



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

THAÍS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS NASCIDAS
COM MUITO BAIXO PESO**

Londrina
2020

THAÍS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS NASCIDAS
COM MUITO BAIXO PESO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Daher Alvares Delfino

Londrina
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Campos, Thaís.

Doença renal crônica em crianças nascidas com muito baixo peso / Thaís Campos. - Londrina, 2020.
67 f.

Orientador: Vinícius Daher Alvares Delfino.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Inclui bibliografia.

1. Doença renal crônica - Tese. 2. Recém-nascido de muito baixo peso - Tese. 3. Proteinúria - Tese. 4. Albuminúria - Tese. I. Daher Alvares Delfino, Vinícius . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

THAÍS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS

**DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS NASCIDAS COM MUITO
BAIXO PESO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Daher Alvares
Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Vera Hermina Kalika Koch
Universidade de São Paulo - USP

Profa. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 08 de dezembro de 2020.

Ao Mestre dos mestres,

“Porque dele, e por meio dele, e para ele são todas as coisas.

A ele, pois, a glória eternamente. Amém!”

Romanos 11.36

AGRADECIMENTOS

Ao meu Rei e Senhor, Jesus Cristo, autor e sustentador da vida, nem todas as palavras do mundo são suficientes para agradecer seu amor e sustento em toda a minha caminhada.

Ao meu amor, Giuliano por ser o maior incentivador para o início deste desafio e por sua paciência e encorajamento em todo o tempo, você é um grande presente de Deus para mim.

À minha filha Lílian, você mostrou que chegou com os sintomas da gravidez em meio ao cumprimento dos créditos. Na coleta de dados, seus chutes me enchiam de expectativa e na escrita e finalização deste projeto, sua energia inunda nosso lar de alegria indizível.

Aos meus pais, pela valorização que deram à minha educação desde os anos iniciais, por todo o cuidado e carinho e por tudo o que me ensinaram, principalmente pelo ensino diário do amor. Amo vocês profundamente.

Aos meus familiares, irmãos, tios, sogros, cunhadas, enteado, primos, sobrinhos, por fazerem parte da torcida organizada e pela ajuda das mais diversas formas.

A todos os meus professores, desde a educação infantil, que com afeto prezaram pela minha formação e cultivaram o prazer de aprender e ensinar. Representando com nobreza a todos, à “tia Oneli” que acreditou em mim nos primeiros passos da leitura e escrita, sua dedicação marcou minha história de forma muito especial.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vinícius Daher Alvares Delfino, por seus apontamentos certos, direcionamento valoroso e visão científica. Obrigada por me orientar e acompanhar neste projeto, sua contribuição vai além desta dissertação.

Aos meus colegas, alunos da pós-graduação, especialmente minhas amigas Dra. Andréa Morgato de Mello Miyasaki e Dra. Fernanda Pegoraro Godoi de Melo. Obrigada pela parceria e estímulo nas horas difíceis.

Às minhas colegas de trabalho na Enfermaria de Pediatria do Hospital Universitário de Londrina, Dra. Vivian Silva Schneider de Lima e Dra. Tamara Lima Berg, pelo apoio imprescindível no dia a dia e incentivo à conclusão deste trabalho. Como é bom trabalhar com amigas como vocês!

À toda a equipe da Neonatologia do Hospital Universitário de Londrina, por seu compromisso e seriedade no que fazem com tanta excelência, especialmente à Dra. Lígia Silvana Lopes Ferrari, que contribuiu para esta pesquisa com muita generosidade.

À Dra. Marcelle de Oliveira Peripolli, que não mediu esforços, em meio a todas as exigências da residência, em colaborar de forma engajada na coleta de dados.

À radiologia, Dr. Gleidson Messias e Dr. Henrique Dias, pela realização dos exames ultrassonográficos.

A todos os pacientes e familiares envolvidos neste estudo. Que nosso esforço conjunto redunde em benefícios reais para sua qualidade de vida, nossa principal motivação nesta empreitada.

CAMPOS, T.C.O. **Doença renal crônica em crianças nascidas com muito baixo peso.** 2020. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

RESUMO

A associação de prematuridade extrema e baixo peso ao nascer com doença renal crônica na idade adulta tem sido evidenciada por um crescente número de publicações. No entanto, ainda são escassos os estudos que buscam identificar a doença nos primeiros anos de vida, especialmente em suas fases iniciais. O objetivo deste trabalho foi avaliar a função renal em crianças nascidas de muito baixo peso (abaixo de 1500 gramas) seguidas ambulatorialmente e identificar possíveis fatores associados a doença renal crônica. Com esta finalidade, foi realizado um estudo transversal selecionando pacientes de 2 meses a 10 anos de idade, atendidos consecutivamente em ambulatório de seguimento de neonatologia de hospital terciário no período de um ano. O desfecho primário foi doença renal crônica definida pelos critérios internacionais (*Kidney Diseases: Improving Global Outcomes*) e foram analisados fatores maternos e neonatais associados, desfechos secundários e medidas ultrassonográficas. Dos 90 pacientes incluídos, 57 (63,3%) preencheram critérios para doença renal crônica. Destes, 31 eram menores de 2 anos. Proteinúria foi encontrada em 39 (43,3%) e albuminúria moderada em 23 crianças (25,6%). Não houve correlação significativa entre a estimativa de taxa de filtração glomerular e medidas ultrassonográficas. O grupo de doentes renais crônicos apresentou menor idade gestacional ($P=0,032$), menor peso de nascimento ($P=0,032$) e maior escore de gravidade neonatal (SNAPPE, $P=0,018$). Outros fatores neonatais associados foram o uso de amicacina ($p=0,022$), dobutamina ($p=0,008$) e hemorragia intracraniana ($p=0,008$). Dislipidemia foi encontrada em 52 pacientes (57,8%) sem diferença significativa entre os grupos. Dos pacientes com dislipidemia, apenas 6 eram obesos e 4 estavam na faixa de sobrepeso. Os resultados apontam uma alta frequência de doença renal crônica e dislipidemia em crianças nascidas de muito baixo peso. A proteinúria se mostrou como importante fator no diagnóstico de doença renal crônica mostrando predominância à albuminúria isoladamente. O estudo alerta para a necessidade de um olhar atento, desde a primeira infância, para a saúde renal neste grupo de pacientes, posto que o diagnóstico e as estratégias de intervenção nos estágios precoces podem impactar de forma significativa a história natural da doença.

Palavras-chave: Doença renal crônica (DRC). Recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP). Proteinúria. Albuminúria. Criança.

CAMPOS, T.C.O. **Chronic kidney disease in children born with very low weight.** 2020. 65 p. Dissertation. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

ABSTRACT

Growing number of publications show that extreme prematurity and very low birth weight are associated with chronic kidney disease in adult life. Fewer studies, however, demonstrate the identification of the disease in the first years of life, especially in its early stages. The aim of this survey was to evaluate kidney function in child born with very low birth weight (under 1500 grams) followed up at ambulatory setting and identify possible associated factors with chronic kidney disease. For this purpose, a cross-sectional study was performed selecting patients from 2 months to 10 years attended consecutively in outpatient neonatology within one year. The primary outcome was chronic kidney disease according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes definitions. Associated factors, ultrasonographic measurements and secondary outcomes were analyzed. Of 90 patients selected, 57 patients (63,3%) met criteria for chronic kidney disease. Of these, 31 were under 2 years of age. Proteinuria was found in 39 children of the 90 enrolled (43,3%) and moderated albuminuria in 23 (25,6%). There was no strong correlation between estimated creatinine clearance and ultrasonographic measures. Chronic kidney disease group had lower gestational age than the normal group ($p=0,032$) as well as lower birth weight ($p=0,032$) and higher severity score (SNAPPE, $p=0,018$). Additional associated neonatal factors were the use of amikacin ($p=0,022$), dobutamine ($p=0,008$), and intracranial hemorrhage ($p=0,008$). Dyslipidemia was diagnosed in 52 patients (57,8%) without significant statistical difference between groups. Of the patients with dyslipidemia, only 6 were obese and 4 were in the overweight range. The results point to high presence of chronic kidney disease and dyslipidemia in very low birth weight children. Proteinuria was an important factor in defining chronic kidney disease in very low birth weight patients and showed predominance to albuminuria alone. This study alert for the need of an accurate look at kidney health in this specific group, since early infancy, considering that the diagnosis and intervention strategies in the first stages can significantly impact the natural history of the disease.

Keywords: Chronic kidney disease (CKD). Very low birth weight (VLBW). Proteinuria. Albuminuria. Child.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
AP	Diâmetro anteroposterior
DOHaD	Development Origins of Health and Disease
DRC	Doença renal crônica
EP	Espessura do parênquima
ETR	Espessura total de parênquima renal
GIG	Grande para a idade gestacional
IDF	International Diabetes Federation
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry
KDIGO	Kidney Diseases: Improving Global Outcomes
L	Renal length
MBP	Muito baixo peso
NKF	National Kidney Foundation
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIG	Pequeno para idade gestacional
RNEBP	Recém nascido de extremo baixo peso
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RBPN	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
TFG	Taxa de filtração glomerular
VON	Vermont-Oxford Network
VR	Volume renal
VRT	Volume renal total
W	Diâmetro transverso
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA	10
1.2	BAIXO PESO AO NASCER E DOENÇA RENAL CRÔNICA	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	MÉTODOS	17
3.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO E DELINEAMENTO.....	17
3.2	VARIÁVEIS ANALISADAS	17
3.3	ASPECTOS ÉTICOS	20
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
	APÊNDICES	50
	ANEXOS	57

1 1 INTRODUÇÃO

2

3 Nas últimas décadas, os avanços no campo da perinatologia impactaram de forma
4 positiva a sobrevivência dos recém nascidos de muito baixo peso (RNMBP, peso de nascimento
5 <1500g). Um grande percentual destes pacientes, no entanto, sobrevive com importante
6 morbidade, com influência em diferentes órgãos e sistemas (HORBAR et al., 2012; STOLL
7 et al., 2015). As consequências da prematuridade e do baixo peso ao nascer podem ser,
8 desde sutis alterações laboratoriais, a grave comprometimento da qualidade de vida.

9 Dentre os desfechos de morbidade nesta população, são amplamente estudados a
10 doença pulmonar crônica do recém-nascido e a encefalopatia, patologias com clara relação
11 causal com a prematuridade.

12 Atualmente, no entanto, têm-se destacado que doenças crônicas, responsáveis por
13 significativa repercussão na morbimortalidade mundial, como distúrbios metabólicos,
14 doenças cardiovasculares e doença renal crônica estão associadas a fatores de risco
15 perinatais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe uma abordagem ao longo de
16 toda a trajetória de vida para a promoção universal da saúde e esforços têm sido realizados
17 para a identificação de fatores de risco para doenças crônicas já na infância (KURUVILLA et
18 al., 2018).

19 O paradigma das origens desenvolvimentistas no processo de saúde e doença
20 (*Development Origins of Healthy and Disease - DOHaD*), também chamada de programação
21 fetal ou programação desenvolvimentista, remete a estudos dos anos 70, propondo a
22 relação do ambiente precoce perinatal, desde as condições intrauterinas, com o
23 desenvolvimento de doenças crônicas futuras. Esta área de pesquisa tem emergido como
24 campo de destaque devido ao seu enfoque preventivo, que traz significativos ganhos sociais
25 e econômicos em patologias de grande prevalência (GLUCKMAN; HANSON; BUKLIJAS,
26 2010).

27

28 1.1 Doença Renal Crônica

29

30 Das doenças crônicas estudadas, a doença renal é área particularmente desafiadora
31 por seu curso silencioso e assintomático nas fases iniciais, demandando estratégias de
32 detecção precoce e especial atenção a grupos de risco.

33 A prevalência global da doença renal crônica (DRC) tem aumentado de forma
34 exponencial nas últimas décadas e o número de pacientes em terapia renal substitutiva, que
35 atualmente excede 2,5 milhões em todo o mundo, tem a projeção de alcançar 5,4 milhões
36 em 2030. Além da repercussão significativa na mortalidade, a DRC traz sérias

1 consequências à qualidade de vida e impacta de forma contundente índices como anos de
2 vida com deficiência e anos de capacidade produtiva (BIKBOV et al., 2020).

3 Esforços internacionais tem sido promovidos desde 2002 com o intuito de padronizar
4 definições e classificação possibilitando uma linguagem científica universal e melhorando a
5 promoção de políticas de saúde adequadas para a saúde renal (HOGG et al., 2003). Em
6 2012, a *National Kidney Foundation* (NKF), em seu guideline, definiu o termo Doença Renal
7 Crônica (DRC) pela presença de anormalidades de função e/ou estrutura dos rins por mais
8 de três meses com implicação para a saúde do indivíduo. Esta definição se aplica a todas as
9 faixas etárias, incluindo a infantil, sendo que a condição de duração acima de três meses
10 não se aplica a recém-nascidos e crianças abaixo de três meses de idade (KIDNEY
11 DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013).

12 O clearance de creatinina continua sendo o método mais prático e acessível para a
13 avaliação da taxa de filtração glomerular e a diretriz atual do *Kidney Diseases: Improving
14 Global Outcomes* (KDIGO) propõe uma classificação da DRC de acordo com o clearance e
15 a albuminúria.
16

				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/ 1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90		Monitorizar	Referenciar*
	G2	Diminuição ligeira	60-89		Monitorizar	Referenciar*
	G3a	Diminuição moderada	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Referenciar
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Referenciar
	G4	Diminuição grave	15-29	Referenciar*	Referenciar*	Referenciar
	G5	Falência renal	<15	Referenciar	Referenciar	Referenciar

17
18 Figura 1. Classificação da DRC de acordo com a diretriz atual do *Kidney Diseases:
19 Improving Global Outcomes* (KDIGO) (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL
20 OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013)
21

1 Em crianças, a clássica fórmula de estimativa do clearance de creatinina, conhecida
2 por fórmula de Schwartz, foi publicada em 1976 e amplamente utilizada desde então
3 (SCHWARTZ et al., 1976). A fórmula consiste na estimativa da taxa de filtração glomerular
4 (TFG) em ml/min/1,73m² de superfície corpórea, baseando-se em uma constante K, estatura
5 em centímetros e creatinina plasmática em mg/dL ($K \times \text{estatura} / \text{creatinina plasmática}$). A
6 constante K varia de acordo com a faixa etária (recém-nascidos a termo até 1 ano de idade
7 = 0,45, recém-nascidos prematuros até 1 ano de idade= 0,33, crianças de 1 ano até
8 adolescência= 0,55) (SCHWARTZ et al., 1976; BRION et al., 1986).

9 Em 2009, propôs-se constante única (K=0,413), através de uma revisão
10 considerando crianças acima de 1 ano de idade e realização de dosagem de creatinina pelo
11 método enzimático e não mais a clássica reação de Jaffé (SCHWARTZ et al., 2009). Esta
12 nova equação é conhecida como Schwartz atualizada (*new Schwartz*), Schwartz para a
13 beira do leito (*bedside Schwartz*) ou ainda *bedside IDMS-traceable Schwartz* devido à
14 recomendação, pela NKF, de seu uso para métodos de dosagem de creatinina com
15 padronização comparativa à referência IDMS (isotope dilution mass spectrometry).
16 (STAPLES et al., 2010; DE SOUZA et al., 2012).

17 Além da fórmula pediátrica específica, o documento do KDIGO cita algumas
18 particularidades na definição da doença renal crônica. Em crianças menores de 2 anos, a
19 classificação de acordo com os valores absolutos de taxa de filtração glomerular em adultos
20 (categorização G1-5) não se aplica, pois nesta faixa etária há uma elevação fisiológica,
21 gradual e não linear da mesma. A diretriz recomenda a comparação com valores de
22 referência para cada faixa etária baseando-se em desvio padrão. São consideradas taxas
23 de filtração glomerular moderadamente reduzidas aquelas menores que 1 desvio padrão da
24 média para idade e gravemente reduzidas as menores que 2 desvios padrão da média para
25 idade. A referência mais exaustiva envolvendo crianças nascidas a termo e prematuros
26 utilizou o padrão ouro do clearance de inulina e é citada na diretriz internacional propondo
27 médias e desvio padrão estratificadas por idade (SCHWARTZ; FURTH, 2007).

28 De forma similar, valores normativos para cada faixa etária devem ser utilizados
29 como referência comparativa para proteinúria (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL
30 OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013; GEORGE VAN DER WATT, FIERDOZ
31 OMAR, ANITA BRINK; MCCULLOCH, 2016).

32 Uma especificidade bastante singular citada para a pediatria é a valorização da
33 proteinúria, não apenas albuminúria, na definição e classificação de doença crônica devido à
34 importância da proteinúria tubular. A proteinúria é considerada o fator de risco de maior peso
35 na progressão da doença renal em crianças, independente de sua causa. Um estudo
36 multicêntrico empreendido desde 2005, publicou resultados recentes que corroboram a
37 valorização da proteinúria (razão proteinúria por creatinina urinária em amostra isolada)

1 como marcador prognóstico equivalente à albuminúria, acelerando a queda de taxa de
2 filtração glomerular e a necessidade de terapia de substituição renal em crianças e
3 adolescentes (FUHRMAN et al., 2017).

4 5 **1.2 Baixo peso ao nascer e a Doença Renal Crônica**

6
7 Em 1988, a hipótese de que a restrição de crescimento intrauterino resultava em
8 redução do número de néfrons ao nascer, com possível impacto futuro na nefropatia
9 crônica, foi apresentada de forma mais clara (BRENNER; GARCIA; ANDERSON, 1988).

10 Estudos posteriores detalharam que a maturação tubular e glomerular no neonato é
11 dependente da idade gestacional e da idade pós-natal. A nefrogênese se completa com 36
12 semanas de idade gestacional e mais de 80% dos néfrons se formam no terceiro trimestre.
13 Sendo assim, os recém-nascidos pré-termo extremos são particularmente vulneráveis à
14 redução de massa renal e glomerular por nascerem em plena nefrogênese ativa (FAA et al.,
15 2012).

16 Como forte determinante no número total de glomérulos, o peso ao nascimento
17 mostrou-se como variável significativa e com proporção linear. Para cada quilograma de
18 aumento de peso ao nascimento foi demonstrado um aumento adicional de 260000 néfrons
19 por rim (HUGHSON et al., 2003).

20 O número reduzido de néfrons pode levar a glomeruloesclerose a longo prazo devido
21 à hiperfiltração compensatória, proteinúria e ativação da via do sistema renina-angiotensina-
22 aldosterona. Tais alterações, ao longo do tempo, levam a esclerose adicional de néfrons
23 gerando um círculo vicioso que resulta em perda funcional progressiva (LUYCKX;
24 BRENNER, 2005; LUYCKX; SHUKHA; BRENNER, 2011).

25 A prematuridade extrema e o baixo peso ao nascer são assim fatores de risco
26 significativos para DRC (LUYCKX, 2017; STRITZKE et al., 2017). Especialmente na idade
27 adulta, este risco tem sido bem estabelecido. Em revisão sistemática de estudos
28 observacionais, publicada em 2009, evidenciou-se a prematuridade extrema como fator de
29 risco para DRC em adultos com razão de chances de 1,73 (WHITE et al., 2009). O estudo
30 de coorte neonatal de Helsinki publicou resultados de seguimento de longo prazo
31 evidenciando risco elevado da doença em homens nascidos com baixo peso e associação
32 com prematuridade na idade adulta em mulheres (ERIKSSON et al., 2018).

33 Considerando a manifestação da DRC na infância, poucas pesquisas enfocam a
34 detecção em seus estágios precoces. A maior parte dos estudos de prevalência são
35 baseados em uma redução significativa na TFG e alguns deles apresentam resultados
36 apenas dos pacientes que já estão em terapia renal substitutiva (ESBJÖRNER; BERG;
37 HANSSON, 1997; ARDISSINO et al., 2003; TRAPOTE; IBÁÑEZ; NAVARRO, 2010;

1 ISHIKURA et al., 2013). Até o momento, não há uma prevalência bem definida de DRC ou
2 de proteinúria isolada no grupo de crianças nascidas com muito baixo peso.

3 Na população geral, em idade escolar, a microalbuminúria foi diagnosticada em 8,9 a
4 12,8% (NGUYEN et al., 2008; LARKINS; TEIXEIRA-PINTO; CRAIG, 2017). Em lactentes
5 esta prevalência é maior, 23,4%, porém a variabilidade dos resultados é elevada, tendo sido
6 sugeridas possíveis influências fisiológicas que apontam para a necessidade de se rever os
7 valores de corte para este diagnóstico.

8 Em avaliação longitudinal de pacientes com 7 a 11 anos de idade, nascidos com
9 extremo baixo peso, houve menor tamanho renal e maiores níveis de uréia e cistatina C
10 comparando-se com os recém-nascidos a termo (STARZEC et al., 2016).

11 Recém-nascidos de baixo peso ao nascer (RNBP) mostraram maior pressão arterial
12 basal, taxa de filtração glomerular menor e maior sensibilidade ao sal em comparação aos
13 seus pares nascidos a termo. A sensibilidade ao sal mostrou correlação com o tamanho
14 renal aferido ultrassonograficamente (SIMONETTI et al., 2008).

15 Além das alterações de função glomerular, a função tubular parece também ser
16 impactada pela prematuridade e pela restrição de crescimento. Modificações na reabsorção
17 tubular de fosfato com aumento de excreção de cálcio concomitante foram demonstradas
18 em crianças em idade escolar nascidas com menos de 1000 gramas (RODRIGUEZ-
19 SORIANO et al., 2005) e o acompanhamento pós-natal de prematuros nascidos com menos
20 de 34 semanas de idade gestacional mostrou nefrocalcinose em 14% dos pacientes
21 (MOHAMED; IBRAHIEM; HAMEED, 2014). Tais resultados corroboram a necessidade de
22 um olhar atento para além da simples estimativa de filtração glomerular nestas populações
23 de risco, objetivando a percepção precoce de alterações subclínicas mais sutis.

24 Considerando as comorbidades frequentemente associadas à DRC, vale lembrar que
25 as origens precoces da doença na idade adulta são também bem documentadas nas
26 patologias cardiovasculares, diabetes mellitus e síndrome metabólica (BARKER, 1998;
27 WHINCUP et al., 2008; DE JONG et al., 2014; LUYCKX et al., 2017). A presença destas
28 doenças acrescenta, de maneira expressiva, impacto na morbimortalidade em todo o
29 mundo.

30 O baixo peso ao nascer é associado a aterosclerose e influencia a remodelação
31 vascular por via metabólica, epigenética e estresse oxidativo (VISENTIN et al., 2014). Um
32 estudo de caso controle publicado em 2017 mostrou, em pré-adolescentes com restrição de
33 crescimento intrauterino, a presença de alterações ecocardiográficas persistentes sugerindo
34 a manutenção das modificações neonatais de remodelação cardíaca (SARVARI et al.,
35 2017).

36 Uma pesquisa brasileira conduzida com crianças de 2 anos nascidas de MBP
37 mostrou a presença alarmante de hipertensão arterial em 57,5%, hipertrigliceridemia em

1 22,6% e baixos níveis de HDL em 29,2%, além de hiperglicemia em 3,7% (HEIDEMANN;
2 PROCIANOY; SILVEIRA, 2019).

3 Considerando as evidências citadas, torna-se relevante o empenho na identificação
4 precoce destes pacientes de risco para doenças não transmissíveis tão impactantes na
5 morbimortalidade geral.

6 O diagnóstico na faixa etária pediátrica é especialmente desafiador devido ao
7 caráter silencioso e incipiente das alterações referidas, além das dificuldades técnicas como
8 a necessidade de padronização de valores de referência apropriados para cada etapa deste
9 período marcado por constantes transformações fisiológicas próprias de um ser em
10 crescimento e desenvolvimento. O benefício das medidas profiláticas e terapêuticas nesta
11 fase pode ser, no entanto, muito mais impactante.

12 As intervenções neonatais e suas influências na nefrogênese extrauterina têm sido
13 cada vez mais estudadas e a compreensão aprofundada em diferentes desfechos.
14 Interessantes pesquisas tem sido empreendidas com o uso neonatal de fármacos de ação
15 em processos inflamatórios, estresse oxidativo e fenômenos vasomotores buscando
16 determinar as consequências de tais abordagens na lesão renal aguda e na evolução para
17 cronicidade (TÓTH-HEYN; DRUKKER; GUIGNARD, 2000; ABITBOL; RODRIGUEZ, 2012).
18 O avanço na aplicação destas possíveis estratégias, no ambiente intra e extra uterino, pode
19 influenciar de forma determinante o curso natural da DRC.

20 Apesar do conhecimento adquirido até o momento, não há ainda um protocolo
21 internacional para o seguimento renal e cardiovascular dos recém-nascidos de muito baixo
22 peso (peso abaixo de 1500 gramas). Persiste a dúvida sobre quais parâmetros avaliar e em
23 que periodicidade.

24 A necessidade de padronização da avaliação renal neste grupo de pacientes é
25 premente e pode influenciar diretamente, não apenas a sobrevida, mas também a qualidade
26 de vida desta população, em toda a sua trajetória, desde a concepção até a maturidade.

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

1 **2 OBJETIVOS**

2

3 **2.1 Objetivo geral**

4

5 Avaliar o diagnóstico de doença renal crônica em crianças nascidas de muito baixo
6 peso (abaixo de 1500g) seguidos no Ambulatório de Especialidades do Hospital
7 Universitário de Londrina.

8

9 **2.2 Objetivos específicos**

10

11 a) avaliar função tubular

12 b) avaliar função glomerular

13 c) investigar fatores perinatais associados

14 d) avaliar fatores cardiovasculares e metabólicos associados

15 d) comparar o impacto de peso ao nascer e o da idade gestacional nos parâmetros
16 renais avaliados

17 e) aferir morfometria renal ultrassonograficamente e avaliar associação das medidas
18 com a presença de doença renal crônica

19

20

1 3 MÉTODOS

2

3 3.1 População de estudo e delineamento

4

5 O delineamento do presente estudo é transversal.

6 Foram avaliadas pontualmente as crianças nascidas de muito baixo peso (abaixo de
7 1500g) no Hospital Universitário de Londrina e acompanhadas em coorte ambulatorial no
8 Ambulatório de Especialidades. O Hospital Universitário de Londrina é um hospital terciário
9 e está incluído na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) desde 2009, esta rede
10 multicêntrica inclui 20 serviços em diferentes regiões do país e está associada à *Vermont-*
11 *Oxford Network (VON)*, maior banco de dados prospectivo de recém-nascidos prematuros
12 do mundo, desde 2014. No ambulatório são atendidos anualmente em torno de 1000
13 pacientes, os quais são seguidos clinicamente pela neonatologia até os 10 anos de idade
14 com periodicidade de consulta variável de acordo com a faixa etária, com retorno mínimo
15 anual.

16 Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade pós natal entre 2 meses e
17 10 anos. Como critério de exclusão definiu-se as malformações congênitas de trato
18 geniturinário, parto realizado em outro serviço, prontuário incompleto e dificuldade cognitiva
19 na compreensão do termo de consentimento pelo responsável legal da criança. O
20 fluxograma de seleção encontra-se no Apêndice 1.

21 A amostragem foi de conveniência e foram avaliadas as crianças que preenchem os
22 critérios de inclusão do estudo, atendidas, consecutivamente, no ambulatório no período de
23 um ano (abril de 2018 a abril de 2019).

24

25 3.2 Variáveis analisadas

26

27 Os pacientes recrutados foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial e
28 ultrassonográfica, além de revisão de prontuário neonatal.

29 As avaliações laboratoriais e ultrassonográficas foram realizadas uma única vez, à
30 admissão do paciente na pesquisa.

31 Os pacientes foram classificados quanto à idade gestacional e peso ao nascer de
32 acordo com a OMS (DIMES et al., 2012) em:

33 - Peso ao nascer: Muito baixo peso (MBP) menos de 1.500g, extremo baixo peso ao
34 nascer (EBP) menos de 1000g;

35 - Idade gestacional: A termo se entre 37 e 42 semanas de idade gestacional, pré-
36 termo se menor que 37 semanas de idade gestacional.

1 A adequação do peso para a idade gestacional considerou a curva de crescimento
2 de Fenton (FENTON, 2003). Classificando de acordo com percentis em:

- 3 - Peso adequado para a idade gestacional (AIG): entre os percentis 10 e 90;
- 4 - Pequeno para a idade gestacional (PIG): abaixo do percentil 10;
- 5 - Grande para a idade gestacional (GIG): acima do percentil 90.

6 Dados maternos (idade, escolaridade, estado civil, tabagismo, hipertensão arterial
7 crônica ou gestacional, diabetes mellitus gestacional ou prévio, gestação múltipla,
8 oligodramnia na presente gestação, infecções perinatais, rotura prematura de membranas,
9 consumo de álcool ou drogas ilícitas) foram obtidos por revisão de prontuário, assim como
10 dados neonatais (uso de nefrotóxicos, cirurgias, sepse, necessidade de fototerapia, drogas
11 vasoativas, colóides ou ventilação mecânica invasiva ou não, cardiopatias congênitas,
12 malformações congênitas, cirurgias, retinopatia da prematuridade, hemorragia
13 periventricular, diagnóstico de lesão renal aguda e necessidade de diálise peritoneal).

14 A avaliação clínica antropométrica e aferição de pressão arterial foi realizada por
15 dois examinadores pediatras após treinamento conjunto. A pressão arterial foi aferida pelo
16 método auscultatório e as medidas e classificação seguiram as recomendações da
17 Academia Americana de Pediatria de 2017 (FLYNN et al., 2017).

18 Os dados antropométricos coletados à admissão ao projeto foram peso, estatura e
19 circunferência abdominal. Obesidade central foi diagnosticada apenas em crianças acima de
20 2 anos de idade de acordo com a normatização vigente pela Federação Internacional de
21 Diabetes (IDF - *International Diabetes Federation*) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006),
22 considerada quando a circunferência abdominal estava acima do valor do percentil 90 para
23 idade e sexo pela referência de Fernández (FERNÁNDEZ et al., 2004).

24 O índice de massa corporal foi classificado pelo critério da OMS (2007) de acordo
25 com idade e sexo, sendo os valores do IMC menores que o percentil 3 como desnutrição,
26 entre os percentis 85 e 97 como sobrepeso e acima do percentil 97 como obesidade. Foi
27 considerada idade corrigida em crianças abaixo dos 2 anos de idade (DE ONIS et al., 2007).

28 Função glomerular foi avaliada pelo clearance estimado de creatinina utilizando a
29 fórmula de Schwartz clássica em crianças de até 1 ano de idade e a revisada em maiores
30 (SCHWARTZ et al., 1976, 2009) e relação microalbumina/creatinina em amostra isolada de
31 urina, classificadas de acordo com *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*
32 em albuminúria ou proteinúria (expressa em mg/g de creatinina) (*KIDNEY DISEASE:
33 IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013*). A creatinina foi
34 dosada pelo método cinético de Jaffe modificado com a utilização do reagente da
35 Siemens®, *Dimension® Creatinine (CRE2) Flex®*, método com equiparação IDMS (isotope
36 dilution mass spectrometry) conforme os padrões da NKF.

1 A função tubular foi avaliada através de avaliação de calciúria (calculada pela relação
2 cálcio/creatinina em amostra isolada de urina), fração de excreção de sódio, fração de
3 excreção de potássio e reabsorção tubular de fósforo, dosadas com os métodos
4 laboratoriais padronizados.

5 Os exames séricos de creatinina (método de Jaffe modificado), uréia, Na, K, Ca, Mg,
6 Cl, P, glicemia, insulina, ácido úrico, lipidograma e os urinários, microalbumina
7 (turbidimetria), creatinina, Na, K, P, Ca e Cl foram realizados por automação através do
8 equipamento Dimension EXL 200, Siemens®. A gasometria venosa foi analisada por
9 aparelho GEM 3500®.

10 Avaliação ultrassonográfica foi realizada por dois avaliadores, radiologistas
11 habilitados e experientes com o objetivo de avaliar a morfometria e obter diagnóstico de
12 nefrocalcinose. As medidas foram realizadas com aparelho Toshiba Aplio 300 ® e transdutor
13 convexo de frequência de 3,5MHz. Em corte sagital foi aferido o comprimento entre as
14 extremidades dos pólos superior e inferior (renal length-L). A espessura de parênquima foi
15 medida perpendicularmente ao comprimento no terço médio sendo da cápsula ao ápice
16 piramidal (EP) e em corte transverso (perpendicular ao sagital) foram medidos o máximo
17 diâmetro anteroposterior (AP) e diâmetro transverso (W).

18 O volume renal (VR) foi calculado usando a fórmula de Hricak, $VR = 0,523 \times L \times W \times AP$
19 (HRICAK; LIETO, 1983). O volume renal total (VRT) corresponde à soma do VR do rim
20 direito ao do rim esquerdo. A espessura total de parênquima renal (ETPR) foi calculada
21 somando a espessura de parênquima dos dois rins. A razão ETRP/TRV foi avaliada
22 conforme proposto por Brennan e Kandasamy (BRENNAN; KANDASAMY, 2013).

23 A fim de padronizar os resultados de volume renal e classificá-los de acordo com
24 percentis de normalidade, os resultados de volume renal foram divididos pela área de
25 superfície corpórea, (calculada pelo método de DuBois) e expressos em ml/m² de acordo
26 com a proposta de Scholbach e Weitzel. Os resultados da razão de volume renal pela
27 superfície corpórea foram classificados em normal (entre percentil 10 e 90), reduzido (abaixo
28 do percentil 10) e aumentado (acima do percentil 90)(SCHOLBACH; WEITZEL, 2012). A
29 assimetria renal foi considerada quando o volume renal relativo foi maior de 55% ou menor
30 de 45% do volume renal total (SCHOLBACH; WEITZEL, 2012).

31 Nefrocalcinose foi avaliada de acordo com escala de graduação de Dick (DICK et al.,
32 1999). Sendo:

33 Grau 0 = ecogenicidade normal de pirâmides medulares;

34 Grau I = leve aumento de ecogenicidade ao redor de bordas de pirâmides medulares;

35 Grau II = leve aumento difuso de ecogenicidade em toda a pirâmide medular;

36 Grau III = maior aumento e mais homogêneo de ecogenicidade em toda a pirâmide
37 medular.

1 **3.3 Aspectos éticos**

2

3 Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário de
4 Londrina e pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos da Universidade
5 Estadual de Londrina, CAAE número 86159618 0 0000 5231 (anexo 1).

6 Todos os responsáveis legais pelas crianças foram informados pelo pesquisador
7 sobre o protocolo de estudo e permitiram, voluntariamente, a sua participação, assinando o
8 Termo de Consentimento Informado (apêndice 2).

9

10 **3.4 Análise estatística**

11

12 O banco de dados foi criado com checagem por dupla digitação e a análise
13 estatística foi realizada por meio do software SPSS versão 20 (SPSS, Armonk, NY: IBM
14 Corp.).

15 As variáveis quantitativas foram analisadas quanto à distribuição normal pelo teste
16 de Shapiro Wilk e quanto à homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene. As variáveis
17 com distribuição normal e homogeneidade de variâncias foram expressas em média e
18 desvio padrão (DP). As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram
19 expressas em mediana e especificados os percentis 25 e 75 calculados pelo método de
20 Tukey Hinges.

21 A comparação de médias de grupos que apresentavam variáveis com distribuição
22 normal e homogeneidade de variâncias foi realizada através do teste t.

23 Para a comparação entre grupos com variáveis sem distribuição normal utilizou-se o
24 teste de Mann Whitney.

25 As variáveis qualitativas foram expressas em números absolutos e/ou percentuais e
26 a comparação entre grupos foi realizada pelo método de qui-quadrado.

27 Para a correlação entre variáveis quantitativas foi aplicado o coeficiente de
28 Spearman para variáveis sem distribuição normal e Pearson quando distribuição normal.

29 O método de Tukey Hinges para o cálculo de percentis foi utilizado para a
30 categorização de variáveis em quartis quando apropriado.

31 Foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

1 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2

3 Conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, os
4 Resultados e a Discussão estão apresentados como artigo científico. O mesmo foi
5 formatado para submissão para o periódico *Journal of Perinatology*, cujas regras de
6 formatação (Anexo 2) podem ser acessadas em: [https://www.nature.com/documents/jp-
7 gta.pdf](https://www.nature.com/documents/jp-gta.pdf).

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

Chronic Kidney Disease in children born with very low birth weight

AUTHORS: Thaís Cardoso de Oliveira Campos MD ¹, Marcelle de Oliveira Peripolli MD ², Lígia Lopes Ferrari PhD¹, Gleidson Messias MD ³, Henrique Dias MD ³, Vinícius Daher Alvares Delfino PhD ⁴

¹ Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, State University of Londrina, Brazil

² Medical Resident, University Hospital, State University of Londrina, Brazil

³ Radiologists at University Hospital, State University of Londrina, Brazil

⁴ Clinical Medicine Department, State University of Londrina, Brazil

INSTITUTION:

State University of Londrina, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR:

Thaís Cardoso de Oliveira Campos

ORCID: 0000-0003-1233-510X

Department of Pediatrics, Health Science Center, State University of Londrina

Robert Koch Avenue, 60, Operária Village

Londrina, Paraná – Brazil, 86038-350

Phone: 55-43-999926269

E-mail: tpcardoso@uel.br

RUNNING TITLE: Kidney disease in very low birth weight children

Conflict of interest: none

Financial support: none

1 Abstract

2 **OBJECTIVE:** To identify the presence of chronic kidney disease and associated factors in very low
3 birth weight children followed-up at a University Hospital.

4 **STUDY DESIGN:** A cross-sectional survey selected 90 patients born with very low birth weight at
5 tertiary center, followed up at ambulatory setting. The primary outcome was chronic kidney disease
6 according to “Kidney Disease: Improving Global Outcomes definitions”. Associated factors,
7 ultrasonographic measurements and secondary outcomes were analyzed. Comparison between
8 chronic kidney disease group and normal group was made by statistics tests according to normality of
9 data.

10 **RESULTS:** 57 of 90 patients (63.3%) met criteria for chronic kidney disease. Of these, 31 were under
11 2 years of age. Proteinuria was found in 39 children of the 90 enrolled (43.3%) and moderated
12 albuminuria in 23 (25.6%). Chronic kidney disease group had lower gestational age than the normal
13 group ($p=0.032$) as well as lower birth weight ($p=0.032$) and higher severity score (SNAPPE,
14 $p=0.018$). Additional associated neonatal factors were the use of amikacin ($p=0.022$), dobutamine ($p=$
15 0.008) and intracranial hemorrhage ($p=0.008$). Dyslipidemia was diagnosed in 52 patients (57.8%)
16 without significant statistical difference between groups.

17 **CONCLUSION:** There was a high presence of chronic kidney disease and dyslipidemia in the studied
18 children. Proteinuria was frequent and important in defining chronic kidney disease in very low birth
19 weight patients and had a stronger presence than albuminuria alone. This study alert for the need of
20 an accurate look at kidney health in this specific group, since early years of life, considering that the
21 diagnosis and intervention strategies in the first stages can significantly impact the natural history of
22 the disease.

23

24

25

26 **Keywords:** chronic kidney disease, very low birth weight, albuminuria, children, nephron mass

27

28

29

30

31

32

1 1. Introduction

2

3 Nephrogenesis is not completed until at least 36 weeks of gestational age and the vast
4 majority of nephrons are formed during the third trimester (1). Birth weight is proven to be a
5 determining factor in the number of glomeruli with a linear relationship specially if considering children
6 population (2). Therefore, prematurity and low birth weight (LBW) are risk factors for chronic kidney
7 disease (CKD) as the child is born with low glomerular number, that predisposes to hyperfiltration and
8 glomerulosclerosis along the course of life (3–5).

9 Studies have shown increased prevalence of CKD among adults born preterm and/or with
10 LBW as well as associated factors including arterial hypertension, cardiovascular and metabolic
11 disease (6–9). Although well documented CKD in adults, fewer researches show the diagnostic of the
12 disease in early infancy and childhood, particularly in its incipient stages.

13 The aim of this study was the identification of CKD and possible associated factors among
14 very low birth (VLBW) weight children born at a tertiary center and followed up at ambulatory setting.

15

16 2. Patients and Methods

17 Study design and subjects:

18 The design conducted was a cross sectional study. Children born with VLBW (under 1500
19 grams) and followed up at University Hospital of Londrina, Paraná, Brazil, were included. These
20 children are followed up in cohort by Neonatology Division at ambulatory setting until they complete 10
21 years of age. The University Hospital of Londrina is a tertiary hospital and has been included in the
22 Brazilian Neonatal Research Network (RBPN) since 2009, this multicenter network includes 20
23 centers in different regions of Brazil and is associated with the Vermont-Oxford Network (VON). In the
24 outpatient clinic, around 1000 patients are treated annually, which are clinically followed with variable
25 consultation frequency according to age group, with minimum annual return.

26 Both sex were included, and the age of the patients varied from 2 months to 10 years of
27 postnatal age. Exclusion criteria were congenital kidney malformations, uncompleted medical record,
28 miscomprehension of the language or of the consent term (Figure 1).

29 The patients were enrolled as consecutive attended in the period of a year (April 2018 to April
30 2019).

31

1 Method:

2 The included patients were submitted to clinical, laboratorial and ultrasonographic evaluations,
3 one time at the admission on the research. None of these evaluations were carried out during period
4 of an acute illness and, if the case, were rescheduled after the child's complete recovery. Perinatal
5 medical history was reviewed.

6 The classification of gestational age and birth weight was according to World Health
7 Organization (WHO) and the adequation of weight by gestational age through Fenton growth chart
8 (10,11) .

9 Maternal data (age, education, marital status, smoking, chronic or gestational hypertension,
10 gestational or previous diabetes mellitus, multiple pregnancy, oligohydramnios in the present
11 pregnancy, perinatal infections, premature rupture of membranes, consumption of alcohol or illicit
12 drugs) were obtained by record review, as well as neonatal data (nephrotoxic use, surgeries, sepsis,
13 need for vasoactive drugs, colloids or mechanical ventilation, congenital heart disease, retinopathy of
14 prematurity, intracranial hemorrhage, reported diagnosis of acute kidney injury (AKI) and need for
15 peritoneal dialysis). Race was not considered in our analyses due to the local profile of our population,
16 highly mixed in its vast majority.

17 Anthropometric data and arterial pressure were measured by two pediatricians' examiners.
18 Auscultatory method of blood pressure measurement was utilized with calibrated aneroid
19 sphygmomanometer. The technique and classification followed the guideline of the American
20 Academy of Pediatrics (AAP) of 2017 (12).

21 In order to classify data the corrected age was considered when the child was under 2 years
22 of age.

23 The estimated creatinine clearance used the Schwartz revised formula in children over 1
24 year old and the classic Schwartz formula below this age using Brion coefficient for preterm (13,14).

25 Albumin/creatinine ratio was measured in isolated sample and classified according to
26 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (15).

27 Protein/creatinine ratio was measured in isolated morning sample and classified according
28 to age, present if ≥ 0.7 in patients under 6 months, ≥ 0.5 in 6 to 24 months and ≥ 0.2 in over 24
29 months (15,16).

1 Tubular function was evaluated by calciuria (calculated by the calcium/creatinine ratio in an
2 isolated sample of urine), sodium excretion fraction, potassium excretion fraction and phosphorus
3 tubular resorption, dosed with standardized laboratory methods. Hypercalciuria was identified when
4 calcium/creatinine ratio was over 0.8mg/mg in children from 0 to 6 months, over 0.6 in 6 to 12 months,
5 over 0.5 in children from 1 to 2 years and over 0.2 if older than 2 years old (16).

6 Serum creatinine (modified Jaffe method), urea, sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca),
7 magnesium (Mg), chloro (Cl), phosphorus (P), glycemia, insulin, uric acid, lipid profile and urinary
8 microalbumin (turbidimetry), urinary creatinine, urinary electrolytes, Na, K, P, Ca, Cl were performed
9 by automation through Dimension EXL 200, Siemens® equipment.

10 Venous blood gases were analyzed by GEM 3500®.

11 Ultrasonographic evaluation was performed by two experient radiologists in
12 nephrocalcinosis diagnosis and morphometry. The measures were made using the Toshiba Aplio 300
13 ® device and convex transducer of 3.5 MHz frequency. In the sagittal view, renal length (L) was
14 measured and, in transversal section (perpendicular to the sagittal), the maximum anteroposterior
15 diameter (AP) and transversal diameter (W). Thickness of the parenchyma was measured
16 perpendicular to the length in the middle third, from the capsule to the pyramidal apex (PE).

17 Renal volume (RV) was calculated using the formula of Hricak, $VR= 0.523 \times L \times W \times AP$ (17).
18 The total renal volume (TRV) corresponds to the sum of the RV of right and left kidney. Total renal
19 parenchyma thickness (TRP) was calculated by adding the parenchyma thickness of both kidneys.
20 The TRP/TRV ratio was evaluated as proposed by Brennan and Kandasamy (18).

21 To standardize the renal volume results and classify them according to percentiles, the renal
22 volume results were divided by body surface area, (calculated by the DuBois method) and expressed
23 in ml/m² according to Scholbach and Weitzel's proposal. The results of renal volume ratio by body
24 surface area (BSARV) were classified as normal (between 10 and 90 percentile), reduced (below 10
25 percentile) and increased (above 90 percentile). Renal asymmetry was considered when the relative
26 renal volume was greater than 55% or less than 45% of the total renal volume(19).

27 Nephrocalcinosis was evaluated according to Dick's graduation scale (20).

28

29

30

1 CKD definition:

2 According to KDIGO, the classical adult classification is applied only to children ≥ 2 years of
3 age. In these patients, we considered this classification, using G as the category of glomerular
4 filtration rate (GFR) and A as albuminuria category. GFR was divided as G1 ≥ 90 , G2:60-89, G3a:45-
5 59, G3b:30-44, G4:15-29 and G5 <15 ml/min/1.73 m². Albuminuria was classified using
6 albumin/creatinine ratio in mg/g and was considered normal or mildly increased if <30 (A1),
7 moderately increased if 30-300 (A2) and severely increased if above 300 (A3).

8 In children under 2 years old, also according with KDIGO suggestions, the glomerular filtration
9 rates were classified in comparison with reference values based on standard deviation, stratified by
10 age (21). Moderately reduced glomerular filtration rates were considered to be those less than 1
11 standard deviation from mean to age and severely reduced were those less than 2 standard
12 deviations from mean to age. CKD was diagnosed if severe reduction of glomerular filtration rate
13 and/or proteinuria and/or moderated albuminuria.

14

15 Metabolic definitions:

16 Dyslipidemia was considered when the criteria proposed by AAP guidelines was met,
17 excluding borderline values (22).

18 Obesity was classified according to WHO classification of body mass index (BMI) (23).

19 Central obesity was considered only in children with 2 years and older when measured waist
20 circumference was superior the 90 percentiles for age and sex (24).

21 Glycemic classification used the American Diabetes Association (ADA) and insulin resistance
22 was diagnosed using the homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)
23 considering the cut off of 3.16 (25,26).

24

25 Ethics:

26 This research was approved by the local Ethical Committee, in accordance with the
27 Declaration of Helsinki.

28 All the legally responsible for the children were informed by the researcher about the study
29 protocol and voluntary allowed the child participation after signing Informed Consent Term.

30

1 Statistical analysis:

2 Double data entry was used in the database instauration and all statistical analysis was
3 performed using the SPSS software version 20 (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp.).

4 The variables were analyzed according with normality of data using Shapiro Wilk test and
5 variance homogeneity by Levene test.

6 Variables with normal distribution and homogeneity of variance were shown as mean and
7 standard deviation and the groups were compared with *t*-test. Variables without normal distribution
8 were shown as median and percentiles 25th and 75th (measured by Tukey Hinges method) and
9 comparison used Mann-Whitney *U*-test.

10 Qualitative variables were shown in absolute and percentage and comparison made by χ^2 -
11 test.

12 Correlation of quantitative variables was measured using Spearman coefficient for non-
13 normally distributed variables and Pearson if normally distributed.

14 Tukey Hinges' method for calculating percentiles was used to divide the variables into
15 quartiles where appropriate.

16 The significance level considered was 5% ($p=0.05$).

17

18 **3. Results**

19 Of 135 patients initially enrolled, 90 were included (Figure 1). The descriptive general patient
20 characteristics are presented in Table 1. None of the patients was submitted to renal replacement
21 therapy.

22 Considering the KDIGO definition, 57 children (63.3%) met the criteria for CKD. Proteinuria
23 was present in 49 patients (54.4%), 25 of these were under 2 years old. Proteinuria was the only
24 criteria for CKD in 31 (54.3% of the CKD group). Moderated albuminuria was found in 23 (25.6%).

25 Table 2 shows comparison of clinical variables (maternal and neonatal) according to the
26 presence or absence of CKD criteria. There was no statistically significant difference between the
27 groups for maternal age and education, marital status, twin pregnancy, number of pregnancies,
28 tocolytic administration, presence of *Streptococcus b*, smoking, consumption of alcohol or illicit drugs
29 or Apgar score. There was no difference according to the degrees of retinopathy and intracranial
30 hemorrhage.

1 Table 3 shows CKD criteria found in children under 2 years and older. Proteinuria was the
2 most prominent criteria in both age groups, present in 55.5 and 53.3% of patients respectively.

3 Of the total 90 patients, 14 (15.5%) had the measured of blood pressure compatible with
4 hypertensive classification and 7 (7.8%) elevated blood pressure. According to WHO classification of
5 BMI, 11 (12.2%) were considered overweight and 9 (10%) obese. Central obesity was found in 9 of 45
6 (20%) children older than 2 years, 20%. Glucose intolerance was found in 9 (10%) patients and
7 diabetes mellitus in 1. Using HOMA-IR, 6 (6.7%) children were classified as insulin resistant.
8 Dyslipidemia was diagnosed in 52 (57.8%) children. Of the patients with dyslipidemia, only 6 were
9 obese and 4 were in the overweight range. There was no difference between the groups with and
10 without dyslipidemia considering the presence of proteinuria or albuminuria ($P=0,322$, $P=0,185$
11 respectively, χ^2 -test).

12 Considering blood pressure, C-reactive protein, BMI classification, glucose, uric acid and
13 insulin status and dyslipidemia, there was no difference between the CKD and non-CKD groups.

14 There was no strong correlation between estimated creatinine clearance, albuminuria,
15 proteinuria and ultrasonographic measures. TRV and TRP were superior in the non-CKD group
16 ($P=0.014$ and 0.045 , respectively), but TRP/TRV ratio had no difference between the groups
17 ($P=0.103$). BSARV in right kidney was normal in 69 (76.7%) patients, reduced in 10 (11.1%) and
18 increased in 11 (12.2%), while in the left kidney, 68 (75.6%), 13 (14.4%) and 9 (10%) respectively.
19 Kidney asymmetry was found in 37 (41.1%) of the 90 patients. There was no correlation of BSARV
20 with estimated creatinine clearance, proteinuria or albuminuria, even when excluding asymmetric
21 cases. There was no difference in the frequency of asymmetry comparing the CKD and non-CKD
22 group ($P=0.847$, χ^2 -test). The results of BSARV were also not different in both groups, considering
23 BSARV in the right kidney, left and mean of both ($P=0.572$, $P=0.950$ and $P=0.779$, Mann-Whitney).

24 Hypercalciuria was identified in 18 patients (20%), 15 of these were in the CKD group,
25 showing statistical significance ($P=0.049$). The absolute values of calcium/creatinine ratio also showed
26 different between the groups, superior in CKD group with $P=0,034$. None of the patients presented
27 with nephrocalcinosis. Other tubular electrolytic evaluations did not show significant alterations.

28 Figure 2 shows prevalence of CKD by birth weight (divided into 4 groups according to
29 quartiles), χ^2 -test with $P=0.380$. Similar proportionality was obtained considering gestational age and
30 SNAPPE. Considering gestational age, the quartiles were divided in under 27 weeks and 1 day, 27

1 weeks and 2 day to 29 weeks and 1 day, 29 weeks and 2 days to 31 weeks and 4 days and 31 weeks
2 and 5 days or more ($P=0.086$); the CKD prevalence in the groups was 84%, 55%, 52.2% and 54.5%
3 respectively. SNAPPE quartiles were 0 to 8, 9 to 17, 18 to 36, over 36 and the CKD prevalence
4 48.1%, 61.1%, 65% and 77.3% respectively ($P=0.177$).

5

6 **4. Discussion**

7 This cross-sectional research proposed a screening for CKD criteria in children born with very
8 low birth weight followed up at ambulatory setting.

9 The results of our assessment raised concern since the diagnosis of renal disease, according
10 to international guidelines, proved to be relevant.

11 Considering the prevalence of childhood-onset CKD, few studies focus the detection of early
12 stages of the disease. A larger number of prevalence surveys consider the disease when the impact is
13 already detectable in significant reduction of glomerular filtration rate, and some concentrate in the
14 necessity of renal substitution therapy (27–30).

15 Frequency of CKD in VLBW children and adolescents is difficult to determine due to the lack
16 of studies in this specific population. The difficulties in this field of research begin with the definition of
17 CKD in young children and the need to compare laboratory values with standardized references. In
18 this study, we used stratified age references for creatinine clearance and proteinuria values in children
19 under 2 years of age, but a point of particular attention is the absence of standardized values
20 specifically for VLBW and preterm children according to postnatal age outside the neonatal period.

21 The prevalence of isolated proteinuria in VLBW is also not well defined. Comparing the result
22 with the prevalence of proteinuria in the general population we have higher rates. We found
23 proteinuria (characterized by random protein/creatinine ratio above the reference values stratified by
24 age) in 54.4% while studies have showed prevalence that varied from 0.2 to 10.7% in healthy children
25 (31–35).

26 In our group of patients, albuminuria was found superior to a study of overall school children,
27 where it was present at 12.8%, using the same cut-off of albumin/creatinine ratio used in adults, 30
28 mg/g (36). In this Australian data, there was great variability in the results and the authors suggest a
29 physiological variation but also emphasize that there is not enough scientific basis for the use of such

1 threshold in this age group. Another study found the prevalence of albuminuria in 8.9% in adolescents
2 (37).

3 Especially in those under 2 years of age, moderated albuminuria was also superior. A Dutch
4 cohort performed in toddlers showed prevalence of albuminuria (above 30 mg/g) in 23.4% (38). It is
5 worth noting that the collection was using pantyliner, differently from ours, that used the collector bag
6 in children without sphincter control. This study also showed the significant variability of albuminuria in
7 young children and the influence of birth weight was not found in this particular population. One of the
8 hypothesis raised was that young children are born with a natural variation of proteinuria,
9 constitutional, related to endothelial function. The researches also pointed out that, maybe, the cut-off
10 in this age should be reconsidered.

11 Many of our patients, particularly the smaller ones and those from more distant households,
12 were unable to obtain urine collection in the first morning sample. Thus, there may be a possible
13 orthostatic proteinuria component. Despite this, there were no long awake period collections. The
14 orthostatic influence is more important in older children and adolescent, and a recent study minimize
15 this orthostatic component finding around 3.7% proteinuria in the first random samples (39).
16 Therefore, even considering this possible impact in the results, the role of proteinuria highlighted in
17 this study cannot be disregarded.

18 Comparing the results of proteinuria and albuminuria, proteinuria had a higher percentage and
19 impact in the diagnosis of CKD. This result may be due to the possibility of presence of significant
20 proportions of proteinuria of tubular origin, mainly in young children. Future research involving a more
21 detailed analysis of proteinuria composition may elucidate the real weight of this tubular component in
22 early infancy, especially in the group of VLBW who may have even more renal tubular immaturity.

23 These findings call attention since proteinuria is considered the most important risk factor in
24 the progression of kidney disease in children, regardless of its cause. The multicentric CKiD effort,
25 undertaken since 2005, has published recent results that corroborate the valorization of proteinuria
26 (urinary creatinine proteinuria ratio in an isolated sample) as a prognostic marker equivalent to
27 albuminuria, accelerating the decline in the glomerular filtration rate and the need for renal
28 replacement therapy in children and adolescents (40).

29 The association of intraventricular hemorrhage, dobutamine administration, birth weight,
30 postnatal age, gestational age and SNAPPE with CKD cannot be explained separately since all these

1 variables are extremely correlated and can be markers of severity in VLBW children. Future
2 investigations are necessary in order to further deepen the understanding of neonatal factor
3 relationships and their real long-term impact as interventions in this period can be especially strategic.

4 Among the medications used, besides dobutamine, the only significantly associated with
5 chronic kidney disease was amikacin. Although this variable is also related to the previously
6 mentioned variables of severity, there is the possibility that its use in the neonatal period will impact on
7 future renal health. Experimental studies have shown that aminoglycosides in newborn rats influenced
8 changes in glomerular and tubular structure (41). A longitudinal clinical study of extreme preterm
9 newborns showed, at preschool age, urinary excretion of alpha1-microglobulin, an important marker of
10 tubular dysfunction, with higher levels in patients treated with aminoglycosides immediately after birth
11 (42). Long-term follow-up studies of newborns under 1500g are still lacking to assess more clearly this
12 influence.

13 Although reported as more frequent in premature newborns, the absence of nephrocalcinosis
14 in our casuistic may be due to the natural course of spontaneous resolution in the first years of life
15 (43). The number of our sample and the interobserver variation may also have influenced this
16 outcome. Presence of hypercalciuria in 20% of patients may reaffirm the importance of tubular
17 dysfunction in this special group of patients, associated with the presence of unspecified proteinuria.
18 This may draw attention to the fact that, in addition to the current practice of evaluating glomerular
19 function, a more careful look should be taken at tubular changes that can be more subtle. The
20 possible long-term effects of these changes and their influence on morbidity and mortality, kidney
21 survival and bone density as well as stature need to be better elucidated.

22 The inverse association of maternal hypertension with CKD is difficult to interpret in a
23 simplistic manner. Many factors can influence this condition. We know that the antenatal environment
24 is important in nephrogenesis and these conditions can generate different degrees of placental, and
25 consequently, renal perfusion. Furthermore, the hormonal and inflammatory conditions directly or
26 indirectly affect renal development before and after birth. More detailed experimental and clinical
27 investigation should be carried out to confirm these suppositions.

28 In the ultrasonographic evaluation, we chose to evaluate the renal volume and not only the
29 renal length based on the evidence that these measurements are more reliably related to the renal
30 functional capacity than the linear measurements (44). In fact, in the group of CKD patients the TRV

1 was significantly lower than in the normal group. Nevertheless, the direct relationship with TRP/TRV
2 ratio and inverse with TRP, postulated by Kandasamy, based on the pathophysiology of compensatory
3 glomerulomegaly, were not evidenced in our data (45). The proposal of the use of BSARV is
4 promising since it standardizes applicable parameters for comparison in pediatrics without the need
5 for stratification by age and sex, simplifying the use in clinical practice. Multicentric efforts to increase
6 sampling in order to perform more robust research would be interesting in the direction of clarifying the
7 validity of ultrasound measurements, their relationship with prognosis and their possible use in the
8 follow-up as a marker of subclinical kidney alterations.

9 Blood pressure status found in our data was similar with the general population percentages
10 reported in single measurement screening data (46). The reported hypertension epidemiology is
11 marked by great variability of results worldwide and this also happens when considering the VLBW
12 group.

13 A Brazilian study carried out with VLBW infants followed up and evaluated at 2 years of
14 corrected age, found a significant superior presence of measures compatible with the hypertension
15 range in 57.5% comparing with ours, 15.5% (47). Although expected higher prevalence in VLBW
16 children, based on literary evidence of cardiovascular programming impact, the disparities in these
17 results are difficult to interpret due to the multiple factors that may influence the measurements
18 obtained, local particularities and the strong limitation of evaluation on a single visit. About another
19 metabolic syndrome markers, we found glucose levels compatible with glucose intolerance in 9 (10%)
20 patients and diabetes mellitus in only 1 (1.1%), compared with 3.7% of hyperglycemia in this national
21 study. BMI classification as overweight/obesity in our findings (22.2%) was similar to theirs, 19.33%,
22 as well as central obesity, 20% and 18.8% respectively. Using HOMA-IR, 6 (6.7%) children were
23 classified as insulin resistant, lower rates compared to Asian and American reported (48,49).

24 Results drew our attention to the marked presence of dyslipidemia. Worth mentioning that the
25 prevalence found of 57.8% was not including the borderline values, if these were considered, the
26 prevalence found was 84.4%, far superior the reported in general population of children and
27 adolescents, of 20.2%, although in this data of 1999-2012, the triglycerides were not included (50).
28 Brazilian data of VLBW patients showed hypertriglyceridemia in 22.6% and low levels of HDL in
29 29.2% (47). The absence of relationship in our data of proteinuria and microalbuminuria with
30 dyslipidemia may be due to this high prevalence and limited number of the sample. One of the biases

1 that can be raised with these results may be the presence of non-adherence to pre-collection fasting
2 of small patients, especially those under 2 years and those in breastfeeding but there is evidence that
3 the fasting status does not influence, in a clinically important way ,the results of screening in pediatric
4 patients (51). The association of birth weight and future lipid profile alterations is well determined,
5 especially in low birth weight patients, enhancing the necessity of careful screening in this group. The
6 metabolic context, as already emphasized in the literature, although not the primary outcome as the
7 aim of this research, has proved to be an essential endpoint in life-course approach.

8 Among the limitations of this study is to highlight the unique assessment inherent to the design
9 of the research. As the occasional evaluations characterized only an initial screening, subsequent
10 confirmatory evaluations are necessary to confirm the diagnosis of hypertension, proteinuria and CKD.
11 The follow-up in a longitudinal proposal of these patients may elucidate possible biases obtained.

12 Another particular limitation is regarding the diagnosis of acute kidney injury. For operational
13 reasons and changes of definition over the years, our survey considered simply the diagnosis related
14 on medical record. Despite a higher number of AKI in patients with CKD, this finding was not
15 statistically significant in this study, unlike several studies reported in the literature, probably because
16 of the limited number of subjects. Over the past two decades, international efforts have been diligently
17 made to standardize the definitions enabling better evaluation of this important neonatal event
18 including its early stages. The impact of the acute event on future renal health is still being determined
19 and delimited as a relevant field of research that deserves further detail.

20 In conclusion, the presence of CKD criteria in our VLBW population of followed up children
21 was alarming. Proteinuria had an overwhelming role in the diagnosis. Although asymptomatic, the
22 progression of renal disease is in course and this is a potential strategic point for interventions.

23 In early infancy, these patients are often underdiagnosed and suboptimal screening may have
24 long term repercussions. Most of the follow-up services for high-risk neonates do not yet proceed
25 periodic kidney screening protocols and, despite some proposals already raised, there is not yet an
26 international recommendation being applied.

27 We raise awareness of the importance of early recognition of CKD markers in VLBW children.
28 Prompt identification of these changes may enable primary and secondary prevention actions with
29 influence on health throughout the life trajectory of children.

30

1 The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the
2 corresponding author on reasonable request.

3 **Funding:** None.

4 **Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

5 **Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in
6 accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the
7 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

8 **Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the
9 study.

10

11 **References:**

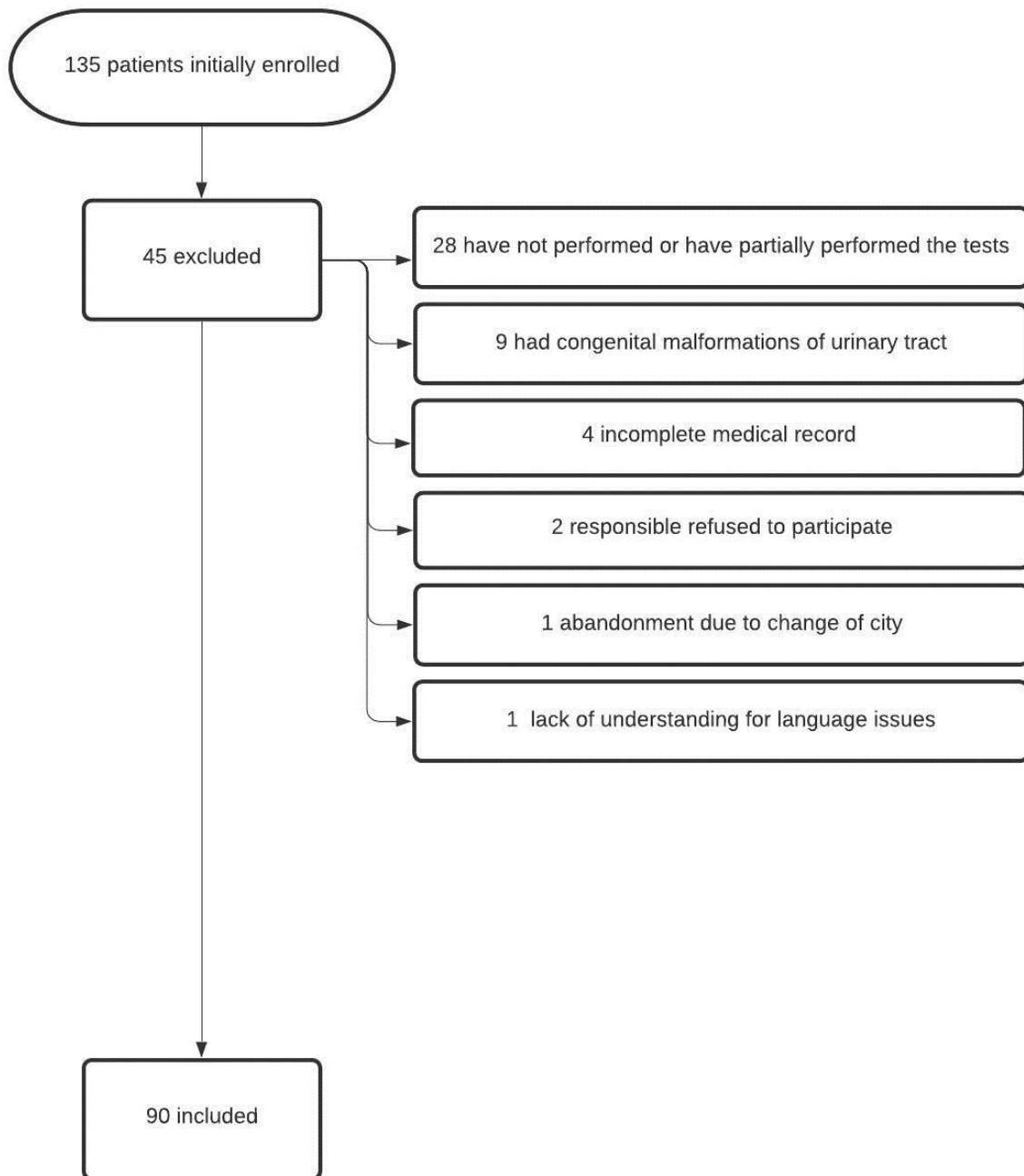
- 12 1. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, et al. Morphogenesis and
13 molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol.*
14 2012;227(3):1257–68.
- 15 2. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size
16 in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003 Jun 1;63(6):2113–22.
- 17 3. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol*
18 *Cell Pediatr.* 2017;4(2):1–9.
- 19 4. Luyckx V, Shukha K, Brenner BM. Inborn Nephron Diversity and Its Clinical Consequences.
20 *Rambam Maimonides Med J.* 2011;2(4):e0061 1-16.
- 21 5. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int.*
22 2005 Aug;68(97):S68–77.
- 23 6. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is Low Birth Weight an
24 Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *Am J Kidney*
25 *Dis.* 2009 Aug 1;54(2):248–61.
- 26 7. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults:
27 Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. *Am J Kidney Dis.*
28 2018;71(1):20–6.
- 29 8. Abitbol CL, Rodriguez MM. The long-term renal and cardiovascular consequences of
30 prematurity. *Nat Rev Nephrol.* 2012 May 28;8(5):265–74.
- 31 9. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and
32 meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.* 2012
33 Feb;59(2):226–34.
- 34 10. Dimes M of, PMNCH, Children S the, WHO. The Global Action Report on Preterm Birth Born
35 Too Soon. Howson C, Kinney M, Lawn J, editors. Geneva: World Health Organization; 2012.
- 36 11. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with
37 recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003 Dec 16;3:13.

- 1 12. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical
2 Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and
3 Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep 1;140(3):e20171904.
- 4 13. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz
5 estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010 Nov
6 22;25(11):2321–6.
- 7 14. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration
8 rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body
9 composition and growth. *J Pediatr*. 1986 Oct;109(4):698–707.
- 10 15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical
11 Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int
12 Suppl*. 2013;3:1–150.
- 13 16. George van der Watt, Fierdoz Omar, Anita Brink A, McCulloch M. Laboratory Investigation of
14 the Child with Suspected Renal Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N,
15 Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin
16 Heidelberg; 2016. p. 613–36.
- 17 17. Hricak H, Lieto RP. Sonographic determination of renal volume. *Radiology*. 1983 Jul
18 1;148(1):311–2.
- 19 18. Brennan S, Kandasamy Y. Renal parenchymal thickness as a measure of renal growth in low-
20 birth-weight infants versus normal-birth-weight infants. *Ultrasound Med Biol Med Biol*.
21 2013;39(12):2315–20.
- 22 19. Scholbach T, Weitzel D. Body-Surface-Area Related Renal Volume: A Common Normal Range
23 from Birth to Adulthood. *Scientifica (Cairo)*. 2012;1–4.
- 24 20. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, Daneman A, Kooh SW. Observer reliability in grading
25 nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol*. 1999;29:68–72.
- 26 21. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic
27 kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov 10;22(11):1839–48.
- 28 22. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk
29 reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*. 2011;128(SUPP.5):209–
30 107.
- 31 23. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO
32 growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007
33 Sep;85(9):660–7.
- 34 24. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in
35 nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-
36 American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Oct 1;145(4):439–44.
- 37 25. Kahn R. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000 Mar 1;23(3):381–9.
- 38 26. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is
39 more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check
40 index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005

- 1 Apr 1;115(4):e500–3.
- 2 27. Trapote RA, Ibáñez MS, Navarro M. Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish
3 pediatric population. REPIR II Project. *Nefrologia*. 2010;30(5):508–17.
- 4 28. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R. Epidemiology of chronic renal failure in children:
5 data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111(4):e382–7.
- 6 29. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of
7 a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transpl*. 2013;28(9):2345–55.
- 8 30. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: A report
9 from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol*. 1997 Aug;11(4):438–42.
- 10 31. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: Analysis of a school-age population. *J Pediatr*.
11 1982;101(5):661–8.
- 12 32. Kim S, Uhm JY. Individual and environmental factors associated with proteinuria in Korean
13 children: A multilevel analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 2;16(18).
- 14 33. Jari M, Merrikhi A, Kelishadi R, Ghaffarzadeh Z. The First Report on the Frequency of
15 Asymptomatic Proteinuria in Iranian School-aged Children. *Adv Biomed Res*. 2018;7:35.
- 16 34. Chen MC, Wang JH, Chu CH, Cheng CF. Differential prevalence of hematuria and proteinuria
17 with socio-demographic factors among school children in Hualien, Taiwan. *Pediatr Neonatol*.
18 2018 Aug 1;59(4):360–7.
- 19 35. Cho BS, Kim SD. School urinalysis screening in Korea. *Nephrology*. 2007 Dec;12(s3):S3–7.
- 20 36. Larkins N, Teixeira-Pinto A, Craig J. The population-based prevalence of albuminuria in
21 children. *Pediatr Nephrol*. 2017 Dec 1;32(12):2303–9.
- 22 37. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the
23 association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents.
24 *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):37–45.
- 25 38. Gracchi V, Van Den Belt SM, Küpers LK, Corpeleijn E, De Zeeuw D, Heerspink HJL.
26 Prevalence and distribution of (micro)albuminuria in toddlers. *Nephrol Dial Transplant*. 2016
27 Oct 1;31(10):1686–92.
- 28 39. Arslan Z, Koyun M, Erengin H, Akbaş H, Kaya Aksoy G, Çomak E, et al. Orthostatic
29 proteinuria: an overestimated phenomenon? *Pediatr Nephrol*. 2020;(35):1935–40.
- 30 40. Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, Blydt-Hansen TD, Mak R, Saland JM, et al. Albuminuria,
31 proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017
32 Jun 7;12(6):912–20.
- 33 41. Kent AL, Maxwell LE, Koina ME, Falk MC, Willenborg D, Dahlstrom JE. Renal glomeruli and
34 tubular injury following indomethacin, ibuprofen, and gentamicin exposure in a neonatal rat
35 model. *Pediatr Res*. 2007 Sep;62(3):307–12.
- 36 42. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, Franchi B, Talamini G, Guidi G, et al. Renal function and
37 volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta*
38 *Paediatr*. 2010 Mar 14;99(8):1192–8.
- 39 43. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van Zwieten PHT, Zonderland HM, Holscher HC, Swinkels
40 DW, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: Natural course and renal function. *Pediatr*

- 1 Nephrol. 2003 Nov;18(11):1102–8.
- 2 44. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: Correlation
3 with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol.* 1993 Jan 19;160(1):83–6.
- 4 45. Brennan S, Kandasamy Y. Ultrasound imaging of the renal parenchyma of premature neonates
5 for the assessment of renal growth and glomerulomegaly. *Ultrasound Med Biol.*
6 2017;43(11):2546–9.
- 7 46. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for
8 high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2013
9 Aug;62(2):247–54.
- 10 47. Heidemann LA, Procianoy RS, Silveira RC. Prevalence of metabolic syndrome-like in the
11 follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors. *J Pediatr (Rio J).*
12 2019 May 1;95(3):291–7.
- 13 48. Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and
14 cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: A population-based study. *Diabetes*
15 *Res Clin Pract.* 2014 Jan 1;103(1):106–13.
- 16 49. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of
17 insulin resistance among U.S. adolescents: A population-based study. *Diabetes Care.* 2006
18 Nov 1;29(11):2427–32.
- 19 50. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and
20 trends in dyslipidemia and blood pressure among us children and adolescents, 1999-2012.
21 *JAMA Pediatr.* 2015 Mar 1;169(3):272–9.
- 22 51. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting Might Not Be Necessary Before Lipid Screening: A
23 Nationally Representative Cross-sectional Study. *Pediatrics.* 2011;128(3):463–70.
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28

1 **Figure 1.** Selection of patients
2



3
4
5
6
7

1 **Table 1** – General patient characteristics

Variable	Result (total of 90 patients)
Sex (females)	51/90 (56.7%)
Age (months)	23 (8-47.2)
Birth weight (g)	1185.5 (917.5-1348.7)
GA (weeks)	29.21 (27.1-31.7)
Small for GA	19/90 (21.1%)
ELBW	30/90 (33.3%)
Neonatal AKI	21/90 (23.3%)

2

3 Qualitative variables expressed in N (%) and quantitative variables in median (IQR)

4 GA gestational age, ELBW extreme low birth weight, AKI acute kidney injury

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

1 **Table 2** – Comparison of clinical variables according to the presence or absence of CKD criteria

Group	CKD	Non CKD	P	Test
	n=57	n=33		
Maternal HTN	16	18	0.013	**
Maternal DM	4	4	0.412	**
Oligoamnio	4	3	0.723	**
Labor contractions	29	10	0.058	**
Cesarean section	46	29	0.697	**
Age (months)	19 (6-37)	26 (17-60)	0.048	*
Sex (females)	33	18	0.757	**
GA (weeks)	28,8 (26.6-31.5)	30,3 (28.4-32.1)	0.032	*
Small for GA	13	6	0.604	**
Neonatal drugs administration				
Vancomycin	32	13	0.126	**
Amikacin	47	20	0.022	**
Amphotericin b	14	6	0.483	**
NSAIDs	14	7	0.717	**
Xanthines	49	30	0.490	**
Diuretics	29	13	0.293	**
Colloids	18	9	0.667	**
Dopamine	6	5	0.519	**
Dobutamin	14	1	0.008	**
Milrinone	5	1	0.293	**
Epinephrine	4	1	0.426	**
Norepinephrine	6	2	0.473	**
Steroids	15	6	0.379	**
Birth weight (g)	1098 850-1310	1300 1075-1405	0.032	*

ELBW	23	7	0.063	**
SNAPPE ¹	23	13	0.018	*
	9,5-40	2,5-23		
Neonatal hospitalization (days)	61	44	0.060	*
	47-85	35-82		
Neonatal AKI	14	7	0.717	**
Neonatal HTN	4	1	0.426	**
Congenital heart disease	12	6	0.838	**
(with hemodynamic repercussion)				
Intracranial hemorrhage	24	5	0.008	**
Retinopathy of prematurity	13	7	0.221	**
Invasive mechanical ventilation	39	16	0.062	**
Noninvasive mechanical ventilation	55	32	0.903	**

1

2 N (%),Median (IQR)

3 CKD Chronic kidney disease

4 GA gestational age

5 ELBW extremely low birth weight

6 HTN hypertension (chronic and pregnancy related)

7 Maternal DM (Diabetes Mellitus previous and gestational)

8 NSAIDs Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

9 AKI acute kidney injury

10 * Mann-Whitney (median, IQR)

11 ** Chi-square

12 ¹ 4 missing data for SNAPPE (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension)

13

14

15

16

17

18

1 **Table 3** – CKD criteria* in children under 2 years old and older

Under 2 years old (45 patients)		
Classification according to eGFR**	n/total of 45 patients	%
Normal	41/45	91.1%
Moderated reduced	2/45	4.4%
Severely reduced	2/45	4.4%
Microalbuminuria	21/45	46.6%
Proteinuria	25/45	55.5%
CKD*	31/45	68.8%
2 years old and older (45 patients)		
Classification according to KDIGO Group	n/total of 45 patients	%
G1A1	29/45	64.4%
G1A2	2/45	4.4%
G2A1	13/45	28.9%
G3aA1	1/45	2.2%
Proteinuria	24/45	53.3%
CKD*	26/45	57.8%

2

3 CKD Chronic kidney disease

4 *CKD in under 2 years considered if severe reduction of glomerular filtration rate and/or proteinuria
5 and/or microalbuminuria. In older, if GFR stage of G3 or superior and/or albuminuria and/or proteinuria

6 ** eGFR – estimated glomerular filtration rate

7

8

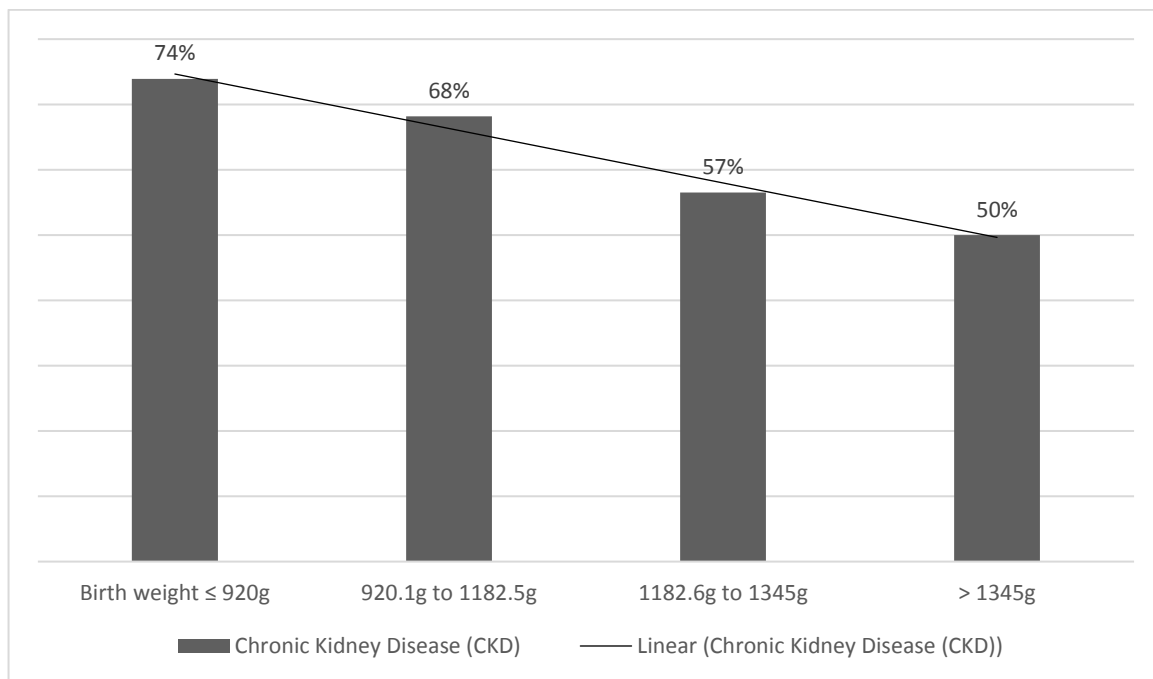
9

10

11

12

1 **Figure 2.** Prevalence of CKD (chronic kidney disease) by birth weight (divided into 4 groups according
2 to quartiles; χ^2 test, $P=0.380$)



3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

1 **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2
3

4 O presente estudo mostrou significativa presença de critérios para DRC e distúrbios
5 metabólicos em crianças nascidas com muito baixo peso.

6 A partir deste resultado, enfatiza-se a necessidade crucial de se sensibilizar o olhar
7 para a DRC desde o início da vida e conscientizar os profissionais que acompanham estes
8 pacientes sobre seu papel insubstituível, preventivo e terapêutico, que pode influenciar toda
9 a trajetória de vida destas crianças.

10 Grandes desafios ainda são a padronização de valores de referência para esta
11 população específica, a busca de biomarcadores mais sensíveis para os estágios iniciais e
12 subclínicos da doença e possíveis estratégias, tanto para proteção renal no ambiente ante e
13 pós natal, como para redução de progressão da DRC já instalada.

14 Como perspectivas futuras estão a criação de um protocolo estruturado de
15 acompanhamento de recém nascidos de risco com avaliação renal, cardiovascular e
16 metabólica periódicas dentro de uma visão ampliada da puericultura que vai além da saúde
17 imediata mas vislumbra a oportunidade singular de influenciar, a longo prazo, a história
18 destes pacientes.

19
20

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1
2
- 3 ABITBOL, C. L.; RODRIGUEZ, M. M. The long-term renal and cardiovascular consequences
4 of prematurity. **Nature Reviews Nephrology**, v. 8, n. 5, p. 265–274, 28 fev. 2012.
- 5 ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide
6 definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic**
7 **Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 1 maio 2006.
- 8 ARDISSINO, G. et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid
9 project. **Pediatrics**, v. 111, n. 4, p. e382–e387, 2003.
- 10 BARKER, D. J. P. In utero programming of chronic disease. **Clinical Science**, v. 95, p. 115–
11 128, 1998.
- 12 BIKBOV, B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-
13 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 395, p.
14 709–733, 2020.
- 15 BRENNAN, S.; KANDASAMY, Y. Renal parenchymal thickness as a measure of renal
16 growth in low-birth-weight infants versus normal-birth-weight infants. **Ultrasound in**
17 **Medicine & Biology in Medicine and Biology**, v. 39, n. 12, p. 2315–2320, 2013.
- 18 BRENNER, B. M.; GARCIA, D. L.; ANDERSON, S. Glomeruli and blood pressure. Less of
19 one, more the other? **American Journal of Hypertension**, v. 1, n. 4, p. 335–47, out. 1988.
- 20 BRION, L. P. et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants
21 during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. **The**
22 **Journal of Pediatrics**, v. 109, n. 4, p. 698–707, out. 1986.
- 23 DE JONG, M. et al. Components of the Metabolic Syndrome in Early Childhood in Very-Low-
24 Birth-Weight Infants. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 1, p. 43–49, 2014.
- 25 DE ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and
26 adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660–667, set. 2007.
- 27 DE SOUZA, V. C. et al. Schwartz Formula: Is One k-Coefficient Adequate for All Children?
28 **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, p. e53439, 28 dez. 2012.
- 29 DICK, P. T. et al. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations
30 in children. **Pediatric Radiology**, v. 29, p. 68–72, 1999.
- 31 DIMES, M. of et al. **The Global Action Report on Preterm Birth Born Too Soon**. Geneva:
32 World Health Organization, 2012.
- 33 ERIKSSON, J. G. et al. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings
34 From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. **American Journal of Kidney Diseases**,
35 v. 71, n. 1, p. 20–26, 2018.
- 36 ESBJÖRNER, E.; BERG, U.; HANSSON, S. Epidemiology of chronic renal failure in children:
37 A report from Sweden 1986-1994. **Pediatric Nephrology**, v. 11, n. 4, p. 438–442, ago. 1997.

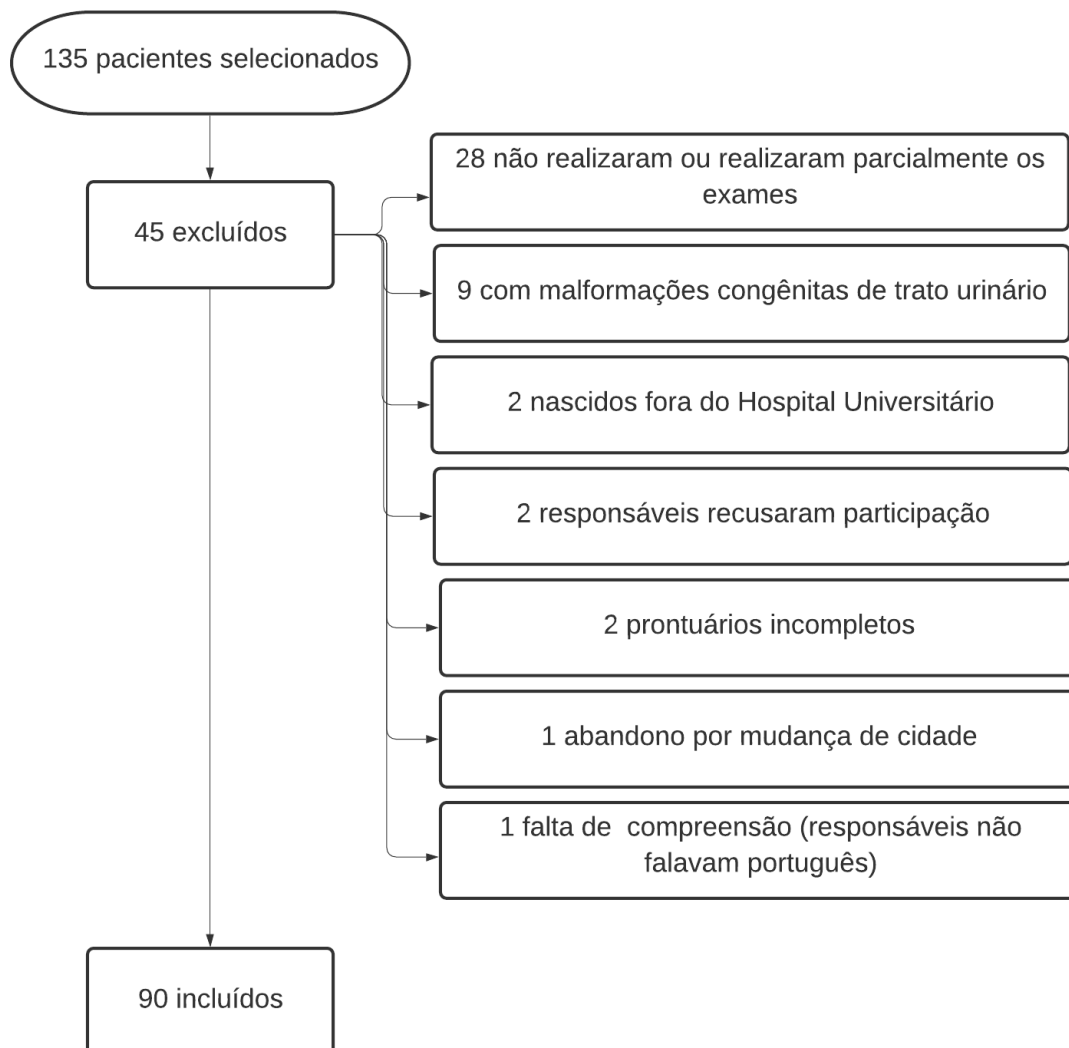
- 1 FAA, G. et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney
2 development. **Journal of Cellular Physiology**, v. 227, n. 3, p. 1257–1268, 2012.
- 3 FENTON, T. R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated
4 with recent data and a new format. **BMC pediatrics**, v. 3, p. 13, 16 dez. 2003.
- 5 FERNÁNDEZ, J. R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative
6 samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and
7 adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 145, n. 4, p. 439–444, 1 out. 2004.
- 8 FLYNN, J. T. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood
9 Pressure in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v. 140, n. 3, p. e20171904, 1 set. 2017.
- 10 FUHRMAN, D. Y. et al. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children
11 with CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 6, p. 912–
12 920, 7 jun. 2017.
- 13 GEORGE VAN DER WATT, FIERDOZ OMAR, ANITA BRINK, A.; MCCULLOCH, M.
14 Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. In: AVNER, E. D. et al.
15 (Ed.). **Pediatric Nephrology**. 7th. ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016. p.
16 613–636.
- 17 GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; BUKLIJAS, T. A conceptual framework for the
18 developmental origins of health and disease. **Journal of Developmental Origins of Health
19 and Disease**, v. 1, n. 01, p. 6–18, 2010.
- 20 HEIDEMANN, L. A.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Prevalence of metabolic
21 syndrome-like in the follow-up of very low birth weight preterm infants and associated factors.
22 **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 3, p. 291–297, 1 maio 2019.
- 23 HOGG, R. J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
24 Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents:
25 Evaluation, Classification, and Stratification. **Pediatrics**, v. 111, n. 6, p. 1416–1421, 2003.
- 26 HORBAR, J. D. et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams
27 From 2000 to 2009. **Pediatrics**, v. 129, n. 6, p. 1019–1026, 1 jun. 2012.
- 28 HRICAK, H.; LIETO, R. P. Sonographic determination of renal volume. **Radiology**, v. 148, n.
29 1, p. 311–2, 1 jul. 1983.
- 30 HUGHSON, M. et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to
31 birth weight. **Kidney International**, v. 63, n. 6, p. 2113–2122, 2003.
- 32 ISHIKURA, K. et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide
33 survey in Japan. **Nephrol Dial Transplant**, v. 28, n. 9, p. 2345–2355, 2013.
- 34 KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP.
35 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic
36 Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, p. 1–150, 2013.
- 37 KURUVILLA, S. et al. A life-course approach to health: Synergy with sustainable

- 1 development goals. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 1, p. 42–50, 1 jan.
2 2018.
- 3 LARKINS, N.; TEIXEIRA-PINTO, A.; CRAIG, J. The population-based prevalence of
4 albuminuria in children. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 12, p. 2303–2309, 1 dez. 2017.
- 5 LUYCKX, V. A. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. **Seminars in Nephrology**, v.
6 37, n. 4, p. 311–319, 1 jul. 2017.
- 7 LUYCKX, V. A. et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and
8 kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group.
9 **Lancet**, v. 390, n. 10092, p. 424–428, 22 jul. 2017.
- 10 LUYCKX, V. A.; BRENNER, B. M. Low birth weight, nephron number, and kidney disease.
11 **Kidney International**, v. 68, n. 97, p. S68–S77, ago. 2005.
- 12 LUYCKX, V.; SHUKHA, K.; BRENNER, B. M. Inborn Nephron Diversity and Its Clinical
13 Consequences. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 2, n. 4, p. e0061 1-16, 2011.
- 14 MOHAMED, G. B.; IBRAHIEM, M. A.; HAMEED, W. M. A. Nephrocalcinosis in Pre-Term
15 Neonates: A Study of Incidence and Risk Factors. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 25, n. 2,
16 p. 326–332, 2014.
- 17 NGUYEN, S. et al. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk
18 factors and microalbuminuria in adolescents. **Pediatrics**, v. 121, n. 1, p. 37–45, jan. 2008.
- 19 RODRIGUEZ-SORIANO, J. et al. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight
20 infants. **Pediatric Nephrology**, v. 20, n. 5, p. 579–584, 22 maio 2005.
- 21 SARVARI, S. I. et al. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents with Fetal
22 Growth Restriction. **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 10, n. 1, 2017.
- 23 SCHOLBACH, T.; WEITZEL, D. Body-Surface-Area Related Renal Volume: A Common
24 Normal Range from Birth to Adulthood. **Scientifica**, p. 1–4, 2012.
- 25 SCHWARTZ, G. J. et al. A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived
26 From Body Length and Plasma Creatinine. **Pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 259–263, 1976.
- 27 SCHWARTZ, G. J. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. **Journal of**
28 **the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 3, p. 629–637, mar. 2009.
- 29 SCHWARTZ, G. J.; FURTH, S. L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in
30 chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 22, n. 11, p. 1839–1848, 10 nov. 2007.
- 31 SIMONETTI, G. D. et al. Salt sensitivity of children with low birth weight. **Hypertension**, v.
32 52, n. 4, p. 625–630, 2008.
- 33 STAPLES, A. et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly
34 non-CKD population. **Pediatric Nephrology**, v. 25, n. 11, p. 2321–2326, 22 nov. 2010.
- 35 STARZEC, K. et al. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth
36 weight children at 7 and 11 years of age. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 11, p. 2119–2126,
37 27 nov. 2016.

- 1 STOLL, B. J. et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm
2 Neonates, 1993-2012. **Journal of the American Medical Association**, v. 314, n. 10, p.
3 1039–1051, 8 set. 2015.
- 4 STRITZKE, A. et al. Renal consequences of preterm birth. **Molecular and Cellular**
5 **Pediatrics**, v. 4, n. 2, p. 1–9, 2017.
- 6 TÓTH-HEYN, P.; DRUKKER, A.; GUIGNARD, J. P. The stressed neonatal kidney: from
7 pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. **Pediatric**
8 **Nephrology**, v. 14, n. 3, p. 227–39, mar. 2000.
- 9 TRAPOTE, R. A.; IBÁÑEZ, M. S.; NAVARRO, M. Epidemiology of chronic kidney disease in
10 Spanish pediatric population. REPIR II Project. **Nefrologia**, v. 30, n. 5, p. 508–517, 2010.
- 11 VISENTIN, S. et al. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling.
12 **Atherosclerosis**, v. 237, p. 391–399, 2014.
- 13 WHINCUP, P. H. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes. **JAMA**, v. 300, n. 24, p.
14 2886, 24 dez. 2008.
- 15 WHITE, S. L. et al. Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic
16 Review of Observational Studies. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 23, p.
17 248–261, 2009.
- 18
- 19

APÊNDICES

APÊNDICE 1



APÊNDICE 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Hospital Universitário de Londrina****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. NOME DA CRIANÇA:** _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE NUMERO:

CERTIDÃO DE NASCIMENTO:

DATA DE NASCIMENTO:

SEXO:

ENDEREÇO:

BAIRRO:

CIDADE:

ESTADO:

CEP:

TELEFONE: DDD()

2. NOME DO RESPONSÁVEL LEGAL: _____

GRAU DE PARENTESCO COM O MENOR:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE NUMERO:

DATA DE NASCIMENTO:

SEXO:

ENDEREÇO:

BAIRRO:

CIDADE:

ESTADO:

CEP:

TELEFONE: DDD()

DADOS SOBRE A PESQUISATítulo do protocolo da pesquisa: **“Avaliação da função renal em recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer acompanhados ambulatorialmente”**

Pesquisadora: Thaís Cardoso de Oliveira Campos

Cargo/ função: médica docente do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica da UEL

Inscrição no Conselho Regional de Medicina: 25.583

3. Avaliação do risco da pesquisa:Risco mínimo x**4. Duração da pesquisa: 24 meses**

Rubrica do responsável:

O (a) seu (sua) filho (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo clínico para avaliar o funcionamento dos rins.

As pesquisas mostram que crianças nascidas com peso abaixo de 1500g tem um risco maior de, no futuro, apresentar problemas renais.

Alguns exames mostram alterações sutis nos rins antes de pararem de funcionar.

O objetivo deste trabalho é solicitar estes exames que mostram o funcionamento das diferentes partes do rim e também os fatores de risco que podem afetar a saúde deste órgão.

A participação da criança é muito importante e ela se daria da seguinte forma. No dia da sua consulta de rotina no ambulatório da neonatologia no Ambulatório de Especialidades da Universidade Estadual de Londrina será realizada a medida da pressão arterial, peso e altura, bem como a medida da cintura com fita métrica. As informações do prontuário serão revisadas para registro de dados específicos da história da gestação e do nascimento. Iremos solicitar também exames de urina e sangue e um ultrassom a serem agendados e realizados uma única vez. Todos os exames serão coletados e realizados pelas vias de rotina do Hospital Universitário. Tais coletas não irão interferir no seu tratamento, não será realizado nenhum tratamento novo ou testado nenhum medicamento na criança.

A urina será colhida em um pote ou saco coletor em apenas uma amostra. O sangue será colhido por pessoa habilitada e experiente no laboratório havendo o risco de desconforto, dor ou hematoma na coleta, raramente desmaio ou infecção no local de punção. Todos os cuidados serão tomados para minimizar estes riscos. Qualquer problema relacionado a estes procedimentos será tratado no nosso serviço.

O ultrassom é um exame não invasivo e que não causa riscos ou prejuízos à saúde da criança.

Os benefícios esperados são detectar alterações dos rins o mais cedo possível e buscar estratégias de descobrir logo estas alterações e prevenir maiores danos.

Esclarecemos que as informações da criança sob sua responsabilidade serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa (ou para esta e futuras pesquisas) e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade da criança ou do adolescente. O(a) senhor(a) tem o direito de ser informado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas e poderá ver o resultado dos mesmos a qualquer momento.

Não há despesa pessoal para o(a) senhor(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e a interrupção na participação no estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento de seu filho(a) nesta instituição.

Informamos que esta pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente- ECA, Lei Federal nº 8069 de 13 de julho de 1990, sendo eles: à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever da família, da comunidade, da sociedade em geral e do Poder Público assegurar, sob as diversas modalidades possíveis, a dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

Rubrica do responsável:

Antes de concordar com a participação da criança, é importante que o senhor (a) leia e entenda todas as explicações que estão expostas sobre os procedimentos, os benefícios potenciais e os riscos envolvidos na participação de seu (sua) filho(a). Por favor, peça para que qualquer pessoa da equipe do estudo lhe explique qualquer palavra ou informação que não tenha sido totalmente entendida. Não assine este termo de consentimento sem total compreensão do mesmo. Se concordar em assinar e participar, o(a) senhor (a) assinará duas cópias deste documento e uma delas ficará com o(a) senhor(a).

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar: Thaís Cardoso de Oliveira Campos, docente do Departamento de Pediatria do Centro de Ciências da Saúde, Av. Robert Koch, 60 - Operária, Londrina - PR, 86038-350, **33712000**, tpcardoso@uel.br, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Rubrica do responsável:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre a pesquisa **“Avaliação da função renal em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso ao nascer acompanhados ambulatorialmente”**

Eu conversei com a Dra. Thaís Cardoso de Oliveira Campos sobre a minha decisão em permitir a participação do meu (minha) filho(a) neste estudo. O motivo do estudo ficou claro para mim, bem como os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Estou ciente de que a participação do meu (minha) filho(a) é livre de despesas e que ele(a) terá garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em permitir a participação do meu (minha) filho(a) neste estudo e sei que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, no atendimento do meu (minha) filho(a) neste serviço.

Data:

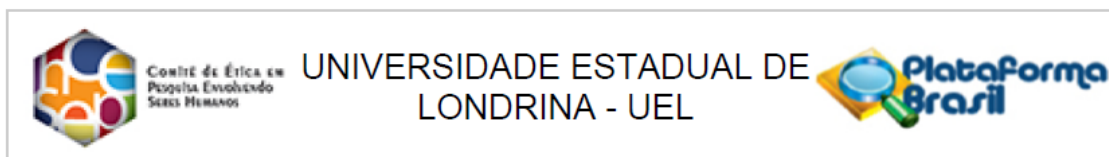
Assinatura do representante legal da
criança: _____

Rubrica do responsável pelo menor de
idade: _____

Rubrica do pesquisador: _____

9 ANEXOS

ANEXO 1

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da função renal em recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer acompanhados ambulatorialmente

Pesquisador: THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86159618.0.0000.5231

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Londrina - UEL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.623.449

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da função renal em recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer acompanhados ambulatorialmente", sob responsabilidade da pesquisadora "THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS", pediatra.

Trata-se de um projeto de mestrado em Ciências da Saúde, orientado pelo Prof. Dr. Vinicius Daher Álvares Delfino.

Os avanços recentes no campo da perinatologia impactaram de forma positiva a sobrevivência dos prematuros extremos. Na área da nefrologia, estudos apontam a prematuridade extrema e o baixo peso ao nascer como fatores de risco significativos para doença renal crônica. Até o momento não há um protocolo para o seguimento renal e cardiovascular dos recém-nascidos de muito baixo peso (peso abaixo de 1500 gramas). O objetivo deste trabalho é avaliar a função renal em crianças de baixo peso e prematuros seguidos em coorte ambulatorial de hospital universitário terciário propondo um protocolo de avaliação periódica e baseando futuros estudos intervencionais.

Nesse estudo serão recrutadas as crianças nascidas de muito baixo peso (abaixo de 1500g) acompanhados em ambulatório de seguimento da neonatologia no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina.

Os pacientes nascidos com peso abaixo de 1500g no Hospital Universitário de Londrina são acompanhados em coorte ambulatorial e seguidos clinicamente até os 10 anos de idade com

Endereço: LABESC - Sala 14

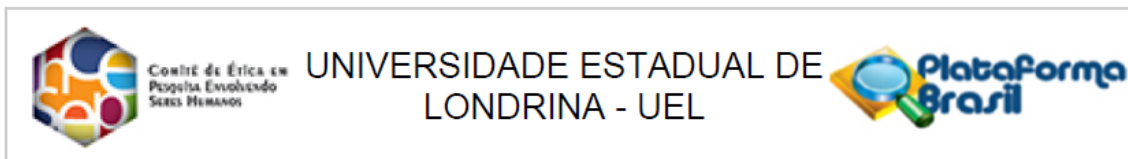
Bairro: Campus Universitário

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.623.449

periodicidade de consulta variável de acordo com a faixa etária, com retorno no mínimo anual.

O desenho do presente estudo é observacional e transversal. Serão analisados pacientes de ambos os sexos e sem exclusão de etnia.

A coleta dos dados se dará no período de um ano, no ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina. Os pacientes recrutados serão submetidos a avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica, além de revisão de prontuário neonatal.

As avaliações laboratoriais e ultrassonográficas serão realizadas uma única vez, à admissão do paciente na pesquisa. Todos os responsáveis legais pelas crianças serão informados sobre o protocolo de estudo e os que aceitarem participar voluntariamente, assinarão o Termo de Consentimento Informado.

A amostra pretendida a ser recrutada no período de um ano é de 200 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral da pesquisa é avaliar a função renal em crianças nascidas de muito baixo peso (abaixo de 1500g) seguidos no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina.

E como objetivos Secundários pretende-se:

- a) avaliar função tubular
- b) avaliar a função glomerular
- c) investigar fatores de risco perinatais e cardiovasculares associados
- d) comparar o impacto de peso ao nascer com o da idade gestacional nos parâmetros renais avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que a pesquisa apresenta risco de desconforto, dor ou hematoma na coleta de exames séricos, raramente desmaio ou infecção no local de punção, porém informa também que todas as intercorrências possíveis serão tratadas no Hospital Universitário e as providências cabíveis tomadas adequadamente sendo o participante prontamente amparado.

E como benefícios espera-se:

- definir a prevalência de alterações de função renal glomerular e tubular em grupo de pacientes

Endereço: LABESC - Sala 14

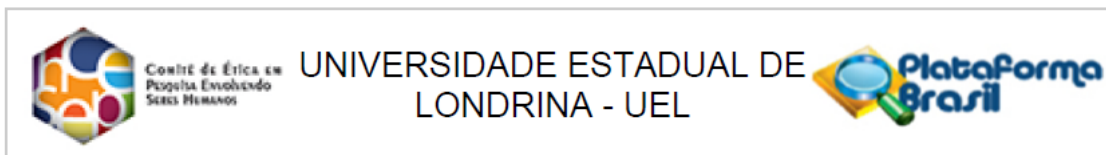
Bairro: Campus Universitário

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.623.449

nascidos com menos de 1500 gramas

- detectar fatores de risco perinatais associados às alterações de função renal
- detectar fatores de risco cardiovascular associados a alterações renais
- apontar para pesquisas futuras que promovam o diagnóstico e intervenção precoces de alterações renais
- promover resultados de base que sustentem a criação de um protocolo de avaliação renal no seguimento do grupo de crianças nascidas com muito baixo peso
- basear proposta de estudo intervencional analítico posterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante, com orçamento estimado em R\$ 4.100,00 a serem gastos com combustível, papel, software para análise dos dados, hardware e fotocópias.

Todos os exames que serão realizados são exames rotineiros no acompanhamento destes pacientes.

o Cronograma prevê início da coleta de dados em 02.05.2018 com duração de 12 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os seguintes termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto assinada pelo coordenador do programa de pós-graduação, uma vez que trata-se de projeto de mestrado.
- Autorização da diretoria superintendente do HU para realização do estudo.
- TCLE adequado, em linguagem clara e acessível, em forma de convite aos participantes, contendo todos os itens necessários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

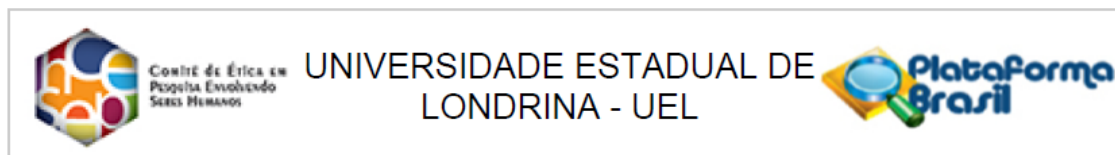
Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: LABESC - Sala 14	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.623.449

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1078957.pdf	24/04/2018 09:46:08		Aceito
Outros	folhaderostodepartamento.pdf	23/04/2018 22:00:52	THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoposgraduacao.pdf	23/04/2018 21:56:24	THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHU.pdf	21/03/2018 10:24:40	THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταformabr.docx	22/02/2018 14:11:07	THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEprojeto.docx	22/02/2018 14:10:51	THAIS CARDOSO DE OLIVEIRA CAMPOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 26 de Abril de 2018

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO 2

Normas de publicação de *Journal of Perinatology* :

ARTICLE TYPE SPECIFICATIONS

Please note that the *Journal of Perinatology* no longer accepts Perinatal/Neonatal Case Presentations or Imaging Casebooks.

Article Description	ABSTRACT	WORD LIMIT	TABLES/FIGURES	REFERENCES
Original Articles: Generally, the Journal only considers original research materials that are directly relevant to clinical practice. Any text beyond the limit can be published as online-only supplementary material if you feel that it is necessary (see instructions below on supplementary material)	Structured abstract, max 150 words.	Length should not exceed 25 pages, including the abstract, text, tables, illustrations, and references.	Maximum of 5 tables/figures.	No more than 50 references.
Quality Improvement: Authors are strongly encouraged to follow the SQIRE framework for these articles.	Please consult the SQIRE guidelines for abstracts.	Length should not exceed 20 pages, including the abstract, text, tables, illustrations, and references.	Maximum of 5 tables/figures.	No more than 50 references.
Review: Reviews are intended to update readers on important subjects relevant to maternal-fetal and neonatal care. These articles are considered to be complete from the most recent major review in the literature. Review Articles are normally commissioned. Authors should contact the Editor before submission of a completed project.	Abbreviated, unformatted abstract is preferred.	4,000-4,500 words max, including abstract.	Liberal use of tables and figures is encouraged.	No more than 100 references.
Correspondence: Letters to the Editor may be brief comments in response to specific published articles in the Journal. Correspondence articles are subject to critical review and editorial policy.	No abstract required.	Word count should not exceed 500.	Maximum of 1 tables/figures.	Maximum of 5 references.
Journal Club: The Journal Club is collaboration between the American Academy of Pediatrics - Section of Neonatal Perinatal Medicine and the International Society for Evidence-Based Neonatology (EBNEO.org). To critically appraise an article visit aap.org/perinatal or contact Dr. Viral Jain at viral_jain@live.com for further information.				
Comment: Comment articles are personal viewpoints and discussions of important topics of particular interest to perinatology. Comments cover basic science and clinical issues as well as those which bridge the gap between research and practice. These articles are normally commissioned.	No abstract required.	Word count should not exceed 1,000.	Maximum of 1 table/figure.	Maximum of 10 references.

PREPARATION OF ARTICLES

Please note that original articles must contain the following components. Please see below for further details.

1. Cover letter (must include a Conflict of Interest statement)
2. Title page (excluding acknowledgements)
3. Abstract
4. Introduction
5. Materials (or patients) and methods
6. Results
7. Discussion
8. Acknowledgements
9. Conflict of Interest
10. Author contributions
11. Funding Information
12. References
13. Tables
14. Figures

Cover letter

The uploaded covering letter must state the material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while under consideration. The covering letter must also contain a Conflict of Interest statement (see Editorial Policy section).

Title page

The title page should bear the title of the paper, the full names of all the authors, highest academic degree obtained, and their affiliations, together with the name, full postal address, telephone and fax numbers and e-mail address of the author to whom correspondence and offprint requests are to be sent (This information is also asked for on the electronic submission form). The title should be brief and informative, of 150 characters or less. The running title should consist of not more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the paper and contain no abbreviations. Please note – the running head for a manuscript on all pages after the title page will be the shortened manuscript title followed by an ellipsis. Authors should disclose the sources of any support for the work, received in the form of grants and/or equipment and drugs.

Abstract

A structured abstract is required for original articles and a standard abstract format is required for other types of articles. An abbreviated unformatted abstract is preferred for Review articles. For clinical trials, the abstract should also include details of where and when the trial was registered, and the Clinical Trial Number.

The structured abstract should be limited to 150 words, under the following headings:

Objective - reflecting the purpose of the study or the hypothesis that is being tested

Study Design - the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type of statistical analysis

Result - include the outcome of the study and statistical significance, if appropriate

Conclusion - state the significance of the results

Introduction

The Introduction should assume that the reader is knowledgeable in the field and should therefore be as brief as possible but can include a short historical review where desirable.

Materials / subjects and Methods

This section should contain sufficient detail, so that all experimental procedures can be reproduced, and include references. Methods, however, that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. Authors should provide the name of the manufacturer and their location for any specifically named medical equipment and instruments, and all drugs should be identified by their pharmaceutical names, and by their trade name if relevant.

Results and Discussion

The Results section should briefly present the experimental data in text, tables or figures. Tables and figures should not be described extensively in the text, either. The discussion should focus on the interpretation and the significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in the area. It should not repeat information in the results. The final paragraph should highlight the main conclusion(s), and provide some indication of the direction future research should take.

Acknowledgements

These should be brief, and should include sources of support including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organization) and sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially.

Conflict of interest

Authors must declare whether or not there are any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included at this stage and will be published as part of the paper. Conflict of interest should also be noted on the cover letter and as part of the submission process. See the Conflict of Interest documentation in the [Editorial Policy](#) section for detailed information.

Author Contributions

Each author's contribution to the manuscript must be provided in general terms (e.g. 'AB designed the experiments and helped to write the manuscript'). To understand more about authorship definitions, please refer to the [ICMJE Authorship Guidelines](#).

Funding Information

The funding section is mandatory. Authors must declare sources of study funding including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organization). If no funding was received, please also state this.

References

Only papers directly related to the article should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format. In the text they should appear as numbers starting at one and at the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. All authors should be quoted for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be quoted, followed by *et al.* Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of *Index Medicus*. The first and last page numbers for each reference should be provided. Abstracts and letters must be identified as such. Papers in press and papers already submitted for publication may be included in the list of references but no citation is required for work that is not yet submitted for publication.

Journal article, up to six authors *et al.*:

Martin JC, Bourgnoux P, Fignon A, Theret V, Antoine JM, Lamisse F *et al.* Dependence on human milk essential fatty acids on adipose stores during lactation. *Am J Clin Nutr* 1993; **58**: 653–659.

Journal article, e-pub ahead of print:

da Costa SP, van den Engel-Hoek L, Bos AF. Sucking and swallowing in infants and diagnostic tools. *J Perinatol* 2008; e-pub ahead of print 17 January 2008; doi:10.1038/sj.jp.7211924.

Journal article, in press:

Brown N. Perinatal and newborn care in South Asia: priorities for action. *Arch Dis Child* (in press).

Complete book:

Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press: New York, 1998.

Chapter in book:

Blizzard RM, Bulatovic A. (1996). Syndromes of psychosocial short stature. In: Lipshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Marcel Dekker: New York, 1986, pp 213–276.

Abstract:

Minck P. A synactive model of neonatal behavioral organization. *Phys Occup Ther Pediatr* 2002; **22**(Suppl 1): 28 (abstract 456).

Correspondence:

Sehgal A, Ramsden A (2008). Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review [letter]. *J Perinatol* **28**, 167.

Electronic Database online:

U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. *PubMed* [database]. National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Software:

IBM SPSS Statistics for Windows [software], Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp; Released 2017. <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>

[EndNote](#) users should select the *Journal of Perinatology* output style for the correct reference style.

Personal communications must be allocated a number and included in the list of references in the usual way or simply referred to in the text; the authors may choose which method to use. In either case authors must obtain permission from the individual concerned to quote his/her unpublished work.

Tables

These should be labelled sequentially and cited within the text. Each table should be presented on its own page, numbered and titled. Reference to table footnotes should be made by means of Arabic numerals. Tables should not duplicate the content of the text. They should consist of at least two columns; columns should always have headings. Authors should ensure that the data in the tables are consistent with those cited in the relevant places in the text, totals add up correctly, and percentages have been calculated correctly. Unlike figures or images, tables may be embedded into the word processing software if necessary, or supplied as separate electronic files.

Figures

Figures and images should be labelled, sequentially numbered and cited in the text. Figure legends should be brief, specific and appear on a separate manuscript page after the References section. Refer to (and cite) figures specifically in the text of the paper. Figures should not be embedded within the text. If a table or figure has been published before, the authors must obtain written permission to reproduce the material in both print and electronic formats from the copyright owner and submit it with the manuscript. This follows for quotes, illustrations and other materials taken from previously published works not in the public domain. The original source should be cited in the figure caption or table footnote. The use of three-dimensional histograms is strongly discouraged when the addition of the third dimension gives no extra information. Scale markers should be used in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used. Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading the [Artwork Guidelines PDF](#).

Figure Legends

These should be brief, specific and appear on a separate manuscript page after the References section.

Supplementary information

Supplementary information (SI) is material directly relevant to the conclusion of an article that cannot be included in the printed version owing to space or format constraints. The article must be complete and self-explanatory without the SI, which is posted on the journal's website and linked to the article. SI may consist of data files, graphics, movies or extensive tables, view the [Artwork Guidelines PDF](#) for more information on accepted file types. Authors should submit documents in their FINAL format as they are not edited, typeset or changed, and will appear online exactly as submitted. When submitting SI authors are required to:

- Include a text summary (no more than 50 words) to describe the contents of each file.
- Identify the types of files (file formats) submitted.
- Include the text "Supplementary information is available at JPER's website" at the end of the article and before the references.

Please note: We do not allow the resupplying of Supplementary Information files for style reasons after a paper has been exported in production, unless there is a serious error that affects the

science and, if by not replacing, it would lead to a formal correction once the paper has been published. In these cases we would make an exception and replace the file; however there are very few instances where a Supplementary Information file would be corrected post publication.

Availability of Data and Materials

Please see our [Editorial Policies](#) for information regarding data, protocols, sequences, or structures.

House Style

- Do not make rules thinner than 1pt (0.36mm)
- Use a coarse hatching pattern rather than shading for tints in graphs
- Color should be distinct when being used as an identifying tool
- Spaces, not commas should be used to separate thousands
- Abbreviations should be preceded by the words they stand for in the first instance of use
- Use SI units throughout
- Text should be double spaced with a wide margin
- At first mention of a manufacturer, the town (and state if USA) and country should be provided

Abbreviations and Symbols

Do not use abbreviations in the title or abstract, and limit their use in the text. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands. For a list of standard medical abbreviations and measurements, consult the *American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*, 9th edition (Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998). There should be no hyphenation of phrases such as “very low birth weight”, “birth weight” and “extremely low birth weight”.

Fast Track Publication

For manuscripts dealing with urgent issues that necessitate expedient publication, the author may request a Fast Track Review. The author should state the reason for such a request in his or her cover letter. The editor will make a decision for fast track within a few days. If an adverse decision is made then the authors may request withdrawal of the manuscript or allow processing in the normal fashion.

English Language Support

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Visiting the [English language tutorial](#) which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates [Nature Research Editing Service](#) and [American Journal Experts](#).

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.