

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À ANEMIA PRECOCE
PÓS-TRANSPLANTE RENAL NO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF
FERNANDO FIGUEIRA

**Prevalence and risk factors associated with early anemia after kidney
transplantation at Instituto De Medicina Integral Prof. Fernando Figueira**

Larissa Cavalcante Bomfim¹, Flávia Augusta de Orange², Bárbara Pereira Gomes
Novais³, Paulo Sérgio Gomes Nogueira Borges⁴

1. Aluna da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) do curso de Medicina. Aluna bolsista do Programa de Iniciação Científica (PIBIC) do IMIP.
2. Doutora pela Universidade de Medicina de Campinas, Professora da pós-graduação do *Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira(IMIP)*, Recife, Brasil. Anestesiologista do IMIP e do Hospital das Clínicas. Professora da Faculdade Pernambucana de Saúde .
3. Aluna da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) do curso de Medicina.
4. Mestre pela UFPE, Coordenador da Cirurgia Pediátrica do IMIP. Cirurgião do Transplante do IMIP, Professor da Faculdade Pernambucana de Saúde.

RESUMO

Objetivos: Determinar a prevalência e os fatores associados à anemia precoce pós-transplante renal no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. **Métodos:** Realizou-se um estudo do tipo coorte transversal com 227 pacientes adultos com idade entre 18 e 65 anos submetidos a transplante renal. Foram excluídos aqueles que receberam o enxerto de doadores vivos e os que sofreram perda do enxerto e óbito antes de seis meses após o transplante. As variáveis estudadas foram: anemia pré-transplante, anemia precoce e anemia tardia pós-transplante, tempo de isquemia, tipo de imunossupressão, disfunção precoce do enxerto, rejeição aguda, infecção de ferida operatória e oportunista, neoplasia, reoperação e óbito. Calculou-se a Razão de Prevalência (RP) e o seu Intervalo de Confiança a 95% (IC 95%) como medida do risco relativo. Adotou-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** Em 77,5% dos pacientes houve anemia precoce pós-transplante, 78,9% apresentava anemia tardia e 76,2% disfunção precoce do enxerto. A média de creatinina com um mês de transplante foi de 2.51. Na análise multivariada de acordo com os níveis hierárquicos, apenas estiveram associadas à anemia precoce pós-transplante a creatinina superior a 2.0 mg/dl e uso do imunossupressor basiliximabe e micofenolato. **Conclusão:** A anemia precoce pós-transplante é um evento de alta prevalência e fatores como creatinina sérica acima de 2mg/dl e uso dos imunossupressores basiliximabe e micofenolato estão fortemente associados a este evento.

Palavras-chave: Anemia; transplante; transplante de rim.

Prevalence and risk factors associated with early anemia after kidney transplantation at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Abstract

Objectives: To determine the prevalence and factors associated with early anemia after kidney transplantation at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Methods: We conducted a cross-sectional cohort study with 227 adult patients aged between 18 and 65, renal transplant recipients. We excluded those who received grafts from living donors and those who experienced graft loss and death within six months after transplantation. The variables studied were: pre-transplant anemia, anemia early and late post-transplant anemia, ischemia time, type of immunosuppression, early graft dysfunction, acute rejection, wound infection and opportunistic neoplasm, reoperation and death. We calculated the prevalence ratio (PR) and its confidence interval at 95% (95% CI) as a measure of relative risk. We adopted a significance level of 5%. **Results:** In 77.5% of patients had early posttransplant anemia, 78.9% had late anemia and 76.2% early graft dysfunction. The mean creatinine with a month of transplantation was 2.51. In multivariate analysis according to the hierarchical levels were only associated with anemia early posttransplant creatinine greater than 2.0 mg / dl and use of immunosuppressive basiliximab and mycophenolate. **Conclusion:** The early post-transplant anemia is an event of high prevalence and factors such as serum creatinine above 2mg/dl and use of immunosuppressants basiliximab and mycophenolate are strongly associated with this event.

Key words: Anemia, Transplantation , Kidney Transplantation.

INTRODUÇÃO

O transplante de rim é um procedimento médico-cirúrgico que tem como objetivo restituir as funções renais e assim manter a vida. Embora, no transplante renal bem-sucedido, o nível de hemoglobina aumente gradualmente, atingindo valores normais entre oito e dez semanas^{1,2,3}, um número significativo de pacientes permanece anêmico ou se torna anêmico após o transplante. Nesta fase, a deficiência de ferro pode ser um importante fator que contribui com a anemia pós-transplante (APT), na medida em que o aumento da eritropoiese pode adicionalmente reduzir o estoque de ferro já insatisfatório pré-transplante^{4,5,6}.

Todavia, a APT é um problema multifatorial, com prevalência que pode variar entre 45% e 72% e que parece contribuir fortemente com o aumento da morbimortalidade dessa população⁷. A anemia precoce pós-transplante (APPT) tem como principais causas, os fatores intra-operatórios e pós-operatório imediato como perda sanguínea, episódios de rejeição aguda, uso de altas doses de imunossupressores, infecções e anemia. Por outro lado, a anemia tardia pós-transplante (ATPT) encontra-se mais associada à função do rim transplantado⁸.

Outros fatores que podem estar associados com APPT são: o sexo (feminino), uso de inibidor da enzima de conversão e/ou bloqueador do receptor de angiotensina, disfunção precoce do enxerto e níveis de creatinina pós-transplantes acima de 2mg/dl^{9,10,11}.

O impacto da anemia pós-transplante renal (APT) ainda não está totalmente elucidado, mas acredita-se que pode aumentar a incidência de hipertrofia ventricular esquerda⁸, um fator que pode levar à insuficiência cardíaca e óbito, além disso, alguns estudos sugerem que APPT pode contribuir para a perda do enxerto e para evolução da

nefropatia crônica¹².

Diante do exposto o objetivo do nosso estudo é determinar a prevalência e os fatores associados à anemia precoce pós-transplante renal no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

MÉTODOS

Realizou-se estudo do tipo coorte transversal, envolvendo 227 pacientes submetidos a transplante renal no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, Nordeste do Brasil, no período de 2008 a 2012. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número de 3127-12. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensada pelo Comitê de Ética.

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a transplante renal com idade entre 18 e 65 anos. Excluíram-se os pacientes que receberam o enxerto de doador vivo e cujo óbito ou perda do enxerto ocorreu antes de seis meses após o transplante.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa OpenEpi versão 3.01^{13,14} programa gratuito e com código aberto para estatísticas epidemiológicas. Utilizou-se dados da literatura, considerando-se portanto, uma prevalência de anemia precoce pós-transplante de 82,7%, com variação de $\pm 5\%$, assumindo-se um erro alfa de 5% e um poder de 80%, encontrando-se dessa forma um tamanho amostral de 220 pacientes.

Além das variáveis demográficas (sexo e idade), foram coletados dados referentes à presença de APT, APPT e ATPT, o tempo de isquemia, o tipo de imunossupressão utilizado, a presença de disfunção precoce do enxerto, função renal pós-transplante, presença de rejeição do enxerto, presença de infecção do sítio operatório e ocorrência de infecção oportunista, de neoplasia, reoperação e de óbito.

A presença de anemia foi considerada quando o valor da hemoglobina sérica esteve abaixo de 13 g/dL em homens e 12 g/dL em mulheres¹⁰. A anemia precoce é definida como anemia que ocorre até os seis meses após o transplante¹⁵. Foram

considerados os valores de hemoglobina a partir de três meses após o transplante, pois na literatura se demonstra que os valores de hemoglobina pós-operatório tendem a se normalizar entre 8 a 10 semanas após a cirurgia^{1,2,3}. Definiu-se anemia tardia como a anemia presente após seis meses da realização do transplante¹⁵.

O tempo de isquemia foi considerado o número de horas entre a retirada do órgão do doador até a sua inserção no receptor. O tipo de imunossupressão foi coletado com base nos medicamentos imunossupressores utilizados no serviço. Definiu-se disfunção precoce do enxerto como a realização de hemodiálise durante a primeira semana após o transplante¹⁶.

A função renal dos pacientes foi verificada pelos valores plasmáticos da creatinina, sendo estes categorizados em acima ou abaixo de dois miligramas por decilitro. Esse valor foi considerado, visto que na literatura se demonstra que pacientes com creatinina acima de 2mg/dl têm maior probabilidade de desenvolverem anemia¹¹.

A rejeição aguda do enxerto foi considerada na presença de biópsia do rim transplantado demonstrando tal resultado. Foi considerada a presença de infecção de sítio operatório quando sinalizado nas cartas a presença de algum procedimento para drenagem de secreção de ferida operatória ou de cavidade abdominal, já a infecção oportunista foi considerada quando houve presença de anticorpos IgM para Citomegalovírus e Parvovírus B19. A presença de neoplasia foi confirmada com exame histopatológico que comprovassem a presença de células neoplásicas.

Os prontuários foram identificados na enfermaria de nefrologia do IMIP, que detém a guarda dos prontuários de todos os pacientes transplantados do serviço. Após separa-los no arquivo da enfermaria, foram excluídos aqueles com preenchimentos incompletos que prejudicassem de forma significativa a coleta da pesquisa e análise dos

dados. As informações colhidas a partir destes prontuários foram registradas em um instrumento de coleta para este fim.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa Epi-Info 3.5.1. e o programa STATA . Inicialmente foram calculadas algumas medidas descritivas como percentagem e proporções para as variáveis categóricas, e as variáveis numéricas foram expressas como médias e seus respectivos desvios padrão. Para testar associação entre a ocorrência de APPT e os fatores explicativos, foi empregado o teste Qui-quadrado (χ^2) de associação de Pearson e quando pertinente a correção de Yates,

A análise multivariada foi realizada ajustando-se um modelo de regressão logística, com variável dependente binária (Y=1 representando a paciente com a APPT e, Y=0 caso contrário) e, como possíveis variáveis explicativas, aquelas que apresentaram associação na análise binária, usando como critério de seleção o método stepwise, ou seja, todas as variáveis que se mostraram significantes na análise bivariada foram incluídas na análise multivariada, através de regressão logística hierarquizada, considerando-se sempre um nível crítico de 95% de confiança ($p \leq 0,05$). Destacaram-se as variáveis que persistiram associadas ao desfecho inicialmente ao nível de significância de 20%, realizando-se nova regressão e selecionando-se as variáveis que persistiram associadas ao desfecho ao nível de significância de 5%. Em seguida, as variáveis resultantes foram utilizadas em uma nova regressão em que se selecionaram, para cálculo do risco ajustado de APPT, aquelas que persistiram significativamente associadas ao desfecho considerando-se o nível de 5%.

Por fim, foram calculados: os valores da OR-razão de chances (bruto e ajustado) de cada variável selecionada no modelo de regressão logística, e a estimativa da probabilidade das pacientes em desenvolver a APPT.

RESULTADOS

Foram identificados 417 prontuários, destes foram excluídos 190, 81 devido a óbito ou perda de enxerto antes dos seis meses, 65 por tratar-se de enxerto de doador vivo e 44 por encontrar-se com preenchimento incompleto dos dados. Desta forma, foram analisados 227 prontuários. A população estudada foi representada por 65.5% de homens e 34.4% de mulheres com uma média de idade de 45.32 anos ($\pm 12,11$ DP). Os valores médios da creatinina pré-transplante foram de 9.31(± 3.87 DP) e a maioria (63%) dos pacientes apresentava-se com anemia (Tabela 1).

A prevalência de anemia precoce e tardia foi de 76.5% e 78.9% respectivamente. A média de creatinina com um mês de transplante foi de 2.0 miligramas por decilitro (± 1.9 DP), sendo que 41% apresentavam com três meses pós-transplante uma creatinina sérica acima de 2.0 miligramas por decilitro. Disfunção precoce do enxerto ocorreu em 76.2% e infecção oportunista em 37.9%. Apenas 4.4% dos pacientes evoluíram para o óbito (Tabela 2).

Entre as diversas variáveis incluídas na análise bivariada de acordo com os níveis hierárquicos, apenas estiveram associadas à anemia precoce: creatinina superior a 2.0 miligramas por decilitro (RP 1.31, IC95% 1.15-1.5, $p 0,000$) e uso de imunossupressor basiliximabe (RP 1.26, IC95% 1.12-1.42, $p 0,005$). Não encontramos associação entre anemia precoce e anemia pré-operatória, sexo, disfunção precoce do enxerto, infecção de ferida operatória e infecção oportunista, transfusão, reoperação e os demais imunossupressores (Tabela 3).

Todas as variáveis de análise, incluídas em blocos como acima descrito, foram incluídas na análise multivariada, através de regressão logística hierarquizada. Na análise multivariada observou-se que a creatinina superior a 2.0 mg/dl no primeiro mês

pós-transplante e uso do imunossupressor Basiliximabe persistiram associados com o risco de anemia precoce, todavia o uso do imunossupressor micofenolato surgiu como fator de risco extremamente relacionado. O percentual de casos corretamente classificados foi de 73.3% (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A prevalência de anemia precoce e tardia foi de 76.5% e 78.9% respectivamente. Aproximadamente 41% dos transplantados apresentavam no primeiro mês pós-transplante uma creatinina sérica acima de 2.0 miligramas por decilitro. Disfunção precoce do enxerto ocorreu em 76.2% e infecção oportunista em 37.9%. Entre as diversas variáveis incluídas na análise multivariada apenas estiveram associadas à anemia precoce: creatinina superior a 2.0 miligramas por decilitro, uso de basiliximabe e uso de Micofenolato.

Corroborando com a maioria dos estudos, encontramos uma elevada prevalência de anemia precoce (até seis meses pós-transplante) e tardia (depois de seis meses pós-transplante). Estudo recente, encontrou uma prevalência de anemia no período pós-transplante de 82.7% e 42% dos pacientes transplantados renais em um mês e seis meses, respectivamente e esta prevalência caiu para 37.7% em 1 ano¹³. Da mesma forma, outro estudo realizado nos Estados Unidos, onde 530 pacientes transplantados renais foram acompanhados por aproximadamente 31 meses encontrou uma prevalência global da anemia de 89.4%, no momento do transplante, reduzindo-se para 49.2% em um ano, e 44.3% com dois anos pós-transplante¹⁷.

A verdadeira prevalência de APT é difícil de determinar, pois esta na dependência de fatores como: o momento da avaliação e a definição. Reforçando esta variabilidade na prevalência, um estudo realizado em 2006 encontrou taxas de prevalência que variam entre 45% e 72% em pacientes pós-transplantes renais^{18,19}. As razões para a alta prevalência de APT em receptores de rim são inumeráveis, entre estes fatores podemos citar: disfunção precoce do enxerto, função renal, medicamentos que

produzem deficiência de ferro, imunossupressores (entre eles, basiliximabe, sirolimus, Micofenolato e Azatioprina), inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores de enzima conversora de angiotensina, inibidores dos receptores da angiotensina, sulfametoxazol-sulfato, Ganciclovir, idade avançada do doador, sexo feminino, perda de sangue, infecção, hemólise, infecção por parvovírus B19 e/ou Citomegalovírus, malignidade, inflamação e estresse oxidativo¹⁵.

No que diz respeito aos fatores de risco para anemia pós-transplante renal, os resultados são variados, especificamente em nosso estudo, a análise dos fatores de risco para APPT a partir do modelo de regressão logística resultou na identificação de três variáveis explicativas: creatinina superior a dois com um mês pós-transplante, uso do basiliximabe e uso do micofenolato.

Em relação à creatinina superior a dois com um mês pós-transplante, o *The Transplant European Study on Anemia Management (TRESAM)* ao realizar um estudo para quantificar a prevalência de APT, analisou um questionário com 72 instituições em 16 países europeus, representando um dos maiores estudos sobre APT, coletando dados sobre 4263 pacientes. No início do estudo, 38.6% dos pacientes apresentavam anemia pela definição da OMS. A prevalência de anemia foi fortemente associada com a função renal, sendo que 60.1% dos pacientes com creatinina sérica superior a 2 mg / dL tinha anemia, enquanto que 29% dos pacientes com nível de creatinina menor que 2 mg / dL estavam anêmicas²⁰.

Em contrapartida, um estudo caso-controle com pacientes transplantados renais australianos (n = 851) e uma coorte da população (n = 723) mostrou que, mesmo quando foi realizado o controle para todos os níveis de função renal, os valores de hemoglobina foram mais baixos no grupo de transplante renal do que na população em

geral. Especificamente, os pesquisadores descobriram que, para cada estrato de depuração da creatinina, a prevalência de anemia foi 10 vezes maior em pacientes transplantados renais, em comparação com pacientes com doença renal crônica (DRC)⁸. Isso indica que a alteração da função renal não é o único contribuinte para APT e sugere que outros fatores relacionados ao transplante podem afetar a concentração de hemoglobina²¹.

Da mesma forma, alguns autores acreditam que em pacientes com DRC não transplantado, o nível de produção de eritropoietina diminui geralmente em paralelo com a disfunção renal, e isto não aconteceria com pacientes transplantados. Ao contrário, as concentrações de hemoglobina e níveis de eritropoietina são inferiores para qualquer nível de função renal nos receptores de rins em comparação com os pacientes com DRC nativas. Além disso, outro estudo revelou que os níveis endógenos de eritropoietina estiveram relacionados com anemia, independente da função do transplante renal²².

No que diz respeito aos imunossupressores mantiveram-se associados à anemia precoce o uso do basiliximabe e uso do micofenolato. Sabemos que inicialmente após transplante renal recomenda-se o estabelecimento do “Estado de Imunossupressão”. Isto é obtido combinando os imunossupressores clássicos (corticosteroides, ciclosporina-CSA, Tacrolimo-TAC, azatioprina, micofenolato, entre outros) associados a terapias de suporte como tratamento de *Strongyloides*, profilaxia para CMV e utilização de globulina antitimocítica (ATG) ou anticorpo monoclonal anti-CD3 – muromonabe CD3 (OKT3)^{23,24}. Para imunossupressão de manutenção, recomenda-se o esquema tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado²³. Todavia, o uso destas drogas tão necessárias para evitar a rejeição aguda e

crônica são imputadas como um dos responsáveis pela elevada prevalência de anemia pós-transplante.

Nesta direção, a maioria das evidências aponta os agentes imunossupressores: azatioprina, micofenolato e sirolimus como os maiores causadores de anemia pós-transplante. Estudos que mostram associação entre exposição à Micofenolato e anemia defendem que os agentes antimetabólitos, como a Azatioprina e o Micofenolato, parecem ter ação antiproliferativa direta na medula óssea, além de produzir ações supressivas diretas. Somando-se a isto a azatioprina tem sido demonstrado causar uma anemia macrocítica²⁵. Nosso estudo vem a corroborar com estes achados, visto que o Micofenolato permaneceu relacionado com APPT após análise multivariada.

Em relação ao basiliximabe, representa uma alternativa a ciclosporina na indução da imunossupressão na tentativa de evitar a nefrotoxicidade. Esta droga é um anticorpo monoclonal produzido pela tecnologia de DNA recombinante que bloqueia receptores localizados na superfície do linfócito T ativado, mais especificamente o receptor da cadeia alfa da interleucina 2, conhecido como antígeno CD 25. Os efeitos adversos mais comuns desta droga em pacientes adultos são: constipação, infecções, dor, náuseas, edema periférico, hipertensão, anemia, dores de cabeça, hipercalemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica e hipofosfatemia²⁶. Todavia, apesar da anemia ser um dos efeitos adversos do basiliximabe, e encontrarmos neste estudo uma relação entre esta droga e APPT, após pesquisa realizada na base de dados Medline/PuBmed, Scielo, Lilacs e Biblioteca Cochrane, não encontramos estudos que façam esta associação. Uma possível explicação para este fato seria que especificamente neste estudo, esta droga só foi utilizada em pacientes que receberam rins de doadores cadáveres com critérios estendido. Portanto, recomenda-se que pacientes candidatos a transplante com idade inferior a 40 anos não devem receber rins

de doadores cadáveres com idade superior a 60 anos ou idade superior a 50 anos em que estão presentes pelo menos duas das seguintes condições: história de hipertensão, creatinina maior que 1.5mg/dl ou morte decorrente de Acidente Vascular Cerebral(que não seja decorrente de malformações vasculares)²⁷. Todavia, receptores acima de 40 anos principalmente com nefropatia diabética e que estão com longo tempo de espera por um rim, podem ser candidatos a receber rins com estas características, configurando o que chamamos de critério estendido. Nesta direção, é possível que estes enxertos, por questões clínicas inerentes a sua condição, apresentem características que favoreçam a ocorrência de APT.

No que diz respeito à infecção oportunista, não encontramos em nosso estudo associação significativa com APPT, entrando em contradição com estudos já existentes. Os mecanismos pelo qual estas infecções podem produzir um estado anêmico, principalmente o citomegalovírus e o parvovírus B19, são bem conhecidos: o primeiro age diretamente no estroma da medula óssea²⁸, já o segundo se replica nas células precursoras dos eritrócitos, induzindo a apoptose dos precursores das células vermelhas do sangue²⁹.

Da mesma forma, alguns autores acreditam que fatores como disfunção precoce do enxerto também apresentam impacto significativo na prevalência de APPT. Todavia, em nosso estudo não encontramos relação entres estes fatores e a prevalência de APPT.

Vale ressaltar também que devemos ter cautela na análise de estudos transversais, pois neste tipo de estudo a exposição e o efeito são mensurados em um mesmo ponto no tempo, o que torna difícil a identificação do momento da exposição, ou seja, se esta precede o aparecimento da doença ou se a presença da doença altera o grau de exposição a determinado fator. No entanto, para fatores que permanecem inalterados

por um longo período no tempo, como neste caso a APPT, os estudos seccionais podem oferecer evidência válida de uma associação estatística. Futuramente, estudos prospectivos, longitudinais, podem vir a contribuir para identificar outros fatores associados à APPT, com controle dos fatores potencialmente confundidores. Além disso, por trata-se de análise de dados secundários (prontuários), não podemos deixar de considerar a possibilidade preenchimento incorreto.

Embora as evidências não sejam consistentes no que diz respeito às consequências da APT nos resultados finais do transplante de rim, de uma maneira geral, acredita-se que este evento pode aumentar o risco de doença cardiovascular na fase precoce pós-transplante e que níveis de hematócrito superior a 30% pode resultar em diminuição do risco de acidente cardiovascular²⁷. Portanto, diante destas dúvidas salientamos que os achados deste estudo enfatizam a necessidade da realização de pesquisas sistemáticas sobre anemia pós-transplante renal que possam esclarecer estes questionamentos.

Conclusões: Anemia pós-transplante é um evento de alta prevalência e fatores como creatinina acima de 2mg/dl e uso dos imunossupressores basiliximabe e micofenolato estão fortemente associados a este evento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. End A, Stift A, Wieselthaler G, Griesmacher A, Schlecta B, Koppensteiner R, et al. Anemia and erythropoietin levels in lung transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:1245-51.
2. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander J, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem. *Am J Transplant* 2002;2:429-35.
3. Sinnamon KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage G, Fogarty DG. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1969-73.
4. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira JG. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426-33.
5. Gill JS, Mix CH, Pereira BJ. Glomerular filtration rate and the prevalence of chronic kidney disease among transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2002;2:417A (abstr).
6. Maiorano A, Stallone G, Schena A, Infante B, Pontrelli P, Schena FP, et al. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:908-12.
7. Imoagene-Oyedede AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240-7.
8. Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, et al: Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am J Kidney Dis* 49:301, 2007.
9. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al: Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 32:526, 1987.
10. WHO. Nutritional anemia. World Health Organization Technical Report Series No. 405. Geneva: Switzerland, World Health Organization; 1968.
11. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European Survey. *Am J Transplant* 2003;3:835-45.
12. Thauinat O, Beaumont C, Chatenoud L, Lechaton S, Mamzer-Bruneel MF, Varet B, et al. Anemia after late introduction of sirolimus may correlate with biochemical evidence of a chronic inflammatory state. *Transplantation* 2005;80:1212-9.

13. Radoui A, Skalli Z, Haddiya I, Benamar L, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, Bayahia R, Rhou H. Prevalence and predictive factors of anemia after renal transplantation: a Moroccan report. 227 pacientes Transplant Proc. 2010 Nov;42(9):3542-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.092.
14. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 2013/04/01, acessado 2012/06/01.
15. Christopher D. Blosser, Roy D. Bloom. Posttransplant anemia in solid organ recipients. Transplantation Reviews. 2010;24; 89–98.
16. Saidi RF, Elias N, Kawai T, et al. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. Am J Transplant 2007; 7:2769.
17. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, Ugarte R, Cangro C, Rasheed H, Klassen DK, Weir MR, Haririan A. Anemia after kidney transplantation; its prevalence, risk factors, and independent association with graft and patient survival: a time-varying analysis. Transplantation. 2012 May 15;93(9):923-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31824b36fa.
18. Moagene-Oyedeki AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. J Am Soc Nephrol 2006;17:3240-7.
19. Taegtmeier AB, Rogers P, Breen JB, Barton PJ, Banner NR, Yacoub MH. The effects of pre- and post-transplant anemia on 1-year survival after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2008;27:394-9.
20. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European Survey. Am J Transplant 2003;3:835-45.
21. Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, Jefferys A, Dogra S, Kanganas C, et al. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. Am J Kidney Dis 2007;49:301-9.
22. Sinnamon KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage G, Fogarty DG. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1969-73.
23. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. Am J Transplant. 2005;5(10):2473-8.
24. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? Kidney Int. 2009;76(8):825-30.

25. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijck E, Dekens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug- related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow- up study in renal allograft recipients. *Clin Ther* 2008;30:673-83.
26. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, Johnson CA, Premasathian N, Becker BN. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:816-20.
27. Pascual, J. Zamora, J, D.Pirsh, J. A Systematic Review of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors. *American Journal of Kidney Disease*, 2008;52(3):553-586.
28. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, Quinnan GV Jr, Straus SE, Young NS: Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 109: 695–704, 1988.
29. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA: Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 35: 302–303, 2003.

Tabela 1 – Características sócio-demográficos e clínicas pré-operatórias dos pacientes submetidos a transplante renal no IMIP no período de 2008 a 2012 .

Variáveis	Total N=227
Sexo (N/%)	
FEM	78 (34.4)
MAS	149 (65.6)
Idade (Média/DP)	45.32(12.11)
Anemia (N/%)	
SIM	143(63.0)
NÃO	84 (37.0)
Creatinina (Média/DP)	9.31 (3.87)

N - número de pacientes; %- percentual de pacientes;

Tabela 2 – Principais desfechos clínicos pós-operatórios dos pacientes submetidos a transplante renal no IMIP no período de 2008 a 2012.

Variáveis	Total N=227
Anemia Precoce (N/%)	176 (77.5)
Anemia Tardia (N/%)	179 (78.9)
Creatinina de 1 mês (Média/DP)	2.51 (1.90)
Creatinina > 2 (N/%)	93 (41%)
DPE (N/%)	173 (76.2)
Infecção de FO (N/%)	7 (3.1)
Infecção Oportunista (N/%)	86 (37.9)
Transfusão Sanguínea (N/%)	7 (3.1)
Reoperação	27 (11.9)
Óbitos	10 (4.4)
Tipo de Imunossupressor (N/%)	119 (52.4)
Azatioprina	35 (15.4)
Basiliximabe	118 (52.0)
Ciclosporina	54 (23.8)
Everolimus	113 (49.8)
Micofenolato	224 (98.7)
Prednisona	

N- número de pacientes; %- percentual de pacientes; FO- ferida operatória; Creatinina > 2 – creatinina acima de 2.0mg/dl nos primeiros três meses; DPE – Disfunção Precoce do Enxerto

Tabela 3 - Fatores associados à anemia precoce em pacientes submetidos a transplante renal no IMIP no período de 2008 a 2012. (N= 176) – Nível 1, 2 e 3 do Modelo Hierarquizado.

Variáveis	Anemia Precoce		Análise bi-variada	
	Sim (N/%)	Não (N/%)	Razão de prevalência (IC95%)	p
Nível 1				
Anemia Precoce	115(65.3%)	28(54.9%)	1.1(0.99 – 1.29)	0.23*
Sexo	64(36.4%)	14(27.5%)	0.91(0.79 – 1.05)	0.31*
Nível 2				
DPE	132(75.0%)	41(80.4%)	0.43(0.80 – 1.09)	0.54*
Infecção de FO	7(4.0%)	0	1.30(1.21 – 1.39)	0.16**
Infecção OP	70(39.8%)	16(31.4%)	1.08(0.94 – 1.24)	0.35*
Transfusão	7(4.0%)	0	1.30(1.21 – 1.39)	0.16**
Reoperação	22(12.5%)	5(9.8%)	1.05(0.87 – 1.28)	0.78*
Nível 3				
Idade > 60 anos	23(13.1%)	3(5.9%)	1.16(0.99 – 1.36)	0.11**
Creatinina > 2	84(47.7%)	9(17.6%)	1.31(1.15 – 1.50)	0.000*
Tipo de imunossupressor:				
Azatioprina	88(50.0%)	31(60.8%)	0.90(0.78 – 1.04)	0.23*
Basiliximabe	33(18.8%)	12(3.9%)	1.26(1.12 – 1.42)	0.005**
Ciclosporina	86(48.9%)	32(62.7%)	0.88(0.76 – 1.01)	0.11*
Everolimus	46(26.1%)	8(15.7%)	1.13(0.98 – 1.3)	0.17*
Micofenolato	94(53.4)	19(37.3)	1.15(1.00 – 1.33)	0.06*
Predinisona	173(98.3)	51(100)	0.77(0.71 – 0.82)	0.46**

DPE- disfunção precoce do enxerto; FO- ferida operatória; OP- oportunistas; Creatinina > 2 – creatinina acima de 2.0mg/dl no primeiro mês; *- Qui- quadrado de Yates; **- Exato de Fisher;

Tabela 4 - Análise multivariada dos fatores associados à Anemia precoce em pacientes submetidos a transplante renal no IMIP no período de . (N= 176)

Termo	OddsRatio	IC 95%	Coeficiente	Erro padrão	p
Creatinina > 2	6,50	2,82 – 14,97	1,87	0,42	0,0000
Uso de Basiliximabe	4,89	1,04 – 22,8	1,58	0,78	0,0432
Uso de Micofenolato	2,36	1,12 – 4,96	0,86	0,37	0,0230
CONSTANTE	*	*	-0,09	0,27	0,7231

Creatinina > 2 = creatinina acima de 2.0mg/dl no primeiro mês ; Percentual de Casos Corretamente Classificados = 73,3%