



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**JOHNATHAN SANTANA DE FREITAS**

---

**Perfil Clínico e Laboratorial de Crianças e Adolescentes em uma Unidade  
de Hemodiálise: um Estudo Retrospectivo**

---

**Goiânia  
2013**

---



---

---

**Perfil Clínico e Laboratorial de Crianças e Adolescentes em Uma Unidade  
de Hemodiálise: Um Estudo Retrospectivo**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa  
Co-orientadora: Dra. Alessandra Vitorino Naghettini

**Goiânia  
2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
UFG  
(anexar no verso da folha II)**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: Johnathan Santana de Freitas**

---

**Orientador: Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa**

**Co-Orientadora: Dra. Alessandra Vitorino Naghettini**

**Membros:**

**1. Dr Paulo Sérgio Sucasas da Costa**

**2. Dra Alessandra Vitorino Naghettini**

**3. Dr Solomar Martins Marques**

**OU**

**4. Dra Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa**

**Data:07/06/2013**

***Dedico este trabalho aos pacientes da nefropediatria do HC-UFG e a seus cuidadores que nos incentivam a melhorar constantemente o serviço, visando uma assistência humana à saúde, reconhecendo sua luta e sofrimento e tentando minimizá-los. Dedico-o também à memória de Emiliana Ferreira de Santana que em sua passagem neste mundo me ensinou o amor ao ser humano, o respeito, a compaixão, sendo exemplo de fé, carisma e altruísmo.***

## AGRADECIMENTOS

---

*Agradeço à equipe médica da nefrologia pediátrica e à equipe médica do serviço de hemodiálise do HC-UFG, assim como à equipe de enfermagem do serviço de hemodiálise do HC-UFG, e também às equipes de assistência social, psicologia e pedagogia, que contribuem para o sucesso do setor, que nos últimos anos vem crescendo objetivando um atendimento mais humano e eficaz.*

*Agradeço à diretoria técnica e geral do HC-UFG que vem fornecendo o suporte necessário à hemodiálise pediátrica no serviço, acreditando no trabalho realizado e permitindo, dentro das suas possibilidades, as mudanças necessárias à demanda dos nossos pacientes.*

*Agradeço aos colegas do Departamento de Pediatria e Puericultura da FM-UFG pelo apoio em mais este desafio.*

*Agradeço ao Coordenador da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG, professor Dr. Paulo César Brandão da Veiga Jardim, pela condução do Programa, que nos oferece a possibilidade deste crescimento científico/acadêmico, cultural e pessoal. Assim como agradeço à Secretária Valdecina Quirino pelo auxílio na resolução das questões técnicas inerentes ao desenvolvimento do mestrado.*

*Agradeço ainda ao meu orientador, professor Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa, e à minha co-orientadora, professora Dra. Alessandra Vitorino Naghettini, pela oportunidade oferecida, pela confiança e pela fundamental orientação ao longo de todo este trabalho.*

*Agradeço também, com especial atenção, à Dra Luciane Ribeiro de Rezende Sucasas da Costa, que gentilmente contribuiu de modo fundamental para este trabalho, nos ensinando toda a análise estatística e revisando a escrita do artigo, opinando com sabedoria na lapidação dos resultados.*

# SUMÁRIO

---

Lista de tabelas, figuras e anexos .....	seção XI
Lista de símbolos, siglas e abreviaturas .....	seção XII
Resumo.....	seção XIII
Abstract.....	seção XV
1.Introdução.....	página 1
1.1.Contextualização.....	página 1
1.2.Os parâmetros clínicos e laboratoriais.....	página 6
2.Objetivos.....	página 15
2.1.Objetivo geral.....	página 15
2.2.Objetivos específicos.....	página 15
3.Métodos.....	página 16
3.1.Casuística.....	página 16
3.2.Seleção dos pacientes.....	página 17
3.2.1.Critérios de inclusão.....	página 17
3.2.2.Critérios de exclusão.....	página 17
3.3.Variáveis estudadas.....	página 17
3.3.1.Variáveis clínicas.....	página 18
3.3.2.Variáveis laboratoriais.....	página 18
3.4.Análise dos dados.....	página 21

4.Publicações.....	página 23
Artigo .....	página 24
<i>Title</i> .....	página 24
<i>Abstract</i> .....	página 25
<i>Keywords</i> .....	página 25
<i>Short Summary</i> .....	página 26
<i>Introduction</i> .....	página 27
<i>Subjects and Methods</i> .....	página 28
<i>Results</i> .....	página 30
<i>Discussion</i> .....	página 32
<i>Conclusion</i> .....	página 35
<i>References</i> .....	página 36
<i>Table 1</i> .....	página 41
<i>Table 2</i> .....	página 42
<i>Table 3</i> .....	página 43
<i>Table 4</i> .....	página 44
<i>Figure 1</i> .....	página 45
5.Considerações finais.....	página 46
6.Referências.....	página 47
Anexos.....	página 53
Anexo A – Parecer do comitê de ética.....	página 54

Anexo B – Ficha de evolução médica mensal.....	página 55
Anexo C – Valores de referência de cálcio e fósforo séricos..	página 56
Anexo D – Valores de referência de hemoglobina sérica.....	página 57
Anexo E – Normas de publicação do periódico.....	página 58
Apêncices.....	página 70
Apêndice A – Fluxograma da metodologia seguida.....	página 71

## TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

---

Tabela 1	Estágios da doença renal crônica
Figura 1	Hemodiálise por fístula arteriovenosa em paciente pediátrico do HC-UFG
Figura 2	Hemodiálise por cateter de duplo lúmen em paciente pediátrico do HC-UFG
Tabela 2	Níveis de hemoglobina para diagnóstico de anemia na infância
Tabela 3	Diagnóstico de anemia na criança com doença renal crônica – KDIGO 2012
Tabela 4	Valores séricos normais de Ca total e P com relação à idade
Anexo A	Parecer do Comitê de Ética
Anexo B	Ficha de evolução médica mensal
Anexo C	Valores de referência de cálcio e fósforo séricos
Anexo D	Valores de referência de hemoglobina sérica
Anexo E	Normas de publicação do periódico
Apêndice A	Fluxograma da metodologia seguida

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

ALT = alanino aminotransferase

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Anti-HbS = anticorpo contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HCV = anticorpo contra o vírus da hepatite C

Anti-HIV = anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana adquirida

DRC = doença renal crônica

HbS-Ag = antígeno de superfície do vírus da hepatite B

eKt/V = Kt/V equilibrado

EUA = Estados Unidos da América

GEE = Equação de Estimativa Generalizada

HC-UFG = Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI = *National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative*

IRC = insuficiência renal crônica

IST = índice de saturação de transferrina

PTH = paratormônio

SAMIS = Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde

SPSS = *Statistical Package for the Social Sciences*

TGP = transaminase glutâmico pirúvica

TSAT = Trasferrin Saturation (IST em língua inglesa)

## RESUMO

---

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de lesão renal e/ou por perda da função renal por um período maior que três meses. No estágio 5 da DRC há sinais de uremia, sendo necessária uma das modalidades de terapia renal substitutiva, dentre elas a hemodiálise. Na criança com DRC é importante identificar e tratar a anemia, complicação frequente e relacionada à diminuição da qualidade de vida (com prejuízos no desenvolvimento neurocognitivo, na atenção escolar e na capacidade física), aumento da mortalidade e das hospitalizações, além de aumento do índice cardíaco por levar à hipertrofia ventricular esquerda. Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a adequação da hemodiálise recebida por crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), analisando-se para isso dados clínicos e laboratoriais destes pacientes num período de 2 anos. Estudo retrospectivo em que foram selecionados pacientes até 18 anos de idade com doença renal crônica em hemodiálise no HC-UFG entre 01-01-09 e 31-12-10. Foram verificados os prontuários em busca de dados clínicos e laboratoriais. Realizou-se análise estatística com testes de Kolmogorov-Smirnov, Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher e equação de estimativa generalizada (GEE) em programa *Statistical Package for the Social Sciences 20*, assumindo-se nível de significância de 5%. Foram analisadas 358 fichas de evolução médica mensal de 29 pacientes. A etiologia mais frequente para a doença renal crônica foi malformação do trato genito-urinário (28,0%). Hemoglobina foi um parâmetro de distribuição normal, com valor médio de  $9,20 \pm 1,84$  g/dL, estando abaixo dos valores recomendados em 65,26% das fichas. À GEE, a infecção de cateter de duplo lúmen foi fator de risco para anemia (odds ratio 2.7, intervalo de confiança 95% 1.1-6.8,  $p=0.034$ ). O uso de hidróxido de ferro endovenoso foi fator protetor (odds ratio 0.4, intervalo de confiança 95% 0.2-0.9,  $p=0.029$ ). A principal causa de IRC na população estudada foram as malformações

congênitas do trato gênito urinário. Houve predomínio da diálise por fístula arteriovenosa. A prescrição da diálise estava em acordo com o recomendado na literatura. Hiperparatiroidismo secundário, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias e dislipidemia foram predominantes. O atraso vacinal foi baixo e o acesso ao transplante renal foi significativo. O Kt/V estava adequado. O controle da acidose estava próximo do recomendado. O uso de medicamentos específicos à DRC como eritropoietina, hidróxido de ferro endovenoso e calcitriol estava em conformidade com a realidade brasileira. Os marcadores de estoque de ferro (IST e ferritina) estavam adequados. Os valores de cálcio sérico estavam adequados em 38% dos pacientes e o fósforo sérico estava adequado na maioria. Todos estes dados estão em conformidade com o encontrado em outros serviços. Chamou a atenção a alta taxa de anemia, sendo agravada pela infecção de cateter. O uso de hidróxido de ferro se constituiu em fator protetor. A falta de padronização para os valores de anemia em crianças em hemodiálise dificultou a comparação dos dados.

Palavras-Chave: Anemia; Adolescente; Criança; Diálise Renal; Insuficiência Renal Crônica.

## ABSTRACT

---

---

Chronic kidney disease (CKD) is defined as the presence of kidney damage and / or loss of renal function over a period longer than three months. In stage 5 CKD signs of uremia, requiring one of the modalities of renal replacement therapy, hemodialysis among them. In children with CKD is important to identify and treat anemia, and frequent complication related to decreased quality of life (with losses in neurocognitive development, attention in school and physical capacity), increased mortality and hospitalization, and increased rates by cardiac lead to left ventricular hypertrophy. This work was carried out to evaluate the adequacy of hemodialysis received by children and adolescents with chronic renal failure (CRF) undergoing hemodialysis at Hospital of the Federal University of Goiás (UFG-HC), analyzing clinical data for this and laboratory of these patients over a period of 2 years. A retrospective study in which patients were selected until 18 years of age with chronic kidney disease on hemodialysis in HC-UFG between 09/01/01 and 31/12/10. We checked the records in search of clinical and laboratory data. Statistical analysis was performed with the Kolmogorov-Smirnov test, Pearson-Chi Square, Fisher's Exact test and generalized estimating equation (GEE) in Statistical Package for the Social Sciences 20, assuming a significance level of 5%. We analyzed 358 medical records of monthly evolution of 29 patients. The most common etiology for chronic kidney disease was malformation of the genitourinary tract (28.0%). Hemoglobin is a parameter of the normal distribution with a mean value of  $9.20 \pm 1.84$  g / dL, below the recommended values in 65.26% of the chips. THE GEE, infection of double-lumen catheter was a risk factor for anemia (odds ratio 2.7, 95% confidence interval 1.1-6.8,  $p = 0.034$ ). The use of intravenous iron hydroxide was protective (odds ratio 0.4, 95% confidence interval 0.2-0.9,  $p = 0.029$ ). The main cause of CRF in the study population were congenital malformations of the genito urinary tract. There was a predominance of arteriovenous fistula for dialysis. The dialysis prescription was in accordance

with the recommendations in the literature. Secondary hyperparathyroidism, hypertension, dyslipidemia and heart diseases were prevalent. The delayed immunization was low and access to kidney transplantation was significant. The Kt/V was appropriate. Control of acidosis was the next recommended. The use of specific drugs to the DRC as erythropoietin and intravenous iron hydroxide calcitriol was in accordance with the Brazilian reality. The markers of iron stores (ferritin and TSAT) were adequate. The serum calcium values were adequate in 38% of patients and serum phosphorus was most appropriate. All these data are in accordance with those found in other services. Drew attention the high rate of anemia, which is aggravated by catheter infection. The use of iron hydroxide was formed on protective factor. The lack of standardization for the values of anemia in children on hemodialysis difficult to compare the data.

**Keywords:** Anemia; Adolescent; Child; Renal dialysis; Renal Insufficiency.



# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1.1. Contextualização

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de lesão renal e/ou por perda da função renal por período superior a três meses. Os rins atuam como órgãos fundamentais à vida, participando da homeostase hidroeletrolítica, do equilíbrio ácido-base, da produção e secreção de hormônios e da eliminação de substâncias nitrogenadas nocivas. Na perda progressiva da função renal, manifestações clínicas e laboratoriais aparecem paralelamente à piora da velocidade de filtração glomerular (tabela 1). No estágio 1 da DRC já é identificada microalbuminúria. A hipertensão arterial pode surgir nos primeiros estágios. No estágio 2 o hormônio paratireoideo (PTH) começa a se elevar. No estágio 3 a absorção de cálcio diminui, a anemia se desenvolve por deficiência de eritropoietina e observa-se comprometimento da nutrição. No estágio 4 observa-se hiperfosfatemia, acidose metabólica, hipercalemia e aumento dos triglicerídeos. No estágio 5 há sinais de uremia, sendo necessária uma das modalidades de terapia renal substitutiva, dentre elas a hemodiálise (KDIGO, 2012; Andrade e Carvalhaes 2010).

Em 1913 John J. Abel e colaboradores descreveram suas experiências com uma sessão primordial de hemodiálise em cachorro. A máquina era bem rústica, utilizando-se um aparelho constituído por oito tubos de material similar ao empregado na fabricação de salsichas. Em 1924, na Alemanha, Georg Haas de Gieszen realizou o que se considera a primeira sessão de hemodiálise em seres humanos. Em 1943 o Dr Willem Kolff pôs em prática seu invento (um dialisador) que manteve uma mulher com insuficiência renal crônica (IRC) terminal viva por 26 dias, após várias sessões da terapia. Esgotadas todas as possibilidades de acesso vascular a paciente foi a óbito. Em parceria com o hospital Peter Bent Brigham, Boston,

EUA, Kolff aprimorou seu invento que passou a ser conhecido como modelo Kolff-Brigham. Este modelo chegou ao Brasil em 1955, no hospital Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, no entanto a primeira sessão de hemodiálise no país já havia sido realizada em 1949 pelo Dr Tito Ribeiro de Almeida, em São Paulo, que desenvolveu um rim artificial baseado num modelo canadense. Somente os pacientes com chance de recuperação da função renal eram dialisados, através da dissecação de sucessivas artérias. Em 1960, em Seattle, Dr Belding Scribner em parceria com Dillard e Quinton criaram o shunt arteriovenoso externo, que passou a permitir acesso mais prolongado à circulação para a realização da terapia de substituição renal. Utilizando-se tal dispositivo, um maquinista de 39 anos se tornou o primeiro paciente com IRC terminal a ser submetido à hemodiálise de forma crônica. Assim, a hemodiálise como tratamento da uremia crônica difundiu-se a partir da década de 1960, mudando o curso de uma doença que até então era inexoravelmente fatal. Em 1966, Cimino e Brescia criaram a fístula arteriovenosa (interna) facilitando o acesso vascular para a terapia. À época, por escassez de recursos e poucas máquinas disponíveis, a hemodiálise era reservada a pessoas julgadas mais relevantes à sociedade. Em 1973 o Congresso Americano aprovou lei que permitiu o livre acesso de todo cidadão americano ao tratamento dialítico. Com o passar do tempo, a lei foi copiada em vários outros países e o acesso irrestrito à hemodiálise se tornou uma realidade (Riella, 2003), de modo que em 2011 o Brasil contava com 643 unidades com programa crônico de diálise, contemplando uma população estimada de 82.730 pacientes em hemodiálise (Sesso, 2012).

Tabela 1. Estágios da doença renal crônica (Taxas de Filtração Glomerular na DRC):

Taxa de Filtração Glomerular ( <i>Clearance</i> de creatinina) em ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Estágios da DRC
≥ 90	1
60 – 89	2
45 – 59	3 a
30-44	3 b
15 – 29	4
<15*	5

\* Este estágio corresponde ao que se tem denominado de IRC em estágio final ou terminal, indicando a necessidade de terapias de substituição da função renal.

(KDIGO, 2012)

O princípio básico do entendimento da hemodiálise é o capilar, que contém a membrana semipermeável por onde ocorrem as trocas de solutos e o movimento de solventes. Dentro das fibras do capilar corre o sangue do paciente, geralmente heparinizado para evitar coagulação no sistema. Separando o sangue do paciente da solução de diálise está a membrana semipermeável, que atualmente tende a ser de materiais mais biocompatíveis, como a polissulfona. Os solutos movem-se através da membrana semipermeável seguindo um gradiente de concentração (do lado de maior concentração do soluto para o de menor concentração). Este movimento de solutos é denominado de difusão e sofre influência de diversos outros fatores também, como forma e natureza elétrica dos solutos, temperatura das soluções e porosidade da membrana. Também há um movimento do solvente (a água) através da membrana, do lado de menor osmolaridade para o de maior osmolaridade. Este movimento é denominado de convecção. Nele, os solutos que atravessam a membrana são carregados pelo solvente. Assim, o movimento convectivo também movimenta os solutos – efeito de draga do solvente. A presença de gradiente de pressão hidráulica entre dois compartimentos separados por uma membrana semipermeável também determina movimento convectivo entre os compartimentos. Assim, o maior determinante da difusão é o gradiente de concentração, e o da convecção é o gradiente de pressão hidráulica. Utiliza-se o termo diálise para o processo onde predomina a difusão e ultrafiltração para o processo onde predomina a convecção (Riella, 2003).

O paciente se conecta à máquina de hemodiálise pelo circuito extracorpóreo, que compreende o conjunto de equipamentos que levam o sangue para o dialisador (linha arterial) e retornam o sangue filtrado para o paciente (linha venosa) e o dialisador propriamente dito. O volume de preenchimento deste circuito é variável, a depender da extensão das linhas, seus diâmetros e do tamanho dos dialisadores. O conhecimento deste volume é fundamental para a segurança da hemodiálise, especialmente nas crianças menores. O volume de preenchimento deste circuito com sangue do paciente não pode ultrapassar 10% da volemia do indivíduo, sob risco de

choque hipovolêmico. O acesso vascular efetivo representa a viabilidade de um tratamento hemodialítico. Os mais utilizados são o catéter de duplo lúmen (temporário ou permanente) e a fístula arteriovenosa (figuras 1 e 2). As complicações com os acessos vasculares são o mais frequente fator de insucesso da hemodiálise em crianças, especialmente as menores, nas quais a perda de um acesso pode representar a perda da vida (Toporovski, 2006).



Figura 1. Hemodiálise por fístula arteriovenosa em paciente pediátrico do HC-UFG.



Figura 2. Hemodiálise por cateter de duplo lúmen em paciente pediátrico do HC-UFG.

Sendo os rins órgãos que atuam em diversas etapas do metabolismo necessárias à vida e a hemodiálise um procedimento complexo para retirada de solutos e líquido, faz-se necessária a avaliação da terapia através de

controles laboratoriais. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução RDC nº 154 de 15 de junho de 2004, determinou a periodicidade e o elenco de exames a serem analisados em rotinas mensal, trimestral, semestral e anual. São analisados mensalmente: hematócrito, hemoglobina, uréia pré e pós-sessão de diálise, potássio, cálcio, fósforo, transaminase glutâmico pirúvica/alanina aminotransferase (TGP/ALT), glicemia e creatinina. Trimestralmente: hemograma completo, índice de saturação de transferrina (IST), ferritina, ferro sérico, proteínas totais e frações e fosfatase alcalina. Semestralmente: paratormônio (PTH), anticorpo contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HbS), antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbS-Ag) e anticorpo contra o core do vírus da hepatite C (anti-HCV). Anualmente: colesterol total e frações, triglicérides, anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana adquirida (anti-HIV) e alumínio sérico, além de radiografia de tórax em posições pósterio-anterior e perfil (ANVISA, 2004).

Ainda com o propósito de avaliar a diálise oferecida ao paciente, surgiu o conceito de “adequação de diálise”, usando-se como marcador de eficiência a redução da uréia. Estabelece-se assim o conceito de avaliação cinética da uréia ou Kt/V que é dependente de três variáveis: K (taxa de depuração de uréia em mL/min = depuração de uréia do dialisador); t = tempo de sessão em minutos; V = volume de distribuição da uréia (levando-se em conta que água corporal total = 600mL/Kg). Este modelo superestima o Kt/V real, pois há um aumento da uréia sérica após o final da sessão devido ao equilíbrio da concentração de uréia entre os vários tecidos (rebote da uréia). O Kt/V calculado considerando o tempo necessário para esse equilíbrio da uréia é o Kt/V equilibrado (eKt/V) (Toporovski, 2006). O objetivo é atingir um Kt/V mínimo de 1,2 – preferencialmente 1,4, para os pacientes em hemodiálise por 3 sessões semanais (Daugirdas, 2007).

Tal variável é calculada mensalmente, a partir dos exames de uréia sérica pré e pós-sessão de hemodiálise, assim como dados da sessão (como tempo, volume de ultrafiltração e peso final do paciente), sendo um dos parâmetros que determinam ajustes na prescrição da terapia e investigação de outros fatores que possam estar alterando o seu resultado.

## 1.2. Os parâmetros clínicos e laboratoriais

A prevalência de terapia renal substitutiva em crianças de zero a 19 anos varia de 18 a 100 por milhão da população de faixa etária relacionada (23 até 18 anos em São Paulo, Brasil). A sobrevivência dessas crianças é cerca de 30 vezes menor que a de seus pares saudáveis. As duas principais causas de mortalidade neste grupo são as doenças cardiovasculares (30-40%) e infecções (20-50%) (Harambat, 2012), sendo que a anemia já foi identificada como fator relacionado às maiores taxas de mortalidade (Neu, 2009).

Na criança com doença renal crônica é importante identificar e tratar a anemia, pois está relacionada a diminuição da qualidade de vida (com prejuízos no desenvolvimento neurocognitivo, na atenção escolar e na capacidade física), aumento da mortalidade e das hospitalizações, além de aumento do índice cardíaco e levar a hipertrofia ventricular esquerda (KDOQI, 2006).

O grupo internacional de estudos KDOQI (*National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Quality Initiative*), define a anemia na criança com doença renal crônica quando a hemoglobina sérica do paciente se encontra abaixo do 5º percentil para idade e sexo, trabalhando assim com diversos valores alvo de hemoglobina, conforme preconizado pelo *National Center for Health Statistics*, dos Estados Unidos da América (tabela 2) (KDOQI, 2006). O mesmo sendo proposto por outros autores (Filler, 2007).

Tabela 2. Níveis de hemoglobina para diagnóstico de anemia na infância

Níveis de hemoglobina (g/dL) em crianças entre 1 e 19 anos para diagnóstico de anemia			
Meninos	Hemoglobina para definição de anemia (< 5º percentil)	Meninas	Hemoglobina para definição de anemia (< 5º percentil)
1 ano e acima	12,1	1 ano e acima	11,4
1-2 anos	10,7	1-2 anos	10,8
3-5 anos	11,2	3-5 anos	11,1
6-8 anos	11,5	6-8 anos	11,5
9-11 anos	12,0	9-11 anos	11,9
12-14 anos	12,4	12-14 anos	11,7
15-19 anos	13,5	15-19 anos	11,5

(Hollowell, 2005)

Os valores alvo de hemoglobina (hgb) na criança com doença renal crônica são divergentes e vem sendo revistos nos últimos anos por diversos grupos, o que dificulta a comparação entre os centros. Em 2006, o KDOQI sugeriu manter os níveis de hgb destes pacientes maior que 11g/dL e menor que 13g/dL (KDOQI, 2006). O *National Institute for Health and Clinical Excellence*, do Reino Unido, define os alvos de hemoglobina nas crianças e adolescentes em hemodiálise em duas faixas etárias: de zero a 2 anos (nos quais a hemoglobina alvo deve variar de 9,5 a 11,5g/dL) e maiores de 2 anos de idade (nos quais a hemoglobina alvo deve variar de 10 a 12 g/dL) (NICE 2011). Já o grupo internacional de estudos KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) define anemia em 5 estratificações a depender da idade e sexo (tabela 3). Orienta ainda manter a hemoglobina da criança em uso de agentes estimuladores da eritropoiese entre 11 e 12g/dL (KDIGO, 2012).

Tabela 3. Diagnóstico de anemia na criança com doença renal crônica – KDIGO 2012

Faixa etária	Diagnóstico de anemia
0,5-5 anos	Hemoglobina < 11g/dL
5-12 anos	Hemoglobina < 11,5g/dL
12-15 anos	Hemoglobina < 12g/dL
Maiores de 15 anos	Meninos: Hemoglobina < 13g/dL
	Meninas: Hemoglobina < 12g/dL

(KDIGO, 2012)

Dados do Reino Unido mostram que 47% das crianças em hemodiálise tem hgb abaixo dos valores alvo (Pruthi, 2012). Já dados da Polônia mostram que somente 48% das crianças em diálise tinham hgb maior ou igual a 11g/dL (Jander, 2012).

Nas crianças em hemodiálise, o valor de hemoglobina varia com o passar dos meses, estando relacionado à anemia a retirada da eritropoietina nos últimos 60 dias e a hospitalização (Spiegel, 2008).

A anemia no paciente com DRC é multifatorial, estando implicados no processo a deficiência de ferro, infecção, inflamação, má nutrição e hipoalbuminemia. Para os adultos, o hiperparatiroidismo também está associado à anemia – fato este não comprovado em crianças (Smith, 2010).

Há muito tempo já se sabe que a anemia do paciente com doença renal crônica em diálise tem o padrão de anemia de doença crônica ou anemia de inflamação, caracterizada por ser normocrômica, normocítica com níveis séricos reduzidos de ferro e transferrina e com ferritina normal ou elevada, sugerindo que há reservas adequadas do mineral na medula óssea. É decorrente da produção diminuída do hormônio eritropoietina (EPO) pelos rins insuficientes. Em algumas situações, não há resposta adequada à EPO, sendo importante lembrar que outros fatores concorrem para essa anemia. São eles o hiperparatiroidismo secundário, a intoxicação por alumínio e a deficiência de vitaminas hidrossolúveis. A resposta diminuída à EPO ocorre na osteíte fibrosa, manifestação avançada e pouco frequente do hiperparatiroidismo secundário em pacientes com DRC. A intoxicação por

alumínio, embora possível é incomum nos dias atuais, e também leva a anemia, assim como a aplasia de medula – rara e associada a anticorpos contra EPO. A presença de inflamação aguda ou crônica com reservas adequadas de ferro é o achado mais frequente na anemia resistente à EPO em diálise. Assim, é importante diferenciar nestes casos se há bloqueio inflamatório do ferro (quantidades adequadas do ferro em reserva, não disponíveis para a eritropoiese, pois estão bloqueadas pelo sistema retículo endotelial) ou deficiência funcional do ferro (não associada a inflamação – os marcadores inflamatórios estão dentro dos limites de normalidade e anemia é menos intensa). Nos pacientes com bloqueio inflamatório do ferro, deve-se tentar corrigir as causas da inflamação (por exemplo, infecções e problemas no tratamento de água para hemodiálise) e a dose de EPO deve ser aumentada (Cruz, 2002).

Da mesma forma, o uso de hidróxido de ferro e eritropoietina, assim como a osteodistrofia renal devem ser avaliados nesses pacientes pois tem papel crucial no controle da anemia (Lewis, 2007).

A resposta à eritropoietina normalmente é ótima quando ferritina sérica é maior que 200 µg/L e índice de saturação de transferrina (IST) é maior que 20%. Assim, estes são os valores alvos de ferritina e IST no paciente em hemodiálise. Para uma melhor efetividade dos agentes estimuladores da eritropoiese, deve-se excluir fatores inflamatórios associados. Se a proteína C reativa (PCR) estiver normal a suplementação de vitamina C pode resultar na liberação do ferro dos seus reservatórios no organismo com seu uso na eritropoiese, aumentando os valores de hemoglobina sérica. A dose recomendada varia de 60-100mg diariamente a 1-1,5g/semana, via oral. (Hörl, 2007). A suplementação também pode ser endovenosa, mas somente 10-70% dos pacientes a recebem, a depender da nacionalidade (Handelman, 2007). A suplementação de ferro para os pacientes em hemodiálise, deve ser realizada de modo endovenoso. A administração de ferro via oral para as crianças em hemodiálise não é suficiente para manter bons estoques de ferro e controlar a anemia, mesmo que o paciente esteja recebendo eritropoietina. É importante ressaltar que a

suplementação de ferro deve ser descontinuada durante processos infecciosos bacterianos (Hörl, 2007; Silva 1998; Kooistra, 1998).

Como exemplo, estudo com crianças polonesas em hemodiálise mostra que 24,4% recebem ferro endovenoso e 68,4% tem ferritina em níveis satisfatórios (Jander, 2012).

Assim como nos adultos, as crianças em hemodiálise tem elevada prevalência de hipertensão, sendo a mesma mais prevalente nesta modalidade que na diálise peritoneal, e estando relacionada a maiores morbidade e mortalidade. Mais da metade das crianças norteamericanas ainda se mantêm hipertensas após um ano em hemodiálise. Estudo americano com 71 crianças e adolescentes em hemodiálise mostrou que 72% delas necessitavam de anti-hipertensivos e houve baixo controle da hipertensão neste grupo de pacientes. Os hipertensos foram justamente os que apresentaram maior sobrecarga hídrica, mostrando que o ajuste correto do peso seco é fator importante para o controle da hipertensão nas crianças em hemodiálise (VanDeVoorde, 2007). O ajuste do peso seco é feito de modo empírico, por tentativa e erro. Há dispositivos opcionais que podem ser acoplados às máquinas de hemodiálise que monitoram o hematócrito ao longo da sessão, tentando estimar a volemia. À medida que há hemoconcentração a sobrecarga hídrica foi reduzida e encontra-se mais próximo do peso seco. Porém trata-se de material suplementar, com custo adicional e ainda em estudo e que não faz parte da rotina da maioria dos serviços de hemodiálise (Candan, 2009).

Com relação ao distúrbio mineral ósseo, das crianças em hemodiálise no Reino Unido, 51% tem valores de fósforo sérico dentro dos valores alvo; 72% tem valores de cálcio sérico dentro dos valores alvo e 31% tem valores de paratormônio (PTH) dentro dos valores alvo (Pruthi, 2012).

O grupo de estudos internacional *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), em sua diretriz sobre distúrbio mineral e ósseo nos pacientes com doença renal crônica sugere que o cálcio (Ca) e o fósforo (P) séricos sejam mantidos nos valores de normalidade. Para adultos estes

valores são considerados normais quando o cálcio varia entre 8,5 e 10,0 a 10,5 mg/dL, lembrando que estes valores variam de acordo com a técnica de medida adotada por cada laboratório. Para o fósforo sérico, a faixa de normalidade considerada é de 2,5 a 4,5 mg/dL. É importante ressaltar que estes valores de referência são válidos para adultos e a diretriz internacional não deixa claros os valores alvos a serem objetivados para o Ca e o P nas crianças em diálise (KDIGO, 2009). Já as “Diretrizes brasileiras de prática clínica para o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica”, traz capítulo específico com considerações para o tratamento de crianças, onde são explicitados os valores de normalidade de Ca e P objetivados para crianças e adolescentes por faixa etária (Lima, 2011) (Ver anexo C).

A acidose metabólica é uma complicação comum na doença renal crônica, geralmente podendo ser observada quando a taxa de filtração glomerular está abaixo de 25mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Suas consequências são desenvolvimento ou exacerbação da doença óssea; retardo do crescimento; aumento da degradação muscular; redução da síntese de albumina com predisposição a hipoalbuminemia; resistência à ação da insulina com prejuízo na tolerância à glicose; aceleração da progressão da doença renal crônica, estímulo do processo inflamatório e aumento da mortalidade. O KDOQI recomenda manter o bicarbonato sérico  $\geq 22\text{mEq/L}$  nestes pacientes (Kraut, 2011).

É importante ajustar a prescrição da diálise mensalmente com o objetivo de manter o Kt/V dentro dos valores recomendados. Extrapolando-se os estudos em adultos, recomenda-se nas crianças também um spKt/V mínimo de 1,2 (Müller, 2011). Dados de 743 crianças e adolescentes americanos em hemodiálise, identificaram que o spKt/V  $< 1,2$  tem associação com maiores riscos de hospitalização (Neu, 2009). Dos pacientes brasileiros em diálise, 20% tem Kt/V  $< 1,2$  (Sesso, 2012).

Dentre os medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC destacam-se a eritropoietina e o hidróxido de ferro para controle da anemia, a vitamina D oral e o sevelamer para controle do hiperparatireoidismo secundário e da hiperfosfatemia. Todos são considerados medicamentos

especiais, sendo dispensados nos centros de medicamentos de alto custo na cidade de Goiânia. A porcentagem de pacientes brasileiros em diálise que utilizam estes medicamentos é respectivamente de 80%; 53,1%; 21,8% e 37,3% (Sesso, 2012).

A prescrição de hemodiálise é individualizada, mas alguns parâmetros básicos são recomendados. Em primeiro lugar o acesso venoso. Nos EUA há preferência por cateteres, já na Europa a preferência é por fístula arteriovenosa (FAV). Nas crianças a taxa de sobrevida dos cateteres de duplo lúmen em 1 ano varia de 30 a 85%, sendo a trombose a principal causa de falência do cateter (9-46%). A taxa de sobrevida da FAV é maior (dois terços das crianças com fístula funcionando após 4 anos). Para adultos, recomenda-se que o número de cateteres não ultrapasse 10% dos pacientes da unidade de diálise. Já para crianças esse valor não é válido, uma vez que pelo tamanho diminuto dos vasos, há grande dificuldade em conseguir e manter uma FAV. A unidade de diálise deve estar inserida em um centro pediátrico com suporte multidisciplinar de médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, professores, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais. É padronizada a frequência de 3 sessões semanais de hemodiálise para a maioria dos pacientes, podendo ser aumentada para bebês ou adolescentes que necessitem de mais sessões. A duração de cada sessão é de 3 a 4 horas. O fluxo de sangue extracorpóreo de 5-7mL/Kg/min normalmente é o suficiente. O fluxo de banho do dialisato varia de 300 a 800 mL/min, com média de 500mL/min. A anticoagulação pode ser realizada com heparina convencional na dose de 20 a 30 UI/Kg/h de sessão (Fischbach, 2005). A heparina de baixo peso molecular tem um efeito anticoagulante mais previsível e reduz a deposição de fibrina e plaquetas no dialisador, sendo muito utilizada em países onde seu preço é mais próximo ao da heparina não fracionada (Davenport, 2012).

Restrições dietéticas e anorexia relacionada à uremia podem resultar em má nutrição. A restrição de água, sódio, potássio, proteína e fosfato em crianças anúricas contrasta com a necessidade de atingir-se uma ingestão calórica adequada. Se a criança ganha muito peso entre as sessões de diálise, pode-se prolongar a mesma para duração de 4 a 5 horas ou até

mesmo marcar uma sessão extra para o dia seguinte para conseguir retirar o excesso de peso do paciente. Níveis séricos elevados de potássio e/ou fosfato indicam má aderência à dieta (ou não ingestão dos quelantes) devendo ser considerado extender as sessões de diálise ou o agendamento de sessões extras na semana. Essas mudanças na rotina da criança podem levar a interrupções nos seus hábitos escolares e sociais e, em especial entre os adolescentes, pode levar a rejeição ao tratamento, sendo o mesmo interpretado pela criança como uma punição. A esperança de uma vida melhor após o transplante renal é o maior fator que dá aos pacientes e à família a força para continuar o tratamento dialítico (Fischbach, 2011). Entre crianças até 15 Kg, a taxa de transplantes chega a 72,7% num período de 10 anos (Kovalski, 2007).

Crianças com doença renal crônica estão em risco para caquexia, que basicamente consiste na perda de músculo, com ou sem perda de gordura corporal e envolve respostas mal adaptativas, incluindo anorexia e taxa metabólica elevada. Os critérios de caquexia em pacientes com DRC já estão bem estabelecidos, são complexos e fogem dos objetivos deste estudo. Dentre os seus marcadores bioquímicos chama atenção a hipoalbuminemia, uma vez que a mesma é um consistente preditor de mortalidade em pacientes em diálise, devendo ser monitorada (Mak, 2012). Dos pacientes brasileiros em diálise, praticamente 15% tem hipoalbuminemia (Sesso, 2012).

A profilaxia de doenças transmissíveis é um ponto importante no cuidado com as crianças, da mesma forma o sendo nas crianças com doença renal crônica. Estas devem receber as mesmas vacinas que as crianças saudáveis, sempre que possível. Entretanto, as vacinas de vírus vivos (rotavírus, varicela, sarampo, caxumba e rubéola) e vírus vivos atenuados (influenza) devem ser evitadas nos pacientes que utilizam imunossupressores, incluindo os transplantados renais (Neu, 2012).

Uma vez que há tantos parâmetros clínicos e laboratoriais que precisam ser considerados no seguimento das crianças em hemodiálise e que os mesmos interferem na qualidade da terapia, sendo inclusive um fator

limitante à sobrevida destes pacientes, é preciso avaliar estes parâmetros regionalmente. O objetivo é o conhecimento da realidade local e comparação com dados internacionais, resultando em intervenções para melhorar os indicadores que estejam aquém do esperado.

## **2 OBJETIVOS**

---

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar a adequação da hemodiálise recebida por crianças e adolescentes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar parâmetros clínicos de crianças e adolescentes portadores de IRC em hemodiálise no Hospital das Clínicas da UFG.
- Avaliar parâmetros laboratoriais de crianças e adolescentes portadores de IRC em hemodiálise no Hospital das Clínicas da UFG.

### **3 MÉTODOS**

---

Esta pesquisa do tipo “estudo de coorte retrospectivo” foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Goiás sob o número de protocolo 058/2011. (anexo A)

Todos os dados relativos à identificação dos menores foram mantidos em sigilo, conforme a Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde. (Conselho Nacional de Saúde, 1996).

Foi realizado o levantamento de todas as crianças e adolescentes que receberam tratamento dialítico no setor de hemodiálise do HC-UFG no período de primeiro de janeiro do ano de dois mil e nove até o dia trinta e um de dezembro do ano de dois mil e dez (01-01-2009 a 31-12-2010). Tais dados estão arquivados no referido setor. (apêndice A)

Um estudo piloto foi executado no primeiro mês de coleta, com 5 prontuários, para eventuais ajustes na metodologia e nas ferramentas de coleta dos dados.

A seguir, foi iniciado o estudo propriamente dito, com coleta dos dados objetivos do estudo nas fichas de “evolução médica mensal” dos pacientes contidas nos prontuários (disponível na seção “Anexos”). Dados adicionais pertinentes foram colhidos em outras fontes de anotações nos prontuários.

#### **3.1 Casuística**

Foram identificados 36 pacientes que receberam hemodiálise no HC-UFG no período do estudo (amostra por conveniência). Destes, 5 tinham insuficiência renal aguda (IRA) e foram excluídos. Restaram 31 pacientes alvos, dos quais 29 prontuários foram localizados para estudo.

## **3.2 Seleção dos Pacientes**

A coleta dos dados foi realizada no setor de Hemodiálise e no SAMIS, ambos do HC-UFG, utilizando-se para isso dados dos prontuários dos pacientes alvos do estudo, preferencialmente os contidos nas “fichas de evolução médica mensal” do serviço de hemodiálise (anexo B).

### **3.2.1 Critérios de inclusão**

- Prontuários de pacientes com idade inferior a 19 anos de idade;
- Portadores de insuficiência renal crônica (insuficiência renal há mais de três meses);
- Prontuários de pacientes que tenham realizado hemodiálise no hospital das clínicas da UFG no período de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2010.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes com insuficiência renal aguda que tenham realizado hemodiálise no HC-UFG e que não tenham se tornado pacientes portadores de insuficiência renal crônica;
- Prontuários não localizados (n=2).

## **3.3 Variáveis Estudadas**

### 3.3.1 Variáveis Clínicas

Foram avaliados os seguintes dados:

- etiologia da IRC;
- tempo de permanência na hemodiálise;
- presença de comorbidades (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, hiperparatiroidismo e cardiopatias)
- prescrição de hemodiálise (identificados fluxo de sangue em mL/min, fluxo de banho em mL/min, dose de heparina em UI/Kg, tempo de sessão em horas, capilar utilizado, sódio prescrito em mEq/L);
- peso seco do paciente (em quilogramas);
- tipo de acesso vascular (e complicações com o mesmo);
- internações;
- uso de antibióticos no mês (se utilizou ou não);
- transfusões sanguíneas;
- verificado se o paciente foi preparado para o transplante renal;
- medicamentos em uso.

### 3.3.2 Variáveis Laboratoriais

Foram avaliados os exames laboratoriais realizados na rotina do serviço de hemodiálise do HC-UFG, definidos a partir da Resolução nº 154 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, de 15-06-2004, com ajustes pertinentes:

- Uréia pré-sessão de hemodiálise em mg/dL, metodologia: Enzimático/colorimétrico;
- Uréia pós-sessão de hemodiálise em mg/dL, metodologia: Enzimático automatizado;
- Creatinina em mg/dL, metodologia: Automatizada Jaffe;
- Cálcio sérico em mg/dL, metodologia: Teste colorimétrico;

- Fósforo sérico em mg/dL, metodologia: Teste colorimétrico;
- Potássio sérico em mEq/L, metodologia: Fotometria indireta para eletrodo seletivo;
- Aminotransferase glutâmico-pirúvica – TGP em UI/L, metodologia: Enzimático/Colorimétrico;
- Glicemia em mg/dL, metodologia: Enzimático/Colorimétrico;
- Hemograma para avaliar hemoglobina em g/dL, hematócrito em percentual, leucócitos totais por  $\mu\text{L}$ , plaquetas por  $\mu\text{L}$ , metodologia: contagens eletrônicas automatizadas e microscopia;
- Gasometria venosa com potencial hidrogeniônico (pH) sanguíneo expresso em valores absolutos, bicarbonato sérico expresso em mmol/L, excesso de bases (BE) expresso em mmol/L;
- Ferritina em ng/mL, metodologia: Quimioluminescência IMMULITE 2000;
- Índice de saturação de transferrina (IST) em percentual, metodologia: Goodwin mod;
- Ferro sérico em  $\mu\text{g/dL}$ , metodologia: Enzimático/Colorimétrico;
- Fosfatase alcalina em U/L, metodologia: Cinético colorimétrico;
- Albumina sérica em g/dL, metodologia: Gornal;
- Paratormônio intacto (PTH) em pg/mL, metodologia: Ensaio automatizado por quimioluminescência IMMULITE 2000;
- Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (Hbs-Ag), classificado como “positivo” ou “negativo”, metodologia: Imunoenzimático-meia;
- Anticorpo produzido pelo organismo humano contra o Hbs-Ag (Anti-Hbs) em mUI/mL, metodologia: Imunoenzimático-meia;
- Anticorpo produzido pelo organismo humano contra o vírus da hepatite C (Anti-HCV), classificado como “Reagente” ou “Não-reagente”, metodologia: Imunoenzimático-meia-terceira geração;
- Lipidograma, sendo avaliados colesterol total em mg/dL e triglicerídeos em mg/dL. Metodologia: Dosagens enzimáticas automatizadas;
- Anticorpo produzido pelo organismo humano contra o vírus da imunodeficiência humana adquirida (Anti-HIV) em UI/mL. Com base nos valores obtidos, classificado em “Reagente”, “zona cinza” ou “Não-reagente”. Metodologia: Imunoenzimático-meia;

-Alumínio sérico em  $\mu\text{g/L}$ , metodologia: Espectrofotometria de absorção atômica.

O Kt/V equilibrado (eKt/V) foi calculado como orientado por Fischbach, 2005: amostra de sangue pré-diálise colhida da linha arterial, antes de qualquer “rinsing”. Amostra de sangue pós-diálise colhida 15 minutos após o fim da sessão de hemodiálise. O mais importante com relação à uréia determinada com a amostra de sangue colhida ao fim da sessão é parar o fluxo de dialisato.

Os valores de cálcio e fósforo séricos foram classificados como “adequados” ou “inadequados” conforme preconizado nas “Diretrizes brasileiras de prática clínica para o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica”, conforme a tabela a seguir (Lima, 2011) (ver também anexo C). O objetivo foi avaliar se os eletrólitos estavam dentro dos valores de normalidade, conforme recomendação internacional (KDIGO, 2009).

Tabela 4. Valores séricos normais de Ca total e P com relação à idade

Idade	Ca total (mg/dL)	P (mg/dL)
0-11 meses	8,8-11,3	4,8-7,4
1-5 anos	9,4-10,8	4,5-6,5
6-12 anos	9,4-10,3	3,6-5,8
13-20 anos	8,8-10,2	2,3-4,5

Obs.: Ca = Cálcio. P = Fósforo

(Lima, 2011)

Os valores de hemoglobina sérica foram classificados como “adequados” ou “inadequados” conforme preconizado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) em 2011 (NICE, 2011) (anexo D). Posteriormente foi publicada a recomendação do KDIGO sobre anemia nos pacientes renais crônicos, porém a classificação é muito estratificada (5 grupos etários para a faixa pediátrica) e na recomendação de controle da anemia todos os grupos são unificados em uma única recomendação, independente do grupo etário (KDIGO, 2012). Assim, julgamos mais adequado a este estudo manter a classificação de anemia conforme as

recomendações do NICE – que considera dois grupos etários (0 a 2 anos e maiores de 2 anos de idade).

### 3.4 Análise dos Dados

Os dados foram tabulados no programa Excel<sup>®</sup> 2010 (Microsoft corporation, Redmond, WA, EUA) e analisados através de estatística descritiva e inferencial no *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS<sup>®</sup> 20 (IBM Corporation, Somers, NY, EUA), ambos para sistema operacional “Windows”.

Procedeu-se a análise descritiva dos dados, analisando-se frequências, calculando-se médias e desvios-padrões. Foi considerado nível de significância de 5%.

Para analisar a normalidade da distribuição da hemoglobina utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis independentes foram dicotomizadas. Foram então utilizados os testes Pearson Qui quadrado e Test Exato de Fisher para testar as variáveis independentes (ferritina > 200ng/L; infecção de cateter de duplo lúmen – CDL; infecção de fístula arteriovenosa; internação; transfusão; uso de ácido fólico; uso de vitaminas do complexo B; uso de hidróxido de ferro endovenoso; uso de eritropoietina recombinante humana) em relação à hemoglobina.

A seguir, procedeu-se o modelo de regressão. Foram utilizadas as variáveis que na análise bivariada apresentaram  $p < 0.05$  ou  $p < 0.2$ . Também foram escolhidas com base no senso clínico (aquelas que mesmo com  $p \geq 0.05$  sabe-se terem relação com o evento em estudo).

Como havia medidas repetidas dos dados das fichas de evolução mensal de cada paciente, utilizou-se a análise estatística *generalized estimating equation* – GEE (equação de estimativa generalizada – EEG) para avaliar os determinantes da ocorrência de anemia. A abordagem do 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 (Liang, 1986; Ballinger, 2004; Fitzmaurice, 2009). Assim, a GEE analisa os dados na dependência de exposição em períodos de tempo sucessivos. Para este trabalho, foi montado um modelo para a variável dependente "anemia". As variáveis independentes foram "internação", "transfusão", "infecção de CDL", "uso de eritropoietina", "uso de hidróxido de ferro endovenoso". Os dados faltantes foram tratados através do mecanismo de GEE utilizando-se o método de avaliação pareada, que utiliza 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 determinantes e variável dependente.

## 4 PUBLICAÇÕES

---

**Artigo – Clinical and laboratory profile of children on hemodialysis: reaching target levels of hemoglobin?**

Freitas JS, Naghettini AV, Costa LRRS, Costa PSS.

Nephrology Dialysis Transplantation (Submetido)

Fator de Impacto – 2011: 3,396

Qualis A2 (Medicina II)

## Artigo

### **Clinical and laboratory profile of children on hemodialysis: reaching target levels of hemoglobin?<sup>†</sup>**

Johnathan Santana de Freitas<sup>1</sup>, Alessandra Vitorino Naghettini<sup>1</sup>, Luciane Rezende Costa<sup>2</sup>, Paulo Sérgio Sucasas da Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service of Pediatric Nephrology and Department of Pediatrics, Hospital of Clinics of the Federal University of Goiás, Brazil.

<sup>2</sup> Faculty of Dentistry, Federal University of Goiás, Brazil

*Correspondence and offprint requests to:* Johnathan Santana de Freitas; E-mail: sanfet2010@hotmail.com

<sup>†</sup>No part of the results presented in this paper has been published previously in whole or part, except for abstracts.

## **Abstract**

**Background:** Anemia in children and adolescents on hemodialysis is common albeit preventable and treatable. We aimed to evaluate the clinical and laboratory profile of children and adolescents on hemodialysis and associate hemoglobin values with variables related to sub-target hemoglobin levels.

**Methods:** This was a retrospective cohort study. Chronic kidney disease patients up to 18 years of age who were on hemodialysis from January 2009 to December 2010 were chosen. Patients charts were searched for clinical and laboratory data. Statistical analysis was performed using the Kolmogorov-Smirnov test, Chi-square tests and generalized estimating equation, assuming a significance level of 5%.

**Results:** A total of 358 monthly medical records from 29 patients were analyzed. The most common etiology for chronic kidney disease was malformations of the genitourinary tract (28%). There was a predominance of arteriovenous fistula (83,2%) for dialysis. Secondary hyperparathyroidism (72,4%), hypertension (58,6%), dyslipidemia (51,7%) and heart diseases (51,7%) were prevalent. Hemoglobin levels were  $9.20 \pm 1.84$  g/dL (mean  $\pm$  standard deviation) and were below the recommended parameters in 65.3% of the records. Double-lumen catheter infection was a risk factor for sub-target hemoglobin (odds ratio 2.7, 95% confidence interval 1.1-6.8;  $p = 0.034$ ), whilst use of intravenous iron hydroxide was a protective factor (OR 0.4, 95% CI 0.2-0.9;  $p = 0.029$ ).

**Conclusions:** Clinical and laboratory profile of children on hemodialysis were in accordance with others studies worldwide. Sub-target hemoglobin levels were observed in almost two thirds of records, were aggravated by catheter infection and inversely related to the use of iron hydroxide.

## **Keywords**

Anemia, Adolescent, Child, Renal dialysis, Renal insufficiency

**Short summary of max 3-4 sentences pointing out the main message of the paper:**

The clinical and laboratorial profile of children on hemodialysis must be closely monitored. Unfortunately sub-target hemoglobin (Hb) is common in this population. The infection of catheters can aggravate sub-target Hb levels and the use of intravenous iron can minimize it.

## **Introduction**

The prevalence of renal replacement therapy in children aged 0 to 19 years ranges from 18 to 100 per million population. The survival rates of these children are about 30 times lower than those of their healthy peers. The main cause of mortality in this group is cardiovascular diseases and infections, accounting for 30-40% and 20-50% of deaths, respectively. Anemia has also been identified as a factor related to higher rates of mortality.[1, 2]

Chronic anemia is common in children on hemodialysis and is related to left ventricular hypertrophy, tachycardia and irreversible compromise of growth and development. Blood loss in the hemodialysis circuit and the need for frequent blood tests are more significant for smaller children, further aggravating their anemia.[3] The use of erythropoietin, iron hydroxide, and the occurrence of renal osteodystrophy should be evaluated in such patients, they have a crucial role in the control of anemia.[4]

Whereas there are large epidemiological data regarding children on hemodialysis in the US [2], Europe [5] and other developed countries [1], little information on clinical and laboratorial findings of chronic kidney disease (CKD) in the pediatric population in undeveloped countries is available. This information would be useful to allow for international comparisons, and especially to encourage further research aimed at different socioeconomic contexts, focusing on better prognosis and quality of life of children with CKD.

This study aimed to determine the clinical and laboratory profile of children and adolescents on hemodialysis and the association between hemoglobin levels and variables allegedly related to anemia in children with CKD.

## **Subjects and Methods**

This is a retrospective cohort study approved by the Research Ethics Committee at the Clinical Hospital of the Hospital. Monthly records of patients under 18 years of age with chronic kidney disease undergoing hemodialysis at the Unit from January 2009 to December 2010 were included. The following clinical data were recorded: age, sex and dry weight of the patient, CKD etiology, comorbidities (diabetes, hypertension, dyslipidemia, secondary hyperparathyroidism and heart disease), hemodialysis data (blood flow, dialysate flow, heparin doses, number of sessions, session length, sodium), type of vascular access (and complications related to it, as infection), need for hospitalization, use of antibiotics during the month (yes or no), red blood cell transfusions, other medications, immunization and transplantation. The following laboratory values were also recorded: urea pre-dialysis, urea post-dialysis, creatinine, calcium, phosphorus, potassium, alanine aminotransferase, glucose, blood count (hemoglobin, hematocrit, total leukocytes and platelets), venous blood gas analysis (evaluating hydrogen potential - pH, bicarbonate and base excess), ferritin, the transferrin saturation index (TSAT), iron, alkaline phosphatase, albumin, parathyroid hormone, total cholesterol and triglycerides, serology (HBs-Ag, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV) and aluminum.

The Kt/V was calculated as described by Fishbach, 2005 [6]. All Kt/V values of 1.4 or greater were considered satisfactory and values of 1.2 and above were considered acceptable.

Serum hemoglobin values were classified as "adequate" or "inadequate" on the basis of the recommendations of the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2011),[7] which cover two ages groups, 0-2 years old and over 2 years old.

### *Analyses*

IBM SPSS version 20.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA) was used for descriptive and inferential statistical analysis. To analyze the normal distribution of hemoglobin the Kolmogorov-Smirnov test was used. The dependent and independent variables were dichotomized for inferential analysis. The Pearson-Chi Square and Fisher's exact test were used to investigate which of the following were associated with sub-target hemoglobin: ferritin > 200 ng/L; double-lumen catheter infection,

infection of arteriovenous fistula; need for hospitalization; transfusion, use of folic acid; use of vitamins B complex, use of intravenous iron hydroxide and use of recombinant human erythropoietin.

As there were repeated measurements from the monthly data of each patient, we used the Generalized Estimating Equation (GEE) for statistical analysis to assess the determinants of anemia occurrence. The GEE approach, which is an extension of generalized linear models, was developed to produce more efficient and less biased regression estimates for use with correlated data such as repeated longitudinal measurements.[8-10] Thus, the GEE analyzes data on dependence of exposure in successive time periods. For this analysis, a model was proposed including the variables showing P-values < 0.2 in bivariate analysis. Missing data were handled through GEE using the method of paired assessment, which uses all available data to generate missing values. The odds ratio (OR) and confidence intervals of 95% (CI) were calculated to reflect the possible associations between determinants and dependent variables. All statistical tests were two-tailed with the level of significance set at 0.05.

## Results

We identified 29 patients for inclusion in this study, 21 were male (72.4%), dry weight  $23.7 \pm 7.5$  kg (mean  $\pm$  standard deviation). In total we analyzed 358 monthly medical records over the 24-month period of the study, resulting in an average of  $12.3 \pm 7.8$  measurements per patient. Patients' average age at inclusion was 10 years and 3 months  $\pm$  34.6 months. Among the CKD etiological factors identified in this study, congenital urogenital malformations were the most frequent (Figure 1).

The main comorbidities observed were secondary hyperparathyroidism (72.4% of patients), hypertension (58.6%), dyslipidemia (51.7%) and heart disease (51.7%). None of the patients had diabetes mellitus. The nominal data for the other clinical variables are shown in Table 1.

The following immunizations were missed by some of the 29 patients in the study: 1 (3.4%) anti-diphtheria and tetanus, 1 (3.4%) enhanced anti-hepatitis B, 2 (6.9%) anti-varicella, 2 (6.9%) anti-influenza and 3 (10.4%) anti-pneumococcal. Nine patients (31.0%) began the study with anti-HBs nonreactive ( $<10\text{mUI/mL}$ ). Of these, 5 (55.6%) had efficacy immunization status after further doses of hepatitis B vaccine, 3 (33.3%) did not produce antibodies despite adequate approach and one (11.1%) did not follow recommendations. Ten patients were transplanted in the years of the study (34.5%).

Children received  $3.0 \pm 0.3$  hemodialysis sessions per week; each of them lasted  $3.5 \pm 0.2$  hours. The average dose of heparin was  $83.93 \pm 23.80$  U/Kg.

The  $e\text{Kt/V}$  was satisfactory in 90.8% of the monthly records and acceptable in 96.3% of all records. Serum calcium, serum phosphate and serum hemoglobin were adequate in 135 records (38.0%), 208 records (58.4%) and 101 records (28.3%), respectively. Numerical variable for laboratorial data are shown in Table 2.

Hb levels were  $9.20 \pm 1.84$  g/dL and had a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test,  $p = 0.932$ ). Chi-square tests showed that the following independent variables were significantly associated with Hb levels: needed hospitalization, received blood transfusion, acquired double-lumen catheter infection, used intravenous iron hydroxide (Table 3).

For the GEE, the variables in the bivariate analysis with  $p < 0.2$  as well as those known to be related to anemia (clinical judgment supported by the literature) were

considered. The results showed that having been transfused during the previous month and CDL infection were risk factors for anemia. Intravenous iron hydroxide in the previous month was protective against anemia (Table 4).

## **Discussion**

This hospital-based study with a small population of children with CKD is consistent with findings from other studies in hospital settings as well as epidemiological surveys carried out in other populations. Additionally, it highlights two aspects that merit discussion: the causes of CKD and the high occurrence of sub-target hemoglobin in this group.

This sample of children on hemodialysis had CKD related to CAKUT associated or unassociated with neurogenic bladder, suggesting a delay in diagnosis and treatment of urological problems in children. In the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study (MWPNC) study, 55% of the etiology of CKD was due to acquired causes and 45% was congenital causes.[11] In our study, CAKUT were the main causes of chronic renal failure, followed by its association with neurogenic bladder or neurogenic bladder isolated. Thus, CAKUT and/or neurogenic bladder dyad accounted for 52% of cases of terminal CKD (stage V). In the United States, the causes of CKD in children are CAKUT in 48% of children, followed by glomerulonephritis in 14%. Hereditary nephropathy accounted for 10% of cases.[12] In data from Italy and Belgium, the percentages are 58-59% for CAKUT, 15-19% for hereditary nephropathies and 5-7% for glomerulonephritis.[13,14] Neurogenic bladder is an important cause of CKD in Turkey (15%),[15] but accounts for only 4% of cases in Italy and Belgium.[13,14] A high prevalence of neurogenic bladder in about a quarter of our cases reflect, as in Turkey, a delay in diagnosis and treatment of urological problems in our population.

Comorbidities, which for adults are the leading cause of CKD (diabetes and hypertension) [16,17,18], are more a consequence than a cause (especially in the case of hypertension) in pediatric patients. In this study there were no children with diabetes, but hypertension was present as comorbidity in most cases. American data suggest hypertension in 79% of children with CKD, and 62% used anti-hypertensive drugs.[19] In MWPNC, 72% of children received anti-hypertensive drugs. Of these, 32% received one drug, 18% received two and 22% took three or more anti-hypertensive drugs [11], as in the present study. Among the drugs used to control hypertension calcium, channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors were the most used, a situation similar to those described by other authors

[3,20]. Importantly, in addition to the use of drugs, other strategies to fight hypertension such as adjusting dry weight by using devices to monitor intra-dialytic blood volume [21, 22] and hemodiafiltration [23] are used, both not part of the routine of our service. The control of hypertension is a critical factor in children and adolescents on hemodialysis and should be one of the milestones of the treatment. The effects of hypertension were monitored by assessing left ventricular hypertrophy (LVH) and retinal changes and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24-h ABPM) .[3,24] To monitor for LVH, patients routinely underwent echocardiography and electrocardiograph and cardiac abnormalities were found in 51.7% of subjects.

The prescription of hemodialysis and use of specific medications is in agreement with other studies. In the USA, 61% of patients use catheters in dialysis sessions, 31% utilize arteriovenous fistula (AVF), and 8% use grafts. In the current data AVF was preferred. This confirms that while vascular access by AVF is preferred in Brazil and Europe. [2, 6, 25]

With respect to acidosis, we observed acceptable pH average, but average serum bicarbonate slightly below 22mEq/L (which is recommended), with the use of oral sodium bicarbonate in 66.1% of medical forms. Chronic acidosis may exacerbate bone disease, growth retardation, degradation of muscle mass, hypoalbuminemia and insulin resistance, among other effects. It is also related to increase mortality. [26]

We used unfractionated heparin during hemodialysis, which has been the most widely used anticoagulant for many years due to its low cost and the accumulated experience of practitioners. However, low molecular weight heparin (LMWH) has been gaining more attention in recent years due to faster onset of action, less activation of platelets and leukocytes and less deposition of fibrin in the lower surface of the dialyzer membrane. Furthermore, LMWH induces less immune-mediated thrombocytopenia. For these reasons LMWH is becoming the favorite treatment at many centers around the world. The high cost of LMWH in Brazil, however, has limited its routine use in our dialysis center. [6,27]

Also, the use of erythropoietin, intravenous iron hydroxide, oral vitamin D (calcitriol) and non-calcium phosphate binder (sevelamer) was reported in 94.4%, 50.5%, 48.3% and 19.6% of monthly evaluation forms, respectively. In the Brazilian dialysis census (2011) the use of these medications was reported in 80.0%, 53.1%, 21.8% and 37.3% of cases, respectively .[18] Similar data have been reported in a

recent European study related to the use of iron and erythropoiesis-stimulating agents.[5]

Children with chronic kidney disease should receive all vaccines indicated for healthy children; annual vaccination against influenza is also recommended for them and their household contacts. When antibody titers against the surface antigen of hepatitis B (anti-HBs) are less than 10mUI/mL, a booster dose should be given. In the U.S., only 32% of patients under 19 years old with end-stage CKD received an annual influenza vaccination, and only 13% of these patients received anti-pneumococcal immunization [28]. In our study, only 6,9% did not receive influenza vaccine and 10,4% did not receive anti-pneumococcal vaccine.

Literature is controversial regarding target hemoglobin (Hb) levels in children and adolescents with CKD [7, 29-32]. It is known that age and sex should be considered in defining target hgb values [33]. Using the NICE guidelines [7], our findings show that patients had inadequate Hb in almost two thirds of the forms. This is above the frequency of 39.3% found in the last Brazilian dialysis census [18], 32% in American patients [2] and 47% in UK children on hemodialysis [34], but closer to european data. [5] We believe that this difference is due to the study design; our data included several monthly sessions with the same patient, and might have a more accurate frequency of anemia in this population. In other studies, Hb values are usually reported in a single observation, which might underestimate anemia occurrence. The European data used more than one measure of the same patient and also observed high levels of sub-target hemoglobin[5]. Furthermore, we observed lower mean Hb values compared to other studies – in the US ( $11.5 \pm 1.6$  g/dL) [2] and Poland ( $10.91 \pm 1.18$  g/dL) [35]. It is well known that serum hgb varies from one month to another and is also related to withdrawal of erythropoietin in the previous 60 days and longer hospitalizations [36].

Like other researchers [18, 35], we found adequate mean serum albumin in our sample. This is a good marker, as hypoalbuminemia is an important predictor of mortality in these patients [37].

In our study, we observed good values on the ferritin and TSAT because our patients had received intravenous iron as recommended in the literature on hemodialysis patients receiving human erythropoietin [38, 39]. Furthermore, nearly all patients received vitamin C during the period of this study. It is known that vitamin C

supplementation is important for the release of iron stored in the body, ensuring its use for erythropoiesis [40, 41].

In the GEE analysis, risk factors for anemia were transfusion in the same month and occurrence of CDL infection, while administration of intravenous iron hydroxide in the same month was a protective factor. This analysis should be interpreted with caution because it reflects events throughout the month. Blood samples were collected for monthly checkups on the first week of each month. Those patients indicated to receive red blood cells (including patients with low Hb values) received the hemoderivative in later sessions. Thus, a report of a transfusion procedure shows that Hb values were too low in that month and the patient required a blood transfusion. Obviously, the "transfusion" was included as a risk factor for anemia in the GEE.

We observed inappropriately low calcium levels, in contrast to high levels (72% satisfactory) identified elsewhere. [33] but regarding to serum phosphorus level, we obtained adequate values, according to different guidelines [42,43].

Mean eKt/V in our sample was in accordance with parameters from the literature [6]. One limitation of this study is its retrospective nature, based on analysis of data reported in medical records. Another one was a potential bias of using large numbers of measurements per patients, which was minimized by performing a statistical analysis (GEE) accounting for repeated measures over time.

## **Conclusions**

The sample of young people on hemodialysis in this study had chronic kidney disease related to congenital malformations of the genitourinary tract associated or unassociated with neurogenic bladder, suggesting a delay in diagnosis and treatment of urological problems in children. The prescription of hemodialysis and use of specific medications is in agreement with other studies. Clinical and laboratory profile of children on hemodialysis were in accordance with others studies worldwide. Sub-target hemoglobin levels were observed in almost two thirds of records, were aggravated by catheter infection and inversely related to the use of iron hydroxide.

*Conflict of interest statement.* None declared.

## References

1. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ *et al.* Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363-373
2. Neu AM, Frankenfield DL. Clinical outcomes in pediatric hemodialysis patients in the USA: lessons from CMS' ESRD CPM project. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1287-1295
3. Müller D, Goldstein SL. Hemodialysis in children with end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 650-658
4. Lewis M, Shaw J, Reid C *et al.* Aspects of anaemia management in children with established renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 7): vii181-vii183
5. van Stralen KJ, Krischock L, Schaefer F *et al.* Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3950-3957
6. Fischbach M, Edefonti A, Schröder C *et al.* Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1054-1066
7. NICE clinical guideline 114. Anemia in people with chronic kidney disease, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52853/52853.pdf> (02 June 2013 date last accessed)
8. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13-22
9. Ballinger GA. Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *Organizational Research Methods* 2004; 7: 127-150
10. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G *et al.* Longitudinal Data Analysis. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton: 2009; 43-78

11. VanDeVoorde RG, Barletta GM, Chand DH *et al.* Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 547-553
12. NAPRTCS - North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2008 Annual report. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> (02 June 2013 date last accessed)
13. Ardissino G, Daccò V, Testa S *et al.* Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: e382–e387
14. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F *et al.* Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 935–940
15. Bek K, Akman S, Bilge I *et al.* Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 797–806
16. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Brazilian Dialysis Census, 2009. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 380-384
17. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Santos DR. 2010 Report of the Brazilian dialysis census. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 442-447
18. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Chronic Dialysis in Brazil - Report of the Brazilian Dialysis Census, 2011. *J Bras Nefrol* 2012; 34: 272-277
19. Chavers BM, Solid CA, Danies FX *et al.* Hypertension in pediatric long-term hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1363-1369
20. Kovalski Y, Cleper R, Krause I *et al.* Hemodialysis in children weighing less than 15 Kg: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2105-2110

21. Candan C, Sever L, Civilibal M *et al.* Blood volume monitoring to adjust dry weight in hypertensive pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 581-587
22. Merouani A, Kechaou W, Litalien C *et al.* Impact of blood volume monitoring on fluid removal during intermittent hemodialysis of critically ill children with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3315-3319
23. Fischbach M, Fothergill H, Zaloszc A *et al.* Intensified daily dialysis: the best chronic dialysis option for children? *Semin Dial* 2011; 24: 640-644
24. Fischbach M, Zaloszc A, Schaefer B *et al.* Optimal hemodialysis prescription: do children need more than a urea dialysis dose? *Int J Nephrol* 2011; 2011: 951391
25. Toporovski J. *Nefrologia Pediátrica*. 2.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 2006; 601-618
26. Kraut JÁ, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 19-28
27. Davenport A. Alternatives to standard unfractionated heparin for pediatric hemodialysis treatments. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1869-1879
28. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2012; 27: 1257-1263
29. Garcia CD, Bandeira MFS. Recomendações para tratamento da anemia no paciente pediátrico. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 27-32
30. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: s90-s93
31. NICE clinical guideline 39. Anemia management in people with chronic kidney disease, 2006.

[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/62113\\_NICE\\_QRG\\_FINAL%20 new.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/62113_NICE_QRG_FINAL%20new.pdf) (02 June 2013 date last accessed)

32. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGOAnemia%20GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGOAnemia%20GL.pdf) (03 April 2013 date last accessed)

33. Filler G, Mylrea K, Feber J *et al.* How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 702-707

34. Pruthi R, Maxwell H, Casula A *et al.* UK renal registry 14<sup>th</sup> 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(Suppl 1): c219-c232

35. Jander A, Wiercinski R, Balasz-Chmielewska I *et al.* Anaemia treatment in chronically dialysed children: a multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46: 375-380

36. Spiegel DM, Gitlin M, Mayne T. Factors affecting anemia management in hemodialysis patients: a single-center experience. *Hemodial Int* 2008; 12: 336-341

37. Mak RH, Cheung WW, Zhan J *et al.* Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 173-181

38. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A *et al.* Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effect of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 82-88

39. Silva J, Andrade S, Ventura H *et al.* Iron supplementation in haemodialysis - practical clinical guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2572-2577

40. Handelman GJ. Vitamin C deficiency in dialysis patients - are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 328-331

41. Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J *et al.* OPTA - therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 3): iii2-iii6
42. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), 2009.<http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf> (10 April 2013 date last accessed)
43. Lima EM, Gesteira MFC, Bandeira MFS. Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança. *J Bras Nefrol.* 2011; 33: 189-247

Table 1. Absolute and relative frequencies for clinical variables (358 assessments in 29 children)

Clinical variables	Valid n*	Frequency	
		n	%
Access for dialysis			
Arteriovenous fistula (AVF)	333	277	83.2
Double-lumen catheter (DLC)	333	61	18.3
Received blood transfusion	317	60	18.9
Used antibiotics	317	60	18.9
Needed hospitalization	317	52	16.4
Acquired DLC infection	317	11	3.5
Acquired AVF infection	317	9	2.8
Main drugs used			
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	331	114	34.4
Nifedipine	329	132	40.1
Clonidine	329	77	23.4
Minoxidil	329	18	5.5
Only one antihypertensive	331	65	19.6
Two antihypertensive drugs associated	331	49	14.8
Three antihypertensive drugs associated	331	50	15.1
Four antihypertensive drugs associated	331	7	2.11
Folic acid	340	334	98.2
Complex B Vitamins	340	333	98.2
Vitamin C	340	327	96.2
Calcium carbonate	318	222	69.8
Calcium acetate	319	51	16.0
Calcitriol	321	155	48.3
Sevelamer	322	63	19.6
Erythropoietin	322	304	94.4
Intravenous iron hydroxide	319	161	50.5
Acetylsalicylic acid	322	163	50.6
Simvastatin	322	30	9.3
Sodium bicarbonate	319	211	66.1
Omeprazole	319	42	13.2
Mineral oil	319	25	7.8
Oxybutynin	323	42	13.0

\*Considering missing data

Table 2. Laboratorial values (358 assessments in 29 children)

<b>Laboratorial results</b>	<b>Mean</b>	<b>Standard deviation</b>	<b>Unit</b>
Sodium	136.71	±1.54	mEq/L
Pre-dialysis urea	140.51	±42.22	mg/dL
Post-dialysis urea	28.70	±11.78	mg/dL
Creatinine	6.17	±2.13	mg/dL
Calcium	8.98	±0.83	mg/dL
Phosphorus	5.35	±1.50	mg/dL
Potassium	4.80	±0.89	mg/dL
Alanine Transaminase	14.62	±14.48	UI/L
Glycemia	89.32	±18.5	mg/dL
Hemoglobin	9.20	±1.84	g/dL
Hematocrit	28.32	±5.75	%
Leucocytes	6638.12	±3182.82	/μL
Platelets	250500.00	±108703.98	/μL
pH	7.37	±0.05	A.V.*
Bicarbonate	20.17	±3.76	mmol/L
Base excess	-3.97	±3.79	mmol/L
Ferritin	708.87	±459.40	ng/L
Transferrin saturation index (TSAT)	35.39	±19.36	%
Iron	75.57	±93.44	μg/dL
Alkaline phosphatase	1150.70	±1611.91	U/L
Parathyroid hormone	521.25	±494.67	pg/mL
Albumin	3.92	±0.54	g/dL
Cholesterol	156.26	±40.91	mg/dL
Triglycerides	166.87	±124.82	mg/dL
Aluminum	23.96	±28.58	μg/L
Equilibrated Kt/V	1.92	±0.44	A.V.*

\* A.V. = Absolute value

Table 3. Association between serum hemoglobin and independent variables

Independent variables	Serum hemoglobin		P-value
	Adequate (%)	Inadequate (%)	
Ferritin >200ng/L	91.94	91.23	0.820 <sup>a</sup>
Acquired double-lumen catheter infection	0.93	4.78	0.106 <sup>b</sup>
Acquired Arteriovenous fistula infection	1.85	3.35	0.723 <sup>b</sup>
Needed hospitalization	8.33	20.57	0.05 <sup>a</sup>
Received blood transfusion	2.78	27.27	<0.001 <sup>b</sup>
Used Folic acid	97.37	98.67	0.407 <sup>b</sup>
Used Complex B Vitamins	97.37	98.23	0.691 <sup>b</sup>
Used Intravenous iron hydroxide	65.74	42.65	<0.001 <sup>a</sup>
Used Erythropoietin	94.44	94.39	0.985 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pearson-Chi Square

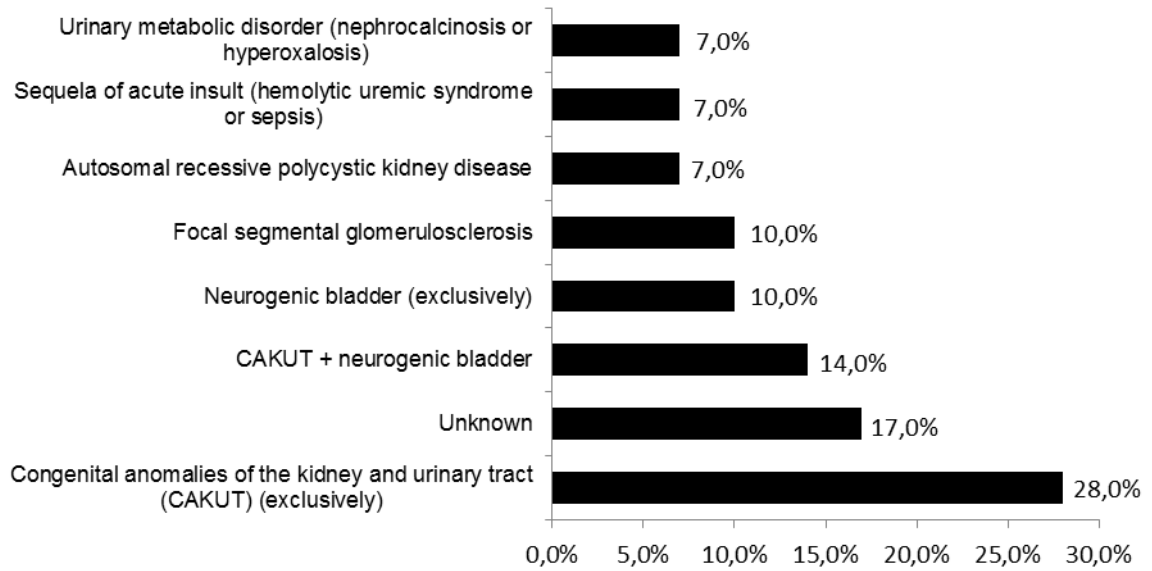
<sup>b</sup>Fisher's Exact test

Table 4. Risk of sub-target hemoglobin in chronic kidney disease children (358 assessments in 29 children)

<b>Independent variables</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Confidence Interval</b>		<b>P-value</b>
		Minimum	Maximum	
Needed hospitalization	1.2	0.5	3.2	0.698
Received blood transfusion	11.9	4.0	35.4	<0.001
Acquired double-lumen catheter infection	2.7	1.1	6.8	0.034
Used Erythropoietin	2.6	0.8	8.5	0.123
Used Intravenous iron hydroxide	0.4	0.2	0.9	0.029

Generalized Estimating Equation (GEE)

Figure 1. Etiological factors for chronic kidney disease in 29 children



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Acreditamos que o estudo cumpriu o seu objetivo de avaliar uma população pediátrica específica em hemodiálise, sendo identificados seus perfis clínico e laboratorial, permitindo-se extrair conclusões sobre a efetividade do tratamento recebido.

Despertou atenção o alto índice de anemia encontrado, mas o mesmo parece estar relacionado à metodologia do estudo.

A principal limitação deste estudo deve-se ao fato de ser retrospectivo, com análise de dados contidos em prontuários, muitas vezes sendo observada perda de dados devido à falta de registros e até mesmo à perda de fichas médicas de evolução mensal dos pacientes, que foi muito frequente.

A população analisada é de risco, com altas taxas de mortalidade e merece maior atenção com repetição periódica desta análise em busca de um melhor controle dos seus indicadores clínicos e laboratoriais.

Quanto à metodologia, percebemos ser necessário estudo prospectivo para melhor acompanhamento da população e tentativa de diminuição dos vieses observados.

Consideramos serem necessários mais estudos, multicêntricos para garantir uma casuística maior e prospectivos no intuito de melhor caracterizar esta população estimada em mais de mil crianças no último censo brasileiro de diálise. Lembramos que no presente estudo foram avaliados os dados de 29 pacientes, uma parcela ínfima deste grupo de pacientes.

## 6.REFERÊNCIAS

---

KDIGO 2012. Clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. Nova Iorque, Jan. 2013. Disponível em: <[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)>. Acesso em: 03 abr. 2013.

ANDRADE, M. C.; CARVALHAES, J. T. A. **Nefrologia para pediatras**. São Paulo: Atheneu, 2010.

RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TOPOROVSKI, J. **Nefrologia pediátrica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

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*. 17 jun. 2004. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=65&data=17/06/2004>>. Acesso em: 15 mai. 2013.

DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Handbook of dialysis**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

HARAMBAT, J.; VAN STRALEN, K. J.; KIM, J. J.; TIZARD, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 27, n. 3, p. 363-373, 2012.

KDIGO 2009. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone

Disorder (CKD-MBD). Disponível em: <<http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 13.

LIMA, E. M.; GESTEIRA, M. F. C.; BANDEIRA, M. F. S. Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo; v. 33, n. 2, p. 189-247, 2011.

MÜLLER, D.; GOLDSTEIN, S. L. Hemodialysis in children with end-stage renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, Londres; v. 7, n. 11, p. 650-658, 2011.

NEU, A. M.; FRANKENFIELD, D. L. Clinical outcomes in pediatric hemodialysis patients in the USA: lessons from CMS' ESRD CPM project. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 24, n. 7, p. 1287-1295, 2009.

SESSO, R. C. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; WATANABE, Y.; SANTOS, D. R. Diálise crônica no Brasil – relatório do censo brasileiro de diálise, 2011. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo; v. 34, n. 3, p.272-277, 2012.

FISCHBACH, M.; EDEFONTI, A.; SCHRÖDER, C.; WATSON, A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 20, n. 8, p.1054-1066, 2005.

DAVENPORT, A. Alternatives to standard unfractionated heparin for pediatric hemodialysis treatments. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 27, n. 10, p. 1869-1879, 2012.

FISCHBACH, M.; FOTHERGILL, H.; ZALOSZYC, A.; MENOUEUR, S.; TERZIC, J. Intensified daily dialysis: the best chronic dialysis option for children? *Seminars in Dialysis*, New Brunswick; v. 24, n. 6, p. 640-644, 2011.

KOVALSKI, Y.; CLEPER, R.; KRAUSE, I.; DAVIDOVITS, M. Hemodialysis in children weighing less than 15 Kg: a single-center experience. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 22, n. 12, p. 2105-2110, 2007.

MAK, R. H.; CHEUNG, W. W.; ZHAN, J.; SHEN, Q.; FOSTER, B. J. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 27, n. 2, p.173-181, 2012.

KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, Boston; v. 47, n. 5, s90-92, 2006.

FILLER, G.; MYLREA, K.; FEBER, J.; WONG, H. How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 22, n. 5, p. 702-707, 2007.

HOLLOWELL, J. G.; VAN ASSENDELFT, O. W.; GUNTER, E. W. et al. Hematological and iron-related analytes — Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *National Center for Health Statistics. Vital and Health Statistics*, Hyattsville; S. 11, n. 247, 2005.

NICE clinical guideline 114. Anemia in people with chronic kidney disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Disponível em: < <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52853/52853.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2013.

KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Disponível em: <[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf)>. Acesso em: 03 abr. 13.

CANDAN, C.; SEVER, L.; CIVILIBAL, M.; CALISKAN, S.; ARISOY, N. Blood volume monitoring to adjust dry weight in hipertensive pediatric hemodialysis patients. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 24, n. 3, p. 581-587, 2009.

VANDEVOORDE, R. G.; BARLETTA, G. M.; CHAND, D. H.; DRESNER, I.G.; LANE, J.; LEISER, J. et al. Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol*, Berlim; v. 22, n. 4, p. 547-553, 2007.

PRUTHI, R.; MAXWELL, H.; CASULA, A.; TSE, Y.; SINHA, M. D.; O'BRIEN, C. ET AL. UK renal registry 14<sup>th</sup> 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 Clinical Practice*, Basel; v. 120, s. 1, p. c219-c232, 2012.

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. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, Estocolmo; v. 46, n. 5, p. 375-380, 2012.

SPIEGEL, D. M.; GITLIN, M.; MAYNE, T. Factors affecting anemia management in hemodialysis patients: a single-center experience. *Hemodialysis International*, Malden; v. 12, n. 3, p. 336-341, 2008.

SMITH, L. B.; FADROWSKI, J. J.; HOWE, C. J.; FIVUSH, B. A.; NEU, A. M.; FURTH, S. L. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*; v. 55, n. 2, p. 326-334, 2010.

CRUZ, J.; CRUZ, H. M. M.; BARROS, R. T. **Atualidades em nefrologia 7**. São Paulo: Sarvier, 2002.

LEWIS, M.; SHAW, J.; REID, C.; EVANS, J.; WEBB, N.; VERRIER-JONES, K. Aspects of anaemia management in children with established renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford; v.22, suplemento 7, p. vii181-viii183, 2007.

HÖRL, W. H.; MACDOUGALL, I. C.; ROSSERT, J.; SCHAEFER, R. M. OPTA - therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford; v. 22, suplemento 3, p. iii2-iii6, 2007.

HANDELMAN, G. J. Vitamin C deficiency in dialysis patients - are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford; v. 22, n. 2, p.328-331, 2007.

SILVA, J.; ANDRADE, S.; VENTURA, H.; SANTOS, J. P. L.; COLAÇO, S.; OLIVEIRA, C. et al. Iron supplementation in haemodialysis - practical clinical guidelines. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford; v. 13, n. 10, p. 2572-2577, 1998.

KOOISTRA, M. P.; NIEMANTSVERDIET, E. C.; VAN ES, A.; MOLBEERMANN, N. M.; STRUYVENBERG, A.; MARX, J. J. M. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effect of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford; v. 13, n. 1, p. 82-88, 1998.

KRAUT, J. A.; MADIAS, N. E. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 26, n. 1, p.19-28, 2011.

NEU, A. M. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 27, n. 8, p. 1257-1263, 2012.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. 16 out. 1996. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm)>. Acesso em: 15 mai. 2013.

FISCHBACH M.; EDEFONTI, A.; SCHRÖDER, C.; WATSON, A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatric Nephrology*, Berlin; v. 20, n. 8, p. 1054-1066, 2005.

LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. *Biometrika*, Lausanne: v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986.

BALLINGER, G. A. Using generalized estimating equations for longitudinal data analysis. *Organizational Research Methods*, Fairfax: v. 7, n. 2, p. 127-150, 2004.

FITZMAURICE, G.; DAVIDIAN, M.; VERBEKE, G.; MOLENBERGHS, G. **Longitudinal Data Analysis**. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2009.

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer do Comitê de Ética



PROTOCOLO CEP/HC/UFG N° 058/2011

Goiânia, 12/05/2011

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: *Dr. Johnathan Santana de Freitas*

TÍTULO- *“Avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais de crianças e adolescentes em hemodiálise.”*

Área Temática: *Grupo III*

Área de Conhecimento: *Ciências da Saúde/ medicina*

Instituição Proponente: *Hospital das Clínicas /UFG – Setor de Hemodiálise*

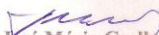
Local de Realização: *Hospital das Clínicas /UFG – Setor de Hemodiálise – Samis*

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que **não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*).

  
Farm. José Mário Coelho Moraes  
Coordenador do CEP/HC/UFG

## Anexo B – Ficha de evolução médica mensal



Universidade Federal de Goiás / Hospital das Clínicas  
Seção de Terapia Renal Substitutiva – Hemodiálise

Evolução Mensal – Mês \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_ 1ª Sessão \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Pronúncia: \_\_\_\_\_  
 IRA Etiologia:  Nefropatia Diabética  Nefrosclerose Hipertensiva  
 IRC  GNC  DRPAD  Indeterminada  
 Piclonfrite  Outra: \_\_\_\_\_

Queixas Atuais e Exame Físico: \_\_\_\_\_

Comorbidades:  Diabetes  HAS  Dislipidemias  Hiperparatireoidismo  
 Dc cística Adquirida  Cardiopatia  Outras: \_\_\_\_\_

Prescrição da Hemodiálise: Tempo: \_\_\_\_\_ Capilar: \_\_\_\_\_ Sódio: \_\_\_\_\_ Heparina: \_\_\_\_\_ Peso Seco: \_\_\_\_\_

Observação Especial: \_\_\_\_\_

Kt/V: \_\_\_\_\_ Nova prescrição  Não  Sim

Acesso Vascular:  FAV nativa  PTFE  CDL  Pernicafit Implante: \_\_\_\_\_

Antibiótico  Não  Sim Obs: \_\_\_\_\_

Transfusão:  Não  Sim

Interação:  Não  Sim

Transplante Renal: Indicação?  Sim  Não

Inscrito?  Sim  Não

Ficha atualizada?  Sim  Não

Exames Laboratoriais:

Exames Mensais ( / )

Uréia Pré	Uréia Pós	Creat < 1	Ca	P	K	TGP	Glicemia	Ht	Hg

Exames Trimestrais ( / )

Hemograma		Ferritina	IST %	Fcfo	FA	Albumina
L=	Plaq=					

Exames Semestrais ( / )

PTH	HBS-AG	Anti-HCV	Anti-HBS	Creat > 1

Exames Anuais ( / )

Lipidograma	HIV	Alumínio

Medicamentos:

Anti-hipertensivos:  
 Captopril —mg; —x/dia  
 Enalapril —mg; —x/dia  
 Losartan —mg; —x/dia  
 Propranolol —mg; —x/dia  
 Atenolol —mg; —x/dia  
 Amlodipina —mg; —x/dia  
 Nifedipina R —mg; —x/dia  
 Clonidina —mg; —x/dia  
 Metildopa —mg; —x/dia  
 Hidralazina —mg; —x/dia  
 Minoxidil —mg; —x/dia

Suplementos:  
 Ac. Fólico —mg; —x/dia  
 Complexo B —Cp; —x/dia  
 Vitamina C —mg; —x/dia  
 Hiperfosfatemia / Hiperparatireoidismo:  
 CaCo —mg; —x/dia  
 Acetato de Ca —mg; —x/dia  
 Hidrox. De Al —mg; —x/dia  
 Sevelamer —mg; —x/dia  
 Calcitriol —mg; —x/dia  
 Calcitriol —mg; —x/sem.

Asemia:  
 Eritropoetina —U.i. —x/sem  
 Eritropoetina —U.i. —x/mês  
 Noripurum —amp. —x/sem  
 Noripurum —amp. —x/mês

Outros:  
 AAS  
 Furoscida  
 Ranitidina  
 Simvastatina  
 Monocordil  
 Omeprazol

Insulina:  Insulina NPH \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_  
 Insulina R \_\_\_\_\_

Conduta e Observações: \_\_\_\_\_

Destino do Paciente:  Permanece no HC-HD  Aita - Recuperação da função renal  
 Transplantado  Transferência para DPI  CAPD  
 Óbito  Transferência p/ unidade de HD  
 UTI - HC em HD

Assinatura e carimbo Médico

## Anexo C – Valores de referência de cálcio e fósforo séricos

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE PRÁTICA CLÍNICA PARA O DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA | CAPÍTULO 10

### Diretrizes do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica da criança

Brazilian Guidelines for bone and mineral disorders in CKD children

#### Autores:

Eleonora Moreira Lima  
Maria de Fátima  
Câmara Gesteira  
Maria de Fátima Santos  
Bandeira

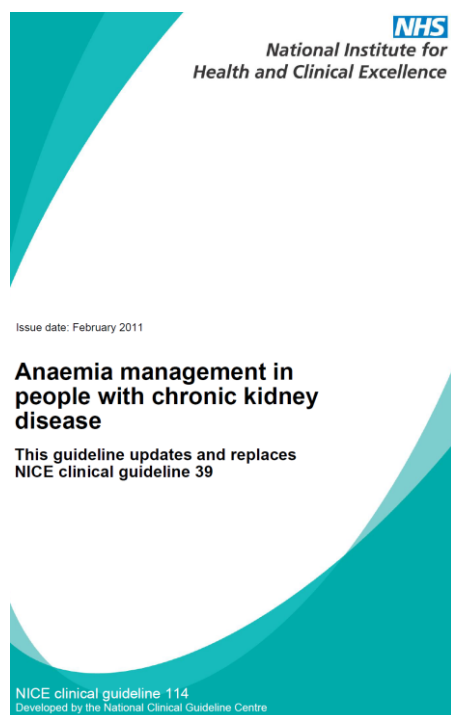
**Tabela 3**

VALORES SÉRICOS NORMAIS DE CA TOTAL, CA IÔNICO E P COM RELAÇÃO À IDADE

Idade	Ca total (mg/dL)	Ca iônico (mmol/L)	P (mg/dL)
0-11 meses	8,8-11,3	1,22-1,40	4,8-7,4
1-5 anos	9,4-10,8	1,22-1,32	4,5-6,5
6-12 anos	9,4-10,3	1,15-1,32	3,6-5,8
13-20 anos	8,8-10,2	1,12-1,30	2,3-4,5

*J Bras Nefrol* 2011;33(2):189-247

## Anexo D – Valores de referência de hemoglobina sérica



### National Institute for Health and Clinical Excellence

MidCity Place  
71 High Holborn  
London WC1V 6NA  
[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

- The correction to normal levels of Hb with ESAs is not usually recommended in people with anaemia of CKD.
  - Typically maintain the aspirational Hb range between 10 and 12 g/dl for adults, young people and children aged 2 years and older, and between 9.5 and 11.5 g/dl for children younger than 2 years of age, reflecting the lower normal range in that age group.

## Anexo E – Normas de publicação do periódico

- [Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation For Authors](#)

# INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Note to authors:

**ALL ARTICLES MUST BE SUBMITTED ONLINE.** Once you have prepared your manuscript according to the Instructions below, Please pay particular attention to the sections on Conflict of Interest Declaration and Figure Preparation.

Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndt> to submit to NDT. Instructions on submitting your manuscript online can be [viewed here](#).

## 1. AIMS AND SCOPE

*NDT – Basic and Clinical Science* is an official publication of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *NDT* publishes Editorials, Reviews and original research. Rapid communications, exceptional cases and online E-letters to the Editor commenting on papers previously published in the journal are also considered.

Only single patient and small case-series providing novel insights – ranging from cellular or molecular levels to the clinical level – or papers describing novel clinical observations will be accepted for publication in *NDT*.

*NDT* may accept high-quality, peer-reviewed supplements. Please contact [supplements@oup.com](mailto:supplements@oup.com) in the first instance for further information. Abstracts from the annual ERA-EDTA congress are published as a supplement to *NDT* each year.

*NDT* only accepts online submissions. Please visit <http://mc.manuscriptcentral.com/ndt>. You will also find more complete submission instructions at this site.

## 2. AUTHORS: ROLES AND RESPONSIBILITIES

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. This participation must include:

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.
2. Drafting the article or revising it.
3. Providing intellectual content of critical importance to the work described.
4. Final approval of the version to be published. (See Br Med J 1985; 291: 722-723.)

Manuscripts should bear the full name and address, with telephone, fax, and email of the author to whom the proofs and correspondence should be sent (corresponding author). For all authors, first name and surname should be written in full.

In a covering letter, the individual contribution of each co-author must be detailed. This letter must contain the statement: 'the results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form'. Should your manuscript be accepted for publication, you will be required to give signed consent for publication (see copyright section).

On acceptance, the corresponding author will be advised of the approximate date of receipt of proofs. Proofs must be returned by the author within 48 hours of receipt.

To accelerate publication, only one set of PDF proofs is sent to the corresponding author by email. This shows the layout of the paper as it will appear in the Journal. It is, therefore, essential that manuscripts are submitted in their final form, ready for the printer. Proof-reading must be limited to the correction of typographical errors. Any other changes involve time-consuming and expensive work and may not be permitted at this stage. If additions are necessary, these may be made at the end of the paper in a Note in Proof. Major changes may be subject to editorial approval.

Authors are referred to the statement on uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals prepared by an international committee of medical journal editors. (Br Med J 1982; 284: 1766-1770, Ann Intern Med 1982; 96: 766-771.)

### **Protection of Human Subjects and Animals in Research**

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. In particular, NDT recommends compliance with the [DIRECTIVE 2010/63/EU of the European Parliament](#) for authors submitting from the European area, and compliance with the [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) for non-European authors.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 (5). If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study.

### **Language Editing**

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about such services please click [here](#). There are other specialist

language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

### 3. TABLES

All tables must be numbered consecutively and each must have a brief heading describing its contents. Any footnotes to tables should be indicated by superscript characters. Tables must be referred to in the main text in running order. All tables must be simple and not duplicate information given in the text.

### 4. FIGURE PREPARATION

Please be aware that the requirements for online submission and for reproduction in the journal are different: (i) for online submission and peer review, please upload your figures either embedded in the word processing file or separately as low-resolution images (.jpg, .tif, .gif or .eps); (ii) for reproduction in the journal, you will be required after acceptance to supply high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork) or high-quality printouts on glossy paper. We advise that you create your high-resolution images first as these can be easily converted into low-resolution images for online submission.

We would encourage authors to generate line figures in colour using the following colour palette:

Blue	(CMYK definition - 96/60/2/1 / RGB definition - 0/101/172)
Orange	(CMYK definition - 0/71/88/0 / RGB definition - 243/110/53)
Pink	(CMYK definition - 0/100/50/0 / RGB definition - 237/20/90)
Yellow	(CMYK definition - 1/29/94/0 / RGB definition - 249/185/40)
Green	(CMYK definition - 77/10/96/2 / RGB definition - 59/162/75)
Magenta	(CMYK definition - 65/98/28/25 / RGB definition - 97/33/94)

In order to have consistency throughout the journal, the publishers reserve the right to re-draw figures, where necessary, with the appropriate colours from the palette. Authors will have an opportunity to correct inappropriate changes at the proof correction stage.

For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da/index.jsp>. Figures will not be relettered by the publisher. The journal reserves the right to reduce the size of illustrative material. Any photomicrographs, electron micrographs or radiographs must be of high quality. Wherever possible, photographs should fit within the print area of 169 x 235 mm (full page) or within the column width of 82 mm. Photomicrographs should provide details of staining technique and a scale bar. Patients shown in photographs should have their identity concealed or should have given their written consent to publication. Normally no more than six illustrations will be accepted for publication in the print issue without charge.

## **Image acquisition and analysis**

If primary experimental data are presented in the form of a computer-generated image any editing must be described in detail. A linear (rather than sigmoidal) relationship between signal and image intensity is assumed. Unless stated otherwise, it will be assumed that all images are unedited.

Inappropriate manipulation of images to highlight desired results is not allowed. Please adhere to the following guidelines to accurately present data:

- No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced.
- The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures (ie, the creation of a "composite image") must be made absolutely explicit by the arrangement of the figure (ie, using dividing lines) and explained in the figure legend.
- Adjustments of brightness, contrast, or colour balance are acceptable if they are applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including the background.
- Non-linear adjustments (eg, changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.
- Alteration of brightness or contrast that results in the disappearance of any features in a gel (either bands or cosmetic blemishes) or similar alterations in other experimental images is strictly forbidden.

Authors should retain unprocessed images and metadata files, as the Journal may request them during manuscript evaluation, and/or after publication should there be a query relating to a specific figure. Files that have been adjusted in any way should be saved separately from the originals, in a non-compressed format. Compressed formats, such as JPG, should only be used for presentation of final figures, when requested, to keep file sizes small for electronic transmission. The Journal reserves the right to use image analysis software on any submitted image.

### **5. ABBREVIATIONS**

Authors should not use abbreviations in headings and figure legends should be comprehensive without extensive repetition of the Subjects and Methods section. Authors are advised to refrain from excessive use of uncommon abbreviations, particularly to describe groups of patients or experimental animals.

### **6. TRADE NAMES**

Non-proprietary (generic) names of products should be used. If a brand name for a drug is used, the British or International non-proprietary (approved) name should be given. The source of any new or experimental preparation should also be given.

### **7. REFERENCES**

The references should be numbered in the order in which they appear in the text. References to published abstracts should be mentioned in the text but not in the reference list.

At the end of the article the full list of references should give the name and initials of all authors unless there are more than six, when only the first three should be given followed by et al. The authors' names should be followed by the title of the article, the title of the Journal abbreviated according to the style of Index Medicus, the year of publication, the volume number and the first and last page numbers. References to books should give the title of the book, which should be followed by the place of publication, the publisher, the year and the relevant pages.

#### EXAMPLES

1. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543

#### Books:

2. Roberts NK. The cardiac conducting system and the His bundle electrogram. Appleton-Century-Crofts, New York, NY: 1981; 49-56

#### Chapters:

3. Rycroft RJG, Calnan CD. Facial rashes among visual display unit (VDU) operators. In: Pearce BG, ed. *Health hazards of VDUs*. Wiley, London, UK: 1984; 13-15

Note: In the online version of NDT, there are automatic links from the reference section of each article to Medline. This is a useful feature for readers, but is only possible if the references are accurate. It is the responsibility of the author to ensure the accuracy of the references in the submitted article. Downloading references direct from Medline is highly recommended.

## 8. SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. There is no charge for the publication of online-only supplementary data/tables/figures. Such material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour).

All text and figures must be provided in suitable electronic formats (instructions for the preparation of Supplementary material can be [viewed here](#)). All material to be considered as Supplementary material must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary material upon submission. Also ensure that the Supplementary material is referred to in the main manuscript where necessary.

## 9. COLOUR ILLUSTRATIONS

Colour illustrations are accepted, but the authors will be required to contribute to the cost of the reproduction. Colour figures will incur a printing charge of £350/\$600/€525 each (this does not apply to invited contributions).

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

Illustrations for which colour is not essential can be reproduced as black and white images in the printed journal and, additionally, in colour as online Supplementary material. This option is not subject to colour charges. Authors should indicate clearly that they would like to take up this option in the covering letter and on the figures. The availability of additional colour images as Supplementary material should be mentioned where relevant in the main text of the manuscript. Instructions on how to submit colour figures as Supplementary material can be [viewed](#) online.

## 10. COPYRIGHT

**Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright licence to publish form online**

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be invited to complete an online copyright licence to publish form.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to the Journal, published by Oxford University Press on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. In assigning the licence, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press is notified in writing and in advance.

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

## 11. TRANSPARENCY DECLARATION

All authors must make a formal declaration at the time of submission indicating any potential conflict of interest. This is a condition of publication and failure to do so will delay the review process. Such declarations might include, but are not limited to, shareholding in or receipt of a grant, travel award or consultancy fee from a company whose product features in the submitted manuscript or a company that manufactures a competing product.

**You will be required to provide this information during the online submission process.**

**In addition**, in the interests of openness, ALL papers submitted to NDT MUST include a 'Transparency declarations' section (which should appear at the end of the paper, before the 'References' section) within the article. We suggest authors concentrate on transparency declarations (i.e. conflicts of interest) of a financial nature, although relevant non-financial disclosures can also be made.

Authors should either include appropriate declarations or state 'None to declare'. Importantly, the declarations should be kept as concise as possible, should avoid giving financial details (e.g. sums received, numbers of shares owned etc.), and should be restricted to declarations that are specific to the paper in question. Authors will of course need to consider whether or not the transparency declarations need to be amended when revisions are submitted.

Please click here to consult the [COPE guidelines](#) on conflict of interest. The editors' declarations of interest statements can also be viewed online.

## 12. CROSSCHECK

The NDT editorial team reserves the right to use CrossCheck. CrossCheck is an initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent scholarly and professional plagiarism.

## 13. PREPARATION OF MANUSCRIPTS TO BE PUBLISHED IN NDT

### Original Articles

Word count: maximum 3500 words, including abstract but excluding references, tables and figures.

Keywords: maximum 6

References: maximum 60

The order of original articles should be as follows:

1. Title page including the title (please bear in mind that we prefer a title to be concise yet eye-catching) and details of all authors, including first or given name, and affiliation;
2. On a separate page an abstract of ~250 words. It should consist of four paragraphs labelled 'Background', 'Methods', 'Results' and 'Conclusions'. They should briefly describe, respectively, the problems being addressed in this study, how the study was performed, the salient results and what the authors conclude from the results.

3. Keywords: no more than 6, in alphabetical order, characterizing the scope of the paper, the principal materials, and main subject of work.
4. Provide a short summary of max 3-4 sentences pointing out the main message of the paper.
5. On a new page: Introduction, Subjects and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figures and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Subjects and Methods, etc) should be placed on separate lines. **It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.**

Any statistical method must be detailed in the Subjects and Methods section, and any not in common use should be described fully or supported by references.

## **CUTTING EDGE RENAL SCIENCE**

### **Editorials/Commentaries: In Focus (on invitation)**

Word count: maximum 2500; authors may include up to 2 figures or tables  
 Keywords maximum 5  
 References: max 30  
 (The editor may slightly change the number of words/ references according to the particular commentary he will commission)

These editorials are usually solicited by the editors but may also be submitted without invitation on topics published in NDT; they should be topical and highly focused.

### **Reviews: Basic science and translational nephrology (on invitation)**

Word count: maximum 3500; authors may include up to 4 figures or tables  
 Keywords: maximum 5  
 References: max 50

These reviews are usually solicited by the editors and are intended to highlight a recent basic science article, discussing the potential clinical relevance of the research developments.

### **Reviews: Clinical science and outcome research in nephrology (on invitation)**

Word count: maximum 3500 words  
 Keywords: maximum 5 and subheadings are required  
 References: max 20

All reviews in CUTTING EDGE RENAL SCIENCE are usually on invitation by the editors.

## **NDT PERSPECTIVES**

### **Education Series on Clinical Epidemiology**



controversy (up to 2000 words, up to 20 refs and 1 table or figure).

Readers with an idea for a Polar View article should feel free to contact the Editor-in-Chief with their suggestion.

### **Reviews - Ideas, Hypotheses and Confutations in Nephrology**

This section will deal with new proposed scientific hypotheses and/or confuted new and old hypotheses, in the form of full reviews (up to 3500 words, up to 50 references and up to 4 tables/figures).

This section envisages up to 4 reviews per year, on invitation only.

### **At the Bench to Bedside Transition (Exceptional Cases)**

Exceptional cases should provide unique insight into the pathophysiology of disease or describe novel clinical observations. Descriptions of rare diseases will only be considered if they provide new information about the condition. All other case reports should be submitted to *CKJ*.

Word count: maximum 1000 words; authors may include maximum 1-2 figures or tables

Keywords: maximum 5

References: max 10

The order of case reports should be as follows:

1. Title page giving details of all authors, including first or given name, and affiliations.
2. On a separate page an abstract of 100 words summarizing the case and its importance.
3. Keywords (not more than 4), in alphabetical order, characterizing the case.
4. On a new page: Background, Case Report(s), Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Legends to figure and Figures. All pages should be numbered consecutively commencing with the title page. Headings (Introduction; Case Report(s), etc) should be placed on separate lines. It is important that authors number their pages prior to submission as reviewers will refer to particular pages when providing their comments on the manuscript.

### **Letters to the Editor (E-Letters)**

Word count: maximum 450 words

References: maximum 5, including the reference to the original source

NDT no longer accepts 'Letters to the Editor' for publication in an issue of the journal. However, correspondence relating to a recently published article can now be submitted electronically through our 'eletters' facility. This can be accessed through the NDT website. Correspondents should access the relevant article on this site and use the 'submit an eletter about this article' button. This is the only route for submission of correspondence relating to published articles. Readers submitting a letter by post or email to the editor relating to a published article will be directed to submit them electronically.

The advantage of the eletter facility is that letters from readers are put on-line within a few

days of submission. When an eletter is put on-line the author of the original article automatically receives notification that a comment has been submitted and is invited to respond promptly. The eletters are checked regularly and selected eletters are published subsequently in the Journal.

## 15. OPEN ACCESS OPTION FOR AUTHORS

*NDT* authors have the option to publish their paper under the [Oxford Open](#) initiative; whereby, for a charge, their paper will be made freely available online immediately upon publication. After your manuscript is accepted the corresponding author will be required to accept a mandatory licence to publish agreement. As part of the licensing process you will be asked to indicate whether or not you wish to pay for open access. If you do not select the open access option, your paper will be published with standard subscription-based access and you will not be charged.

You can pay Open Access charges using our Author Services site. This will enable you to pay online with a credit/debit card, or request an invoice by email or post. Open access charges can be viewed [here](#) in detail; discounted rates are available for authors based in some developing countries (click [here](#) for a list of qualifying countries).

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from the rest of the European Union, OUP will assume that the service is provided for business purposes. Please provide a VAT number for yourself or your institution and ensure you account for your own local VAT correctly.

The above Open Access charges are in addition to any page charges and colour charges that might apply.

## 16. PAGE CHARGES

Authors will be charged £70/\$133/€105 for every excess page. Excess page charges will be charged for articles that exceed: 5 pages for an Original Article, 3 pages for an Exceptional Case or Special Communication, and 1 page for a Letter.

Exceptional Cases must be 3 pages or less, and the standard length of a Letter to the Editor is 450 words. A printed page is ~850 words, but pro rata reductions in the length of the text must be made for tables, figures and illustrations.

It is the authors' responsibility to check their proof page extent and act accordingly if they do not wish to be charge for excess pages. Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

## 17. OFFPRINTS

The authors will receive electronic access to their paper free of charge. Additional printed offprints may be obtained in multiples of 50. Rates are indicated on the order form, which must be returned with the proofs.

## 18. AUTHOR SELF-ARCHIVING/PUBLIC ACCESS POLICY

For information about this journal's policy, please visit our [Author Self-Archiving policy page](#).

## 19. EDITORIAL ENQUIRIES:

C Zoccali  
c/o CNR  
Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria  
Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene  
Via Vallone Petrarà snc  
89124 Reggio Calabria  
Italy

Fax: +39-0965-56005

Email: [zoccali.NDT.editor@era-edta.org](mailto:zoccali.NDT.editor@era-edta.org)

For all general enquiries concerning submissions to NDT, please contact [ndt@ugent.be](mailto:ndt@ugent.be) or [amodeo@era-edta.org](mailto:amodeo@era-edta.org) **Phone:** +39-342-1880281

## 20. PRODUCTION ENQUIRIES

Production Editor, Nephrology Dialysis Transplantation  
Journals Production  
Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford OX2 6DP, UK  
Tel: +44 1865 353779  
Fax: +44 1865 353798  
Email: [Oxford Journals NDT](#)

Online ISSN 1460-2385 - Print ISSN 0931-0509

[Copyright © 2012 European Renal Association - European Dialysis and Transplant Assoc](#)

## APÊNDICES

## Apêndice A – Fluxograma da metodologia seguida

