

## 9. Recomendações para tratamento da anemia no paciente pediátrico

### Recommendations for anemia treatment in pediatric patients

#### Autores

Maria de Fátima Santos  
Bandeira<sup>1</sup>

Clotilde Druck Garcia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Doenças Renais -  
Rio de Janeiro.

<sup>2</sup> Departamento de Nefrologia  
UFCSA/Nefrologia Pediátrica  
Santa Casa Porto Alegre.

#### RECOMENDAÇÃO 9.1.

##### DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

9.1.1. O diagnóstico de anemia na população pediátrica (idade  $\leq 15$  anos) com DRC, independentemente do seu estágio, deverá obedecer aos critérios recomendados para a população pediátrica geral.

- Níveis de hemoglobina menores que 13 g/dL em crianças e adolescentes do sexo masculino e menores que 12 g/dL para o sexo feminino, em qualquer estágio da DRC;
- Níveis de hemoglobina menores que 12 g/dL em crianças nos primeiros dois anos de vida (Opinião).

Este é um critério diagnóstico e não de intervenção.

9.1.2. Em todos os pacientes pediátricos com DRC, outras causas de anemia deverão ser investigadas sempre que não houver compatibilidade entre índices hematimétricos e a taxa de filtração glomerular ou quando houver indicação clínica.

#### RECOMENDAÇÃO 9.2.

##### MONITORIZAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATIMÉTRICOS

9.2.1. A monitorização da concentração de hemoglobina e do perfil de ferro (Saturação da Transferrina e Ferritina) deverá ser feita em todo paciente pediátrico com DRC (Evidência B).

9.2.2. Os pacientes nos estágios 3-5 não dialítico, que não estejam em tratamento para anemia devem ser avaliados, no mínimo, semestralmente.

9.2.3. Os pacientes que nos estágios 3-5 não dialítico, estejam recebendo AEE e/ou suplementação de ferro devem ser

avaliados mensalmente quanto à hemoglobina e trimestralmente quanto à saturação da transferrina e ferritina.

9.2.4. Para aqueles em hemodiálise, a amostra de sangue para avaliação do perfil de ferro deve ser coletada preferencialmente após uma semana da administração intravenosa de ferro.

9.2.5. Uma avaliação completa da anemia deve ser feita sempre que ocorrer uma queda inesperada da concentração de hemoglobina (Opinião).

#### RECOMENDAÇÃO 9.3.

##### SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO

9.3.1. Os pacientes pediátricos com DRC, estágios 1 e 2, deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica e saturação de transferrina dentro dos valores da população geral.

9.3.2. Pacientes com DRC estágios 3, 4 e 5 não dialítico, deverão receber suplementação de ferro para manter os níveis de ferritina sérica maior que 100 ng/mL e saturação de transferrina maior que 20% (1D).

9.3.3. Pacientes com DRC estágio 5 em diálise, deverão receber ferro para manter os níveis de ferritina sérica maior que 200 ng/mL e saturação de transferrina até 20%. A administração de ferro deverá ser interrompida quando ferritina sérica for maior que 500 mg/ml e saturação de transferrina maior que 50%.

9.3.4. Pacientes com DRC em estágio 5 em diálise, que apresentem deficiência funcional de ferro (ferritina maior que 500 ng/mL e saturação de transferrina menor que 20%) e resposta inadequada aos AEE, poderão receber ferro intravenoso em doses pequenas e fracionadas.

Data de submissão: 23/08/2013.

Data de aprovação: 10/01/2014.

#### Correspondência para:

Maria de Fátima Santos Bandeira.  
Clínica de Doenças Renais.  
Rua Barão de Lucena, nº 57,  
Botafogo. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
CEP: 22260-020.

E-mail: fatbandeira@terra.com.br  
Tel: (021) 7834-9585. (021) 25392240.

**9.3.5. Via de administração do ferro:**

- Os pacientes com DRC, estágios 1 e 2, com saturação da transferrina e ferritina abaixo dos valores da normalidade, deverão receber suplementação de ferro por via oral;
- Os pacientes com DRC, em estágios 3 a 5 ND, com ferritina menor que 100 ng/mL e saturação de transferrina menor que 20%, deverão receber reposição de ferro preferencialmente por via oral (1D);
- Os pacientes com DRC em Diálise Peritoneal com ferritina menor que 100 ng/ml e saturação da transferrina menor que 20%, sem resposta a AEE, deverão fazer a reposição por via intravenosa, mesmo considerando o dano aos vasos sanguíneos;
- Pacientes com DRC em hemodiálise deverão receber suplementação de ferro por via intravenosa (Evidência A).

9.3.6. A administração intravenosa de ferro deverá ser feita sob supervisão médica, em ambiente adequado devido à possibilidade de reação de hipersensibilidade. A administração deverá ser feita na diluição adequada e em velocidade tanto mais lenta quanto maior a dose administrada por aplicação. Não ultrapassar a dose de 200 mg de ferro por infusão (Opinião).

**RECOMENDAÇÃO 9.4.****USO DE AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE**

9.4.1. Os AEE devem ser considerados em todos pacientes pediátricos com DRC que apresentem hemoglobina abaixo de 11g/dL, quando outras causas de anemia forem excluídas e os estoques de ferro estiverem adequados (Evidência A).

9.4.2. A dose e a frequência de uso dos AEE deverão ser determinadas pelas características clínicas do paciente, pela hemoglobina inicial, pela velocidade de aumento da hemoglobina e classe do medicamento (Evidência B).

9.4.3. A via preferencial de administração de AEE é a subcutânea, sendo que a via intravenosa favorece por conveniência os pacientes em hemodiálise (Evidência A).

9.4.4. Para aqueles em hemodiálise, a pressão arterial e o acesso vascular devem ser atentamente avaliados em pacientes em uso de AEE, principalmente até que a hemoglobina alvo seja atingida (Evidência B).

9.4.5. Crianças com cistinose ou oxalose deverão receber AEE objetivando redução da necessidade transfusional (Opinião).

**RECOMENDAÇÃO 9.5.****FAIXA IDEAL DE HEMOGLOBINA**

9.5.1. O nível alvo de hemoglobina para crianças e adolescentes em tratamento com AEE deve ser entre 11 e 12 g/dL em qualquer estágio da DRC (2D).

9.5.2. Os níveis de hemoglobina não devem ultrapassar 13 g/dL (Evidência).

9.5.3. Pacientes com anemia falciforme devem manter hemoglobina entre 7 e 9 g/dL.

**RECOMENDAÇÃO 9.6****RESPOSTA INADEQUADA**

9.6.1. Aumentos de Hb de 0,5 a 1 g/dL são esperados após o primeiro mês de tratamento, considerando que o perfil de ferro esteja adequado (ferritina  $\geq$  200 ng/dL e saturação da transferrina  $>$  20%). Quando este aumento não ocorrer, a dose de AEE pode ser aumentada em 25%. Caso o perfil de ferro esteja abaixo do indicado, voltar à recomendação 9.3 (suplementação de ferro).

9.6.2. Incrementos na hemoglobina superiores a 2 g/dL mês deverão ser evitados. Ao atingir a Hb alvo, as doses/frequência devem ser ajustadas, evitando-se a suspensão do medicamento (2C).

**RECOMENDAÇÃO 9.7.****TERAPÊUTICA ADJUVANTE**

9.7.1. A suplementação de andrógenos, vitamina C, vitamina E, vitamina B6, carnitina e estatina não deve ser feita como adjuvante a AEE e ferro para o tratamento da anemia na DRC (Evidência B).

9.7.2. A reposição com ácido fólico e vitamina B12 é recomendada apenas em casos de deficiências destas substâncias (Evidência B).

**RECOMENDAÇÃO 9.8.****TRANSFUSÃO SANGUÍNEA**

9.8.1. A transfusão de concentrado de hemácias deve ser evitada sempre que possível, para minimizar o risco de alo sensibilização (Evidência B).

9.8.2. A transfusão deve ser considerada quando a hemoglobina for inferior a 7 g/dL ou na dependência do quadro clínico. O volume a ser transfundido deve ser 10 ml/kg de peso (Opinião).

## RECOMENDAÇÃO 9.9.

### ANEMIA PÓS-TRANSPLANTE

9.9.1. O diagnóstico de anemia após o transplante renal deverá seguir os critérios considerados em pacientes pediátricos com DRC. Todo paciente pediátrico transplantado renal sem recuperação da concentração de hemoglobina nas primeiras oito semanas deverá ser investigado (Evidência B).

9.9.2. No paciente transplantado, uma avaliação clínico-laboratorial da anemia deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com AEE. Além do estoque de ferro e da função renal, fatores específicos do transplante devem ser considerados (Evidência C).

9.9.3. O tratamento da anemia com suplementação de ferro e uso de AEE deve seguir a diretriz de tratamento da anemia na DRC (Opinião).

### JUSTIFICATIVA

A anemia é a principal anormalidade hematológica da DRC e, em crianças, está associada a consequências clínicas adversas como: aumento da morbidade e mortalidade,<sup>1,2</sup> maior risco cardiovascular<sup>3,4</sup> e comprometimento da qualidade de vida.<sup>5</sup> O conceito clássico de anemia compreende o achado de valores de hemoglobina (Hb) inferiores aos estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) considerando-se a faixa etária e o gênero<sup>6</sup> (Tabela 1). Embora a maioria dos profissionais siga a definição da OMS, alguns estudos consideram valores de Hb um pouco diferentes, especialmente para recém-nascidos e lactentes<sup>7</sup> (Tabela 2). A quantificação da anemia deve ser feita, preferencialmente, pela Hb e não do hematócrito, uma vez que este depende do Volume Corpuscular Médio (VCM) e da contagem total de eritrócitos e está mais sujeito a erros. O diagnóstico da anemia ocorre quando os valores de Hb forem menores que 12 g/dL para lactentes (até 2 anos), menores que 11 g/dL em crianças entre 2 a 5 anos e menores que 12 g/dL em crianças de 5 anos até 14 anos. Para aqueles com 15 anos ou mais, os valores de Hb são semelhantes aos de adultos.

Em 2002, a *National Kidney Foundation* apresentou as diretrizes para definição e conduta do tratamento

**TABELA 1** VALORES DE HEMOGLOBINA EM G/DL EM CRIANÇAS, CONFORME A FAIXA ETÁRIA, EM POPULAÇÕES RESIDENTES AO NÍVEL DO MAR<sup>6</sup>

Idade	Hb g/dL
6 meses a 5 anos	11,0
5 a 11 anos	11,5
12 a 14 anos	12,0
Adolescentes sexo feminino (não grávidas) ≥15 anos	12,0
Adolescentes sexo masculino ≥15 anos	13,0

**TABELA 2** VALORES DE HEMOGLOBINA (HB G/DL) EM RECÉM-NASCIDOS A TERMO E CRIANÇAS ATÉ 2 ANOS DE IDADE<sup>7</sup>

Idade	Hb g/dL
Sangue cordão umbilical	16,5
1-3 dias	18,5
1 semana	17,5
2 semanas	16,5
1 mês	14,0
2 meses	11,5
3-6 meses	11,5
6-24 meses	12,0

da DRC em adultos e crianças.<sup>8</sup> De acordo com essas diretrizes, a definição de DRC inclui a perda da função renal, diferenciada em estágios (1 a 5) e a evidência de lesão da estrutura renal (anomalias congênitas do rim e trato urinário). Como a taxa de filtração glomerular (TFG) em crianças aumenta com a idade, atingindo valores semelhantes aos da população adulta somente a partir do segundo ano de vida, a classificação proposta pelo KDOQI refere-se a crianças com mais de 2 anos. A maneira mais prática de avaliar a TFG em crianças é por meio da dosagem da creatinina sérica utilizando a equação de Schwartz que foi revisada em 2009, padronizando somente um valor 0,413 para a constante.<sup>9</sup>

Equação de Schwartz. TFG = 0,413 x altura em cm/creatinina sérica em mg/dL.

Na Tabela 3, estão definidos os estágios de DRC de acordo com a TFG (mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>) em crianças com mais de 2 anos.

Para crianças menores de 2 anos de idade, os valores de função renal são demonstrados na Tabela 4, não havendo referências sobre os valores limítrofes para considerar DRC. A sugestão do autor é que se considere, para cada faixa etária, a queda de 50% como nível máximo de normalidade.<sup>10,11</sup>

**TABELA 3** DRC E ESTÁGIOS EM CRIANÇAS COM MAIS DE 2 ANOS DE IDADE<sup>8</sup>

Estágio	Descrição	TFG ml/min/1,73m <sup>2</sup>
1	Lesão renal com TFG normal/aumentada	> 90
2	Diminuição leve	60-89
3	Diminuição moderada	30-59
4	Diminuição grave	15-29
5 ND	Doença renal crônica	< 15
5 D	Terapia Renal Substitutiva	< 15

ND: Não dialítico; D: Diálise.

**TABELA 4** VALORES DO CLEARANCE DA CREATININA EM CRIANÇAS COM MENOS DE 2 ANOS<sup>10</sup>

Valores do clearance da creatinina em lactentes	
Idade	Clearance da creatinina ± SD ml/min/1,73m <sup>2</sup>
1ª semana	40,6 ± 14,8
2ª a 8ª semana	65,8 ± 24,8
> 8 semanas a < 2 anos	95,7 ± 21,7

As principais causas de DRC em lactentes e crianças nos primeiros anos de vida são as anomalias congênitas do rim e trato urinário, conhecidas pela sigla CAKUT: hipoplasia/displasia renal bilateral, associada ou não a válvula de uretra posterior.<sup>12,13</sup> Estas crianças têm predisposição à hipertensão arterial, doença cardiovascular, proteinúria e anemia, que contribuem para agravar a lesão renal. O acompanhamento dessas crianças abrange um complexo trabalho multidisciplinar, conduzido pelo nefropediatra, para evitar o agravamento da função renal e os danos ao crescimento e desenvolvimento inerentes à DRC nos primeiros anos de vida. Em crianças, a relação entre o grau de anemia e a progressão da DRC é pouco estabelecida e estudo norte-americano (*Children Prospective Cohort Study*) avaliou a filtração glomerular de 340 crianças e demonstrou que havia uma queda de hemoglobina de 0,3 g/dL para cada 5 mL de perda no clearance de creatinina.<sup>14</sup> A anemia ocorre muito precocemente na DRC, acometendo até 30% das crianças no estágio 1, 73% no estágio 3 e a quase totalidade nos estágios 4 e 5.<sup>15,16</sup> Para todos os pacientes pediátricos com DRC, sugere-se que o diagnóstico e o tratamento da anemia sejam feitos precocemente e acompanhados criteriosamente, visando oferecer todos os benefícios na melhora da qualidade de vida e no rendimento escolar, além de evitar transfusões sanguíneas (2D).<sup>16</sup>

Na DRC, a perda progressiva da massa renal ocasiona redução da eritropoietina endógena e consequente falta de estímulo para a medula óssea, determinando a anemia hipoproliferativa. A eritropoietina recombinante humana representou um sucesso terapêutico incontestado, possibilitando a redução dos sinais e sintomas da anemia e abolindo transfusões sanguíneas e seus riscos inerentes.

A manutenção de crianças em terapia renal substitutiva e o transplante renal preemptivo não seriam possíveis sem o uso dos agentes estimuladores da eritropoese (AEE).

A avaliação clínica e laboratorial da anemia da DRC inclui a busca diagnóstica e tratamento prévio de todos os fatores coadjuvantes na sua fisiopatologia que vão representar impedimentos à resposta plena aos AEE) como: deficiência de ferro, infecções agudas, perdas sanguíneas, estados inflamatórios, hiperparatireoidismo, deficiência de folato e intoxicação pelo alumínio.

A deficiência de ferro é o principal desses fatores e pode resultar de carência nutricional, má-absorção pelo trato gastrointestinal ou perdas sanguíneas continuadas.<sup>17</sup> A anemia ferropriva é particularmente prevalente nos dois primeiros anos de vida, devido às necessidades aumentadas de ferro durante os períodos de crescimento rápido e às quantidades inadequadas de ferro na dieta.<sup>18</sup> À medida que a doença renal avança, os níveis séricos de eritropoietina diminuem e o ferro, liberado do ciclo de sobrevivência da hemácia, se acumula no sistema reticuloendotelial, compensando uma possível deficiência de ferro causada pela anorexia. Quando o paciente inicia tratamento hemodialítico, as constantes perdas sanguíneas excedem a capacidade de absorção do ferro e a anemia ferropriva se sobrepõe, agravando aquela já existente. A avaliação laboratorial do perfil de ferro, composta comumente pela Saturação da Transferrina e Ferritina, precede e acompanha todo o tratamento da anemia da DRC. A saturação da Transferrina avalia o ferro disponível para eritropoese e é calculada por meio da seguinte equação:

$$\text{Saturação da Transferrina \%} = \frac{\text{ferro sérico (ug/dl)}}{\text{Capacidade Total de combinação do ferro}} \times 100$$

Valores de Saturação da Transferrina inferiores a 20% indicam deficiência absoluta de ferro e valores superiores a 50% indicam sobrecarga de ferro. Em processos inflamatórios, o fígado produz a hepcidina, hormônio que impede a absorção intestinal de

ferro e bloqueia a liberação dos estoques celulares e o transporte pela transferrina, resultando em deficiência funcional de ferro e diminuição da eritropoiese. Nestes casos, o ferro sérico e a saturação da transferrina diminuem, porém, a ferritina sérica aumenta.<sup>19</sup> A ferritina sérica representa o marcador mais utilizado para avaliar os depósitos orgânicos de ferro e valores iguais a 200 ng/mL indicam quantidades adequadas de ferro e acima de 500 ng/mL sugerem sobrecarga de ferro. Como a ferritina é uma proteína de fase aguda, sua concentração pode estar elevada na presença de infecção e inflamação.<sup>20</sup>

Em estágios iniciais da DRC, a frequência da avaliação do perfil de ferro pode ser semestral. De um modo geral, a avaliação trimestral da saturação da Transferrina e da Ferritina permite controle adequado para a maioria dos pacientes em uso de ferro e AEE. Em algumas situações nas quais se impõe uma rápida reposição de ferro por via intravenosa, a saturação da transferrina e a ferritina podem ser dosadas em intervalos menores. Para aqueles que utilizam ferro parenteral, a amostra de sangue para avaliação do perfil de ferro deve ser coletada, preferencialmente, após uma semana da infusão do medicamento.

A reposição de ferro tem benefícios claramente definidos no tratamento da anemia da DRC<sup>17,21,22</sup> e é mandatória naqueles em uso de AEE.<sup>23,24</sup> A suplementação de ferro deve anteceder o tratamento com AEE sempre que a saturação da transferrina for inferior a 20% e a ferritina inferior a 200 ug/ml. Nos estágios iniciais da DRC, a via oral pode ser utilizada. O ferro por via parenteral é fundamental para aqueles em hemodiálise<sup>21,23,24</sup> (Evidência) e pode ser necessário para aqueles em diálise peritoneal quando os estoques de ferro baixos não conseguem ser corrigidos pela via oral e a Hb alvo não é atingida.<sup>25,26</sup> Nestes casos, a decisão de utilizar ferro por via intravenosa deve levar em consideração o dano que possa causar aos vasos periféricos *versus* o benefício de correção da anemia.<sup>16,25</sup>

A dose recomendada para uso de ferro oral é de 6 mg/kg/dia com no máximo 150 a 300 mg de ferro elementar, dividido em duas a três tomadas, duas horas antes ou uma hora após alimentação para maximizar a absorção gastrointestinal.<sup>26,27</sup> Os efeitos colaterais do ferro oral incluem diarreia, náusea e dor abdominal e são responsáveis pela baixa adesão e tolerância do paciente e conseqüente má-resposta ao tratamento. Nestes casos, várias medidas podem

facilitar a aceitação como: administrar junto com alimentos, antes de dormir ou reduzir a dose.

A eficácia e a segurança da administração do ferro intravenoso (gluconato ou sacarato), em crianças em hemodiálise, foram objeto de alguns estudos internacionais. As doses utilizadas entre 1,5 a 3 mg/Kg de peso mostraram resultados favoráveis sem a observação de efeitos colaterais indesejáveis.<sup>28-30</sup> A formulação mais comum no mercado brasileiro é o Sacarato de Hidróxido de ferro III. A apresentação contém 100 mg/5 mL e a via de administração recomendada é a intravenosa (IV). Recomendamos que a dose acima seja diluída em soro fisiológico e infundida durante 30 a 60 minutos. A reposição IV é recomendada para a totalidade das crianças em programas de hemodiálise e a administração é feita durante ou após a sessão, na frequência de uma a duas vezes por semana. Para aqueles em diálise peritoneal, é possível fazer a medicação com uma dose mensal de 5 mg/Kg (sem exceder 200 mg de ferro por infusão) diluindo em 200 ml de soro fisiológico e aumentando o tempo da infusão para 60 minutos (Opinião). O aumento da dose, nestes casos, tem como objetivo evitar as punções venosas repetidas. Qualquer apresentação de ferro intravenoso pode desencadear reações adversas e embora a preparação de sacarato de ferro apresente menos efeitos colaterais que o ferro dextran, recomendamos que a administração da medicação seja feita sob supervisão médica, em ambiente adequado.<sup>29</sup>

Em situações nas quais a ferritina encontra-se elevada, maior que 500 ng/mL, porém com saturação de transferrina inferior a 20%, ocorre uma deficiência funcional de ferro (mobilização inadequada do ferro em estoque). A aplicação de pequenas e repetidas doses de ferro é recomendada nas diretrizes de adultos, não havendo qualquer contraindicação em crianças.<sup>16,30,31</sup> Se a ferritina exceder 500 ug/mL e a Saturação da Transferrina exceder 50%, a reposição IV de ferro deve ser interrompida. A utilização do ferro por via intravenosa repõe e mantém, de forma adequada, as reservas de ferro, posterga o início do tratamento com AEE e maximiza sua resposta.

Os AEE mais conhecidos são as epoetinas alfa e beta. A epoetina alfa é amplamente disponibilizada no Brasil. Apresenta grande eficiência, segurança e, por ter uma meia vida curta, impõe a administração mais frequente de duas a três vezes por semana. Ao longo dos anos, surgiram outros AEE como a

Darbepoetina e o CERA (*continuous erythropoietin receptor activated*), que possuem meia vida maior e poderiam ser utilizados uma a duas vezes por mês.<sup>32-35</sup> Vários estudos de farmacocinética da AEE evidenciaram maior duração da ação utilizando a via subcutânea e a mesma eficiência, com doses 30% a 50% menores que as intravenosas.<sup>36-39</sup> A via subcutânea é preferencial para pacientes adultos e pediátricos em quaisquer estágios da DRC, porém, a administração intravenosa é a mais confortável para crianças em hemodiálise (HD). A via intraperitoneal não é recomendada.<sup>40</sup> A administração de epoetinas para pacientes em HD deve ser repetida duas a três vezes/semana e uma a duas vezes por semana para aqueles em diálise peritoneal (DP). De acordo com dados do registro americano (NAPRTCS), mais de 93% dos pacientes em HD e DP recebem AEE. Para aqueles em HD, a via IV é utilizada em 85%, sendo que 95% destes com duas ou três aplicações semanais. Em DP, 98% usam a via SC uma ou duas vezes por semana.<sup>41</sup> Doses únicas semanais ou a cada dez dias, em crianças nos estágios 3 e 4 ou com falência do enxerto, estão associadas à correção da anemia.

Esquemas variados de doses semanais de eritropoietinas foram reportados em crianças em hemodiálise e diálise peritoneal, com valores entre 50 e 300 U/kg/semana.<sup>16,41-43</sup> A maioria responde a doses entre 100 e 200 U/kg/semana embora as menores de 5 anos utilizem doses superiores a 300U/Kg/semana e<sup>44,45</sup> Doses superiores a 300U/Kg de peso por semana também podem ser necessárias em crianças portadoras de oxalose e cistinose objetivando a redução da necessidade transfusional (Tabela 5).<sup>46</sup>

A escolha da dose inicial deve levar em consideração o quadro clínico, o grau de anemia e a idade da criança. Doses de 200 U/kg/semana podem elevar a hemoglobina em 0,75-1 g/dL no primeiro mês, na presença de reservas de ferro adequadas,

determinando um aumento gradativo até atingir a Hb alvo. Caso não haja resposta da Hb, a dose de AEE pode ser aumentada em 25%. A resposta inadequada é um problema comum em crianças e adultos. O aumento das doses para atingir a Hb alvo tem sido associado a efeitos adversos em adultos, porém não há estudos que demonstrem esta associação em crianças.

O aumento da hemoglobina superior a 2 g/dL, em um mês, com Hb próxima ao alvo, deve ser conduzido com redução da dose ou aumento do intervalo de aplicação sem suspender necessariamente o medicamento.

O tratamento da anemia da DRC está disponível em todo o país, por meio de fornecimento dos AEE e do sacarato de ferro pelos órgãos competentes, para a totalidade dos pacientes em diálise. Critérios regionais possibilitam a distribuição para os pacientes em estágios 3 e 4. Todos os esforços possíveis devem ser feitos para que as crianças com anemia, independentemente do estágio de DRC, possam receber AEE, minimizando, assim, os danos na função cardíaca, no crescimento e no rendimento físico e cognitivo. É fundamental atentar para as recomendações publicadas, e proporcionar aos pacientes pediátricos todos os benefícios da correção da anemia.

O nível alvo de hemoglobina para crianças e adolescentes em tratamento com AEE deve ser entre 11 e 12 g/dL em qualquer estágio da DRC<sup>16</sup> (2D) Os níveis de hemoglobina não devem ultrapassar 13 g/dL (Evidência) e, nestes casos, as doses devem ser reduzidas e o intervalo de aplicação pode ser alargado, evitando suspender completamente o medicamento. Pacientes com anemia falciforme devem manter hemoglobina entre 7 e 9 g/dL.

A necessidade de doses mais altas de AEE para obter resposta eritropédica desejada deve considerar que crianças em HD perdem mais sangue pelo volume

**TABELA 5** DOSSES RECOMENDADAS PARA USO DOS AEE EM ADULTOS E CRIANÇAS

Medicamento	Dose Inicial	Dose de Manutenção
Eritropoietina - adulto	20-50 UI/kg/dose, em até três doses semanais	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Eritropoietina - criança	100 a 200 U/Kg/ dose HD IV 2-3x semana - DP SC 1-2x sem	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Darbepoetina	0,45 µg/kg/semana ou 0,75 µm/kg a cada duas semanas	20%-30% menor que a dose usada na fase de correção da anemia
Cera	0,60 µg/kg/ a cada duas semanas	60-180 µg a cada duas semanas ou 120-360 µg por mês

residual do dialisador, coletas de sangue com volumes inadequados e podem não manter os valores objetivados de Hb. A pressão arterial e o acesso vascular devem ser atentamente avaliados em pacientes em HD até que a Hb seja atingida (Evidência B).

A grande maioria das crianças em tratamento dialítico recebe AEE, entretanto, um percentual considerável das que estão em HD não atinge o alvo de Hb. Em DP, segundo registro do IPPN, 25% dos 1.300 pacientes tem Hb inferior a 10g/dL.<sup>32</sup>

Vários eventos podem contribuir para impedir a resposta aos AEE. Afastada a deficiência de ferro, estão entre os mais frequentes:

- Diálise inadequada;
- Desnutrição;
- Infecção (peritonites/acesso vascular);
- Doença mineral óssea (hiperparatireoidismo);
- Perdas sanguíneas - volume residual do dialisador.

A diálise inadequada representa uma causa de diminuição da resposta aos AEE. A maior frequência semanal da diálise e a hemodiafiltração em crianças melhoram o estado nutricional e a anemia.<sup>46,47</sup>

Alguns trabalhos têm demonstrado a associação entre albumina baixa e má resposta aos AEE. As crianças em diálise, frequentemente, apresentam graus variados de desnutrição, especialmente aquelas em DP. A anorexia causada pela doença crônica, as alterações do paladar e estados depressivos contribuem para isso. Os lactentes podem precisar de gastrostomia para manter um estado nutricional adequado por meio de suplementações alimentares.<sup>48,49</sup>

As peritonites e infecções de cateteres vasculares constituem as mais frequentes causas de infecção em crianças em diálise. Estes eventos são acompanhados por diminuição da Hb até resolução do processo infeccioso. Os procedimentos cirúrgicos para correção do trato urinário, também são acompanhados de redução da hemoglobina no período pós-operatório. Recomendamos aumentar a dose dos AEE na fase pré-operatória para melhorar a Hb e evitar transfusões sanguíneas. O aumento do PTH é uma complicação frequente na DRC. O hiperparatireoidismo tem sido associado à anemia em pessoas com função renal normal e pode agravar a existente em pacientes renais crônicos. A fibrose da medula óssea reduz o compartimento precursor eritroide, interferindo na eritropoiese e bloqueando a ação dos AEE.<sup>50</sup> Outras comorbidades como as hemoglobinopatias, a deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase e as

doenças do tecido conjuntivo precisam ser excluídas quando há resposta inadequada dos AEE.<sup>51,52</sup>

Estados inflamatórios, doenças autoimunes e neoplásicas interferem na resposta dos AEE por alterações no metabolismo do ferro (mobilização inadequada do ferro ligado à ferritina) e pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral e interleucina-1 na medula óssea. Essas citocinas liberam interferon alfa e beta que inibem a eritropoiese *in vivo* e *in vitro*.<sup>53</sup>

A PCR é um marcador de doença inflamatória e deve ser incluída entre testes rotineiros para detectar precocemente uma resposta inadequada dos AEE. Pacientes que apresentam PCR superior a 20 mg/L necessitam de doses de AEE maiores.<sup>54</sup>

Algumas drogas têm sido implicadas na diminuição da resposta ao AEE: os inibidores da ECA e agentes imunossupressores. Os inibidores da ECA diminuem a síntese de eritropoietina em pacientes com DRC provavelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo renal, melhora da oxigenação e redução da produção de eritropoietina. Os agentes imunossupressores tacrolimus (TC), azathioprine (AZA) e micofenolato mofetil (MMF) têm efeito antiproliferativo direto na medula óssea e representam fatores de risco mais comuns para anemia pós-transplante. A ciclosporina parece reduzir a secreção de eritropoietina e a azatioprina destrói eritrócitos recém-formados dentro da medula óssea antes de sua maturação. A azatioprina e o micofenolato mofetil, podem causar anemia associada à leucopenia e trombocitopenia.<sup>55</sup> As crianças com idade inferior a 5 anos que fazem uso de micofenolato mofetil apresentam mais anemia que escolares e adolescentes.<sup>56</sup> Essas interferências, entretanto, têm pouca repercussão na resposta clínica, e podem ser compensadas por aumento das doses dos AEE.

As crianças com oxalose e cistinose apresentam anemia resistente aos AEE e podem receber doses superiores a 12.000 U/semana com o objetivo de reduzir a necessidade transfusional. As portadoras de cistinose apresentam depósitos de cistina na medula óssea, ocupando compartimento eritróide e respondem mal aos AEE.<sup>57</sup> O tratamento com cisteamine reduz os níveis intracelulares de cistina e deve ser iniciado antes de 2 anos de idade para evitar a perda de função renal.<sup>58</sup>

O uso de andrógenos e vitaminas como terapêuticas adjuvantes aos AEE e ferro não são efetivos. O uso de andrógenos está contraindicado na população pediátrica.

A deficiência de vitaminas ocorre em crianças renais crônicas pelas dietas inadequadas, absorção prejudicada por outras medicações e pelas perdas na diálise. Essas podem ser repostas por via oral, porém não há comprovação que favoreçam a resposta aos AEE. A vitamina B6 está envolvida na biosíntese do heme e pode estar deficiente no eritrócito, mesmo com níveis plasmáticos normais. Nesses casos, a suplementação, via oral, de 100-150 mg/semana é necessária.

A deficiência de folato deve ser corrigida quando necessário.

Recentemente, a deficiência de vitamina D3 foi citada como fator de resistência dos AEE. Um estudo prospectivo avaliou dois grupos de crianças ambos com insuficiência de vitamina D3 e doses semelhantes de AEE. Um grupo recebeu ergocalciferol e, ao final do estudo, a dose de AEE no grupo tratado diminuiu significativamente, quando comparada ao grupo controle. A deficiência de vitamina D3 deve ser rotineiramente avaliada e tratada quando necessário.<sup>59</sup>

O transplante renal é o melhor tratamento para crianças com DRC. Os avanços na imunossupressão têm melhorado a sobrevida do enxerto. Uma das propriedades do enxerto renal funcionante é a secreção adequada de eritropoietina para estímulo da eritropoiese e correção da anemia. Entretanto, a anemia pós-transplante é uma complicação comum e de origem multifatorial que contribui para disfunção cardiovascular e maior morbidade. As drogas utilizadas para imunossupressão têm papel importante na anemia e já foram citadas. Outros fatores de risco incluem: resistência à eritropoietina ou a baixa produção pelo rim transplantado, má função do enxerto, infecções virais (citomegalovírus, Epstein Barr) e doenças linfoproliferativas.<sup>60</sup> Embora haja poucos estudos em crianças, as recomendações de adultos consideram o uso de ferro e AEE, evitando transfusões sanguíneas e os demais danos inerentes à anemia. As recomendações europeias (*European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation*) sugerem que o tratamento da anemia pós-transplante seja conduzido nos mesmos padrões da anemia da DRC.<sup>61</sup>

Que os dados fornecidos nestas diretrizes possibilitem as melhores práticas e que um maior número de crianças se beneficie da correção da anemia, melhorando a qualidade de vida, o desempenho escolar e a aptidão física, que ajudarão no enfrentamento de viver com DRC.

## REFERÊNCIAS

- Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1055-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1214-1>
- Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:48-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05301107>
- Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006;149:671-5. PMID: 17095341 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.017>
- Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:292-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282fb7bf2>
- Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1017-23. PMID: 15558522 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.024>
- World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control: a Guide for Programme Managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1841.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines [Acessado 2 nov 2013]. Disponível em: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf)
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.; National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
- Belangero V. Doença Renal Crônica na Infância. Definição, epidemiologia e alerta para o diagnóstico [Acessado 2 nov 2013]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/Doenca\\_Renal\\_Cronica\\_SBP.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/Doenca_Renal_Cronica_SBP.pdf)
- Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol* 2012; 2012: 909083.
- Dodson JL, Jerry-Fluker JV, Ng DK, Moxey-Mims M, Schwartz GJ, Dharnidharka VR, et al. Urological disorders in chronic kidney disease children cohort: clinical characteristics and estimation of glomerular filtration rate. *J Urol* 2011;186:1460-6. PMID: 21855938 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.05.059>
- Fadowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:457-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03020707>
- Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* 2006;70:585-90. PMID: 16788689
- KDIGO anemia workgroup. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
- Canziani ME, Bastos MG, Bregman R, Pecoits Filho R, Tomiyama C, Draibe SA, et al. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006;28:86-90.



18. Rodrigues CR, Motta SS, Cordeiro AA, Lacerda EM, Reichenhein ME. Prevalência de anemia ferropriva e marcadores de risco associados em crianças entre 12 e 18 meses de idade atendidas nos ambulatórios do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:189-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.538>
19. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol* 2005;25:586-90.
20. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritina and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:S4-8.
21. National Kidney Foundation. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Dis* 2006;47:S86-S108. PMID: 16678669
22. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1963-5. PMID: 17704954 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0499-x>
23. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:662-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-004-1421-4>
24. Hörl WH. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful? *Pediatr Nephrol* 2007;22:480-9.
25. Cray SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:615-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22930>
26. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J, Dubey-Ortega LA, Amador-Licona N. Intermittent *versus* maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:77-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1288-9>
27. Schröder CH; European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol* 2003;18:805-9.
28. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E; Ferrlecit Pediatric Study Group. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1320-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1904-y>
29. Anbu AT, Kemp T, O'donnell K, Smith PA, Bradbury MG. Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. *Acta Paediatr* 2005;94:1738-41. PMID: 16431410
30. Gillespie R, Symons J. Sodium ferric gluconate for post-transplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9:43-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00258.x>
31. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am S Nephrol* 2007;18:975-84.
32. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, et al; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:665-76.
33. Can C, Emre S, Bilge I, Yilmaz A, Şirin A. Comparison of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alpha in children. *Pediatr Int* 2013;55:296-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ped.12085>
34. Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1144-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0071-0>
35. Cano F, Alarcon C, Azocar M, Lizama C, Maria Lillo A, Delucchi A, et al. Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1303-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1846-5>
36. Reddingius R, Schroder C, Koster A, Monnes LA. Pharmacokinetics of recombinant erythropoietin in children treated with continuous peritoneal dialysis. *Eur J Pediatr* 1994;153:850-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01972896>
37. Belsha CW, Brewer ED, Berry PL. Better response to erythropoietin (Epo) in chronic pediatric PD *vs.* HD patients: subcutaneous (SC) route or lower serum parathyroid hormone (PTH) or both. *Perit Dial Intern* 1991;11:18a.
38. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F, et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1405-16.
39. Besarab A. Optimizing anemia management with subcutaneous administration of epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:vi10-5.
40. Ateshkadi A, Johnson CA, Oxtan LL, Hammond TG, Bohenek WS, Zimmerman SW. Pharmacokinetics of intraperitoneal, intravenous and subcutaneous, recombinant human erythropoietin in patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993;6:635-42.
41. North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study Register Report NAPRTCS 2011 [Acessado 2 nov 2013]. Disponível em: <https://emmes.com/study/ped/annnlrept2011>
42. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:635-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.115>
43. Jander A, Wierciński R, Balasz-Chmielewska I, Miklaszewska M, Zachwieja K, Borzecka H, et al. Anaemia treatment in chronically dialysed children: a multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephro.* 2012;46:375-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365599.2012.685492>
44. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:209-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0381-2>
45. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009;24:571-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0954-3>
46. Müller D, Zimmering M, Chan CT, McFarlane PA, Pierratos A, Querfeld U. Intensified hemodialysis regimens: neglected treatment options for children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1729-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0783-4>
47. Fischbach M, Dheu C, Seuge L, Menouer S, Terzic J. In-center daily on-line hemodiafiltration: a 4-year experience in children. *Clin Nephrol* 2008;69:279-84. PMID: 18397702 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP69279>
48. Ellis EN, Yiu V, Harley F, Donaldson LA, Hand M, Warady BA, et al; North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. The impact of supplemental feeding in young children on dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 2001;16:404-8.
49. Richter M, Plank C, Lang T, Behrens R, Carbon RT, Dötsch J, et al. Benefits and risks of tube feeding via gastrostoma in infants and children with peritoneal dialysis. *Z Gastroenterol* 2010;48:673-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109931>
50. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *New Engl J Med* 1993;328:171-5. PMID: 8417383 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199301213280304>
51. Roger SD, Macdougall IC, Thuraisingham RC, Raine AE. Erythropoietin in anemia of renal failure in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1991;325:1175-6. PMID: 1891029 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199111073251614>

52. Cheng IK, Lu HB, Wei DC, Cheng SW, Chan CY, Lee FC. Influence of thalassemia on the response to recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1993;13:142-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000168605>
53. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_11.39](http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.39)
54. Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.8.1207>
55. Al-Uzri A, Yorgin P, Kling P. Anemia in children after transplantation: etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003;7:253-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3046.2003.00042.x>
56. Bunchmann T, Navarro M, Broyer M, Sherbotie J, Chavers B, Tönshoff B, et al. The use of mycophenolate mophetil suspension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2001;16:978-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670100006>
57. Brunn DD, Vaisbich MH, Sá LC, Koch VH. Cistinose nefropática: diferentes apresentações clínicas. *Pediatria (São Paulo)* 2002;24:65-8.
58. Gahl WA, Reed, GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cistinosis. *N Engl J Med* 1987;316:971-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198704163161602>
59. Rianthavorn P, Boonyapapong P. Ergocalciferol decreases erythropoietin resistance in children with chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1261-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2431-x>
60. Galutira PJ, Del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1079-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2036-1>
61. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.9.1. Haematological complications. Anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:48-9.