



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP

HENDERSSON EDWARD FIRMINO CAVALCANTI

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DOS FATORES DE RISCO PARA BAIXA
ESTATURA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA**

Recife - PE

2022

HENDERSSON EDWARD FIRMINO CAVALCANTI

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DOS FATORES DE RISCO PARA BAIXA
ESTATURA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA**

Artigo que será submetido à Revista Paulista de Pediatria a ser apresentado na XVIII Jornada de Iniciação Científica do IMIP como um dos requisitos para finalização de trabalho de conclusão de curso da graduação em Medicina da FPS.

Linha de pesquisa: Epidemiologia e avaliação de novas tecnologias em saúde.

Orientadora: Profa. Emília Maria Dantas Soeiro

Coorientadores: Profa. Marcela Correa Araujo Pandolfi

Profa. Virgínia Barbosa de Melo

Profa. Danielle Barbosa da Silva

Recife - PE

2022

HENDERSSON EDWARD FIRMINO CAVALCANTI

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DOS FATORES DE RISCO PARA BAIXA
ESTATURA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA**

Artigo que será submetido à Revista
Paulista de Pediatria a ser
apresentado XVIII Jornada de Iniciação
Científica do IMIP como um dos
requisitos para finalização de trabalho de
conclusão de curso da graduação em
Medicina da FPS.

Data de aprovação: ____/____/____

Emília Maria Dantas Soeiro

Docente e pesquisadora do IMIP

Avaliador 1

Avaliador 2

Avaliador 3

Participantes da pesquisa

Hendersson Edward Firmino Cavalcanti

Acadêmico de Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife – PE, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-1607-4752>

CPF: 113.706.544-30

henderssoncavalcanti@gmail.com | Telefone: (81) 9.9600-1630

Lucas Cavalcanti Tenório de Albuquerque

Acadêmico de Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife – PE, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-3945-2405>

CPF: 112.652.894-33

lucasct77@gmail.com | Telefone:(81)9.7120-2372

Matheus Dantas Soeiro

Acadêmico de Medicina. Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife – PE, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-7846-8303>

CPF: 350.602.158-30

Msoeiro77@gmail.com | Telefone: (81)9.8989-0475

Emília Maria Dantas Soeiro

Docente e pesquisadora do IMIP

Médica Nefrologista Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Coordenadora de Tutores na Faculdade Pernambucana de Saúde.

<https://orcid.org/0000-0002-0491-6783>

CPF: 417.381.524-72

emiliad.soeiro@hotmail.com | Telefone: (81) 9.8988-9597

Marcela Correa Araujo Pandolfi

Docente e pesquisadora do IMIP

Médica Nefrologista Pediatra responsável pela Unidade Renal Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

<https://orcid.org/0000-0003-3903-9132>

CPF: 010.523.374-90

marcelapandolfi20@gmail.com | Telefone : (81)9.8862-6000

Virgínia Barbosa de Melo

Residência Médica em Nefrologia Pediátrica

Nefrologista Pediatra do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

<https://orcid.org/0000-0002-3212-5110>

CPF: 089.572.694-79

virginiabarbosa.melo@gmail.com | Telefone: (81) 9.9245-0290

Danielle Barbosa da Silva

Residência Médica em Nefrologia Pediátrica

Nefrologista Pediatra do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

<https://orcid.org/0000-0002-9863-5762>

CPF: 062.246.734-46

daniellebarbosa.s@hotmail.com | Telefone: (81)9.99796-1111

RESUMO

Objetivos: Descrever o padrão de crescimento em crianças com doença renal crônica (DRC) e fatores de risco associados para baixa estatura. **Métodos:** Analisamos retrospectivamente dados antropométricos, epidemiológicos, peso ao nascer, prematuridade, bicarbonato sérico, hemoglobina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormônio, de crianças com DRC estágios 3-5 fora de diálise, acompanhadas por pelo menos um ano. **Resultados:** Incluímos 43 crianças, a maioria meninos (68%). O escore z altura/comprimento/idade das crianças no início e no seguimento foi de $-1,89 \pm 1,84$ e $-2,4 \pm 1,67$, respectivamente ($p = 0,183$). Cinquenta e um por cento das crianças tinham baixa estatura. Essas crianças eram mais jovens do que aquelas com estatura adequada ($p=0,027$). Apenas 13 crianças melhoraram o crescimento (32,2%). Uma sub análise com crianças menores de cinco anos ($n=17$) mostrou melhora no crescimento em 7 (41,2%). Essas sete crianças foram caracterizadas por maior creatinina ($p=0,032$), ureia ($p=0,015$), escore z de IMC/idade ($p=0,047$) e taxa de filtração glomerular semelhante ($p=0,073$). **Conclusão:** Crianças com DRC não dialíticas apresentaram alta prevalência de baixa estatura. Possivelmente a recuperação do crescimento dessas crianças está associada a um melhor estado nutricional, verificado com base no IMC.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica, Retardo de Crescimento; Criança; DMO-DRC

ABSTRACT

Objective: To describe growth patterns in children with chronic kidney disease (CKD) and associated risk factors for short stature. **Methods:** We retrospectively analyzed anthropometric, epidemiological, birth weight, prematurity, bicarbonate, hemoglobin, calcium, phosphate, alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels of children with non-dialytic CKD stages 3-5 who were followed for at least one year. **Results:** We included 43 children, most of them boys (68%). The children's z-score/height/length/for age at baseline and follow-up was -1.89 ± 1.84 and -2.4 ± 1.67 , respectively ($p = 0.183$). Fifty-one percent of the children were short stature. These children were younger than those with adequate height ($p=0.027$). Only 13 children improved their growth (32.2%). A subanalysis with children under five years old ($n=17$) showed improvement in growth in 7 (41.2%). These seven children were characterized by higher creatinine ($p=0.032$), urea ($p=0.015$), BMI/age z-score ($p=0.047$) and similar glomerular filtration rate ($p=0.073$). **Conclusion:** Children with CKD who were not on dialysis had a high prevalence of short stature, especially those under five years of age. It seems that the

growth recovery of these children must be associated with a higher nutritional status, verified by an adequate BMI.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Failure to Prosperity, Child, CKD-MDB

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	08
2	MÉTODOS.....	10
3	RESULTADOS.....	12
4	DISCUSSÃO.....	14
5	CONCLUSÃO.....	19
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
	APÊNDICE 1 TABELAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

O retardo de crescimento no contexto da doença renal crônica (DRC) causa múltiplos desfechos desfavoráveis, incluindo baixa qualidade de vida, baixa autoestima, pior desempenho escolar, alta morbidade e mortalidade¹. As crianças com DRC apresentam alterações nas proteínas de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBPs), o que reduz a atividade do IGF nos condrócitos da placa de crescimento. Esse mecanismo ocorre devido à competição com os receptores de IGF tipo 1 e ajuda a explicar a resistência ao hormônio do crescimento (GH).²

Fatores associados à DRC, como deficiência nutricional, acidose metabólica, anemia e doença mineral óssea agravam a baixa estatura nessas crianças. A restrição alimentar imposta no tratamento da DRC e a redução da ingestão secundária à doença contribuem para a deficiência nutricional.¹ A acidose metabólica exerce um estímulo negativo na secreção de GH¹. A anemia prejudica a oxigenação celular e afeta o crescimento³. Distúrbios minerais e ósseos comprometem a modelagem e remodelação óssea, impactando na estatura de crescimento. Além disso, o baixo peso ao nascer e a prematuridade são situações comuns nessas crianças que contribuem para o comprometimento do crescimento⁴. O retardo de crescimento relacionado à DRC é, portanto, multifatorial. No entanto, a desnutrição é o fator mais crítico que contribui para o comprometimento do crescimento, especialmente em crianças menores⁵.

Conhecer os fatores modificáveis e estabelecer estratégias para melhorar o atendimento a essas crianças é de extrema importância. A falha de crescimento progride em paralelo com a progressão da DRC. No entanto, a prevalência de baixa estatura varia muito entre os países e a maioria dos estudos foi realizada em países economicamente desenvolvidos. O objetivo desta pesquisa é analisar a prevalência de baixa estatura em uma amostra de crianças com DRC não dialíticas, no nordeste do Brasil, demonstrando fatores de risco associados ao comprometimento do crescimento nessa população.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que avaliou pacientes pediátricos com DRC, com idade entre 1 e 18 anos, em acompanhamento regular. Revisamos todos os prontuários dos pacientes (n = 49). Todos tinham consentimento informado assinado por seus responsáveis legais. O Comitê de Ética local aprovou o estudo pelo número (CAAE nº 38877120.7.0000.5201). Foram incluídos pacientes com DRC estágios 3,4 ou 5, definidos como clearance de creatinina $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$, acompanhados por pelo menos um ano. Excluímos pacientes em diálise.

Os dados demográficos incluíram idade (em anos), tempo de seguimento (em meses), etiologia da DRC, peso ao nascer categorizado como adequado ($\geq 2.500\text{g}$) ou baixo peso ($< 2.500\text{g}$), idade gestacional categorizada como termo (≥ 37 semanas completas) ou pré-termo (≤ 36 semanas e seis dias). Os dados antropométricos analisados foram peso, altura/comprimento para idade, peso para idade e índice de massa corporal (IMC), de acordo com as tabelas de crescimento da Organização Mundial da Saúde 2006.

Os exames laboratoriais avaliados foram hemograma, gasometria e marcadores bioquímicos de doença mineral e óssea, incluindo cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, produto cálcio x fósforo, paratormônio intacto (PTHi) e 25-hidroxi vitamina D. Os valores foram considerados de acordo com as recomendações Diretrizes K/DOQI ⁶. A fórmula de Schwartz foi aplicada para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG) ⁷.

Os dados contínuos e semicontínuos foram analisados pelo teste de Shapiro-Wilk para determinar a normalidade. A média e o desvio padrão, ou mediana e percentis (25–75), foram expressos conforme apropriado. As comparações foram realizadas por testes paramétricos e não paramétricos, respectivamente. Os dados categóricos foram analisados por meio do teste Qui-quadrado com teste de significância. Utilizou-se o programa SPSS

(Statistical Package for the Social Sciences, versão 25) para análise estatística. Todos os estudos consideraram risco $\alpha \leq 0,05$ para erro tipo I.

3 RESULTADOS

Dos 49 pacientes iniciais, 6 foram excluídos por falta de dados nos prontuários. Portanto, 43 pacientes foram incluídos na análise final. A média de idade foi de $7,9 \pm 4,6$ anos, sendo a maioria meninos, seguida de uma mediana de tempo de 36 (21-72) meses. A etiologia da doença renal foi uma anomalia congênita do trato geniturinário em 38 (88,3%) pacientes (13 com válvula de uretra posterior, 8 com displasia renal, 6 com bexiga neurogênica, 4 com doença renal policística, 3 com nefropatia de refluxo, 2 com Síndrome de Prune-Belly, 1 com anomalia anorretal e 1 com extrofia vesical), glomerulonefrite em 2 (4,7%) pacientes, tubulopatia em 2 (4,7%) pacientes (1 com acidose tubular renal e 1 com doença de Dent tipo 1) e outras causas (linfangioma) em 1 (2,3%) paciente. A Tabela 1 resume os dados demográficos.

No início e no final do seguimento havia 22 (51%) e 21 (49%) crianças com baixa estatura ($p=0,82$). Durante o seguimento, houve aumento da estatura/comprimento/para idade, o que não foi verificado pelo escore z altura/comprimento/para idade (Tabela 2). O IMC aumentou durante o seguimento, embora isso não tenha sido confirmado pelo escore Z do IMC para a idade [de -0,62 (-1,4 – 0,33) a -0,25 (-0,82 – 0,84), $p= 0,21$]. Os dados laboratoriais revelaram aumento da creatinina sérica, PTH, bicarbonato e hemoglobina durante o período do estudo (Tabela 2). Nenhum dos 43 pacientes foi submetido à terapia com hormônio de crescimento recombinante (GH).

A Tabela 3 mostra que as crianças com baixa estatura eram mais jovens do que aquelas com estatura adequada com potássio e IMC menores para a idade. Embora houvesse diferença nos níveis séricos de potássio entre os dois grupos, todos estavam na faixa normal. Da mesma forma, quando analisamos o Z-score IMC/para idade, não há diferença entre os grupos.

As crianças que melhoraram o crescimento apresentaram maior uréia e fósforo do que aquelas que mantiveram ou pioraram o crescimento. No entanto, essa diferença no fósforo

sérico não foi observada quando analisamos os níveis de fósforo normal, elevado e baixo para a idade. (Tabela 4). Uma subanálise com crianças menores de cinco anos (n=17) mostrou melhora no crescimento em 7 (41,2%). Essas crianças foram caracterizadas por maior creatinina (p=0,032), maior uréia (p=0,015), maior potássio (p=0,044), maior fósforo (p=0,024), maior IMC z-score (p=0,047) e similar taxa de filtração (p=0,073). Mais uma vez, a diferença no fósforo sérico não foi observada quando analisamos os níveis de fósforo normal, elevado e baixo por faixa etária. Apesar da diferença estatística nos níveis séricos de potássio, ambos os grupos estavam dentro da normalidade. Tabela Complementar 1

4 DISCUSSÃO

A falha de crescimento é uma das principais complicações da DRC em crianças. Cada diminuição no escore altura/comprimento aumenta em 14% a mortalidade dessas crianças.⁸ Em geral, a prevalência de baixa estatura nas crianças com DRC varia de 30 a 50% . O estudo PICCOLO MONDO com 225 crianças em quatro continentes, incluindo Curitiba, cidade brasileira, mostrou que 39% das crianças latino-americanas em hemodiálise tinham baixa estatura⁹ . Observamos que 51% das crianças tinham baixa estatura. Esses resultados destacam a importância do acompanhamento do crescimento desses pacientes e a necessidade de avaliação dos fatores que contribuem para a baixa estatura.

Em nossa amostra, a baixa estatura foi altamente prevalente em crianças mais novas, inclusive no subgrupo de crianças menores de cinco anos, em que a desnutrição pode desempenhar um papel. A otimização da ingestão calórica em crianças menores com DRC é a estratégia mais eficaz para melhorar o crescimento¹ . É essencial garantir uma ingestão nutricional adequada e, principalmente, em crianças muito pequenas. Estudo recente mostrou benefício no ganho de peso e altura/comprimento em crianças alimentadas por sonda enteral e considerou seu uso para crianças com DRC menores de seis anos com IMC baixo¹⁰ . Por outro lado, algumas crianças mantêm um alto gasto energético de repouso, perdem massa magra e mantêm a massa gorda corporal, perda protéico-energética (PEW), resultando em comprometimento do crescimento. A recuperação do crescimento pode ser incompleta mesmo naquelas crianças que recebem uma ingestão ideal de calorias e proteínas. Inflamação, acidose metabólica e estresse oxidativo podem ser monitorados¹¹ .

O fósforo é conhecido como um "assassino silencioso" devido ao seu efeito sobre as calcificações vasculares e sua associação com distúrbios minerais e ósseos. No entanto, a ingestão de fósforo está associada à ingestão de proteínas.¹² Nossos dados demonstraram que crianças com estatura adequada apresentaram melhor controle do fósforo (tabela 3). Apesar das orientações dietéticas e das medicações quelantes de fósforo em nossa rotina, os pacientes

apresentavam hiperfosfatemia; provavelmente devido à ingestão de proteínas e sobrecarga de fósforo "escondida" nos aditivos alimentares. O objetivo da DRC é fornecer proteína suficiente para evitar a desnutrição e permitir o crescimento adequado, evitando hiper e hipofosfatemia. Nossos resultados chamam a atenção para um melhor acompanhamento nutricional desses pacientes, garantindo o fornecimento de proteínas e controlando a ingestão de fósforo.

Outro fator de risco para retardo de crescimento é o hiperparatireoidismo secundário na DRC. Pode destruir a arquitetura óssea metafisária e resultar em parada do crescimento ¹³. A DRC determina a resistência óssea ao PTH, aumentando seus níveis nos estágios iniciais da doença ¹⁴. Alguns autores argumentam que esse aumento corresponde a uma resposta adaptativa adequada ao declínio da função renal. Eles mostram uma associação positiva entre o PTH e o potencial de crescimento ¹⁵. Outros pesquisadores, no entanto, sugerem que níveis mais baixos de PTH (até o dobro do valor esperado para a idade) estão associados a um melhor crescimento dessas crianças ¹⁶. Observamos níveis séricos elevados de PTH durante o acompanhamento, mas não impactaram o crescimento. Quanto à fosfatase alcalina, 53% das crianças apresentaram níveis séricos elevados durante o período do estudo. Juntos, esses resultados podem corroborar o diagnóstico de DRC distúrbio mineral e ósseo nessas crianças¹².

A acidose metabólica é conhecida por degradar proteínas, aumentar a produção endógena de corticosteróides, reduzir a cartilagem de crescimento, reduzir a secreção e aumentar a resistência ao hormônio do crescimento (GH) ¹⁷. Além disso, a acidose está associada a maior mortalidade em pacientes com DRC, o que denota a importância do controle adequado. O estudo 4C (Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD) em 704 crianças com DRC mostrou prevalência de acidose metabólica em 43%, 60% e 45% na DRC 3, 4 e 5, respectivamente. Neste mesmo estudo, níveis de bicarbonato abaixo de 18mEq/L não foram associados ao crescimento ¹⁸. Não observamos nenhuma associação entre os níveis de bicarbonato e o crescimento em nossa análise. Apesar desses resultados, a acidose metabólica

estava presente em 74% dos nossos pacientes e os 60% restantes no final do seguimento. Em nossa prática, prescrevemos bicarbonato de sódio. No entanto, muitos de nossos pacientes têm dificuldade de acesso aos medicamentos e falta de adesão ao tratamento. Além disso, há relatos de que a aderência ao tratamento impacta no crescimento de crianças com DRC¹⁹. Esses dados reforçam a necessidade de desenvolver estratégias para melhor adesão desses pacientes e vigilância rigorosa para manter níveis adequados desse íon.

Outro fator que impacta no crescimento de crianças com DRC é a anemia. Setenta e quatro por cento dos nossos pacientes apresentavam anemia no início do seguimento. Observamos melhora dos níveis de hemoglobina ao final do período do estudo, provavelmente devido ao tratamento. No entanto, a anemia persistiu em 35% dos casos. O relatório North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Studies (NAPRTCS) mostrou que 46% das crianças apresentavam anemia no início do estudo, o que estava associado ao retardo de crescimento. Boehm et al.²⁰ observaram melhora no crescimento em apenas 40% das crianças em tratamento com eritropoetina. Este fato chama a atenção de que ainda precisamos melhorar a vigilância e adequação no tratamento da anemia. No entanto, ao mesmo tempo, pode refletir a própria evolução da DRC.

A associação entre baixo peso ao nascer, prematuridade e baixa estatura em crianças com DRC já é conhecida²¹. Greenbaum et al.²² apresentaram baixo peso ao nascer em 17% das crianças com DRC, semelhante ao nosso (n = 5, 14,7%). No entanto, o tamanho da nossa amostra não mostrou associação com a estatura.

O estágio da DRC pode impactar no crescimento, e as crianças nos estágios iniciais da doença eram mais propensas a ter estatura adequada. Parece que fatores implicados na patogênese e progressão da DRC podem estar envolvidos na falha de crescimento nesses casos²³. Independentemente da função renal, outro fator envolvido na baixa estatura pode ser o tempo de doença. Ingulli e cols.²⁴ observaram que crianças com DRC apresentavam retardo de

crescimento progressivo. Diferentemente do estudo citado acima, em nossos resultados não houve diferença quanto ao tempo de seguimento entre crianças com baixa estatura e estatura adequada, possivelmente devido ao nosso tempo de seguimento, que foi de apenas 36 meses, podendo ter interferido no resultado.

Aqui, chamamos a atenção para as características da população estudada. Faz parte de nossa observação na prática diária (dados não apresentados) atender crianças de famílias de baixa renda que chegam ao serviço em estágio avançado da doença, vêm de cidades distantes do centro e, portanto, sofrem longas distâncias e têm dificuldade em manter o acompanhamento regular. É fundamental destacar o impacto das condições socioeconômicas nos desfechos da DRC ²⁵. Implica o conhecimento da doença, adesão e falta de recursos para aquisição de medicamentos, sendo um problema comum em nosso país ²⁶.

O efeito positivo do uso do GH na estatura final de crianças com DRC já está bem documentado. ²⁷ As diretrizes europeias mais recentes recomendam a terapia com GH em crianças de baixa estatura com DRC estágio 3-5D sugerem a modificação dos fatores de risco antes do uso do GH. ²⁸ Infelizmente, apesar dos benefícios do GH, ainda há uma subutilização dessa terapia em crianças com DRC. Situação semelhante está presente em nossa população, onde nenhum paciente foi submetido à terapia com GH recombinante. Esse cenário preocupante mostra a importância da implementação de uma política de acesso mais efetiva a essa terapia.

As intervenções precoces são essenciais e muito mais eficazes se iniciadas antes da diálise. Haffner et al. publicaram recentemente estratégias para orientar a prevenção e o tratamento do retardo de crescimento nessas crianças com DRC. Sugere: focar na preservação da função renal por meio da normalização da pressão arterial e da proteinúria com o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; tratamento de anemia com estimuladores de eritropoiese; cuidar da adequação energética, incluindo o uso de sonda enteral ou gastrostomia quando necessário; correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base;

controlar os níveis de PTH na faixa alvo da DRC; usando GH recombinante quando indicado; transplante renal precoce com protocolos de imunossupressão com doses mínimas de esteroides²⁹.

5 CONCLUSÃO

Nosso estudo revelou alta prevalência de baixa estatura, que persistiu durante o seguimento, principalmente em crianças pequenas. Além disso, a melhora do crescimento dessas crianças foi associada à uréia elevada, o que pode refletir melhor estado nutricional,

embora essa conclusão seja meramente especulativa e mereça uma avaliação mais aprofundada. Nossos resultados reforçam a importância do acompanhamento nutricional em crianças com DRC. Mais estudos são necessários para testar se as intervenções podem ser eficazes para melhorar o crescimento em crianças com DRC.

5 REFERÊNCIAS

1. Silverstein DM. Growth and nutrition in pediatric chronic kidney disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 14;6:205. doi: 10.3389/fped.2018.00205
2. Fernández-Iglesias Á, López JM, Santos F. Growth plate alterations in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2020; 35(3):367-374.

3. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2018 Feb; 33(2):227-238.
4. Wesseling-Perry K. Defective Skeletal Mineralization in Pediatric CKD. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(2):98–105.
5. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011 Nov 27;7(11):615–23.
6. Langman CB, Salusky IB, Greenbaum L, Jueppner H, Leonard M, Nelson P, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease: Work group membership. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005.
7. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak R, Kaskel F, Warady AB, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar; 20(3):629-37.
8. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2002 Jun; 17(6):450-5. 9.
9. Hussein R, Alvarez-Elías AC, Topping A, Raimann JG, Filler G, Yousif D, et al. A Cross-Sectional Study of Growth and Metabolic Bone Disease in a Pediatric Global Cohort Undergoing Chronic Hemodialysis. *J Pediatr*. 2018 Nov; 202:171-178.e3.
10. Marlais M, Stojanovic J, Jones H, Cleghorn S, Rees L. Catch-up growth in children with chronic kidney disease started on enteral feeding after 2 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2020 Jan; 35(1):113-118.
11. Rees L. Protein energy wasting; what is it and what can we do to prevent it? *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021 Feb 13;36(2):287–94.
12. Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020 Mar 6;35(3):493–500.
13. Santos F, Díaz-Anadón L, Ordóñez FA, Haffner D. Bone Disease in CKD in Children. *Calcified Tissue International*. 2021 Apr; 108(4):423-438.
14. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tseng C-H, Elashoff R, Zaritsky JJ, Yadin O, et al. Early Skeletal and Biochemical Alterations in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012;7(1):146–52.
15. Haffner D, Leifheit-Nestler M. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of aiming for normal PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar; 35(3):485-491.
16. Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar; 35(3):493-500.
17. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and

- Chronic Kidney Disease: A Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcified Tissue International*. 2021 Jan; 108(1):116-127.
18. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jan; 26(1):19-28.
 19. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017 Dec; 92(6):1507-1514.
 20. Akchurin OM, Schneider MF, Mulqueen L, Brooks ER, Langman CB, Greenbaum LA, et al. Medication adherence and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5; 9(9):1519-25.
 21. Boehm M, Riesenhuber A, Winkelmayr WC, Arbeiter K, Mueller T, Aufricht C. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007 Aug; 22(8):1189-93.
 22. Franke D, Alakan H, Pavičić L, Gellermann J, Müller D, Querfeld U, et al. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 Dec; 28(12):2335-41.
 23. Greenbaum LA, Muñoz A, Schneider MF, Kaskel FJ, Askenazi DJ, Jenkins R, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan; 6(1):14-21.
 24. Behnisch R, Kirchner M, Anarat A, Bacchetta J, Shroff R, Bilginer Y, et al. Determinants of statural growth in European children with chronic kidney disease: Findings from the cardiovascular comorbidity in children with chronic kidney disease (4C) study. *Front Pediatr*. 2019 Jul 5;7:278.
 25. Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: Role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014 Apr;26(2):187-92.
 26. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Feb 15;2012(2):CD003264.
 27. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019 Sep;15(9):577-589.
 28. Atkinson MA, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Flynn JT. The CKiD study: overview and summary of findings related to kidney disease progression. *Pediatric Nephrology*. 2021 Mar;36(3):527-538.
 29. Padua Isabel et al. Access to treatment for chronic kidney disease by children and adolescents in Brazil. *Pediatr Nephrol*. 2021 Sep;36(9):2827-2835.
 30. Haffner D. Strategies for Optimizing Growth in Children With Chronic Kidney

Disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Jul 30;8:399.

APÊNDICE 1 - TABELAS

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos pacientes

Pacientes	n = 43, %
------------------	------------------

Sexo	
Meninos	28 (65)
Idade, anos	7.9 ± 4.6
Peso ao nascer (g)*	3.018 ± 627.0
> 2500g	29 (85)
≤ 2500g	5 (15)
Idade Gestacional**	
≥ 37 semanas	26 (72.2)
< 37 semanas	10 (27.7)
Seguimento, meses	36 (21-72)
Etiologia (%)	
Anomalia congênita	38 (88.3)
Glomerulopatia	2 (4.7)
Tubulopatia	2 (4.7)
Outras	1 (2.3)

Os dados são expressos como (n; %), média e SD ou mediana, intervalo 25-75%. * n = 34, ** n = 36.

Tabela 2: Dados antropométricos e laboratoriais dos pacientes no período inicial e final do estudo.

Parâmetros	Inicial	Final	P
X Altura/comprimento/paridade, cm	90.6 ± 3.9	112.4± 30.8	0.003
ESSE Z-score Altura/comprimento/paridade, cm	-1.89 ± 1.84	-2.4 ± 1.67	0.18
Estatutura adequada	21 (49%)	22 (51%)	0.82
Baixa estatura	22 (51%)	21 (49%)	
X IMC/para a idade	14.2 (13.0 - 17.0)	15.7 (14.8 – 18.2)	0.04
ESSE Z-score IMC/para idade	-0.62 (-1.4 – 0.33)	-0.25 (-0.82 – 0.84)	0.21
Adequado	30 (70%)	30 (70%)	1.00
Abaixo do peso	6 (14%)	6 (14%)	
Sobrepeso/obesidade	7 (16%)	7 (16%)	
EESUreia, mg/dl	78.5 ± 37.9	85.4 ± 34.9	0.33
ESSCreatinina (mg/dl)	1.4 (0.93 – 1.9)	1.8 (1.4 – 2.8)	0.003
X Estágio de DRC, n (%)			
3	24 (55.8)	24 (55.8)	1.0
4 ou 5	19 (44.2)	19 (44.2)	
Potássio, mEq/L ESSI “TODOS IGUAIS”	4.3 ± 0.78	4.3 ± 0.59	1.00
Sódio, mEq/L	137 (134 - 139)	138 (137 – 140)	0.05
Cálcio, mg/dl	9.8 (9.3 – 10.5)	9.7 (9.3 – 10.1)	0.19
Fosfato, mg/dl	5.3 (4.7 – 5.9)	5.0 (4.5 – 5.7)	0.10
Normal para idade	32	33	0.80
Elevada para idade	11	10	
X Cálcio x Fosfato, mg/dl	54.2 (43.7 – 59.3)	49.5 (43.6 – 57.2)	0.83
Fosfatase alcalina, U/L	302 (210-473)	317 (207-495)	0.58
Normal para idade	30	16	0.001
Elevada para idade	13	27	
Paratormônio, pg/mL	76 (45.6-225.5)	136.7 (90.3-218.5)	0.03

< ou = 2 vezes o valor normal	29	24	0.26
> 2 vezes o valor normal	14	19	
Bicarbonato, mEq/L	18.2 ± 4.5	20.7 ± 4.0	0.001
≥ 22mEq/L	11	17	0.16
< 22 mEq/L	32	26	
Hemoglobina, g/dL	10.2 ± 1.68	11.5 ± 1.97	0.001
>10g/dL	22	35	0.001
≤10g/dL)	21	8	

IMC, índice de massa corporal; DRC, doença renal crônica. Os dados são expressos como n (%), média e DP ou mediana, intervalo de 25-75%.

Tabela 3. Dados antropométricos e laboratoriais de crianças com baixa estatura adequada ao final do período de estudo UNICA DIFERENÇA N NOS AVALIAMOS ISSO E SO VIMOS DIFERENÇA NA IDADE. BASEADOS NISSO AVALIAMOS <5ANOS

	Estatura adequada n=22	Baixa Estatura n=21	P
Idade, anos	10.5 (5.7 – 12)	5 (2 – 10)	0.02
MAS FALARIda Gestacional*			0.19
≥ 37 semanas	14	12	
< 37 semanas	3	7	
Peso ao nascer**			0.24
> 2500g	14	15	
≤ 2500g	1	4	
sexo			0.08
Menino	17	11	
Menina	5	10	
Seguimento, meses	47 ± 30.6	42 ± 28.7	0.58
X Altura/comprimento/para idade, cm	125.8 ± 27.6	98.3 ± 28.0	0.00
Z-escore altura/comprimento/ idade	-1.1 (-1.6 – -0.8)	-3.9 (-4.7 – -2.5)	0.00
X IMC/para idade	16.7 (15.5 – 19.6)	15.1 (4.3 – 16.9)	0.02
Z-score IMC/ idade	0.1 ± 1.4	-0.6 ± 1.4	0.09
Adequado	14	16	
Abaixo do peso	2	4	0.11
Acima do do peso/obesidade	6	1	
Ureia, mg/dl	78.7 ± 29.1	92.4 ± 39.6	0.20
Creatinina, mg/dl	1.4 (1.0– 1.9)	1.4 (0.9 – 1.8)	0.63
TFG, ml/min/1.73m²	34.6 ± 15.1	30.9 ± 13.5	0.40

Sodio, mEq/L	139 (137 – 141)	138 (136 – 139)	0.07
Potassio, mEq/L	4.4 ± 0,5	4.1 ± 0.5	0.04
Bicarbonato, mEq/L	21.5 (20 – 23)	20 (19 – 22)	0.10
≥ 22mEq/L	11	6	
< 22mEq/L	11	15	0.15
Hemoglobina, g/dl	11.8 ± 1.6	11.1± 2.2	0.23
>10g/dL	20	15	0.10
≤ 10g/dL	2	6	
Calcio , mg/dl	9.8 (9.5 – 10.2)	9.4 (8.8 – 10)	0.05
Fosfato, mg/dl	5.0 ± 0.5	5.0 ± 1.5	0.86
Normal para idade	19	14	0.12
Elevado para idade	3	7	
Calcio X Fosfato, mg/dl	49.6 (46.6 – 54.5)	49.5 (42.0 – 62.7)	0.80
Fosfatase Alcalina, U/L	319 (230 – 399)	274 (207 – 563)	0.97
Normal para idade	9	7	0.60
Elevado para idade	13	14	
Paratormônio (pg/mL)	137.7 (95 – 227)	131.7 (64 – 303)	0.78
< ou = 2 vezes valor normal	13	11	0.65
> 2 vezes valor normal	9	10	
Albumina	4.5 (4.3 – 4.6)	4.5 (4.1 – 4.8)	0.86
25OH vitamina D	41 (34.2 – 44.2)	40 (30.5 – 47.5)	0.94

TFG, taxa de filtração glomerular; Dados expressos como (n;%), média e SD ou mediana, intervalo 25-75%, *n=36, **n=34.

Tabela 4. Dados antropométricos e laboratoriais de crianças menores ou iguais a cinco anos que apresentaram melhora do crescimento e daquelas que mantiveram ou pioraram o crescimento

	Melhora Crescimento n= 7	Mantido ou Piorado Crescimento n= 10	P
Idade	5 (2.0 -5.0)	2 (1.7 – 2.5)	0.08
Sexo			
Menino	5	6	0.62
Menina	2	4	
Acompanhamento (meses)	29 (21.0 – 60.0)	21 (9 – 33.7)	0.18
Altura/comprimento/para idade (cm)	89.3 ± 10.5	79.9 ± 15.6	0.18
Z-score Altura/comprimento/para idade (cm)	-2.9± 1.3	-3.2 ± 1.9	0.69
IMC/Para idade	16.9 ± 1.6	15.2 ± 1.8	0.71
Z-score IMC/Para idade	0.95 ± 1.1	-0.47 ± 1.6	0.04
Adequado	5	7	0.33
Abaixo do peso	0	2	
Excesso de peso/obesidade	2	1	
Ureia (mg/dl)	115.0 ± 37.0	66.0 ± 35.6	0.01
Creatinina (mg/dl)	2.3 (1.4 – 3.2)	1.1(0.8 – 1.6)	0.03
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m²)	22.5 ± 14.1	38.0 ± 19.0	0.74
Sódio (mEq/L)	138 ± 1.0	137 ± 6.3	0.61
Potássio (mEq/L)	4.6 ± 0.58	4.1 ± 0.36	0.04
Bicarbonato (mEq/L)	20 (11 – 25)	21 (18 – 22)	0.08
< 22 mEq/L	2	3	0.94
Igual or > 22 mEq/L	5	7	
Hemoglobina (g/dl)	11.6 ± 2.0	10.5 ± 2.2	0.33

>10g/dL	5	8	0.68
Igual ou < 10g/dL)	2	2	
Cálcio (mg/dl)	9.4 ± 1.6	9.7 ± 0.8	0.67
Fosfato(mg/dl)	5.7 (5.7 – 6.7)	4.7 (4.3 – 5.7)	0.02
Normal para idade	5	7	0.66
Elevado para idade	2	2	
Baixo para idade	0	1	
Cálcio X Fosfato (mg/dl)	57.0 ± 11.8	52.0 ± 15.4	0.45
Fosfatase alcalina (U/L)	343 ± 207	362 ± 200	0.84
Normal para idade	2	5	0.37
Elevado para idade	5	5	
Paratormônio (pg/mL)	120 (51 – 361)	125 (77 – 414)	0.92
< ou = 2 vezes o valor normal	4	6	0.90
> 2 vezes o valor normal	3	4	
Albumina	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.7	0.95
25OH vitamina D	40.8 ± 14.7	43.5 ± 6.6	0.62

Os dados são expressos como (n;%), média e DP ou mediana, intervalo de 25-75%.

Tabela S1. Dados antropométricos e laboratoriais entre crianças que melhoraram o crescimento e aquelas que mantiveram ou pioraram NAO MOSTRAR

	Crescimento melhorado (catch-up) n= 13	Crescimento Mantido ou Piorado n= 30	P
Idade	7.4 ± 4.4	8.1 ± 4.7	0.65
Sexo			
Menino	9	19	0.70
Menina	4	11	
Seguimento (meses)	36 (26 – 70)	39 (11 – 73)	0.81
x Altura/comprimento/paridade (cm)	113.4 ± 31.2	111.9 ± 31.1	0.89
X Z-score altura/comprimento/paridade	-2.2 (-2.9 – -1.2)	-1.9 (-4.1 – -1.2)	0.81
Estatura adequada	7	15	0.81
Baixa estatura	6	15	
X IMC/por idade	16.6 (14.9 – 17.9)	15.6(14.7 – 18.4)	0.79
X Z-score IMC/por idade adequado	0.0 ± 1.6	-0.35 ± 1.3	0.45
Abaixo do peso	8	22	0.69
sobrepeso/obesidade	2	3	
	3	4	
Ureia (mg/dl)	96 (82 – 121)	68 (50 – 109)	0.01
Creatinina (mg/dl)	2.0 (1.5 – 2.7)	1.7(1.1 – 2.8)	0.34
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1.73m²)	29.6 ± 13.7	34.2 ± 14.5	0.34
Sódio (mEq/L)	139 (137 – 140)	138 (136 – 139)	0.08
Potássio (mEq/L)	4.5 ± 0.70	4.2 ± 0.53	0.16
Bicarbonato (mEq/L)	20.6 ± 5.9	20.7 ± 3.1	0.97
< 22 mEq/L	6	11	0.55

Igual ou > 22 mEq/L	7	19	
Hemoglobina (g/dl)	11.4 ± 2.1	11.5 ± 1.9	0.81
>10g/dL	6	29	0.20
Igual ou < 10g/dL)	3	5	
Cálcio (mg/dl)	9.9 (9.0 – 10.0)	9.7 (9.2 – 10.2)	0.72
Fosfato (mg/dl)	5.7 (5.0 – 6.1)	4.8 (4.4 – 5.3)	0.00
Normal para a idade	9	21	0.41
Elevado para a idade	4	6	
Baixo para a idade	0	3	
Cálcio X Fosfato (mg/dl)	53.7 ± 10.3	49.2 ± 11.7	0.23
Fosfatase alcalina (U/L)	362 ± 161	335 ± 176	0.64
Normal para a idade	3	13	0.20
Elevado para a idade	10	17	
Paratormônio (pg/mL)	136 (86 – 231)	135 (90 – 244)	0.93
< ou = 2 vezes o valor normal	8	16	0.61
> 2 vezes o valor normal	5	14	
Albumina	4.4 (4.0 – 4.8)	4.5 (4.2 – 4.7)	0.96
25OH vitamina D	42 (33 – 45)	38 (31- 45)	0.51

Os dados são expressos como (n;%), média e DP ou mediana, intervalo de 25-75%.