vários fatores: taxa metabólica basal, nível de atividade física e a energia armazenada como parte do processo de crescimento. A deficiência de crescimento pode ser vista como uma adaptação e um mecanismo de proteção em doentes renais crônicos. Se o crescimento prosseguisse normalmente nestes pacientes, haveria aumento da atividade metabólica resultando em um aumento do acúmulo de produtos

metabólicos finais que não podem ser eliminados adequadamente, como resultado da DRC. (ABDURRAHMANN, 1997)

#### **2.6.4 Anemia**

As crianças com DRC podem apresentar-se com anemia refratária, especialmente aquelas com doença renal congênita, doença cística medular e que estão em terapia hemodialítica. No entanto, existe variação considerável no nível de hemoglobina em qualquer estágio de disfunção renal sugerindo que a etiologia da anemia é multifatorial. A etiologia da doença de base, a duração da DRC assim como a incapacidade do rim para produzir quantidades adequadas de eritropoietina estão entre os fatores mais importantes. (AVNER et al., 2009) A patogênese da anemia da DRC, inclui a hipoplasia da medula óssea, aumento da hemólise, redução da vida dos eritrócitos e a perda sanguínea, principalmente através do trato gastrointestinal. A consequente redução oxigenação de tecidos juntamente com a presença de acidose metabólica e toxinas urêmicas contribuem para mudanças estruturais e funcionais vários outros sistemas de órgãos, comprometendo, desta forma, o crescimento estatural das crianças com DRC. (ABDURRAHMANN, 1997)

#### **2.6.5 Distúrbios Metabólicos**

A criança com DRC tem capacidade limitada para lidar com alterações corporais hidroeletrólíticas e acido-básicas. Acidose metabólica, perda de sal, retenção de potássio e fosfato e acúmulo de escórias nitrogenadas ou qualquer combinação destes distúrbios, estão frequentemente presentes em crianças com DRC e contribuem para o comprometimento do crescimento destes pacientes. As toxinas urêmicas têm vários efeitos adversos, incluindo depressão da medula óssea, apatia e encefalopatia. (ABDURRAHMANN, 1997)

#### **2.6.6 Acidose metabólica**

Os pacientes com DRC normalmente desenvolvem acidose metabólica quando a TFG reduz mais de 50% devido a redução da excreção renal de amônia. A severidade da acidose é agravada pela nutrição rica em proteínas, aumento do catabolismo e alterações no equilíbrio eletrolítico. A acidose metabólica está relacionada com o aumento da produção de glicocorticóides e aumento do catabolismo proteico. (AVNER et al., 2009). Em crianças menores, o grau de perda proteica está relacionado com os níveis séricos de bicarbonato. (HODSON et al., 1983) A acidose metabólica apresenta efeitos de supressão no eixo do hormônio somatotrófico por estimulação negativa da secreção do hormônio de crescimento, receptor do HC e expressão do gene IGF-1 e níveis séricos de IGF-1. Há estudos demonstrando que a acidose metabólica causa resistência aos efeitos anabólicos do GH, e suprime a síntese de albumina. (MAHAN, 2006; CHESNEY, 2006)

#### **2.6.7 Osteodistrofia renal**

A osteodistrofia renal é uma das características clinico-patológicas da DRC associadas ao déficit de crescimento, caracterizando-se pela presença simultânea de deficiência de vitamina D, raquitismo e hiperparatireoidismo. (OLIVEIRA et al., 2008) O crescimento é comprometido quando um severo hiperparatireoidismo secundário resulta na destruição da arquitetura das metáfises ósseas, resultando na redução da mineralização óssea, aumento do número de fraturas e deformidades ósseas. (KLAUS et al., 1994) O paratormônio é um hormônio anabólico e um fator de crescimento intrínseco que estimula mitoses nos osteoblastos e nos condrócitos da placa de crescimento e estimulam positivamente os receptores de vitamina D. (KREMPIEN; MEHLS; RITZ, 1974) Níveis elevados de paratormônio podem levar à destruição da arquitetura das placas de crescimento, deslocamento epifisário e fraturas metafisárias. (MEHLS, 1975; MEHLS 1981; MAK, 1994)

#### **2.6.8 Distúrbios hormonais**



Várias alterações endócrinas foram descritas em crianças com DRC. Além da redução na síntese de 1,25-dihidroxi-vitamina D e eritropoietina, já mencionadas, também há normalidade ou aumento dos níveis do GH, associados à resistência a sua ação e redução dos fatores de crescimento relacionados à insulina. (ABDURRAHMAN, 1997) Estas alterações desempenham um papel crucial no déficit de crescimento presentes na DRC. Há, também, anormalidades no metabolismo de insulina e glicose (EL-HANA; EL-SHAikh; SHAHEEN, 1996), hipotireoidismo (ROELFSEMA; CLARK, 2001) e variação dos níveis de catecolaminas e corticosteróides.

O eixo GH/IGF é um importante regulador do crescimento e do metabolismo e os pacientes com DRC apresentam anormalidades neste eixo. (MAHESH, 2008) A produção e a secreção normais do GH pela hipófise anterior são estimuladas positivamente pelo hormônio liberador da secreção de GH (GHRH) e negativamente pela somatostatina (SRIF), sendo contra-reguladas negativamente pelas concentrações séricas de GH e de IGF-1.

A secreção do GH também é estimulada pela ghrelina, que é secretada pelo estômago e pelo hipotálamo e está possivelmente envolvida na regulação nutricional do eixo GH/IGF. O GH circulante estimula a produção e a liberação de IGF-1, primariamente no fígado. A maior parte da IGF-1 circulante encontra-se como complexo ternário ligada com a fator de crescimento semelhante à insulina ligado à proteína 3 (IGFBP-3) e com a subunidade ácidolábil (ALS), e menor quantidade está associada a outros fatores de crescimento semelhantes à insulina ligados à proteínas (IGFBPs). Menos de 1% apresenta-se em estado livre ativo, mediando muitos dos efeitos biológicos do GH. O GH também apresenta efeitos diretos em diversos tecidos, incluindo os ossos. (MAHAN, 2006; RABKIN, 2005)

As crianças com DRC apresentam concentrações elevadas de GH circulante em consequência do aumento da pulsatilidade de secreção e diminuição do clearance renal de excreção. Contudo, tais pacientes apresentam resposta reduzida ao GH e IGF-1 endógenos. (RABKIN et al., 2005) Um importante mecanismo para a resistência ao GH na uremia inclui alterações do receptor de GH (GHR), envolvendo as vias das proteínas janus kinase 2 (JAK2) e o sinal transdutor e ativador da transcrição (STAT). (TONSHOFF; KIEPE; CIARMATORI, 2005) Estas vias devem estar funcionantes para



que a expressão da IGF-1 possa ocorrer com o estímulo do GH. A redução na densidade do GHR em órgão-alvo também exerce efeito na resistência ao GH. Esta densidade é estimada pela concentração sérica de hormônio de crescimento ligado à proteína (GHBP), um subproduto da proteólise do GHR, sendo esta inversamente relacionada ao grau da DRC. (MAHESH, 2008; RABKIN, 2005; TONSHOFF, 2005; VIMALACHANDRA, 2006)

A presença da resistência ao IGF-1 também reflete no aumento das concentrações séricas de IGFBPs, em especial a 1, 2, 4 e 6, o que acarreta redução nas concentrações de IGF-1 livre. A maior proteólise da IGFBP-3 leva à redução do IGF-1, disponível para a formação do complexo ternário IGF-1/ALS/ IGFBP-3. Juntos, estes eventos, podem explicar os motivos das não ações, direta ou indireta, do GH e da IGF-1 endógenos no crescimento de crianças com DRC. (MAHAN, 2006; MAHESH, 2008; RABKIN, 2005; TONSHOFF, 2005; VIMALACHANDRA, 2006)

Estudos recentes mostram que o eixo GH-IGF-1 é apenas um dos muitos sistemas reguladores que controlam a condrogênese na placa de crescimento. Fatores parácrinos, outros hormônios, moléculas da matriz extracelular e proteínas que regulam a atividade dos condrócitos na placa de crescimento, estão relacionados com o crescimento normal da criança. Mutações nos genes que codificam estas proteínas tem relação íntima com o surgimento da baixa estatura. Assim, a baixa estatura tem seu conceito mais relacionado à uma desordem primária ou secundária da placa de crescimento. (BARON et al., 2015) As citocinas pró-inflamatórias são produzidas de forma endógena por condrócitos de placas de crescimento e podem atuar intrinsecamente para modular o crescimento ósso longitudinal. (FERNANDEZ-VOJVODICH et al., 2006; SAVENDAHL, 2012) Fatores intrínsecos como o cortisol e citocinas pró-inflamatórias, ambos induzidos por estresse e inflamação crônica, regulam negativamente a placa de crescimento. A baixa ingestão nutricional, através de uma complexa rede endócrina envolvendo a leptina, IGF-1, esteroides sexuais, hormônios tireodíanos e glicocorticoides, também regula negativamente o crescimento ósseo longitudinal. (NILSSON et al., 2005; PHILLIP et al., 2002)

## **2.7 Manejo do déficit estatural**

O manejo de um problema complexo como comprometimento do crescimento na DRC não é simples. A abordagem deve ser multidisciplinar, envolvendo a equipe médica, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos.

Em relação ao crescimento da criança com DRC, o nutricionista exerce um papel fundamental e deve estar familiarizado com os hábitos alimentares locais para traduzir uma dieta prescrita em um menu familiar e aceitável pela família.

O médico deve documentar as medidas de crescimento de forma apropriada em todas as consultas: comprimento / altura, perímetro cefálico, espessura de dobra cutânea usando uma pinça calibrada e calcular as velocidades de crescimento. A idade óssea deve ser solicitada e a altura de ambos os pais deve ser medida para cálculo da altura normal esperada para criança. (ABDURRAHMAN, 1997)

### **2.7.1 Nutrição**

O objetivo do manejo nutricional é alcançar o equilíbrio adequado entre os limites de necessidade e tolerância, e minimizar a produção de excretas nitrogenados limitando a ingestão de proteínas às de alta valor biológico. Este último pode envolver a suplementação com aminoácidos essenciais. Por causa da anorexia é necessária uma abordagem agressiva para otimizar o crescimento em crianças pequenas, podendo haver necessidade do uso de sonda nasogástrica ou de gastrostomia. (ABDURRAHMAN, 1997)

### **2.7.2 Medicações**

A DRC é uma das condições em que o uso de múltiplas medicações é inevitável. Assim, a administração de vitamina D, cálcio, quelantes de fosfato, anti-hipertensivos, bicarbonato de sódio e eritropoietina são apenas alguns dos medicamentos que uma criança com CRD tem que tomar. Como as chances de erro na administração de

medicamentos pode aumentar com o número crescente de medicamentos, as tentativas devem ser feitas para minimizá-las.

Recomenda-se o uso do hormônio de crescimento (GH) para tratar o déficit de crescimento em crianças com DRC e foram reportados bons resultados clínicos na revisão Cochrane. (VIMALACHANDRA et al., 2006) É de suma importância que o diagnóstico do déficit e o tratamento com GH sejam iniciados antes do início do tratamento dialítico, já que pacientes em diálise apresentam pior resposta ao hormônio. (WUHL et al., 1996) Em estudo recente, Hamasaki et al (2015) propuseram que o GH deve ser considerado em pacientes com TFG < 75ml/min/1,73m<sup>2</sup> e escore Z de altura < -1,88 ou < -2, ou seja, de forma precoce, antes que hajam repercussões clínicas da DRC mais importantes.

Os resultados do crescimento estatural em uma coorte contemporânea de crianças com DRC permaneceram subótimos. (RODIG et al., 2014). As intervenções dirigidas à redução da velocidade da progressão da DRC, correção da acidose metabólica, otimização nutricional, correção da anemia, controle pressórico e dos distúrbios metabólicos podem promover uma melhora do escore final da estatura. (ABDURRAHMAN, 1997) A superação de barreiras ao uso de hormônio de crescimento, principalmente relacionadas ao custo da medicação, pode melhorar o crescimento nesta população. (RODIG et al., 2014)

### **2.7.3 Terapia de Substituição Renal**

A terapia de substituição renal deve ser começar o mais precoce possível. A persistência de velocidades de crescimento reduzidas e alterações hidroeletrólíticas persistentes são melhores parâmetros que as medidas de TFG ou creatinina sérica e devem ser usados para definir o início da terapia dialítica e/ou indicação de transplante renal. A diálise peritoneal é a modalidade de diálise melhor tolerada, mais conveniente e prontamente disponível para bebês e crianças pequenas, se comparada à hemodiálise [95].

Apesar disso, a diálise, bem como o tratamento conservador, não consegue normalizar o crescimento estatural e maturação sexual dos pacientes com DRC [96]. O

transplante renal precoce é, desta forma, o objetivo final e o tratamento de escolha para as crianças com doença renal em estágio final. O crescimento após transplante renal aparece para estar relacionado à presença de funcionamento do enxerto; idade do paciente no tempo de transplante; grau de retardo de crescimento antes do transplante; e dosagem de prednisona utilizada para imunossupressão. A verdadeira recuperação de crescimento pode ocorrer nas crianças menores de 7 anos, sendo que menos provável em crianças com idade óssea acima de 12 anos [34].

### **3 OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho foi o de analisar como os fatores de risco: redução da TFG, anemia, proteinúria, HAS e acidose metabólica se associaram à baixa estatura das crianças com DRC, tanto no início quanto no final do tratamento conservador.

## 4 HIPÓTESES

H0: Os fatores de risco para a baixa estatura estão associados à baixa estatura nos pacientes com DRC no início e no final do tratamento conservador de maneira semelhante.

H1: Os fatores de risco para a baixa estatura não estão associados à baixa estatura nos pacientes com DRC no início e no final do tratamento conservador de maneira semelhante

## 5 CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO

Submissão ao periódico Plos One aguardando resposta.

Artigo 1: Assessment of growth impairment in children with chronic kidney disease

Yara Aparecida Cunha Ferreira Zuza<sup>1</sup>, Sebastião Rodrigues Ferreira Filho<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

\* Corresponding author.

E-mail: sebahferreira@gmail.com

## Abstract

Short stature in children with chronic kidney disease (CKD) has a multifactorial etiology, high prevalence, and high morbidity and mortality, which becomes more frequent with the progressive reduction of the glomerular filtration rate (GFR). The objective of this study was to analyze risk factors associated with short stature at both the beginning and end of conservative treatment. This is a retrospective cohort study, in which the medical records of patients with CKD, aged less than 13 years at the beginning of follow-up, were evaluated between 1999 and 2015. Of the 71 patients examined, 60.6% were male and the average follow-up duration was  $62.4 \pm 49$  months. Age, height, presence of systemic blood hypertension (SBH), anemia, metabolic acidosis, proteinuria, and estimated GFR were evaluated (Schwartz's formula). Patients were divided into groups based on initial stature (normal or low) and initial GFR ( $<$  or  $\geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). The Chi-square test, paired t-test, Kaplan-Meier curves, and multivariate Cox regression models were used in the statistical analysis. Twenty-five patients displayed short stature at the beginning of the study. Acidosis was associated with short stature at the start of follow-up, while GFR and anemia were associated with short stature at the end of follow-up. There was a significant reduction in the number of hypertensive patients in the non-late referral and normal initial stature groups, but SBH was not associated with short stature. Creatinine doubling was the most significant independent factor for short stature ( $r = 10.3$ ;  $P < 0.05$ ), regardless of initial GFR ( $r = 2.25$ ,  $P < 0.05$ ) or acidosis ( $r = 3.84$ ,  $P < 0.05$ ). Despite the clinical control of children with CKD receiving conservative treatment, there was a progression in the number of cases of short stature during follow-up, probably due to late referral to our service and the progressive reduction of renal function.

## Introduction

Short stature in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD) has a high prevalence and accompanies the progressive reduction of glomerular filtration rate (GFR) [1,2]. The etiology of short stature in these patients is multifaceted, including both abnormalities related to growth hormones, as well as nutritional and metabolic issues, which are common in patients with CKD [1]. Stature deficit may have a negative impact on psychosocial development, education level, and quality-of-life [3]. In addition to these implications, short stature is also associated with increased morbidity and mortality rates in chronic kidney patients [4].

Although short stature is one of the most visible comorbidities of childhood CKD, few studies have analyzed this condition in patients receiving conservative treatment [5,6]. In addition, many children in Brazil do not have access to essential medication for the treatment of metabolic disorders resulting from CKD, generally attributed to this population's low income and the lack of medication in free distribution services. As a compounding factor in this situation, nephrologists treat children with CKD in late



disease stage, while early referral to specialized medical care could minimize the metabolic effects of chronic renal failure (CRF), which compromises growth stature.

Some frequent complications of CKD that are negatively associated with growth, such as systemic blood hypertension (SBH), reduction in GFR, metabolic acidosis, and anemia [7] may occur simultaneously in the patient. The objective of this study was to analyze how these risk factors were associated with short stature of children with CKD, both at the beginning and the end of conservative treatment.

## **Materials and Methods**

In this retrospective cohort study, the medical records of patients diagnosed with chronic kidney disease were evaluated, followed-up at the Chronic Renal Disease Outpatient Clinic of the Pediatric Nephrology Service of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia, between 1999 and 2015. This study was approved by the Research Ethics Committee of the institution (CAAE: 42847214.5.0000.5152). Patients up to 13 years of age at the time of the first consultation, and who presented for at least 2 annual consultations with half-yearly intervals, were included in the analysis. Of 137 records identified, 66 were excluded: 10 medical records were not found, with only electronic records, 6 of them contained only 1 outpatient record, 14 patients had CKD with acute episode, and 36 patients had a normal glomerular filtration rate (GFR) and proteinuria, without a diagnosis of confirmed CRF. The final study population consisted of 71 patients.

The follow-up of each patient was measured in months, between the beginning of outpatient follow-up and the following outcomes: renal transplant, peritoneal dialysis or hemodialysis, death, loss of monitoring, transfer to the adult nephrology outpatient clinic, or doubling of serum creatinine. The following anthropometric and laboratory data were collected at each visit: age, height, systemic blood pressure (SBP), hemoglobin, serum bicarbonate, serum creatinine, and proteinuria.

Two approaches were used for the associative analysis: the first approach divided patients into 2 groups: group 1, with  $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  at the beginning of follow-up and considered as a late referral to the nephrology service ( $n = 26$ ); and group 2, those with an initial  $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , who were considered as a non-late referral to the nephrology service ( $n = 45$ ). In the second approach, we divided the patients into 2 groups, one of short stature ( $n = 25$ ) and the other group as normal stature ( $n = 46$ ) at the beginning of outpatient follow-up. All the patients were analyzed at 2 timepoints: (1) at the beginning of outpatient follow-up; and, (2) the established outcomes.

Patient weight was not evaluated in this study due to the possibility of overestimation by the existence of edema, a frequent clinical feature associated with CKD.

### **Anthropometric measurements:**

The height of patients younger than 2 years of age was measured using a horizontal anthropometer, as well as a vertical anthropometer for those with age  $\geq 2$  years, both with a centimeter scale, following the techniques established by the World Health Organization (WHO) [9]. To define the height score, the 2006 World Health Organization Z-score curves were used [10]. Values lower than the Z minus 2 standard deviations were used as cut-off points to define short stature. Each patient had their corresponding Z score during each outpatient follow-up visit.

### **Measurement of systemic blood pressure (SBP):**

SBP measurement was performed by an indirect auscultatory method, with the child in a seated position or on a guardian's lap, consistent with the American Heart Association's technical determinations [11]. An aneroid-type sphygmomanometer, with a cuff adapted to the size of the arm, was calibrated every 6 months. Systolic pressure (SP) was defined by the first Korotkoff noise, and diastolic pressure (DP) was defined by the elimination of Korotkoff noise. Patients with SP or DP above the 90th percentile, or below this percentile on antihypertensive medication [12], were considered hypertensive. The pressure values represent the arithmetic mean of 3 consecutive measurements with 10-minute intervals between each sample.

### **Laboratory analysis:**

Proteinuria was assessed with dipstick urinalysis testing, with  $\geq 3$  crosses of protein, and/or protein/creatinine ratio, in an isolated sample of urine and/or proteinuria for 24 hours. The quantitative analysis of proteinuria was conducted with a chemiluminescence method, while the creatinine dosage was measured by an enzymatic method (Architect c8000, Abbott Diagnostics, USA; and Cobas 6000 analyzer, Roche Diagnostics, Germany). Serum intravenous bicarbonate was measured with an i-STAT Cobas b221 apparatus (Roche Diagnostics, Germany) and hemoglobin measured with a Sysmex XN-series apparatus (Sysmex, Japan).

Creatinine doubling was considered as a 100% increase in creatinine over the study-inclusion period. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the Schwartz formula [13].

### **Statistical analysis:**

The results of the quantitative variables were described by means, medians, minimum values, maximum values, and standard deviations. For qualitative variables, frequencies and percentages were presented. The Kolmogorov-Smirnov normality test was applied to these variables. The chi-square test was used to assess the association between the predictor variables and stature. Kaplan-Meier curves, calculated by Cox regression modeling, were used for the analysis of time and outcomes. After adjustment, the hazard ratio values were estimated with 95% confidence intervals (CI). Multivariate analysis was used to evaluate the association between height deficit and the following variables: initial GFR, creatinine doubling, and acidosis. For the analysis of variables presenting at the beginning and end of treatment, the paired t-test was used. Alpha error  $\leq 5\%$  was considered statistically significant. The SPSS statistics v.20 software (IBM Corp., USA) was used for the statistical analysis.

## Results

The clinical characteristics of the study patients is presented in Table 1. At the beginning of follow-up, patients had an average age of  $48.1 \pm 43$  months (1–154 months) and  $106.6 \pm 51$  months (8–218 months) by the end of treatment. The duration of follow-up was  $62.4 \pm 49$  months, with 60.6% of patients being male. The distribution of patients according to the etiology of CKD in this study and the frequency of medication use is listed in Table 1.

The mean measurements of hemoglobin, serum bicarbonate, GFR, the presence of SBH, proteinuria, and short stature, measured at the beginning and end of follow-up, in both the entire study population and the respective subgroups are shown in Table 2. The univariate and multivariate analysis of the relationship between clinical characteristics and patient stature is listed in Table 3. The Cox multivariate regression model, including the doubling of creatinine as a time-dependent variable, is reported in Table 4. The doubling of creatinine and the GFR initial were considered statistically significant independent factors for stature ( $p=0.002$ , 95% CI = 2.33–45.20;  $p=0.028$ , 95% CI=1.09–4.63, respectively).

Figure 1 shows the cumulative proportion of cases free of height deficit according to time, measured in months. It is noteworthy that 25 patients (35.2%) already had short stature at the beginning of the study, and that by the study's end at 108 months, approximately 49% of patients presented with short stature. The median follow-up duration was 66.4 months. The association of each of variable (SBH, initial GFR, acidosis, and proteinuria) with height-deprivation-free time was analyzed (Figure 2). It was observed that the initial GFR and acidosis were significantly related to short stature ( $p = 0.002$ , 95% CI = 1.50–6.06;  $p = 0.013$ , 95% CI = 1.46–25.56, respectively).

## Discussion

In the present study, the stature growth of children with CKD was evaluated. The clinical characteristics of the patients are presented in table 1. We observed that 35% of these patients arrive at the specialized medical service with short stature (Tab 2, Fig 1). Among the predictors, it was observed that metabolic acidosis was associated with stature deficit at the time of outpatient follow-up, while at the end of the follow-up anemia and GFR were associated with short stature (Tab 3). When serum bicarbonate concentration is low, GFR is reduced, and the normalization of this metabolic disorder is one of the recommended therapies to reduce the progressive loss of renal function [14]. The presence of acidosis early in the outpatient follow-up could be a result of delayed referral to specialized medical care, where most patients are admitted without treatment. The late referral, which we arbitrarily considered as GFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> at the beginning of outpatient care, was present in 37% of the total number of children examined (Tab 2).

**Table 1: Clinical characteristics of the patients:**

<b>Age (months)</b>	
Initial mean	48,1 ± 43
Final mean	106,6 ± 51
<b>Gender (%)</b>	
Male	60,6
Female	39,4
<b>Etiology of DRC (%)</b>	
CAKUT	40,8
Glomerulopathies	16,9
Hemolytic uremic syndrome	16,9
Cystinosis	7,0
Acute renal failure	5,6
Others	12,7
<b>Use of medications (%)</b>	
Human erythropoietin	19,3
Anti-proteinuric	62,0
Corticosteroids	11,3
Antihypertensives	76,0

CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract

**Table 2: Clinical-laboratory characteristics of patients according to GFR and stature presented at the beginning of follow-up**

	General Group (n=71)		GFR < 30 (n=26)		GFR ≥ 30 (n=45)		Short stature (n=25)		Normal height (n=46)	
	Start	End	Start	End	Start	End	Start	End	Start	End
Mean Hb (mg%)	11	12,23	10,2	11,8	11	12,4	10,75	11,5	11,24	12,5
Mean HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	21	23	20,5	21,8	22	22,3	20	21,8	21,6	25
Mean GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	35	27,41	21,7	10,3	51,2	41,7	24,86	11,40*	40,7	38,6
SBP > P90mmHg (n/%)	40 (56)	26 (37)*	12 (46)	12 (46)	27 (60)	14 (31)*	13 (52)	13 (52)	27 (59)	13 (28)*
Proteinuria (n/%)	35 (49)	36 (51)	10 (39)	14 (54)	25 (56)	26 (58)	14 (56)	18 (71)	22 (48)	26 (56)
Short stature	25 (35)	35 (49)*	14 (54)	18 (69)*	11 (25)	16 (36)*	25 (100)	25 (100)	0	10 (22)*

Hb: hemoglobin; HCO<sub>3</sub>: bicarbonate; GFR: glomerular filtration rate; SBP: systemic blood pressure

\*p < 0,05

Table 3: Analysis of the association between clinical characteristics of patients and short stature

	Multivariate Analysis						Univariate Analysis	
	Initial height			Final height			Initial height	Final height
	Initial mean	p	beta	Final mean	p	beta	p	p
Mean Hb (mg%)	11	0,92	0,01	12,2	<b>0,02*</b>	0,26		<b>0,0001*</b>
Mean HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	21,4	<b>0,04*</b>	0,25	23	0,31	0,107		<b>0,003*</b>
Mean GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	35,4	0,07	0,23	27,4	<b>0,003*</b>	0,37	<b>0,012*</b>	<b>0,0001*</b>
SBP > P90mmHg (n/%)	40 (56)	0,86	0,02	26 (37)	0,12	0,15		<b>0,004*</b>
Proteinuria (n/%)	36 (51)	0,43	0,09	44 (62)	0,92	0,009		
Short stature (n/%)	25 (35)	0,34		35 (42)	0,4			

Hb: hemoglobin; HCO<sub>3</sub>: bicarbonate; GFR: glomerular filtration rate; SBP: systemic blood pressure

\*p < 0,05

Once metabolic acidosis is controlled, the multivariate analysis shows that by the end of follow-up, the GFR and hemoglobin levels were significantly associated with short stature of the patients (Tab 3). There are many factors that are associated with short stature in children with CKD, such as nutritional factors, changes in appetite regulated by unbalanced action of hormones present in CKD, and residual renal function, resulting from the progressive loss of renal function and its adaptive processes [1].

Anemia displayed a positive correlation with the progression of renal disease [15, 16] and with short stature [17]; the correction of renal disease may reduce stature loss in patients with CKD [18]. In our findings, hemoglobin remained at acceptable levels [19] and there was no difference between groups throughout the follow-up (Tab 2). About 20% of the patients in the study required the use of erythropoiesis-stimulating agents (Tab 1). In adults, the TREAT study demonstrated that despite the use of alpha erythropoietin, GFR progressively decreased [20].

In the multivariate analysis, SBH was not associated with short stature, either at the beginning or the end of follow-up (Tab 3). This is despite the fact that the number of normotensive patients had increased by the end of outpatient follow-up, indicating a satisfactory blood pressure control, most likely due to the adherence of anti-hypertensive medication (Tab 2). This blood pressure control seems to have been decisive in SBH not influencing the stature of the patients in this study (Fig 2b), as SBH is a prevalent, known, and well-documented factor of the progression of kidney disease [21, 22, 23, 24].

In the univariate analyses, we found that there were significant associations between short stature and GFR, hemoglobin, bicarbonate, and SBH (Tab 3). This demonstrates that these variables by themselves are determinants of growth in the stature in children, but when taken together, one or more of these variables become predominant in the etiopathogenesis of short stature (Tab 3). This finding can direct clinical decision making to progressively control the metabolic disorders present in the disease.

In the late referral group, the mean GFR was reduced by 9.5% between the beginning and end of follow-up, while in the group with earlier care, the reduction was

11.4%. In fact, even with very close percentages, upon doubling serum creatinine, the group with GFR  $<30$  mL/min/ $1.73\text{m}^2$  can bring patients closer to entry into renal replacement therapy than those with GFR  $\geq 30$  mL/min/ $1.73\text{m}^2$ . Minimal GFR reductions can cause exponential elevations in serum creatinine in the group with GFR  $<30$  mL/min/ $1.73\text{m}^2$  [25]. Creatinine doubling was the main independent factor related to short stature, resulting in a 10-fold increase of short stature risk (Tab 4, Fig 2a).

**Table 4: Multivariate analysis of the relationship between the variables studied and the height deficit**

Variable	Acidosis	Doubling of Cr	Initial GFR
<b>Classification</b>	No (ref) Yes	No (ref) Yes	A ( $\geq 30$ mL/min) (ref) B ( $< 30$ mL/min)
<b>p value</b>	0,084	<b>0,002*</b>	<b>0,028*</b>
<b>HR</b>	3,64	10,3	2,25
<b>(CI 95%)</b>	0,84-15,77	2,33-45,2	1,09-4,63

HR: hazard ratio; ref: reference; CI: confidence interval; Cr: creatinine; GFR: glomerular filtration rate

\*  $p < 0,05$

During follow-up, serum bicarbonate was maintained at adequate levels without variations in the study groups. Nevertheless, metabolic acidosis was a significant risk factor for short stature (Fig 2d, Tab 4), representing a 3.6-fold higher risk of short stature for acidotic patients, which is consistent with a previous report [26]. Thus, an even more aggressive and early control of serum bicarbonate levels of patients with CKD is essential since the treatment is simple, accessible, and can determine the improvement in the stature score of these patients.

Approximately half of the study patients (49.3%) presented with proteinuria at the beginning of follow-up, similar to another study [21]. There was no significant variation in the number of patients with proteinuria in any of the subgroups (Tab 2). Proteinuria, present uniformly in the subgroups, was not related to short stature (Fig 2c). However, treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, such as antiproteinuric, was prescribed in 62% of the patients in our study (Tab 1).

Growth hormone has routinely been used in many countries in the treatment of short stature in children with CKD, with good results reported in the Cochrane review [27]. Health policies that regulate the use of this hormone for children with CKD in Brazil could benefit these patients.

## Conclusion:

Even with the clinical control of children with CKD receiving conservative treatment, there was a progression in the number of cases of short stature during follow-up, which is most likely due to the late referral of these patients to our service, as well as the progressive reduction of renal function in these patients. Further studies examining

the growth stature in pediatric patients with CKD are suggested, with diagnosis and referral to specialized medical care should be performed early for all children.



## References

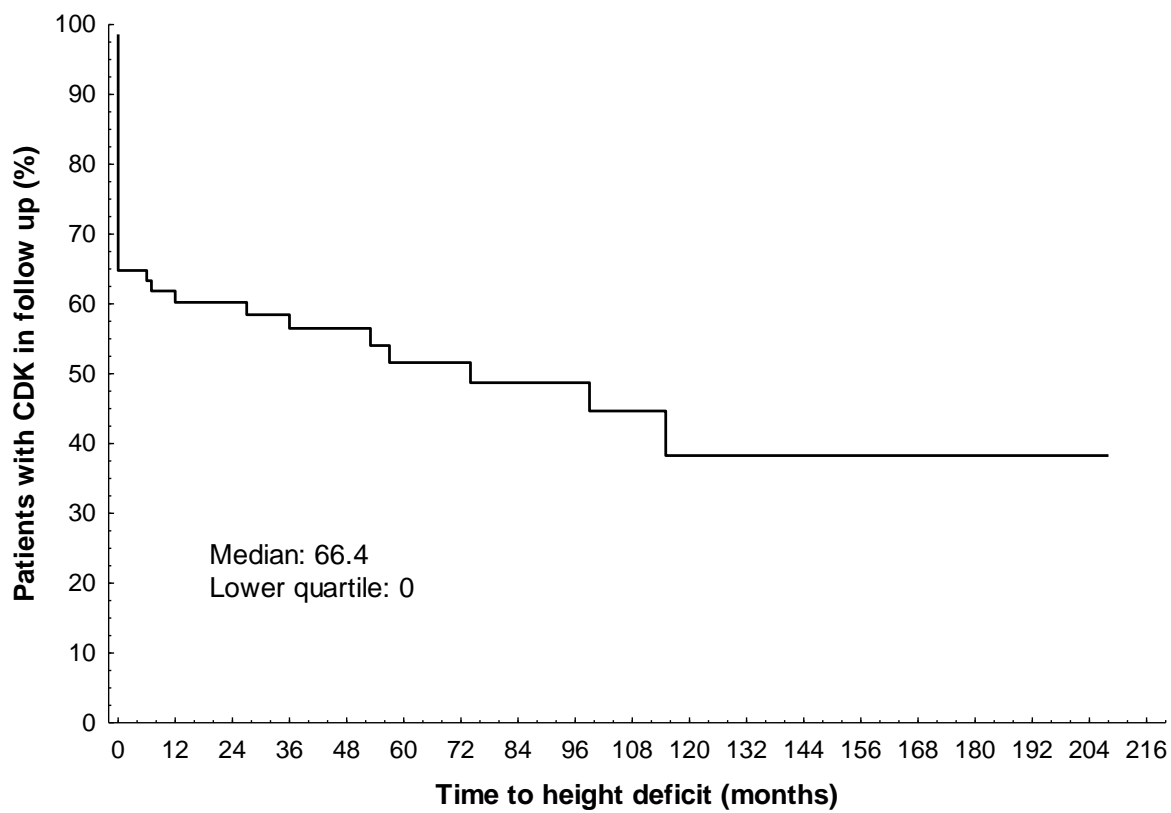
1. Mahan JD, Warady BA; Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):917-930. E pub 2006 May 30.
2. Salevic' P, Radovic' P, Milic' N, Bogdanovic' R, Paripovic' D, Paripovic' A et al. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *J Nephrol*. 2014;27:537-544. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0094-8>. Epub 2014 Apr 23.
3. Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino da Silva NM. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153953. [acesso em 23 set 2017]. doi: 10.1371/journal.pone.0153953. eCollection 2016.
4. Furth S, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fibush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(6):450-455
5. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:1142-1148
6. Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2047-2053. doi: 10.2215/CJN.10751210. Epub 2011 Jul 22.
7. Gorman G, Frankenfield D, Fibush B, Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients. *Pediatric Nephrol*. 2008;23(1):123-127. Epub 2007 Oct 16
8. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J et al; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416-1421
9. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee: Technical report series 854. 1995.
10. World Health Organization Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr*. 2006;450(Suppl):56-65

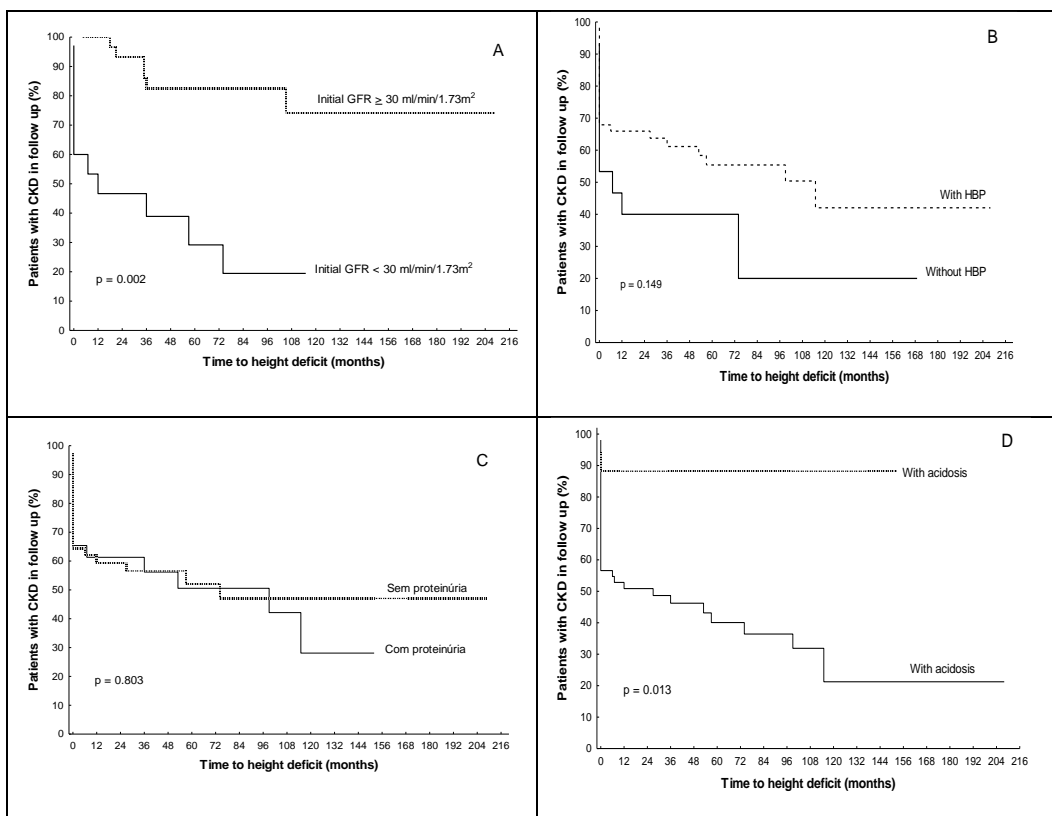


11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996;98:649-657
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637
14. Loniewski I, Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2014;85(3):529-535. doi: 10.1038/ki.2013.401. Epub 2013 Oct 9
15. Rossert J, Levin A, Hörl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:738-750
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 279–335.
17. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol*. 2016;21:793-799. Epub 2006 Apr 1
18. Fivush BA, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, Fine R. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(4):328-337
19. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikally MG et al. Growth in children with chronic disease: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(10):1987-1995. doi: 10.1007/s00467-014-2812-9. Epub 2014 Apr 12.
20. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC et al; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular

- Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transpl.* 2010;25(9):2846-2850 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq336>. Epub 2010 Jun 29
21. Flynn JT, Mitsfenes M, Pierce C, Cole SR, Paresch RS, Furth SL et al; Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008;52(4):631-637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635. Epub 2008 Aug 25.
  22. Mitsnefes M, Flynn J, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, Kimball T et al; CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:137-144. doi: [10.1681/ASN.2009060609](https://doi.org/10.1681/ASN.2009060609)
  23. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE et al; AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):244-252
  24. Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ, Gerson A, Pierce CB, Chandra M et al; Council of Pediatric Nephrology and Urology, New York/New Jersey; Kidney and Urology Foundation of America. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(2):265-271. Epub 2006 Nov 21.
  25. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2007;361:1639-1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066. Epub 2009 Oct 22
  26. Wühl E, Grenda R, Litwin M, et al. Evolution and predictive value of urinary TGF- $\beta$  and endothelin-1 excretion in children with CKD receiving ACE inhibition. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1456. abstract.
  27. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF. Growth hormone for children with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003264

**Figure 1: Time curve to the height deficit**



**Figure 2: Time curve to the height deficit of two groups, according to the variables**

## Supporting information

### **S1 Table. Clinical characteristics oh the patients**

Abbreviations: CAKUT: congenital anomalies oh the kidney and the urinary tract

### **S2 Table. Clinical-laboratory characteristics of patients according to GFR and stature presented at the beginning of follow-up**

Abbreviations: Hb: hemoglobin; HCO<sub>3</sub>: bicarbonate; GFR: glomerular filtration rate; SBP: systemic blood pressure,  $p < 0,05$

### **S3 Table. Analysis of the association between clinical characteristics of patients and short stature**

Abbreviations: Hb: hemoglobin; HCO<sub>3</sub>: bicarbonate; GFR: glomerular filtration rate; SBP: systemic blood pressure,  $p < 0,05$

### **S4 Table. Multivariate analysis of the relationship between the variables studied and the height deficit**

Abbreviations: HR: hazard ratio; ref: reference; CI: confidence interval; Cr: creatinine; GFR: glomerular filtration rate,  $p < 0,05$

### **S1 Figure. Time curve to height deficit**

### **S2 Figure. Time curve to the height deficit of two groups, according to the variables**

Abbreviations: GFR: glomerular filtration rate; HBP: Hypertensive blood pressure

11/21/2017

Dear Editor:

I wish to submit a research article for publication in Plos One, titled “**Assessment of growth impairment in children with chronic kidney disease.**” The paper was coauthored by Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

This study examined 71 pediatric patients with chronic kidney disease to determine confounding factors related to growth impairment. We believe that our study makes a significant contribution to the literature because we show that the number of cases of growth impairment increases with pediatric patients that have chronic kidney disease. We show that metabolic acidosis and glomerular filtration rate are confounding factors related to short stature in these patients.

Further, we believe that this paper will be of interest to the readership of your journal because we demonstrate that delayed diagnosis and lack of referral to specialty medical care can induce growth impairment in patients with chronic kidney disease. In addition, we believe this paper is consistent with the scope and aims of your journal.

Please consider, as potential referees:

Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. Clin Exp Nephrol. 2015;19:1142-1148 and Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikally MG et al. Growth in children with chronic disease: a report from the chronic kidney disease in children study. Pediatr Nephrol. 2014;29(10):1987-1995. doi: 10.1007/s00467-014-2812-9. Epub 2014 Apr 12.

This manuscript has not been published or presented elsewhere in part or in entirety and is not under consideration by another journal. All study participants provided informed consent, and the study design was approved by the appropriate ethics review board. We have read and understood your journal's policies, and we believe that neither the manuscript nor the study violates any of these. There are no conflicts of interest to declare.

Thank you for your consideration. I look forward to hearing from you.

Sincerely,

Yara Aparecida Cunha Ferreira Zuza  
Postgraduate Program in Health Sciences  
Faculty of Medicine  
Federal University of Uberlândia  
Minas Gerais, Brazil  
55 34 999601438  
E-mail: yarazuza@yahoo.com.br

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Abdurrahman, M. B. Growth in Children with Chronic Renal Disease. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. v. 8, n. 3, p. 274–278, 1997.

ALLI, el-T. M. et al. Chronic renal failure in Sudanese children: etiology and outcomes. Pediatr Nephrol. v. 24, p.349–353, 2009.

Anochie, I.; Eke, F. Chronic renal failure in children: a report from Port Harcourt, Nigeria (1985–2000). Pediatr Nephrol. v. 18, p. 692–695, 2003.

Ardissino, G. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project. Pediatrics. v. 111, n. 4, p. e382–e387, 2003.  
<https://doi.org/10.1542/peds.111.4.e382>

Areses Trapote, R.; Sanahuja-Ibáñez, M. J.; Navarro, M. Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project. Nefrologia. v. 30, p. 508-517, 2010.

AVNER, H. et al. Pediatric Nephrology, 6ed. Berlim: Springer. 2009.

Baron, J et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol. v. 11, n. 12, p. 735-746, 2015  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>

Betts, P.R.; Magrath, G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. Br. Med. J. n. 2, p. 189–193, 1974.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5912.189>

Bhimma, R. et al. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2–5) in KwaZulu-Natal, South Africa. Pediatr Nephrol. v. 23, p. 1841–1846, 2008.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-008-0871-5>

Boirie, Y. et al. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. Kidney Int. n. 58, p. 236-241, 2000.  
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00158.x>

Brito-Ashurst, I. et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol. v. 20, p. 2075-84, 2009  
<https://doi.org/10.1681/ASN.200811205>

Broyer, M. et al. Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation*, v. 77, p. 1033-1037, 2004.

<https://doi.org/10.1097/01.TP.0000120947.75697.8B>

BUSSCHBACH, J. J. et al. Quality of life in short adults. *Horm Res*, v. 49, p. 32-38, 1998.

<https://doi.org/10.1159/000023123>

Chesney, R. W. et al. Report of NIH task force on research priorities in chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. n. 21, p.14-25, 2006.

<https://doi.org/10.1007/s00467-005-2087-2>

CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. n. 113 p. S1-130, 2009. doi: 10.1038/ki.2009.188

<https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>

Coresh, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. vol. 41, p. 1–12, 2003.

<https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007>

Deleau, J. et al. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol*. v. 8, p. 472-476, 1994.

<https://doi.org/10.1007/BF00856534>

El-Hana, N. A. et al. Thyroid function in children with chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. v. 7, p. 297-300, 1996.

Esbjörner, E., Berg, U., Hansson, S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*. v. 11, p. 438-442, 1997.

ESPN/ERA-EDTA Registry. ESPN/ERA-EDTA registry annual report 2008. Disponível em: [https://www.espn-reg.org/files/pd2008\\_espn\\_\\_online.pdf](https://www.espn-reg.org/files/pd2008_espn__online.pdf). Visualizado em: 10 set 2016.

FATHALLAH-SHAYKH, S. A. et al. Article Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort. *CJASN*. v. 17, n. 4, p. 571–577, 2015. Published online before print January 2015, doi: 10.2215/CJN.07480714

<https://doi.org/10.2215/CJN.07480714>

Fennel, R. S. III et al. Growth in children with various therapies for end-stage renal



disease. *Am J Dis Child*. v. 138, p. 28-31, 1984.

Fernandez-Vojvodich, P et al. Pro-inflammatory cytokines produced by growth plate chondrocytes may act locally to modulate longitudinal bone growth. *Horm Res in Pediatr*. v. 77, n. 3, p. 180-187, 2012.

<https://doi.org/10.1159/000337569>

Fivush, B. A. et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*. v. 12, p. 328-337, 1998.

<https://doi.org/10.1007/s004670050462>

FLYNN, J. T. et al. Blood Pressure in Children With Chronic Kidney Disease: A Report From the Chronic Kidney Disease in Children Study. American Heart Association. p. 631–637, 2008. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/>>.

Furth, S. L. et al. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics*, v. 109, p. 909-913, 2002.

<https://doi.org/10.1542/peds.109.5.909>

Furth, S. L. et al. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. v. 17, n. 6, p. 450-455, 2002.

<https://doi.org/10.1007/s00467-002-0838-x>

Furth, S. L. et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. v. 22, p. 265–271, 2007.

<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0313-1>

González-Celedón, C.; Bistorsi, M.; Tullus, K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol*. v. 22, p.1014-1020, 2007.

<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0459-5>

Greenbaum, L. A. et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, p. 14-21, 2011.

<https://doi.org/10.2215/CJN.08481109>

Gulati, S. et al. Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children. *Pediatr Nephrol*. v. 13, p. 594–596, 1999.

<https://doi.org/10.1007/s004670050750>

Hadtstein, C.; Schaefer, F. Hypertension in children with chronic kidney disease:

pathophysiology and management. *Pediatric Nephrology*. n. 23, p. 363–371, 2008.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0643-7>

HAMASAKI, Y. et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology*. n. 19, p. 1142–1148, 2015.  
 Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-015-1098-y>>.

Hamasaki, Y. et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*, v. 19, p. 1142-1148, 2015.  
<https://doi.org/10.1007/s10157-015-1098-y>

Harambat, J. et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*. n. 27, p. 363–373, 2012.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>

Hattori, S. et al. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol*. v. 17, p. 456–461, 2002.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-002-0848-8>

Hodson, E. M. et al. Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J Pediatr*. 1983;103:735-740  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80467-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80467-3)

Hodson, E.M. et al. Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J Pediatr*. n. 103, p. 735-740, 1983.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80467-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80467-3)

Hogg, R. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. v. 111, n. 6, p. 1416-1421, 2003.  
<https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1416>

HOGG, R. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol*. v. 4, n. 2, p. 509-515, 2009. Doi: 10.2215/CJN.01210308. Epub 2008 Dec 31

Huong, N. T. et al. Chronic kidney disease in children: the National Paediatric Hospital experience in Hanoi, Vietnam. *Nephrology (Carlton)*. v. 14, p.722–727, 2009.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01142.x>

KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl March*. v. 2, n. 1. January (1). 2013

Kaiser, B. A. et al. Growth of children following the initiation of dialysis: a comparison of three dialysis modalities. *Pediatr Nephrol*, v. 8, p. 733-738, 1994.  
<https://doi.org/10.1007/BF00869106>

Keijzen-Veen, M. G. et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol*. v. 16, p. 2762-2768, 2005  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2004090783>

Klaus, G. et al. Synergistic effects of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on proliferation and vitamin D receptor expression of rats cartilage cells. *Endocrinology*. n. 135, p. 1307-1315, 1994.  
<https://doi.org/10.1210/endo.135.4.7523093>

Kleinknecht, C. et al. Growth and development of nondialyzed children with chronic renal failure. *Kidney Int*, v. 24, p. 40-47, 1983.

Koltgen, A. Genome wide association studies in nephrology research. *Am J Kidney Disease*. v. 56, p. 743-758, 2010.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.018>

Koshy, S. M.; Geary, D. F. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. n. 23, p. 209–219, 2008.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0381-2>

Kovesdy, C. P.; Anderson, C. P.; Kalantar-Zadeh, K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant*. v. 24, p. 1232-7, 2009.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfn633>

Krempien, B.; Mehls, O.; Ritz, E. Morphological studies on pathogenesis of epiphyses slipping in uremic children. *Virchows Arch*. v. A, n. 362, p. 129-143, 1974.

Lagomarsino, E. et al. Chronic renal failure in pediatrics Chilean survey. *Pediatr Nephrol.* vol. 13, p. 288–291, 1999.

Lewis, M. A. et al. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 14: demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2008. *Nephron Clin Pract.* v. 115, p. c279–c288, 2010.  
<https://doi.org/10.1159/000301237>

Mahan, J. D.; Warady, B. A. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatric Nephrology.* n. 21, p. 917–930, 2006.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0020-y>

Mahesh, S.; Kaskel, F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* v. 23, p. 41–48., 2008.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0527-x>

Mak, R. H.K.; Haycock, G. B.; Chanter, C. Insulin and growth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* v. 8, p. 309–312, 1994.  
<https://doi.org/10.1007/BF00866344>

McTaggart S. et al. Paediatric Report. ANZDATA Registry Report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Adelaide, South Australia, 2009

Mehls, O. et al. Femoral head necrosis in uremic children without steroid treatment or transplantation. *J Pediatr.* v. 6, p. 926–929, 1981.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80024-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80024-8)

Mehls, O. et al. Slipped epiphyses in renal osteodystrophy. *Arch Dis Child.* v. 50, p. 545–554, 1975.  
<https://doi.org/10.1136/adc.50.7.545>

Merrell, R. W.; Mowad, J. J. Increased physical growth after successful antireflux

operation. J Urol. n. 63, p. 245-250, 1989.

Miller, M. E.; Williams, J.A. Chronic renal failure in Jamaican Children - an update (2001–2006). West Indian Med J, v. 58, p. 231–234, 2009.

Mitsniefes, M. et al. CKiD Study Group: Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. J Am Soc Nephrol. v. 21, p. 137-144, 2010.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2009060609>

Mong Hiep, T. T. et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. v. 25, p. 935-940, 2010.

<https://doi.org/10.1007/s00467-009-1424-2>

Mong Hiep, T. T. et al. Etiology and outcome of chronic renal failure in hospitalized children in Ho Chi Minh City, Vietnam. Pediatr Nephrol. v. 23, p. 965–970, 2008

<https://doi.org/10.1007/s00467-008-0752-y>

MONTINI, G. et al. Non-Medical Risk Factors as Avoidable Determinants of Excess Mortality in Children with Chronic Kidney Disease. A Prospective Cohort Study in Nicaragua, a Model Low Income Country. PLoS One. v. 11, n. 5, e0153963, 2006. Disponível em doi: 10.1371/journal.pone.0153963. eCollection 2016.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153963>

Nilsson, O et al., Endocrine regulation of the growth plate. Horm Res. v. 64, n. 4, p. 157-165, 2005.

Nogueira, P. C. K. et al. Prevalência estimada da doença renal crônica terminal em crianças no Estado de São Paulo. Revista da Associação Médica Brasileira. v. 57, n. 4, p. 443–449, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000400020>

Oliveira, J. C. et al. Baixa estatura na doença renal crônica: fisiopatologia e

tratamento com hormônio de crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab. p. 52-55, 2008.

Orta-Sibu N. et al. Renal diseases in children in Venezuela, South America. *Pediatr Nephrol.* v. 17, p. 566–569, 2002.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-002-0892-4>

Phillip, M et al. Growth without growth hormone. *JPEM.* v. 15, suppl. 5, p. 1267-1272, 2002.

Phisitkul, S. et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* v. 77, p. 617-23, 2010.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.519>

Polito, C. et al. Height and weight in children with vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatric Nephrol.* n. 10, p. 564-567, 1996.  
<https://doi.org/10.1007/s004670050161>

Pottel, H.; Hoste, L.; Delanaye, P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Pediatr Nephrol.* n. 30, p. 821–828, 2015.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-014-3002-5>

QUITMANN, J. H. et al. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLoS ONE.* v. 11, n. 4, e0153953, abr. 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153953>>. Acesso em: 23 set. 2017.

Rabkin, R. et al. Growth hormone resistance in uremia: a role of impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol.* v. 20, p. 313-318, 2005.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-004-1713-8>

Rodig, N. M. et al. Growth in children with chronic disease: a report from the

chronic kidney disease in children study. *Pediatr Nephrol*, v. 29, p. 1987-1995, 2014.

<https://doi.org/10.1007/s00467-014-2812-9>

Roelfsema, V.; Clark, R. G. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. v. 12, p. 1297-1306, 2001.

Rosenkranz, J. et al. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*, v. 20, p. 1288-1294, 2005.

<https://doi.org/10.1007/s00467-005-1952-3>

Salevic', P. et al. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *J. Nephrol*. v.27, n.5, p. 537-544, 2014.

<https://doi.org/10.1007/s40620-014-0094-8>

Savendahl, B et al. Endocrinology the effect of acute and chronic stress on growth. *Sci Signal*. v. 5, p. 247, 2012.

<https://doi.org/10.1126/scisignal.2003484>

Schaefer, F. et al. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr Nephrol*, v. 10, p. 288-293, 1996.

<https://doi.org/10.1007/BF00866762>

SCHWARTZ, G. J. et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, n. 20, p. 629–637, 2009.

Disponível em: <[www.jasn.org](http://www.jasn.org)>. TRIVELLI, Antonella et al. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *The New England Journal of Medicine*, n. 361, p. 1639–1650, 2009.

Schwartz, G. J.; Furth, S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, n. 22, p. 1839–1848, 2007.

<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0358-1>

Seikaly, M. G. et al. Use of hrGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*, v. 22, p. 1195-1204, 2007.  
<https://doi.org/10.1007/s00467-007-0497-z>

SHÄRER, K.; ESSIGMANN, H. C.; SCHAEFER, F. Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. n. 13, p. 828-834, 1999.  
<https://doi.org/10.1007/s004670050709>

Smellie, J. M.; Preece, M. A.; Paton, A. M. Normal somatic growth in children receiving low-dose profilactic co-trimoxazol. *Eur J pediatr*. n.140, p. 301-304, 1983.  
<https://doi.org/10.1007/BF00442669>

Smink, J. J. et al. Short-term glucocorticoid treatment of piglets causes changes in growth plate morphology and angiogenesis. *Osteoarthritis Cartilage*. n. 11, p. 864-71, 2003.  
[https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00187-0](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00187-0)

Stabler, B. et al. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr*, v. 133, p. 366-373, 1998.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70271-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70271-9)

Stabler, B; Siegel, P. T.; Tancer, M. E. Psychiatric symptoms in young adults treated for growth hormone deficiency in childhood. In: Stabler, B.; Underwood, L. (eds) *Growth, stature, and adaptation. Behavioral, social and cognitive aspects of growth delay*. University of North Carolina, Chapel Hill, NC, p. 99–106, 1993.

Stefanidis, C. J.; Hewitt, I. K.; Balfe, J. W. Growth in children receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr*. n. 102, p. 681-5, 1983.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80233-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80233-9)

Tonshoff, B.; Kiepe, D.; Ciarmatori, S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, v. 20, p. 279-289, 2005.



<https://doi.org/10.1007/s00467-005-1821-0>

Tsuru, N.; Chan, H. C. M. Growth failure in children with metabolic alkalosis and metabolic acidosis. *Nephron*. n.45, p. 182-185, 1987.

<https://doi.org/10.1159/000184113>

Ulinski, T.; Cochat, P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol*. n. 21, p. 903-9, 2006.

<https://doi.org/10.1007/s00467-006-0117-3>

Vachvanichsanong, P.; Dissaneewate P., McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol*, v. 23, p. 1143–1147, 2008.

<https://doi.org/10.1007/s00467-008-0775-4>

VIMALACHANDRA, D. et al. Growth hormone for children with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev*. v.3, p. CD003264, 2006.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003264.pub2>

Warady, B. A. et al. Original Investigation Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *American Journal of Kidney Disease*. v. 65, n. 6, p. 878–888, 2015.

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.008>

Wuhl, E. et al. ESCAPE Trial Group: Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. v. 361, p. 1639-1650, 2009.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902066>

WUHL, E. et al. Evolution and predictive value of urinary TGF- $\beta$  and endothelin-1 excretion of children with CDK receiving ACE inhibition. *Pediatr Nephrol*. v. 22, p.1456-abstract, 2009.

Wuhl, E. et al. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German Study Group for Growth Hormone Treatment in

Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol*, v. 10, p. 294-298, 1996.  
<https://doi.org/10.1007/BF00866763>