



ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of clinical and laboratory variables associated with anemia in pediatric patients on hemodialysis^{☆,☆☆}



Jonathan S. de Freitas^{*}, Paulo Sucasas Costa,
Luciane Rezende Costa e Alessandra V. Naghettini

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil

Recebido em 22 de janeiro de 2014; aceito em 28 de maio de 2014

KEYWORDS

Anemia;
Adolescent;
Child;
Kidney dialysis;
Renal failure

Abstract

Objective: To identify the occurrence of anemia in pediatric patients on hemodialysis and the association between hemoglobin levels and anemia in CKD-related variables.

Methods: This was a retrospective study. Patients aged up to 18 years with chronic kidney disease undergoing hemodialysis at this service between January of 2009 and December of 2010 were selected. Clinical and laboratory data were obtained from medical records. Statistical analysis was performed with chi-squared test, Student's *t*-test and general estimating equations (GEE) using SPSS 20.0, assuming a significance level of 5%.

Results: A total of 357 medical records depicting the monthly evolution of 29 patients were analyzed. The most common etiology for chronic kidney disease was malformations of the genitourinary tract (28%). Hemoglobin showed a mean (standard deviation) value of 9.20 (1.8) g/dL, with the occurrence of anemia in 65.3% of cases. Anemia was associated with hospitalization; antibiotic use; transfusion; use of intravenous iron hydroxide; low values of creatinine, hematocrit, and albumin; and high values of ferritin, aluminum, and equilibrated Kt/V ($p < 0.05$). The odds ratio for anemia with the use of intravenous iron hydroxide was 0.36 (95% CI: 0.25 to 0.89), i.e., a 2.78-fold higher chance of developing anemia without the use of this medication.

Conclusions: Anemia predominated in children and adolescents with chronic kidney disease; intravenous iron hydroxide use was a protective factor.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.009>

[☆] Como citar este artigo: de Freitas JS, Costa PS, Costa LR, Naghettini AV. Evaluation of clinical and laboratory variables associated with anemia in pediatric patients on hemodialysis. J Pediatr (Rio J). 2015;91:87–92.

^{☆☆} Estudo conduzido no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: sanfet2010@hotmail.com (J.S. de Freitas).

PALAVRAS-CHAVE

Anemia;
Adolescente;
Criança;
Diálise renal;
Insuficiência renal

Avaliação de variáveis clínicas e laboratoriais associadas à anemia em pacientes pediátricos em hemodiálise

Resumo

Objetivo: Identificar a ocorrência de anemia entre pacientes pediátricos em hemodiálise e a associação entre os valores de hemoglobina e variáveis relacionadas à anemia na DRC.

Métodos: Estudo retrospectivo. Seleccionados pacientes até 18 anos com doença renal crônica em hemodiálise no serviço entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010. Verificados prontuários para coleta de dados clínicos e laboratoriais. Análise estatística com testes de qui-quadrado, t de Student e General Estimating Equations (GEE) em programa Statistical Package for the Social Sciences 20.0, assumindo-se nível de significância de 5%.

Resultados: Analisadas 357 fichas de evolução médica mensal de 29 pacientes. A etiologia mais frequente para a doença renal crônica foram as malformações do trato genito-urinário (28%). Hemoglobina apresentou valor médio (desvio padrão) de 9,20 (1,8) g/dL, com ocorrência de anemia em 65,3% das consultas. Anemia associou-se a internação, uso de antibiótico, transfusão, uso de hidróxido de ferro endovenoso, valores baixos de creatinina, hematócrito e albumina e valores altos de ferritina, alumínio e Kt/V equilibrado ($p < 0,05$). A *odds ratio* para anemia com uso de hidróxido de ferro endovenoso foi 0,36 (95% IC 0,25-0,89), ou seja, uma chance 2,78 vezes maior de desenvolver anemia sem o uso dessa medicação.

Conclusões: A anemia predominou em crianças e adolescentes com doença renal crônica, tendo como fator protetor o uso de hidróxido de ferro endovenoso.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A prevalência de terapia renal substitutiva em crianças até 19 anos no Brasil é de 23 por milhão da população de faixa etária relacionada. A sobrevivência dessas crianças é cerca de 30 vezes menor do que a de seus pares saudáveis. A principal causa de mortalidade nesse grupo são as doenças cardiovasculares, que chegam a 40% dos óbitos, e a anemia já foi identificada como um fator relacionado às maiores taxas de mortalidade.^{1,2}

A prevalência de anemia em crianças brasileiras sem diagnóstico de qualquer doença tem variado entre 25,6% e 63,7%.^{3,4} Na criança com doença renal crônica (DRC) a anemia crônica hiporregenerativa é comum e, uma vez mal controlada, pode levar a danos no crescimento e desenvolvimento, hipertrofia ventricular esquerda e taquicardia. Quando em hemodiálise, perdas de sangue no circuito da máquina e espoliação devida a exames frequentes contribuem para agravar ainda mais a anemia.⁵

A anemia é um fator limitante à sobrevivência das crianças em hemodiálise. Dessa forma, este trabalho teve o objetivo de identificar a ocorrência de anemia entre pacientes pediátricos em hemodiálise e a associação entre os valores de hemoglobina e variáveis relacionadas à anemia na DRC.

Métodos**Desenho e local do estudo**

Estudo de coorte retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG). Os

dados foram coletados no Serviço de Terapia Renal Substitutiva, Setor de Hemodiálise do HC/UFG.

Participantes

Eram submetidos à hemodiálise no HC/UFG entre janeiro/2009 e dezembro/2010 os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão: idade inferior a 18 anos e diagnóstico de doença renal crônica terminal. Excluíram-se os casos cujos prontuários não estavam acessíveis.

Coleta de dados e variáveis

Um pesquisador especialista (nefropediatra) coletou os dados das variáveis de interesse a partir dos prontuários dos pacientes, especificamente das fichas de evolução médica mensal, e registrou-os em formulário digital. O levantamento das fichas ocorreu no Setor de Hemodiálise e no Setor de Arquivos Médicos e Informações em Saúde do HC/UFG.

A variável dependente foi a ocorrência de anemia medida pela dosagem de hemoglobina sérica (mg/dL).

As variáveis independentes foram: variáveis clínicas – internações, uso de antibióticos no mês (se usou ou não), transfusões de concentrados de hemácias e principais medicamentos usados no tratamento da anemia (ácido fólico, complexo B, vitamina C, eritropoietina e hidróxido de ferro endovenoso); variáveis laboratoriais – os exames séricos feitos na rotina do serviço, definidos a partir da Resolução nº 154 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil com ajustes pertinentes: ureia pré-sessão de hemodiálise, creatinina, hemoglobina, hematócrito, pH, bicarbonato, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), ferro,

paratormônio (PTH), albumina e alumínio.⁶ O Kt/V equilibrado (eKt/V) foi calculado como proposto por Fischbach et al.⁷

Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados por estatística descritiva e inferencial no programa IBM SPSS Statistics versão 20 (IBM Corporation, NY, EUA).

Após análise exploratória dos dados, as variáveis contínuas foram categorizadas com base em parâmetros clínicos com vistas a uma melhor interpretação dos resultados, haja vista o limitado número de sujeitos incluídos no estudo. Os valores de hemoglobina sérica foram classificados como “adequados” ou “inadequados” (anemia) conforme preconizado pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice) em 2011,⁸ que considera dois grupos etários (até dois anos e maiores de dois). Foi então usado o teste *t* de Student e o qui-quadrado de Pearson para testar as associações entre as variáveis descritas e a ocorrência de anemia.

Este estudo de delineamento observacional longitudinal incluiu medidas repetidas para uma mesma variável em um mesmo sujeito. Como a variável dependente é categórica (ter ou não anemia), a análise de variâncias para medidas repetidas não poderia ser usada. Também, a regressão linear múltipla seria contraindicada, porque o pressuposto de independência das variáveis aleatórias não poderia ser atendido, já que os dados têm uma relação de interdependência (medidas repetidas). Dessa forma, a análise estatística que melhor determina as variáveis preditivas para a anemia são as Equações de Estimativa Generalizada (Generalized Estimated Equations – GEE).⁹

A abordagem da GEE, que é uma extensão dos modelos lineares generalizados, foi desenvolvida para produzir estimativas de regressão mais eficientes e menos preconceituosas para uso com dados correlacionados, como medidas repetidas longitudinais.¹⁰ Assim, a GEE analisa os dados na dependência de exposição em períodos de tempo sucessivos.

Para a análise deste estudo, foi montado um modelo para a variável dependente “anemia”. As variáveis independentes foram “internação”, “infecção de cateter de duplo lúmen – CDL”, “uso de antibiótico”, “uso de hidróxido de ferro endovenoso”. Os dados faltantes foram tratados por meio do mecanismo de GEE que usa todos os dados disponíveis para incluir dados de evasão. Os *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados para refletir as possíveis associações entre fatores preditores e variável dependente.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 0,05.

Resultados

Incluíram-se 31 pacientes, mas dois foram excluídos por prontuários inacessíveis. A amostra final foi de 29 pacientes, o que corresponde a 357 fichas de evolução médica mensal produzidas em 24 meses. Cada paciente foi acompanhado por uma a 23 consultas. A idade média dos pacientes no início do estudo foi de 10 anos e três meses (desvio padrão 34,6 meses). Dos 29 pacientes incluídos, 21 foram do sexo masculino (72,4%). As etiologias da IRC com suas respectivas porcentagens encontram-se na [figura 1](#).

Todos os pacientes, exceto um, apresentaram anemia em algum momento de seu seguimento, o que correspondeu a 65,3% das consultas (n = 233). Os valores médios (desvio padrão) de hemoglobina (g/dL) para os grupos categorizados foram: com anemia – 8,2 g/dL (1,2); sem anemia – 11,2 g/dL (1,0) (p < 0,001). O valor médio de hemoglobina para o total da amostra foi 9,2 (1,8).

A análise bivariada mostrou que a anemia esteve associada a diversas situações clínicas ([tabela 1](#)): necessidade de internação, uso de antibiótico, transfusão e menor frequência de uso de hidróxido de ferro endovenoso (p < 0,05). Quanto aos achados laboratoriais, a anemia relacionou-se a menores valores de creatinina, hematócrito e albumina, assim como a maiores valores de ferritina, alumínio e Kt/V equilibrado ([tabela 1](#)).

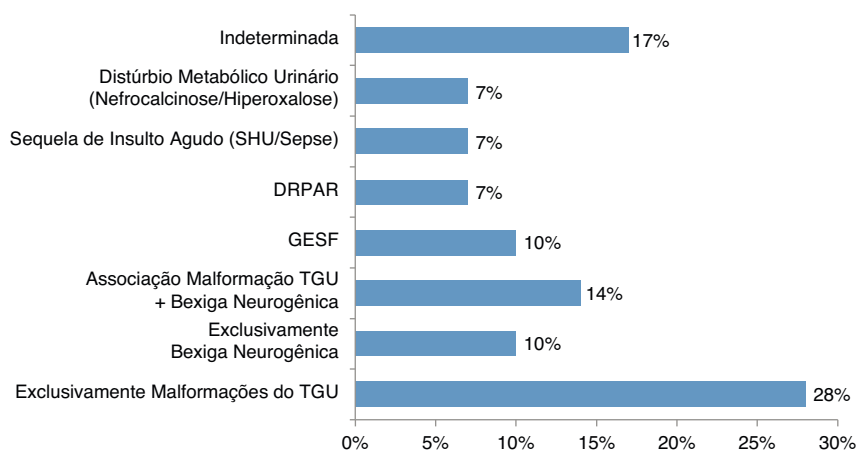


Figura 1 Etiologia da insuficiência renal crônica.

SHU, síndrome hemolítico urêmica; DRPAR, doença renal policística autossômica recessiva; GESF, glomeruloesclerose segmentar e focal; TGU, trato gênito urinário.

Total = 100%.

Tabela 1 Associação entre variáveis clínicas e laboratoriais e ocorrência de anemia em crianças com doença renal crônica em hemodiálise (357 fichas de 29 pacientes)

Variáveis independentes	n	Total da amostra	Anemia		p
			Sim (n = 233)	Não (n = 124)	
<i>História médica, n (%)</i>					
Necessidade de internação	316	52 (14,6%)	43 (20,7%)	9 (8,3%)	0,005 ^a
Uso de antibiótico	316	60 (16,8%)	48 (23,1%)	12 (11,1%)	0,010 ^a
Necessidade de transfusão	316	11 (3,1%)	56 (26,9%)	3 (2,8%)	<0,001 ^a
Infecção do cateter de duplo lúmen	316	59 (16,5%)	10 (4,8%)	1 (0,9%)	0,105 ^a
<i>Principais medicamentos usados no tratamento da anemia, n (%)</i>					
Ácido fólico	339	333 (93,3%)	222 (98,7%)	111 (97,4%)	0,392 ^a
Complexo B	339	332 (93,0%)	221 (98,2%)	111 (97,4%)	0,601 ^a
Vitamina C	339	327 (91,6%)	219 (97,3%)	108 (94,7%)	0,222 ^a
Eritropoietina	321	303 (84,9%)	201 (94,4%)	102 (94,4%)	0,977 ^a
Hidróxido de ferro endovenoso	318	160 (44,8%)	89 (42,4%)	71 (65,7%)	<0,001 ^a
<i>Exames laboratoriais, média (desvio padrão)</i>					
Ureia pré-sessão de hemodiálise (mg/dL)	353	140,5 (42,3)	143,2 (42,9)	135,5 (40,8)	0,104 ^b
Creatinina (mg/dL)	352	6,2 (2,1)	5,9 (2,1)	6,6 (2,1)	0,002 ^b
Hematócrito (%)	356	28,3 (5,7)	25,1 (4,0)	34,3 (3,0)	<0,001 ^b
Potencial hidrogeniônico (pH) (V.A.)	119	7,4 (0,6)	7,4 (0,1)	7,4 (0,1)	0,177 ^b
Bicarbonato (mmol/L)	120	20,2 (3,8)	19,8 (3,4)	20,7 (4,1)	0,197 ^b
Ferritina (ng/L)	351	709,3 (460,0)	754,0 (479,1)	625,1 (413,1)	0,012 ^b
Índice de saturação de transferrina (IST) (%)	357	35,5 (19,4)	36,0 (20,2)	34,5 (17,9)	0,474 ^b
Ferro (uG/dL)	340	75,7 (93,5)	74,7 (95,9)	78,0 (89,8)	0,754 ^b
Paratormônio (PTH) (pg/mL)	347	520,3 (495,1)	526,2 (519,4)	513,2 (450,7)	0,815 ^b
Albumina (g/dL)	343	3,9 (0,5)	3,8 (0,6)	4,1 (0,2)	<0,001 ^b
Alumínio (ug/dL)	167	24,1 (28,6)	28,0 (30,8)	16,0 (21,6)	0,011 ^b
Kt/V equilibrado (eKt/V) (V.A.)	294	1,9 (0,4)	2,0 (0,4)	1,8 (0,4)	0,004 ^b

V.A., valor absoluto.

Valores em negrito representam associações estatisticamente significantes ($p < 0,05$).^a Qui-quadrado de Pearson.^b Teste *t* de Student.

A partir dos resultados do qui-quadrado e teste *t* de Student, buscou-se determinar os fatores clínicos preditores para anemia nesse grupo de pacientes, considerando as variáveis clínicas que alcançaram $p < 0,2$ na análise bivariada. Dentre essas, excluiu-se a "necessidade de

transfusão", pois não há lógica em avaliar essa variável como preditora de anemia. Assim, por meio da GEE, mostrou-se que o uso de hidróxido de ferro endovenoso foi fator de proteção para anemia (**tabela 2**): a chance de crianças em hemodiálise terem anemia quando usaram esse

Tabela 2 Fatores clínicos preditores da anemia em crianças e adolescentes em hemodiálise

Variáveis independentes	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%		p
		Mínimo	Máximo	
Necessidade de internação	1,00	0,52	1,93	0,988
Uso de antibiótico	1,97	0,89	4,35	0,095
Infecção de cateter de duplo lúmen	4,13	0,49	34,60	0,191
Uso de hidróxido de ferro endovenoso	0,36	0,25	0,89	< 0,001

medicamento foi 0,36 vezes a chance daquelas que não o usaram. Calculando o inverso de 0,36, tem-se que a chance de crianças que não usaram o hidróxido de ferro endovenoso terem anemia foi 2,78 vezes a chance das que o usaram. As demais variáveis não se apresentaram como preditoras significantes na GEE.

Discussão

Este artigo ressalta a alta prevalência de anemia em crianças em hemodiálise, a despeito da administração de eritropoietina recombinante humana, e reafirma a importância da suplementação de ferro endovenoso nessa população.

Em relação aos aspectos clínicos do presente estudo, cabe ressaltar que dentre as causas de IRC as malformações congênitas do trato urinários foram as mais prevalentes, em consonância com os dados obtidos de países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Entretanto, a bexiga neurogênica foi a segunda causa mais prevalente observada por nós e por pesquisadores da Turquia, enquanto em países desenvolvidos foram as glomerulonefrites e nefropatias hereditárias. Isso pode refletir um atraso no diagnóstico e tratamento de problemas urológicos em países em desenvolvimento.^{1,11-13}

É importante destacar o uso de medicamentos para o tratamento da anemia da DRC: 94,4% de uso de eritropoietina; 50,5% de uso de hidróxido de ferro endovenoso no presente estudo. No censo brasileiro de diálise de 2011 a prescrição dessas medicações foi respectivamente de 80,0% e 53,1%.¹⁴

Os valores de hemoglobina (HGB) alvo para crianças e adolescentes com DRC descritos na literatura são divergentes e vêm sendo revistos ao longo dos últimos anos.^{12,15,16} Sabe-se que em crianças e adolescentes devem-se levar em consideração idade e sexo para definir os valores alvo de hemoglobina.¹⁷ Consideramos a última recomendação do Nice⁸ para definir a HGB dos pacientes como “adequada” ou “inadequada”; assim, foram encontrados, no presente estudo, a HGB abaixo dos valores esperados (anemia) na maioria das fichas mensais (65,3%) dos pacientes, ainda muito acima do encontrado no último censo brasileiro de diálise (39,3%).¹⁴ Acreditamos que essa diferença se deva à metodologia do estudo, no qual o mesmo paciente com anemia é revisto em meses sucessivos, e é hiperestimada a frequência de anemia. Em outros estudos, normalmente é considerado o valor de hemoglobina em uma única medida anual (um mês do ano somente) e acreditamos que isso, por outro lado, pode subestimar a prevalência de anemia. A HGB média (desvio padrão) observada foi de 9,2 (1,8) g/dL. Comparativamente, dados americanos revelam HGB média de 11,5 (1,6) g/dL e 68% dos pacientes estão dentro dos valores alvo de HGB.² Dados do Reino Unido mostraram que a maioria das crianças em terapia renal substitutiva é anêmica (47% das crianças em hemodiálise).¹⁸ Estudo polonês observou HGB média de 10,91 (1,2) g/dL.¹⁹

Já é sabido que a HGB sérica varia com o passar dos meses e estão relacionadas à HGB abaixo de 11 g/dL a retirada da eritropoietina nos últimos 60 dias e a hospitalização. Quanto maior o tempo de hospitalização, maior a chance de quedas mais significativas dos valores de HGB. Encontramos 14,6% de internação, o que também pode ter contribuído para anemia na nossa população. Valores adequados de albumina sérica estão relacionados com valores de HGB adequados.²¹

Encontramos albumina sérica média adequada, o mesmo sendo observado por outros autores.^{15,19} Identificamos bons marcadores de ferritina e índice de saturação de transferrina (IST), uma vez que os estoques de ferro são repostos de modo endovenoso, conforme preconizado na literatura há mais de uma década para pacientes em hemodiálise que recebem eritropoietina humana.^{22,23}

Em 91,6% das fichas, os pacientes estavam recebendo vitamina C, o que é importante para liberação do ferro armazenado no organismo, que garante seu uso para eritropoiese.^{24,25}

Na GEE, foi fator protetor contra a anemia o fato de ter recebido hidróxido de ferro endovenoso no mês. A variável “transfundi” foi retirada da análise pela GEE, pois em última análise reflete o evento ao longo do mês. Na primeira quinta-feira de cada mês era coletada amostra de sangue para os exames mensais. Aqueles com critérios para receberem concentrado de hemácias (entre eles os baixos valores de HGB) recebiam o hemoderivado em sessões posteriores. Assim a resposta “sim” à variável “transfundi” identificaria que naquele mês os valores de hemoglobina eram demasiadamente baixos e o paciente necessitou de hemotransfusão. Por isso, obviamente, o evento “transfusão” poderia ser erroneamente indicado como fator de risco para a anemia na GEE.

A principal limitação deste estudo deve-se ao fato de ser retrospectivo, com análise de dados contidos em prontuários. É um viés dos estudos retrospectivos a falta de controle na coleta de dados, bem como a perda de informações, que comprometeu a casuística e diminuiu o poder de representatividade dos dados. As medidas repetidas longitudinais foram tratadas pela GEE.

A população estudada foi de crianças e adolescentes com doença renal crônica terminal em hemodiálise. A anemia foi predominante e teve como fator protetor o uso de hidróxido de ferro endovenoso.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363-73.
2. Neu AM, Frankenfield DL. Clinical outcomes in pediatric hemodialysis patients in the USA: lessons from CMS' ESRD CPM project. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1287-95.
3. Costa JT, Bracco MM, Gomes PA, Gurgel RQ. Prevalence of anemia among preschoolers and response to iron supplementation. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:76-9.
4. Bortolini GA, Vitolo MR. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:488-92.
5. Müller D, Goldstein SL. Hemodialysis in children with end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:650-8.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 154 de 15 de junho de 2004. Estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise. *Diário Oficial da União.* 2004;115:64-9.

7. Fischbach M, Edefonti A, Schröder C, Watson A, European Pediatric Dialysis Working Group. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1054–66.
8. National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. Clinical guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice); 2011. p. 38.
9. Guimarães LS, Hirakata VN. Uso do modelo de equações de estimativas generalizadas na análise de dados longitudinais. *Rev HCPA.* 2012;32:501–11.
10. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986;73:13–22.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1–130.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:S279–335.
13. VanDeVoorde RG, Barletta GM, Chand DH, Dresner IG, Lane J, Lin JJ, et al. Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:547–53.
14. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Diálise crônica no Brasil – Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol.* 2012;34:272–7.
15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease, National clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians; 2006. p. 172.
16. KDOQI; National Kidney, Foundation, KDOQI, clinical. practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am, J, Kidney, Dis.* 2006;47:s90–3.
17. Filler G, Mylrea K, Feber J, Wong H. How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol.* 2007;22:702–7.
18. Pruthi R, Maxwell H, Casula A, Tse Y, Sinha MD, O'Brien C, et al. UK renal registry 14th annual report: chapter 11 clinical, haematological and biochemical parameters in patients receiving renal replacement therapy in paediatric centers in the UK in 2010: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c219–32.
19. Jander A, Wiercinski R, Balasz-Chmielewska I, Miklaszewska M, Zachwieja K, Borzecka H, et al. Anaemia treatment in chronically dialysed children: a multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46:375–80.
20. Spiegel DM, Gitlin M, Mayne T. Factors affecting anemia management in hemodialysis patients: a single-center experience. *Hemodial Int.* 2008;12:336–41.
21. Smith LB, Fadrowski JJ, Howe CJ, Fivush BA, Neu AM, Furth SL. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:326–34.
22. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effect of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:82–8.
23. Silva J, Andrade S, Ventura H, Santos JP, Colaço S, Oliveira C, et al. Iron supplementation in haemodialysis – Practical clinical guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2572–7.
24. Handelman GJ. Vitamin C deficiency in dialysis patients – Are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:328–31.
25. Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Schaefer RM. OPTA – Therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22, iii2–6.