



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA**

**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**MARIA NEIDE ANTERO PINHEIRO BUARQUE**

**DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE RENAL E FATORES ASSOCIADOS  
AO SEU DESENVOLVIMENTO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA  
DO ESTADO DO CEARÁ**

**FORTALEZA**

**2012**

MARIA NEIDE ANTERO PINHEIRO BUARQUE

DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE RENAL E FATORES ASSOCIADOS  
AO SEU DESENVOLVIMENTO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA  
DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública

Área de concentração: Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Coorientadora: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

B931i Buarque, Maria Neide Antero Pinheiro.  
Diabetes mellitus após transplante renal e fatores associados ao seu desenvolvimento em um serviço de referência do estado do Ceará/ Maria Neide Antero Pinheiro Buarque. – 2012.  
102 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2012.

Área de concentração: Saúde Coletiva

Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Coorientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher

1. Diabetes Mellitus 2. Transplante de Rim 3. Fatores de Risco 4. Epidemiologia I. Título.

---

CDD 616.462

MARIA NEIDE ANTERO PINHEIRO BUARQUE

DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE RENAL E FATORES ASSOCIADOS  
AO SEU DESENVOLVIMENTO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA  
DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em 31/08/2012

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dra. Tânia Maria Bulcão Lousada Ferraz  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus, meu criador e “companheiro fiel de viagem”, que já me concedeu tantas dádivas e que esteve presente em mais uma etapa de minha existência.

Ao meu amado e inspirador esposo, Eric, com toda gratidão por sempre “fazer-se um”, particularmente durante os últimos meses do Mestrado.

Aos meus queridos pais, Petrônio e Lúcia, com todo carinho e reconhecimento por terem sido apoio não apenas durante a realização desse trabalho, como também durante toda minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela oportunidade de desenvolver o trabalho como sua orientanda e pela paciência e tranquilidade que apresentou em todos os momentos.

À Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher, grande incentivadora da vida acadêmica e que é, ao mesmo tempo, modelo de mulher, mãe e profissional responsável.

À Dra. Tânia Maria Bulcão Lousada Ferraz por ser, mais uma vez, peça importante para minha formação acadêmica/profissional e por não medir esforços em sua colaboração.

Ao Prof. Dr. Alexandre Braga Libório pela contribuição na análise dos dados e por ter-se mostrado bastante solícito.

Ao Prof. Dr. Alberto Novaes, atual coordenador do Mestrado em Saúde Pública, pelo auxílio no desenvolvimento do trabalho quando as ideias pareciam confusas.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Alencar por ter aceito realizar a análise estatística.

Aos colegas de Mestrado que sempre foram incentivo e apoio e, em especial, àqueles que enriqueceram os últimos anos de minha vida com suas experiências.

Ao Dr. Ronaldo de Matos Esmeraldo, chefe do Serviço de Transplante de Órgãos do Hospital Geral de Fortaleza, pela disposição em contribuir para o aprimoramento do trabalho.

À minha irmã, Petrúcia, exemplo de busca incansável dos seus objetivos e grande motivadora para a realização e, principalmente, a conclusão dessa dissertação.

Aos irmãos Petronio Jr. e Kristen pelo incentivo e, em especial, pela colaboração na tradução do português para o inglês.

À amiga e conselheira Maria Cecília Martins Costa por se comportar como uma verdadeira irmã, por seu companheirismo concreto e por ter sido peça fundamental para a escolha da pesquisa.

À Rejane Macêdo, ao Camilo Reuber e à Higina Machado que colaboraram na coleta dos dados, dando seu contributo para a produção científica.

A todos os funcionários do Serviço de Transplante de Órgãos do Hospital Geral de Fortaleza que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização do estudo.

Aos membros do Movimento dos Focolares, por serem modelos de amor, unidade, equilíbrio, acolhida, consolo e partilha.

Aos funcionários do SAME (Serviço de Atendimento Médico e Estatístico) do Hospital Geral de Fortaleza, na pessoa de sua gerente Elenir Pereira Silva, que facilitaram a realização deste estudo.

Às secretárias do Mestrado em Saúde Pública, Dominik e Zenaide, por serem verdadeiros “anjos da guarda” e por sua dedicação exemplar ao trabalho.

À sorridente e acolhedora bibliotecária Rosane Maria Costa, que foi apoio acadêmico importante desde o início do Mestrado, até a revisão final da dissertação.

Aos meus familiares e amigos mais próximos, por permitirem o compartilhamento das emoções de todo o processo.

Aos meus sogros, Mary e Hélio Buarque, por serem “meus pais adotivos” e por contribuírem sempre, em todos os sentidos.

Aos meus irmãos mais recentes Emilia Buarque, Sérgio Resende, Breno Buarque, Márcio Buarque e Andréa Cerqueira, pela compreensão e cointeresse.

Aos transplantados renais, razão maior desse trabalho e que me motivaram a “aventurar-me” na área de Transplante.

“O nosso destino é como o dos astros: se giram, existem, se não giram, inexistem. Nós existimos... se não cessamos um instante de amar.”

Chiara Lubich



## RESUMO

O diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) é uma importante complicação relacionada ao transplante (Tx) renal e a sua ocorrência está associada ao aumento de morbi-mortalidade. A incidência de DMPT reportada na literatura é variada, situando-se entre 2,5% e 45%. Apesar desta e de outras complicações, o Tx renal ainda é considerado a opção terapêutica mais eficaz e que oferece melhor qualidade de vida ao paciente com doença renal crônica terminal. Este estudo tem como objetivo descrever a ocorrência de DMPT e os fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes transplantados renais em um serviço de referência do estado do Ceará. Trata-se da análise de uma coorte histórica, baseada em dados de prontuário, onde foram incluídos pacientes adultos submetidos a transplante renal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, em um hospital terciário da rede pública do estado do Ceará. Durante esse período, foram realizados 430 transplantes renais, tendo sido excluídos 92 pacientes. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, aqueles submetidos a transplante de outro órgão, os que tiveram tempo de seguimento pós-transplante inferior a três meses e aqueles com dados insuficientes. Em 9,1% dos pacientes o DM já estava presente antes do Tx. Hiperglicemia durante o primeiro mês pós-Tx foi registrada em 34,5% dos receptores e a ocorrência de DMPT, até o final do estudo, foi de 19,9%. Os fatores que estiveram associados ao desenvolvimento de DMPT, após análise multivariada, foram: glicemia de jejum um mês após o Tx ( $p < 0,001$ ; OR = 1,05; IC 95%), ocorrência de rejeição aguda ( $p=0,003$ ; OR = 6,43; IC 95%), glicemia de jejum pré-Tx alterada ( $p = 0,014$ ; OR = 4,10; IC 95%) e rim de doador falecido ( $p = 0,015$ ; OR = 3,53; IC 95%). Em conclusão, os principais fatores de risco identificados com o desenvolvimento de DMPT foram: episódios de rejeição aguda; doador falecido; pacientes com alteração no perfil glicêmico, tanto no período pré-Tx, como no pós-Tx inicial – até um mês após o mesmo. Considerando que o desenvolvimento de DMPT é associado a um risco mais alto de complicações, a relevância de identificar os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento poderiam facilitar decisões que envolvam a otimização de estratégias preventivas durante o acompanhamento do paciente, antes e após o transplante.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus. Transplante de Rim. Fatores de Risco. Epidemiologia.

## ABSTRACT

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) remains as an important complication after organ transplantation (Tx) and its occurrence is associated with increased morbidity and mortality. Its incidence is widely variable ranging from 2.5% to 45%. Despite that, renal transplantation is accepted as the most effective choice of therapy and the one that offers the best quality of life for patients with terminal chronic renal disease. The aim of this study is to characterize the incidence of PTDM and the factors associated with its development in renal transplant recipient population in a reference center in the state of Ceara, Brazil. This is a historical cohort study based on the assessment of medical records, which included patients undergoing renal transplantation in the period from January 2006 to December 2010, in a tertiary care public hospital in the State of Ceara, Brazil. During this period 430 kidney transplants were performed with 92 patients being excluded from study. Exclusion criteria included patients younger than 18 years old, those who underwent transplantation of another organ, those with less than three months post-transplantation follow-up and with insufficient data. Diabetes mellitus was a pre-Tx condition in 9.1% of patients. Hyperglycemia during the first post-Tx month was seen in 34,5% of the patients. The occurrence of DMPT found at the end of study was 19.9%, and the main factors associated with its development were: fasting blood glucose one month after Tx ( $p < 0.001$ ; OR = 1.05), the occurrence of acute rejection ( $p = 0.003$ ; OR = 6.43), pre-Tx impaired fasting blood glucose ( $p = 0.014$ ; OR = 4.10) and a deceased donor Tx ( $p = 0.015$ ; OR = 3.53). The main risk factors associated with its development were: acute rejection episodes, recipients from a deceased donor, impaired fasting glucose in the pre-Tx period and fasting blood glucose after the first 30 days post-Tx. Considering that the development of PTDM is associated with a higher risk of complications, the relevance of identifying the risk factors associated with its development would facilitate decision making regarding the optimization of preventive strategies during patient evaluation, before and after transplantation.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Kidney Transplantation. Risk Factors. Epidemiology

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus segundo a <i>American Diabetes Association</i> (ADA), 2012 _____	25
Fluxograma 1 – Pacientes excluídos e população final estudada, dentre os pacientes submetidos a transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010 _____	56
Gráfico 1 – Distribuição da população transplantada renal segundo doença de base considerada como causa da doença renal crônica, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010 _	57
Gráfico 2 – Distribuição da população transplantada renal segundo tipo de doador, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010 _____	57
Gráfico 3 – Distribuição da população transplantada renal segundo índice de massa corpórea, à época do transplante, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010 _____	58
Gráfico 4 – Ocorrência de diabetes mellitus pós-transplante, segundo a época do diagnóstico, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010 ____	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características pré-transplante de receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	60
Tabela 2 – Peso pós-transplante em função da ocorrência de diabetes mellitus e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	63
Tabela 3 – Índice de massa corpórea (IMC) pós-transplante em função da ocorrência de diabetes mellitus e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	63
Tabela 4 – Características da população transplantada renal por subgrupos - em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus - em relação às frequências observadas, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	66
Tabela 5 – Características da população transplantada renal por subgrupos - em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus - em relação às médias calculadas, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	67
Tabela 6 – Níveis sanguíneos de creatinina em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	68
Tabela 7 – Níveis sanguíneos de glicemia de jejum em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	69
Tabela 8 – Níveis sanguíneos de triglicérides em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	70
Tabela 9 – Níveis sanguíneos de ácido úrico em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal,	

HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	71
Tabela 10 – Níveis sanguíneos de magnésio em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	72
Tabela 11 – Níveis sanguíneos de tacrolimo em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	73
Tabela 12 – Análise das frequências observadas em função do desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	74
Tabela 13 – Análise das médias calculadas em função do desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	75
Tabela 14 – Resultado da análise bivariada: fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010 _____	76
Tabela 15 – Resultado da análise multivariada: fatores associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza- CE, 2006-2010 _____	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ADA	American Diabetes Association
CE	Ceará
CMV	Citomegalovírus
CsA	Ciclosporina
DALY	Disability-adjusted life year
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DGF	Delayed graft function
DM	Diabetes mellitus
DMPT	Diabetes mellitus pós-transplante
DPP	Diabetes Prevention Program
DRC	Doença renal crônica
FDPS	Finnish Diabetes Prevention Study
FK 506	Tacrolimo
GAD	Glutamic acid decarboxylase
GJA	Glicemia de jejum alterada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCV	Hepatitis C virus
HDL	High-density lipoprotein
HGF	Hospital Geral de Fortaleza

HLA	Human leukocyte antigen
IMC	Índice de massa corpórea
K <sub>G</sub>	Sensibilidade insulínica
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MODY	Maturity-onset diabetes of the young
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NCEP – ATP III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OR	Odds ratio
PTDM	Post-transplant diabetes mellitus
RR	Risco relativo
SAME	Serviço de Atendimento Médico e Estatístico
SESA	Secretaria da Saúde do Estado do Ceará
TGD	Tolerância à glicose diminuída
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
Tx	Transplant / Transplante
UFC	Universidade Federal do Ceará
YLD	Years lived with disability

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
$\beta$	Beta
®	Marca registrada



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>20</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Histórico</b>	<b>20</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Definição</b>	<b>20</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>21</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Patogênese</b>	<b>23</b>
<b>2.1.5</b>	<b>Classificação e diagnóstico</b>	<b>24</b>
<b>2.1.6</b>	<b>A carga do diabetes mellitus para a saúde pública</b>	<b>27</b>
<b>2.1.7</b>	<b>Prevenção</b>	<b>29</b>
<b>2.1.8</b>	<b>Tratamento</b>	<b>29</b>
<b>2.2</b>	<b>Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT)</b>	<b>29</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Fatores associados ao desenvolvimento de DMPT</b>	<b>32</b>
<b>2.2.1.1</b>	<b>Idade do receptor</b>	<b>32</b>
<b>2.2.1.2</b>	<b>Gênero do receptor</b>	<b>33</b>
<b>2.2.1.3</b>	<b>Raça do receptor</b>	<b>33</b>
<b>2.2.1.4</b>	<b>História familiar de diabetes mellitus</b>	<b>33</b>
<b>2.2.1.5</b>	<b>Sobrepeso ou obesidade</b>	<b>34</b>
<b>2.2.1.6</b>	<b>Episódios de rejeição aguda</b>	<b>35</b>
<b>2.2.1.7</b>	<b>Imunossupressores</b>	<b>35</b>

2.2.1.7.1	Corticosteróide	36
2.2.1.7.2	Inibidores de calcineurina	37
2.2.1.7.3	Sirolimo	39
2.2.1.8	Sorologia positiva para hepatite C	40
2.2.1.9	Infecção pelo citomegalovírus	41
2.2.1.10	Doença renal policística	41
2.2.1.11	Função retardada do enxerto renal	42
2.2.1.12	Glicemia de jejum alterada	42
2.2.1.13	Tolerância diminuída à glicose	42
2.2.1.14	Hipertrigliceridemia	43
2.2.1.15	Hipomagnesemia	43
2.2.1.16	Tipagem HLA e <i>mismatches</i>	43
2.2.1.17	Tipo de doador	44
2.2.1.18	Gênero do doador	44
3	<b>OBJETIVOS</b>	45
3.1	Objetivo geral	45
3.2	Objetivos específicos	45
4	<b>MÉTODOS</b>	46
4.1	Local do estudo	46
4.2	Desenho do estudo	46
4.3	Casuística e população	46
4.3.1	Critérios de inclusão	47

<b>4.3.2</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>47</b>
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados</b>	<b>47</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Protocolo de seguimento ambulatorial dos receptores de transplante renal</b>	<b>48</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Protocolo de imunossupressão dos receptores de transplante renal</b>	<b>48</b>
<b>4.4.2.1</b>	<b>Imunossupressão de indução</b>	<b>49</b>
<b>4.4.2.2</b>	<b>Imunossupressão de manutenção</b>	<b>50</b>
<b>4.4.2.3</b>	<b>Imunossupressão de resgate</b>	<b>51</b>
<b>4.5</b>	<b>Definição das variáveis do estudo</b>	<b>51</b>
<b>4.5.1</b>	<b>Variáveis pré-transplante (do receptor)</b>	<b>51</b>
<b>4.5.2</b>	<b>Variáveis pré-transplante (do doador)</b>	<b>53</b>
<b>4.5.3</b>	<b>Variáveis pós-transplante</b>	<b>53</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>Características gerais da população</b>	<b>56</b>
<b>5.2</b>	<b>Imunossupressão</b>	<b>60</b>
<b>5.3</b>	<b>Características populacionais em subgrupos – em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus</b>	<b>61</b>
<b>5.4</b>	<b>Análise bivariada</b>	<b>73</b>
<b>5.5</b>	<b>Análise multivariada</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>89</b>

<b>REFERÊNCIAS</b>	91
<b>APÊNDICE</b>	100
<b>ANEXO</b>	102

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas foram acumuladas evidências de que numerosos mecanismos etiologicamente diferentes, como genéticos, ambientais e imunológicos, podem ter um importante papel na patogênese, no curso clínico e no aparecimento de complicações do diabetes mellitus (DM). Apesar desse grande progresso, há fortes evidências de que existe um grande número de pessoas com DM não diagnosticado, além de os tratamentos efetivos não serem amplamente utilizados adequadamente no tratamento dos pacientes. Em algumas circunstâncias, as complicações do DM são encontradas mesmo antes de se observar a hiperglicemia. Isso indica a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico e ilustra o fato de que ainda não está claro o quanto as complicações crônicas do DM são resultantes de hiperglicemia ou de condições associadas, como deficiência de insulina, mudanças da osmolaridade plasmática ou dos tecidos, glicação de proteínas, alterações lipídicas ou da pressão arterial. Apesar dessas dúvidas, a hiperglicemia permanece sendo o único fator requerido para o diagnóstico do DM (FRANCO, 2006).

O diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) foi inicialmente reconhecido em receptores de transplante renal por Starzl, em 1964, sendo uma importante complicação do transplante de órgãos (MATOS *et al.*, 1995). Sua incidência tem sido reportada entre 2,5% e 45%, sendo 2 a 9 vezes maior que em indivíduos não transplantados da mesma faixa etária (MARKELL, 2001; NAM *et al.*, 2001).

A grande variabilidade na incidência de DMPT na literatura deve-se, provavelmente, a alguns fatores: o critério utilizado para dar o diagnóstico de DMPT (muito variável entre os primeiros estudos); a heterogeneidade de esquemas imunossupressores utilizados em diferentes centros transplantadores; a grande variabilidade na duração do tempo de seguimento pós-transplante; além de variações temporais e geográficas (COSIO *et al.*, 2001; KAMAR *et al.*, 2007).

O DMPT é uma desordem de origem multifatorial que se desenvolve como consequência da interação de vários fatores (MATOS *et al.*, 1995). Alguns já relatados na literatura como possivelmente associados ao seu desenvolvimento são: idade maior que 40 anos na ocasião do transplante (BASTOS *et al.*, 2005; HUR *et al.*, 2007; PHAM *et al.*, 2007); sexo masculino (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; PHAM *et al.*, 2007); raça não branca (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995); história familiar de diabetes mellitus

(CRUTCHLOW *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995; 2007; PHAM *et al.*, 2007); sobrepeso ou obesidade (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; DE MATTOS *et al.*, 2005; HUR *et al.*, 2007; KAMAR *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995; PHAM *et al.*, 2007); episódios de rejeição aguda (PHAM *et al.*, 2007); medicação imunossupressora (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; MAES, 2001; MATOS *et al.*, 1995; PHAM *et al.*, 2007); hipertrigliceridemia (COSIO *et al.*, 2002; PHAM *et al.*, 2007); hipomagnesemia (GHISDAL *et al.*, 2012); sorologia positiva para hepatite C (BASTOS *et al.*, 2005; BLOOM *et al.*, 2002; KAMAR *et al.*, 2007; PHAM *et al.*, 2007); infecção pelo citomegalovírus (PHAM *et al.*, 2007); doença renal policística (DE MATTOS *et al.*, 2005; GENTIL *et al.*, 2002; PHAM *et al.*, 2007); função retardada do enxerto renal (DE MATTOS *et al.*, 2005); glicemia de jejum alterada pré e pós-transplante (HUR *et al.*, 2007; KAMAR *et al.*, 2007); tolerância diminuída à glicose (PHAM *et al.*, 2007); HLA (*Human Leukocyte Antigen*) A30, B27, B42 (PHAM *et al.*, 2007); discordância no HLA entre receptor e doador - HLA *mismatches* (PHAM *et al.*, 2007); doador falecido (PHAM *et al.*, 2007) e doador do sexo masculino (PHAM *et al.*, 2007).

O número de pacientes que desenvolvem DMPT vem aumentando proporcionalmente com o crescente número de indivíduos transplantados. O desenvolvimento de DMPT não é um acontecimento restrito aos pacientes transplantados renais, podendo ocorrer em outros transplantes de órgãos sólidos, como pulmões, fígado e coração. Apesar desta e de outras complicações, é conhecido que o transplante renal continua sendo a opção mais eficaz e que oferece melhor qualidade de vida ao paciente com doença renal crônica terminal.

Diante do desconhecimento da magnitude da ocorrência de DMPT e dos fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes submetidos a transplante renal no Serviço de Transplante de Órgãos do Hospital Geral de Fortaleza, surgiu a idealização e o planejamento para a realização deste estudo.

Uma apreciação da ocorrência do DMPT é importante por várias razões. Em algumas situações, o risco e o custo do DM podem afetar a decisão sobre a alocação de órgãos. Em outras, podem influenciar a escolha do regime imunossupressor. (WOODWARD *et al.*, 2003). Finalmente, a identificação de possíveis fatores associados ao desenvolvimento dessa doença poderá facilitar a tomada de decisões quanto à otimização de estratégias preventivas na abordagem dos pacientes, antes e após o transplante.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Diabetes mellitus**

#### **2.1.1 Histórico**

Acredita-se que a primeira descrição completa e inconfundível do que hoje se chama diabetes mellitus (DM) foi feita por Aulus Cornelius Celsius, que viveu entre 30 a.C. e 50 d.C., na sua obra *De Medicina*, descrevendo-a como um vazamento excessivo de urina, causando emaciação e perigo à vida. Foi Thomas Willis (que viveu entre 1621 e 1675) que reconheceu, em Oxford, diabetes como doença do sangue e não dos rins, e diferenciou o que se chama hoje diabetes mellitus do que se conhece como diabetes insipidus e costumava prescrever para seu tratamento: dieta, limonada, antimônio e ópio. William Cullen, escocês que viveu entre 1709 e 1790, cunhou o sobrenome do diabetes, tornando-o um hibridismo linguístico – diabetes (passar através, sifão) do grego e mellitus (doce como mel) do latim (CRUZ, 2006).

No século XIX, disciplinas científicas modernas como a Bioquímica e a Fisiologia Experimental adquiriram proeminência. Isso facilitou o avanço da compreensão do diabetes e forneceu os fundamentos mais importantes para o conhecimento atual a respeito da síndrome diabética. A descrição de degeneração das ilhotas de Langerhans (pertencentes ao pâncreas) em diabéticos reforçou a impressão de que havia uma relação causal entre essas lesões e o DM, estabelecendo a associação entre a falência das células das ilhotas e a instalação do mesmo (CRUZ, 2006).

#### **2.1.2 Definição**

Diabetes mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção da insulina, na sua ação, ou ambos. O grau de hiperglicemia pode mudar ao longo do tempo, dependendo da extensão do processo patológico de base. O mesmo processo patológico pode causar glicose de jejum alterada (GJA) e/ou tolerância à glicose diminuída (TGD) sem preencher os critérios para o diagnóstico de DM (ADA, 2012).

A hiperglicemia crônica do DM está associada com complicações a longo prazo. Estas complicações incluem retinopatia com potencial de perda da visão; nefropatia levando à insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, amputações e artropatia de *Charcot*; e neuropatia autonômica causando sintomas gastrointestinais, genitourinários, cardiovasculares e disfunção sexual. Pacientes diabéticos têm uma incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica, doença arterial periférica e doença cerebrovascular. Hipertensão arterial e anormalidades do metabolismo lipoprotéico são frequentemente encontrados em pessoas com DM (ADA, 2012).

### 2.1.3 Epidemiologia

O DM é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. No entanto, as marcantes diferenças existentes na prevalência do DM entre diversos países e grupos étnicos, mesmo quando os fatores socioeconômicos são levados em consideração, indicam que outros fatores devem estar envolvidos (FRANCO, 2006).

A *American Diabetes Association* (ADA, 2003), estima que cerca de um terço da população diabética desconhece que tem a doença e, nos Estados Unidos, sua prevalência era de 4,2% no ano de 2002, com estimativa de ser 5,2% em 2020.

Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil (MALERBI *et al.*, 1992), realizado em nove capitais brasileiras (Belém, Fortaleza, João Pessoa, Recife, Salvador, Brasília, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre), na população de 30 a 69 anos de idade, é um marco importante no estudo e no dimensionamento dessa doença, tendo sido evidenciada uma prevalência de 7,6% (comparável àquela de países mais desenvolvidos). Seus resultados têm possibilitado o reconhecimento da importância do DM como um dos principais problemas de saúde em nosso país. A influência da idade na prevalência do DM e na TGD também é evidenciada nesse estudo. A prevalência de diabetes aumenta 6,4 vezes do grupo etário de 30 a 39 anos para o de 60 a 69 anos; para a TGD, o aumento entre esses grupos etários é de 1,9 vez. Esse aumento menor com o progredir da idade na prevalência de TGD pode traduzir a progressão dos indivíduos para o DM ou resultar da maior mortalidade por doenças cardiovasculares nessa categoria.



Outro estudo realizado no Brasil, na comunidade nipo-brasileira de adultos entre 40 e 79 anos de idade, mostrou um aumento vertiginoso na prevalência de diabetes cuja taxa passou de 18,3% em 1993 para 34,9% em 1999, evidenciando o impacto de alterações do estilo de vida, em particular do padrão alimentar, interagindo com uma provável suscetibilidade genética (GIMENO *et al.*, 2000).

A incidência do diabetes tipo 2 é difícil de ser determinada em grandes populações, pois envolve o seguimento durante alguns anos, com realizações periódicas de glicemias. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao diabetes tipo 1, pois apresenta sintomas bastante característicos em suas manifestações iniciais. O diabetes tipo 1 parece ser pouco frequente nos países em desenvolvimento; entretanto, essa aparente baixa frequência tem resultado em desinteresse na cuidadosa documentação de sua morbidade. A análise da causa de óbito, por idade de início e duração do diabetes, mostra que o coma cetoacidótico é uma importante causa de óbito para os indivíduos com diagnóstico recente de diabetes tipo 1, e a nefropatia diabética para os indivíduos com longa duração da doença. Nos indivíduos com diabetes tipo 2 as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito (FRANCO, 2006). Segundo Destefano e Newman (1993), doença cardíaca coronariana é a principal causa de mortalidade entre pessoas diabéticas, e pessoas mais jovens (homens com menos de 45 anos e mulheres com menos de 55 anos) diabéticas têm um risco 13 vezes maior de morte por doença cardíaca coronariana do que pessoas sem diabetes.

Segundo dados norte-americanos, a hipertensão arterial é 2,4 vezes mais prevalente nos indivíduos com diabetes, chegando a ser 3,8 vezes mais frequente no grupo com menos de 44 anos de idade. Os riscos relativos para os indivíduos com diabetes (para a faixa etária de 45 a 74 anos) são de 2,2 para acidente vascular cerebral; de 1,7 nos homens e de 2,1 nas mulheres para a doença coronariana; e de 4,2 para os homens e de 5 para as mulheres na insuficiência arterial periférica. Os indivíduos com diabetes têm um risco maior de apresentar cegueira (6,1 vezes), insuficiência renal terminal (17,3 vezes) e amputações de membros inferiores (16,3 vezes) do que os indivíduos sem diabetes (*THE CARTER...*, 1985 *apud* FRANCO, 2006).

Indivíduos com DM apresentam maiores taxas de hospitalizações quando comparados com os que não o têm, além de a duração da hospitalização tender a ser mais prolongada para um mesmo problema de saúde. Os dados de mortalidade obtidos mediante atestados de óbito subestimam a importância do mesmo. Frequentemente ele não é mencionado na declaração de

óbito de indivíduos com DM (principalmente nos idosos) nos quais estão presentes, simultaneamente, várias doenças crônicas. Além disso, também é frequentemente omitido pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cérebro e as cardiovasculares, as que figuram como a causa do óbito nesses pacientes, sendo então essas as causas que aparecem nas estatísticas de mortalidade (FRANCO, 2006).

#### 2.1.4 Patogênese

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do DM. Esses variam desde destruição auto-imune das células  $\beta$  pancreáticas com consequente deficiência insulínica, até anormalidades que resultam na resistência à ação da insulina (ADA, 2011). A resistência à insulina é definida como um estado clínico onde um nível normal ou alto de insulina produz uma resposta biológica atenuada, sobretudo no fígado, no músculo e no tecido adiposo. A adiposidade central parece ser um importante determinante da resistência à insulina não apenas na presença de excesso de peso, mas até mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis e não obesos (BENCHIMOL *et al.*, 2011).

Geralmente não está claro qual anormalidade é a causa primária da hiperglicemia. Sintomas de hiperglicemia marcante incluem poliúria, polidipsia, perda de peso (às vezes com polifagia) e visão turva. Susceptibilidade a certas infecções podem também acompanhar a hiperglicemia crônica. Consequências agudas, ameaçadoras à vida, do DM descompensado são hiperglicemia com cetoacidose ou a síndrome hiperosmolar não cetótica (ADA, 2011).

Nos últimos anos, outros mecanismos estão reformulando o conceito de sua fisiopatologia como, por exemplo, o defeito no sistema incretina, promovendo hiperglicemia por menor estímulo de secreção de insulina pela célula  $\beta$ -pancreática e por não supressão da liberação de glucagon pelas células  $\alpha$ -pancreáticas e tem ocorrido uma evolução no conhecimento dos sistemas fisiológicos e vias moleculares que contribuem para a progressão do DM e de suas complicações. Apesar da heterogeneidade da doença em relação à fisiopatologia, os mecanismos envolvidos não devem ser considerados concorrentes no momento da decisão terapêutica, mas sim alterações interrelacionadas. Modificações no estilo de vida, incluindo a terapia nutricional e atividade física, devem continuar a ser enfatizadas quando a farmacoterapia for utilizada (BENCHIMOL *et al.*, 2011). As complicações crônicas

da doença causam maior morbidade e mortalidade e o melhor controle glicêmico associa-se à redução das mesmas (STRATTON *et al.*, 2000).

### **2.1.5 Classificação e diagnóstico**

A maioria dos casos de diabetes mellitus encontra-se em duas classificações etiopatogênicas. Em uma classificação, diabetes tipo 1, a causa é uma absoluta deficiência de secreção de insulina. Indivíduos sob risco aumentado de desenvolver esse tipo de diabetes podem geralmente ser identificados por evidência sorológica de um processo patológico auto-imune ocorrido nas ilhotas pancreáticas e por marcadores genéticos. Na outra - categoria muito mais prevalente - diabetes tipo 2, a causa é a combinação da resistência à ação da insulina com uma resposta compensatória inadequada de secreção da mesma. Na última categoria, um grau de hiperglicemia suficiente para causar mudanças funcionais e patológicas em vários órgãos alvo (mas sem sintomas clínicos) pode estar presente por um longo período de tempo antes do DM ser detectado. Durante esse período assintomático, é possível demonstrar uma anormalidade no metabolismo do carboidrato através da medida da glicose plasmática em jejum ou após sobrecarga com uma dose de glicose oral (ADA, 2012).

O diabetes tipo 2, previamente chamado de diabetes não insulino-dependente, engloba 90 a 95% dos diabéticos e acomete indivíduos que têm resistência insulínica e usualmente têm deficiência relativa de insulina. Pelo menos inicialmente, e frequentemente ao longo da sua vida, esses indivíduos não necessitam de tratamento com insulina para sobreviver. Há provavelmente muitas causas diferentes dessa forma de DM. Embora as etiologias específicas não sejam conhecidas, destruição auto-imune de células beta não ocorre e os pacientes não têm nenhuma outra causa de DM (ADA, 2012).

A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 são obesos e a obesidade, em si, causa algum grau de resistência insulínica. Pacientes que não são obesos pelos critérios tradicionais de peso, podem ter uma porcentagem aumentada de gordura corporal distribuída predominantemente na região abdominal. Cetoacidose raramente ocorre espontaneamente nesse tipo de DM; quando vista, usualmente aparece em associação com o estresse de outra doença, como infecção. Essa forma de DM passa frequentemente muitos anos sem ser diagnosticada porque a hiperglicemia desenvolve-se gradualmente e, nos estágios precoces, geralmente não é severa o suficiente para evidenciar qualquer um dos sintomas clássicos. No

entanto, tais pacientes estão sob risco aumentado de desenvolver complicações micro e macrovasculares. Embora pacientes com essa forma de DM possam ter níveis de insulina que aparentemente são normais ou elevados, os níveis mais altos de glicose sérica desses pacientes deveriam resultar em níveis ainda mais altos de insulina se sua função de célula beta estivesse normal. Então, secreção de insulina está defeituosa e insuficiente nesses pacientes para compensar a resistência insulínica. Resistência à insulina pode melhorar com redução de peso e/ou tratamento farmacológico da hiperglicemia, mas raramente retorna ao normal. O risco de desenvolver essa forma de DM aumenta com a idade, a obesidade e a falta de atividade física. Ela ocorre mais frequentemente em mulheres que tiveram diabetes mellitus gestacional e em indivíduos com hipertensão arterial e dislipidemia, e sua frequência varia entre diferentes subgrupos étnico-raciais. Está frequentemente associado a uma forte predisposição genética, mais que a forma auto-imune do diabetes tipo 1. No entanto, a genética dessa forma de diabetes é complexa e não está claramente definida (ADA, 2012).

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus segundo a *American Diabetes Association*, 2012

<b>Critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus</b>
1. Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ . O teste deve ser realizado em laboratório que utilize um método que é certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) e padronizado pelo ensaio do <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT)*, ou
2. Glicemia de jejum $\geq 126$ mg/dL. Jejum é definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8h*, ou
3. Glicose plasmática de 2h $\geq 200$ mg/dL, durante um teste de tolerância oral à glicose. O teste deve ser realizado como descrito pela Organização Mundial de Saúde, utilizando uma dose de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água*, ou
4. Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática ao acaso $\geq 200$ mg/dL.

Fonte: *American Diabetes Association*, 2012

\*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1 a 3 devem ser confirmados por repetição do teste.

Algumas formas de DM são associadas a defeitos monogênicos na função da célula  $\beta$ . Essas formas são frequentemente caracterizadas por aparecimento de hiperglicemia em idade precoce (geralmente antes dos 25 anos de idade). Elas são conhecidas como *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) e são caracterizadas por alteração na secreção de insulina com mínimo ou nenhum defeito na ação insulínica. Elas são herdadas através de um padrão autossômico dominante. Anormalidades em seis sítios genéticos, em diferentes cromossomos, foram identificadas até hoje (ADA, 2012).

Qualquer processo que lese difusamente o pâncreas pode causar DM. Processos adquiridos incluem pancreatite, trauma, infecção, pancreatectomia e carcinoma pancreático. Se extensas o suficiente, fibrose cística e hemocromatose também irão lesar células  $\beta$  e impedir a secreção de insulina. Vários hormônios (por exemplo, hormônio do crescimento, cortisol, glucagon, epinefrina) antagonizam a ação da insulina e quantidades excessivas desses hormônios (acromegalia, síndrome de *Cushing*, glucagonoma, feocromocitoma, respectivamente) podem causar DM. Isto geralmente ocorre em indivíduos com defeitos preexistentes na secreção de insulina, e a hiperglicemia é tipicamente resolvida quando o excesso do hormônio é controlado (ADA, 2012).

Certos vírus têm sido associados com a destruição de células  $\beta$ . DM ocorre em pacientes com rubéola congênita, embora a maioria desses pacientes tenha HLA e marcadores imunes característicos do diabetes tipo 1. Além disso, coxsackievirus B, citomegalovírus, adenovírus e caxumba têm sido implicados em induzir certos casos da doença (ADA, 2012).

Muitas drogas podem alterar a secreção de insulina. Essas drogas podem não causar diabetes por si mesmas, mas podem precipitar DM em indivíduos com resistência insulínica. Em tais casos, sua classificação não é clara porque a sequência ou relativa importância da disfunção de célula  $\beta$  e resistência insulínica são desconhecidas. Certas toxinas como *Vacor* (um veneno para rato) e pentamidina intravenosa podem destruir permanentemente as células  $\beta$  pancreáticas. Há também muitas drogas e hormônios que podem alterar a ação insulínica. Exemplos incluem o ácido nicotínico e os glicocorticóides. Tem sido reportado o desenvolvimento de DM em pacientes recebendo  $\alpha$ -interferon, associado a anticorpos anti-ilhota e, em certas circunstâncias, deficiência insulínica severa (ADA, 2012).

### 2.1.6 A carga do diabetes mellitus para a saúde pública

Muitos fatores estão subjacentes à crescente carga que o DM está representando para os sistemas de saúde, particularmente o aumento das taxas de obesidade e sedentarismo, bem como o envelhecimento populacional. Existem diferentes abordagens para estimar os custos relacionados com o DM. Podem ser citados os custos relativos aos cuidados médicos, os relacionados às incapacitações ou à morte prematura, os custos que os indivíduos enfrentam pessoalmente quando usam seu dinheiro para poder pagar o tratamento, os custos do uso inadequado de recursos disponíveis e os custos derivados da escassez de serviços ou do excesso de serviços especializados. Os custos com o DM afetam todos e não são apenas um problema econômico. Os custos intangíveis – dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida, por exemplo – também apresentam grande impacto na vida dos indivíduos acometidos e de suas famílias, e são difíceis de serem quantificados. Os estudos de custos referentes ao tratamento do DM, ou seja, os custos diretos são os mais frequentemente encontrados na literatura. Incluem gastos hospitalares, serviços médicos, exames laboratoriais, cuidados de enfermagem, gastos com medicamentos e com material de monitoramento ou de apoio. Os custos indiretos apresentam uma dificuldade maior em sua estimativa, envolvendo as consequências de morbidade, incapacitação e mortalidade prematura resultantes da presença da doença (FRANCO, 2006).

Para se avaliar a carga para o sistema de saúde representada pelas hospitalizações por diabetes, a validade das informações derivadas de boletins de alta hospitalar tem sido questionada. Considerando-se todas as internações de pessoas com DM, estima-se que em torno de 40% desses pacientes não possuem a menção do DM no boletim de alta hospitalar (AUBERT *et al.*, 1995 *apud* FRANCO, 2006).

A *American Diabetes Association* publicou uma estimativa das consequências econômicas do DM nos Estados Unidos da América, para o ano de 1997. Os custos diretos totalizaram 44,1 bilhões de dólares e os indiretos, 54,1 bilhões de dólares – um total de 98,2 bilhões de dólares, dos quais mais da metade poderiam ser economizados se as medidas de controle metabólico disponíveis fossem adequadamente utilizadas. O custo *per capita* foi estimado em 3,8 vezes maior para os indivíduos diabéticos em relação aos não diabéticos. Para o ano de 2002 o custo total foi estimado em US\$ 132 bilhões e está sendo projetado para US\$ 192 bilhões para o ano de 2020 (ADA, 1998, 2003; FRANCO, 2006). Segundo outro estudo norte-americano (ADA, 1998), 65,1% do total de gastos médicos atribuído ao DM foi

com pessoas a partir de 65 anos de idade e o mesmo esteve relacionado com maior mortalidade por doença cardiovascular, cerebrovascular e renal. Em média, pessoas diabéticas entre 18 e 64 anos de idade perdem 8,3 dias de trabalho/ano, enquanto pessoas não diabéticas perdem 1,7; além disso, os custos com pessoas diabéticas em relação às não diabéticas foram 5,2 vezes maiores em 2002 (ADA, 2003).

Para o Brasil, no ano 2000, os gastos *per capita* com saúde foram de US\$ 270, sendo de US\$ 872 os custos diretos *per capita* decorrentes do DM (BARCELÓ *et al.*, 2003).

Ao analisar o DM através da sua importância como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos diabéticos através do *disability-adjusted life of years* (DALY) - anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, verifica-se que no Brasil, em 1999, o DM apresentou uma taxa de 12 por mil habitantes, ocupando a oitava posição, sendo superado pelo grupo de doenças infecciosas e parasitárias, doenças neuropsiquiátricas, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, doenças do aparelho digestivo, neoplasias e doenças musculoesqueléticas. Quando se analisa o *years lived with disability* (YLD) – anos de vida vividos com incapacidade, o DM assume a quinta posição, com uma taxa de 9 por mil habitantes, sendo superado pelas doenças neuropsiquiátricas, doenças infecciosas e parasitárias, doenças respiratórias crônicas e doenças musculoesqueléticas (FRANCO, 2006; SCHRAMM *et al.*, 2004).

O DM, além de ser uma condição bastante frequente, envolve elevados custos, principalmente para o tratamento de suas complicações. Portanto, programas que visem um bom controle metabólico têm grande potencial para uma acentuada redução nos custos atualmente existentes em seu tratamento. Pelo fato de estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maiores necessidades de cuidados médicos, maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará para os sistemas de saúde dos países em desenvolvimento, a grande maioria ainda com grandes dificuldades no controle de doenças infecciosas (FRANCO, 2006).

### **2.1.7 Prevenção**

A prevenção primária do diabetes mellitus tipo 1 ainda não tem uma base racional que possa ser aplicada a toda a população. Quanto ao diabetes tipo 2, cuja maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, sendo a hiperinsulinemia o elo de ligação entre esses distúrbios metabólicos, implica a necessidade de intervenções abrangendo essas múltiplas anormalidades metabólicas. Os programas de prevenção primária do diabetes tipo 2 têm se baseado em intervenções na dieta e na prática de atividade física, visando combater o excesso de peso. Resultados do *Diabetes Prevention Program* (DPP) e do *Finnish Diabetes Prevention Study* (FDPS) mostram ser possível obter uma redução de 58% na incidência do DM através do estímulo a uma dieta saudável e à prática regular de atividade física (FRANCO, 2006).

### **2.1.8 Tratamento**

Em alguns indivíduos com DM, controle glicêmico adequado pode ser alcançado com redução do peso, exercício e/ou antidiabéticos orais. Esses indivíduos, portanto, não requerem insulina. Outros indivíduos que têm alguma secreção residual de insulina, mas que requerem insulina exógena para adequado controle glicêmico, podem sobreviver sem a mesma. Indivíduos com extensa destruição de células  $\beta$  e, portanto, sem secreção residual de insulina, requerem insulina para sobreviver. A severidade da alteração metabólica pode progredir, regredir, ou permanecer a mesma. No entanto, o grau de hiperglicemia reflete a severidade do processo metabólico de base e seu tratamento, mais que a natureza do processo em si mesmo (ADA, 2012).

## **2.2 Diabetes mellitus pós-transplante**

Em 2003, *guidelines* foram publicados no intuito de estabelecer definição e diagnóstico precisos e de recomendar estratégias para a redução na ocorrência e no impacto do DMPT. A seriedade dessa condição, como também da intolerância à glicose, só tem sido entendida recentemente. Detecção precoce e tratamento apropriado dos pacientes transplantados acometidos podem reduzir as consequências, a longo prazo, de tal condição (WILKINSON *et al.*, 2005).



Após esses *guidelines* ficou recomendado que a definição e o diagnóstico de DMPT deveriam estar baseados na definição corrente aceita de DM estabelecida por entidades como a *American Diabetes Association*, a Organização Mundial de Saúde, a Fundação Internacional de Diabetes e o Colégio Americano de Endocrinologia (DAVIDSON *et al.*, 2003). No entanto, a hemoglobina glicada não é sensível o bastante para ser utilizada como teste de *screening* para o surgimento de DMPT (BODZIAK; HRICIK, 2009), devendo ser utilizada apenas para seu monitoramento (com alvo < 7%) e deve ser interpretada com cuidado em pacientes com anemia (GHISDAL *et al.*, 2012). Seu uso não é encorajado antes dos 3 meses pós-transplante, pois muitos pacientes recebem transfusão sanguínea durante o transplante, tornando o teste inválido até que nova hemoglobina seja constituída (WILKINSON *et al.*, 2005).

Há controvérsias em relação à fisiopatologia do DMPT. Tradicionalmente, postulava-se que o principal mecanismo envolvido no seu desenvolvimento fosse a resistência insulínica (COSIO *et al.*, 2002). Nos últimos anos, a diminuição da secreção de insulina tem sido mencionada como mecanismo dominante (HAGEN *et al.*, 2003; HUR *et al.*, 2007; NAM *et al.*, 2001).

O pico de incidência do DMPT ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante (COSIO *et al.*, 2001; KAMAR *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995; MONTORI *et al.*, 2002; VINCENTI *et al.*, 2007). Justificativas para isso seriam: o ato cirúrgico em si, época de utilização de doses mais elevadas de imunossupressão e maior ocorrência de episódios de infecções (MATOS *et al.*, 1995). Alguns trabalhos defendiam a ideia de que o DMPT fosse leve e transitório (RAMIREZ *et al.*, 1989; RUIZ *et al.*, 1973). Outros estudos mais recentes sugerem que o distúrbio é de caráter duradouro, na maioria dos casos (HUR *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995). Provavelmente, o surgimento do DMPT é bifásico, com uma alta taxa de diagnóstico no período pós-operatório imediato, seguido de um gradual (mas sustentado) aumento na sua prevalência ao longo dos anos (KAMAR *et al.*, 2007).

Um estudo (HUR *et al.*, 2007) avaliou a ocorrência do DMPT renal caracterizando-o como: DMPT transitório, DMPT persistente e DMPT tardio (ocorrência do DM após 1 ano do transplante). Tal estudo relacionou idade superior a 40 anos no momento do transplante ao desenvolvimento de DMPT persistente. Já índice de massa corpórea elevado ( $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) e glicemia de jejum alterada ( $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ) - ambos avaliados quando completado 1 ano de transplante - estiveram relacionados ao desenvolvimento de DMPT tardio.

Weir e Fink (1999) postularam que o DMPT pode englobar, pelo menos, duas subpopulações de indivíduos. A primeira inclui pacientes que desenvolvem DM logo após o transplante, representando aparentemente pacientes que têm resistência à insulina previamente ao transplante e que evoluíram mal a doses mais elevadas de esteroides. O segundo grupo de pacientes, que desenvolvem DM a partir dos seis meses pós-transplante, pode representar novos indivíduos diabéticos tanto com hiperinsulinemia e resistência insulínica, como com hipoinsulinemia.

Apesar do uso de doses mais baixas de corticosteroides após a introdução do uso dos inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) nos esquemas imunossupressores, o DMPT continua sendo um problema clínico comum (MILES *et al.*, 1998). Há relato de que tem ocorrido, nos últimos anos, aumento na sua incidência entre pacientes transplantados renais e que o risco para o seu desenvolvimento cresce continuamente com o tempo pós-transplante. A partir de 1995, houve a introdução no mercado de uma nova preparação de ciclosporina com melhor biodisponibilidade, resultando em uma maior exposição e consequente maior ação diabetogênica, principalmente devido à inibição direta da síntese e/ou da secreção insulínica mediada por ação tóxica direta nas células pancreáticas produtoras de insulina (COSIO *et al.*, 2001).

Apesar de, como no diabetes tipo 2, o surgimento de DMPT poder ser insidioso e os indivíduos poderem ser assintomáticos por anos, antes que os sintomas manifestem-se clinicamente (TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005), as complicações do diabetes pós-transplante renal ocorrem de forma mais acelerada (BURROUGHS *et al.*, 2007; COSIO *et al.*, 2005).

Inicialmente, DMPT não era correlacionado com as complicações micro e macrovasculares ocorridas no diabetes da população não transplantada. Atualmente é reconhecido que pacientes com DMPT estão sob risco de desenvolver todas as complicações do diabetes como retinopatia, neuropatia e eventos cardiovasculares (KOSELJ *et al.*, 2002; MILES *et al.*, 1998). Vários estudos apontam a redução da sobrevida do enxerto e/ou do paciente, na vigência de DMPT (BLOOM *et al.*, 2002; CRUTCHLOW *et al.*, 2007; DAVIDSON; WILKINSON, 2004; DE MATTOS *et al.*, 2005; KASISKE *et al.*, 2003; MILES *et al.*, 1998; VAN LAECKE *et al.*, 2009) . Ao final da primeira década pós-transplante, o risco de morte em pacientes que desenvolvem DMPT é equiparado ao de pacientes que tinham diabetes pré-transplante (REVANUR *et al.*, 2001).

A mortalidade pós-transplante é largamente atribuída à doença cardiovascular e o tratamento imunossupressor *per se* pode ter efeitos negativos nos fatores de risco cardiovasculares, em especial pelo seu efeito diabetogênico (GINSBERG, 2000; KASISKE *et al.*, 2003). Os glicocorticoides provocam aumento da produção hepática de glicose e resistência insulínica; os inibidores de calcineurina têm sido implicados, há longo tempo, com o não funcionamento de células  $\beta$  cultivadas, através da inibição da expressão gênica da insulina e redução da sua secreção. Já o sirolimo, impede a supressão insulino-mediada da produção hepática de glicose, pode causar depósito ectópico de triglicérides (levando à resistência insulínica) e pode exibir toxicidade direta à célula  $\beta$  (GINSBERG, 2000; VAN HOOFF; CHRISTIAANS; VAN DUIJNHOFEN, 2004).

Nos últimos 40 anos, a terapêutica do transplante tem sido focada em alcançar ótima função do enxerto e em melhorar a sobrevida do paciente. No entanto, os centros transplantadores têm aceitado cada vez mais candidatos com risco elevado para complicações metabólicas pós-transplante. Portanto, atenção especial precisa ser dada à prevenção e ao controle de tais complicações visto que elas podem levar a uma pobre qualidade de vida e a uma maior incidência de óbito em pacientes com enxertos funcionantes (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; MONTORI *et al.*, 2002).

## **2.2.1 Fatores associados ao desenvolvimento de DMPT**

### **2.2.1.1 Idade do receptor**

O risco de desenvolvimento de diabetes aumenta com a idade (CHIU *et al.*, 2000; KAHN, 2003). As observações de Chiu *et al.* (2000), em indivíduos caucasianos, sugerem que o declínio da tolerância à glicose relacionado à idade é devido, principalmente, à perda de função da célula beta. Esta declinou com a idade em uma razão de cerca de 1% ao ano, enquanto a sensibilidade insulínica não esteve relacionada com o envelhecimento.

Idade acima de 45 anos configura-se na literatura como fator de risco para o surgimento de DMPT (GHISDAL *et al.*, 2012). Pacientes mais velhos são provavelmente mais susceptíveis, que pacientes mais jovens, a doses iguais de agentes imunossupressores

(HUR *et al.*, 2007). Foi reportada ocorrência de DMPT em crianças, em menos de 3% (AL-UZRI; STABLEIN; A.COHN, 2001).

#### **2.2.1.2 Gênero do receptor**

Alguns estudos apontam o sexo masculino como um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT (CRUTCHLOW *et al.*, 2007). No entanto, em estudo multicêntrico brasileiro realizado na população geral, gênero não determinou alterações entre as taxas de prevalência de DM (MALERBI *et al.*, 1992).

#### **2.2.1.3 Raça do receptor**

O risco relativo para o surgimento de DMPT é aumentado de 32 a 68% em pacientes de raça negra e de 35% em pacientes hispânicos, em relação a pacientes brancos (GHISDAL *et al.*, 2012). As razões para isso são complexas e multifatoriais, podendo estar envolvidos fatores sócio-econômicos e genéticos. Também é possível que diferenças raciais na metabolização dos glicocorticoides, administrados para a imunossupressão de pacientes transplantados, possam tornar determinados grupos mais susceptíveis a seus efeitos colaterais (MATOS *et al.*, 1995).

#### **2.2.1.4 História familiar de diabetes mellitus**

Características não modificáveis refletem defeitos herdados e adquiridos na sensibilidade insulínica e na função da célula beta, que contribuem para o descontrole glicêmico (CRUTCHLOW *et al.*, 2007). Há maior risco de desenvolvimento de DMPT entre indivíduos com história familiar de diabetes (MATOS *et al.*, 1995) e o uso de esteroides nesses pacientes pode acelerar a cadeia de eventos patogénéticos que levam ao diabetes (EKSTRAND *et al.*, 1992).

### 2.2.1.5 Sobrepeso ou obesidade

Hiperglicemia está associada a ambas resistências insulínica e disfunção de célula beta, mas tem havido muito debate nas últimas décadas sobre a importância relativa dessas duas anormalidades. O desenvolvimento da obesidade parece ser um importante fator promotor de resistência insulínica, que na presença de propensão geneticamente determinada para disfunção da célula beta resulta em alterações de tolerância à glicose (KAHN, 2003).

Uma diminuição no índice de sensibilidade insulínica ( $K_G$ ) indica um comprometimento na remoção de uma dose de glicose do plasma. Isso pode ser causado tanto pela redução na secreção de insulina como pelo aumento na resistência à mesma. Em um estudo realizado, nenhum dos pacientes com  $K_G$  normal desenvolveram DMPT, e aqueles que desenvolveram tinham IMC acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>. Dessa maneira, além de um baixo  $K_G$ , IMC pode ser um importante fator determinante para o real desenvolvimento de DMPT (DUIJNHOVEN *et al.*, 2001).

Tem sido relatado que a maioria dos pacientes apresenta considerável ganho de peso após o transplante (o ganho de peso é máximo nos primeiros 1 a 2 anos) e que a obesidade é um fenômeno relativamente comum após o transplante renal (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; MATOS *et al.*, 1995). Cosio *et al.* (2002) documentaram que o risco de desenvolver DMPT aumentou 1,4 vezes a cada 10Kg de ganho de peso acima de 60Kg. No entanto, Marrero *et al.* (2010) identificaram o índice de massa corpórea pré-transplante, e não o ganho de peso 1 ano após o transplante, como fator de risco independente para o desenvolvimento de DMPT.

Múltiplos fatores contribuem para o ganho de peso pós-transplante, incluindo os glicocorticoides e a reversão do estado urêmico, estimulando o apetite e a ingestão de alimentos (THOMA; GROVER; SHOKER, 2006). O ganho de peso pós-transplante aumenta, provavelmente, ambas resistências insulínicas (hepática e periférica), aumentando a demanda secretória de insulina para a regulação normal da glicose (CRUTCHLOW *et al.*, 2007).

Com isso, a obesidade (e sua distribuição) são determinantes predominantes da resistência insulínica após o transplante renal (OTERDOOM *et al.*, 2007). Apesar de ser consenso que a deposição central de gordura é de grande importância metabólica, tem havido algum debate sobre os papéis relativos dos diferentes depósitos centrais (intra-abdominal ou subcutâneo) em determinar a sensibilidade insulínica (KAHN, 2003).

Em estudo realizado por Matos *et al.* (1995) o índice de massa corporal aos 6 meses pós-transplante foi significativamente maior entre os pacientes que desenvolveram DMPT do que no grupo controle, e a presença de algum grau de obesidade foi associado a maior risco de desenvolvimento de DMPT.

Hur *et al.* (2007) descreveram que pacientes com sobrepeso ou obesidade 1 ano após o transplante tiveram risco mais alto para o desenvolvimento de DMPT tardio e perda de peso moderada tem efeitos benéficos na ação insulínica no primeiro ano após o transplante renal (MIDTVEDT *et al.*, 2004).

Finalmente, além do risco de desenvolvimento de DMPT, ambos obesidade e ganho de peso pós-transplante têm sido relacionados à disfunção e à perda do enxerto, embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam elucidados (CRUTCHLOW *et al.*, 2007).

#### **2.2.1.6 Episódios de rejeição aguda**

Kuypers *et al.* (2008) identificaram rejeição aguda provada por biópsia como fator de risco independente para o desenvolvimento de DMPT (todos os episódios de rejeição foram tratados com metilprednisolona endovenosa, seguidos de corticoide oral e agentes depletos de células T foram utilizados no caso de rejeição esteróide-resistente).

#### **2.2.1.7 Imunossupressores**

O DMPT não é uma entidade separada, mas um distúrbio metabólico subjacente, que é evidenciado através da imunossupressão. Isso pode ser confirmado através da maior prevalência de DMPT no período pós-transplante inicial, quando altos níveis de inibidores de calcineurina e de corticosteroides são utilizados. Tacrolimo e ciclosporina tendem a reduzir a liberação de insulina, enquanto o uso concomitante de corticosteroides aumenta a resistência à mesma (VAN HOOFF; CHRISTIAANS; VAN DUIJNHOFEN, 2004).

Segundo Kasiske *et al.* (2003) o uso de micofenolato mofetil (MMF) e de azatioprina reduziram o risco de DMPT, mas as razões para essas associações não estão claras. É possível que o uso dos mesmos permitiu que os médicos utilizassem doses menores de outras medicações imunossupressoras mais prováveis de causar DMPT. Sempre que possível, são

encorajados esforços para minimizar a superexposição a qualquer um dos imunossupressores, como um meio de reduzir o potencial para toxicidade (CRUTCHLOW *et al.*, 2007).

#### **2.2.1.7.1 Corticosteroide**

Efeitos adversos largamente reconhecidos da terapia com esteroides incluem: susceptibilidade aumentada à infecção; ganho de peso com características *cushingóides*; catarata; intolerância à glicose; miopatia; retenção de sódio manifestada por edema e hipertensão; hiperlipidemia; e um número de efeitos ósseos incluindo osteopenia, necrose asséptica e alteração do crescimento (AUGUSTINE; HRICIK, 2006). Glicocorticoides afetam o metabolismo glicêmico através do aumento da produção hepática de glicose e da redução da sensibilidade insulínica no tecido periférico (CRUTCHLOW *et al.*, 2007).

Maior dose de corticosteroide durante a fase de indução da imunossupressão (prednisona > 1,3mg/Kg/dia) foi variável significativa e independentemente associada ao desenvolvimento de DMPT (MATOS *et al.*, 1995) e uma associação entre pulsoterapia com glicocorticoides como tratamento para rejeição aguda e DMPT foi reportada, sendo que até 76% dos casos foram diagnosticados durante ou no mês seguinte ao tratamento anti-rejeição (MONTORI *et al.*, 2002).

Os corticosteroides eram considerados os principais responsáveis pelo DMPT e havia quase um consenso de que a resistência insulínica fosse o principal mecanismo implicado no seu desenvolvimento (EKSTRAND *et al.*, 1992). Van Hooff, Christiaans e van Duijnhoven (2006) relataram que a retirada precoce do corticosteroide em esquema imunossupressor baseado no tacrolimo resultou em redução da resistência insulínica (sem alterar a secreção de insulina) e em uma significativa menor incidência de DMPT do que aquela alcançada com um regime de redução gradual da dose de corticosteroide. Além disso, achados de estudo prospectivo sugerem que a retirada precoce do corticosteroide na imunossupressão baseada no tacrolimo é praticável, sem aumentar o risco de rejeição aguda (BOOTS *et al.*, 2002).

Midtvedt *et al.* (2004) indicaram que a ação insulínica melhora significativamente durante a redução gradual de esteroides no primeiro ano após o transplante renal. Reduzir precocemente a dose diária de prednisolona após o transplante, de relativamente altas doses (10 a 30mg) para médias/baixas doses (5 a 12,5mg) durante o primeiro ano, tem um efeito benéfico na ação da insulina. Por outro lado, retirada de baixa dose de prednisolona (5mg/dia)

em receptores estáveis de transplante renal não influenciou significativamente a sensibilidade insulínica.

Um estudo americano com 301 pacientes transplantados renais seguidos por 3 anos evidenciou que a retirada precoce do corticosteroide (no sexto dia pós-operatório) dentro de um esquema imunossupressor composto de globulina anti-timócito, tacrolimo ou ciclosporina, além de micofenolato ou sirolimo, resultou em uma incidência de DMPT de 0% (KHWAJA *et al.*, 2003).

#### **2.2.1.7.2 Inibidores de calcineurina**

Os dois inibidores de calcineurina, ciclosporina (CsA) e tacrolimo (FK 506), parecem ter diferentes efeitos na função renal e nos fatores de risco cardiovascular. A ciclosporina, mais adversamente, afeta a função renal, a pressão arterial e os lipídios, enquanto o tacrolimo causa um maior grau de alteração no metabolismo glicêmico (PORRINI *et al.*, 2008).

Além da sua ação crítica na ativação de células T, a calcineurina é expressa na célula  $\beta$ , e tem-se demonstrado a longo tempo que os inibidores de calcineurina alteram o funcionamento de células  $\beta$  cultivadas através do impedimento da expressão do gene da insulina (CRUTCHLOW *et al.*, 2007). Segundo Oetjen *et al.* (2003) a alta potência da ciclosporina A e do tacrolimo em ilhotas normais sugerem que a inibição da transcrição do gene da insulina pela ciclosporina A e pelo tacrolimo é clinicamente importante e é um dos mecanismos do efeito diabetogênico dessas drogas imunossupressoras.

Foi observado previamente que o potencial diabetogênico do FK 506 pode ser maior que o da CsA (CRUTCHLOW *et al.*, 2007; PIRSCH *et al.*, 1997; WOODWARD *et al.*, 2003), que o FK 506 parece ter um efeito mais marcado na secreção insulínica do que a ciclosporina (VAN DUIJNHOFEN *et al.*, 2002) e que segundo estudo publicado em 2003, todos os pacientes que estavam utilizando ciclosporina e que desenvolveram DMPT, o fizeram durante o primeiro ano pós-transplante, enquanto DMPT continuou a surgir (acima das taxas basais) durante o segundo ano pós-transplante entre os pacientes que estavam recebendo tacrolimo (WOODWARD *et al.*, 2003).

Há relatos de que a troca do tacrolimo por ciclosporina em pacientes transplantados renais que desenvolveram DMPT pode melhorar sua regulação glicêmica e segundo dados de



um estudo, 42% dos pacientes que tiveram conversão de esquema (tacrolimo por ciclosporina) obtiveram resolução do DMPT, enquanto isso não ocorreu em nenhum paciente que permaneceu usando tacrolimo, após 1 ano de seguimento (GHISDAL *et al.*, 2008; WILKINSON *et al.*, 2005).

No entanto, um estudo longitudinal, randomizado e prospectivo foi realizado para comparar o metabolismo glicêmico em receptores adultos transplantados renais, que utilizaram tacrolimo *versus* ciclosporina, nos tempos: semana 3; meses 3 e 6; e anos 1, 2 e 3 pós-transplante (VAN DUIJNHOVEN *et al.*, 2002). A única diferença significativa entre os dois grupos foi evidenciada na terceira semana pós-transplante, quando o incremento mediano de secreção de peptídeo C foi 57% menor com o tacrolimo do que com a terapêutica baseada na ciclosporina, e o incremento mediano da secreção de insulina foi 48% menor. Tal estudo mostrou a equivalência entre tacrolimo e ciclosporina em termos de metabolismo glicêmico (capacidade diminuída de secreção pancreática, e não aumento de resistência insulínica) após o período pós-transplante inicial, como também o indicativo de que o uso, a longo prazo, de tacrolimo ou ciclosporina não está associado a efeitos crônicos e cumulativos nas células  $\beta$  pancreáticas.

Os inibidores de calcineurina deprimem a secreção insulínica, estimulada pela glicose, dentro de alguns dias após sua exposição (VAN DUIJNHOVEN *et al.*, 2001) e baixar suas concentrações pode resultar em uma secreção aumentada de insulina em resposta à glicose (CRUTCHLOW *et al.*, 2007). Uma correlação linear reversível entre índice de sensibilidade insulínica e nível sérico de tacrolimo foi encontrada e  $K_G$  anormal não foi visto durante o uso de tacrolimo em pacientes que tiveram nível sanguíneo de tacrolimo abaixo de 15 ng/mL e que apresentavam  $K_G$  normal antes do uso de tacrolimo (DUIJNHOVEN *et al.*, 2001).

Outros autores reforçam que eliminar precocemente ou não utilizar corticosteroide em regimes baseados no tacrolimo, como também baixar doses/níveis sanguíneos de tacrolimo, minimizam o desenvolvimento de desordens metabólicas glicêmicas pós-transplante (VAN HOOFF; CHRISTIAANS; VAN DUIJNHOVEN, 2004). Segundo os mesmos (2006) a administração de tacrolimo a pacientes não diabéticos, sob diálise, resultou numa redução da secreção de insulina (relacionada à dose utilizada), sem alterar a resistência insulínica. Os pacientes que desenvolveram DMPT já tinham alteração do metabolismo glicêmico pré-transplante. Além disso, redução dos níveis sanguíneos de tacrolimo em cerca de 30%, dentro da janela terapêutica, elevou a secreção de ambos peptídeo C e insulina em 36 e 24%,

respectivamente. Portanto, os efeitos do tacrolimo na secreção de insulina são dose-dependente e reversíveis, na maioria dos pacientes.

Segundo Maes (2001), altos níveis sanguíneos de tacrolimo durante o primeiro mês pós-transplante (especialmente  $> 15\text{ng/mL}$ ) foi fator de risco significativo para o desenvolvimento de glicemia de jejum alterada ou de DM, como também para a persistência dos mesmos, além do primeiro ano pós-transplante.

### 2.2.1.7.3 Sirolimo

Embora ensaios clínicos iniciais sugerissem que o sirolimo fosse isento ou de baixo efeito diabetogênico (MACDONALD *et al.*, 2001; BARRY *et al.*, 2000), estudos subsequentes em modelos animais e em receptores de transplantes renais sugerem que o sirolimo está associado a uma redução da sensibilidade insulínica e a um defeito na resposta compensatória da célula  $\beta$  (PHAM *et al.*, 2007).

A mTOR (*mammalian target of rapamycin*) é uma quinase celular largamente expressa e é um mediador crítico para a proliferação linfocitária induzida por citoquina (KNIGHT; KAHAN, 2006). Sirolimo é um imunossupressor potente que inibe a mTOR e parece ser diabetogênico, baseando-se no fato de que: em estudos que compararam ciclosporina e sirolimo, as taxas de DMPT não foram reduzidas nos pacientes tratados com sirolimo (CRUTCHLOW *et al.*, 2007); a combinação de ciclosporina e sirolimo tem sido associada com mais DMPT do que ciclosporina isoladamente (ROMAGNOLI *et al.*, 2006); e decréscimos na sensibilidade insulínica, na função de célula  $\beta$  pancreática e na tolerância à glicose têm sido demonstradas, tanto após conversão de ciclosporina para sirolimo como após eliminação do tacrolimo de um regime combinado tacrolimo/sirolimo (TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005).

Segundo estudo italiano, a descontinuação de inibidores de calcineurina e sua substituição por sirolimo falhou em melhorar o perfil glicometabólico em receptores de transplante renal. Nesse estudo, o alvo para níveis sanguíneos de sirolimo eram de 8 a 12  $\text{ng/mL}$  e os autores sugerem que dose plena de sirolimo ( $\pm 11,4 \text{ ng/mL}$ ) seria mais diabetogênica que uma combinação de baixa dose de tacrolimo ( $\pm 6,1 \text{ ng/mL}$ ) acrescida de baixa dose de sirolimo ( $\pm 5,2 \text{ ng/mL}$ ). Também sugerem que o sirolimo aumenta a resistência insulínica periférica, além de prejudicar a resposta da célula  $\beta$  pancreática, possivelmente

piorando a homeostase glicêmica em receptores de transplante renal (TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005).

A via da mTOR está emergindo como uma “peça” importante na causa de doenças metabólicas, incluindo DM e obesidade. Os principais alvos da mTOR parecem ser componentes da maquinaria de translação e tem sido sugerido que defeitos no controle de translação podem contribuir para a causa do diabetes em humanos (TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005).

#### **2.2.1.8 Sorologia positiva para hepatite C**

Na população geral, tem sido reportado que o DM é mais comum em pacientes com hepatite C do que em outros tipos de doença hepática (BODZIAK; HRICIK, 2009; KASISKE *et al.*, 2003). Na verdade, o vírus da hepatite C (HCV) tem sido associado com o DM em dois tipos de estudos. O primeiro mostra que entre pacientes diabéticos existe uma maior prevalência de infecção pelo HCV quando há comparação com a população não diabética (SIMO *et al.*, 1996) e o segundo demonstra que pacientes com doença hepática crônica secundária ao HCV apresentam uma incidência aumentada de DM (GENTIL *et al.*, 2002).

O vírus da hepatite C deve ter um papel direto no desenvolvimento de DM (SIMO *et al.*, 1996). Mecanismos propostos para tal incluem um efeito citopático direto do HCV nas células  $\beta$  pancreáticas, aumento na resistência insulínica mediada por um defeito de sinalização pós-receptor e diminuição na glicogênese hepática (BLOOM; LAKE, 2006). Além disso, destruição auto-imune do tecido endócrino pancreático relacionada a antígenos do HCV ou a imunocomplexos não pode ser excluída (SIMO *et al.*, 1996).

Baid *et al.* (2001) mostraram que a presença da infecção pelo HCV esteve independentemente associada a um aumento de 62% na resistência à insulina, em pacientes transplantados. Uma potencial interação entre *status* para HCV e o uso de inibidores de calcineurina tem sido sugerida. Em um estudo retrospectivo de mais de 400 receptores de transplante renal, sem o conhecimento de DM pré-transplante, mostrou-se que entre a coorte dos pacientes HCV positivos, DMPT ocorreu mais frequentemente no grupo tratado com tacrolimo do que naquele tratado com ciclosporina (57,8% *versus* 7,7%, respectivamente). Em contraste, entre a coorte dos pacientes HCV negativos, a taxa de DMPT foi similar entre os

grupos tratados com tacrolimo ou ciclosporina (10% *versus* 9,4%, respectivamente) (BLOOM *et al.*, 2002).

### **2.2.1.9 Infecção pelo citomegalovírus**

O citomegalovírus (CMV) pode infectar vários órgãos e é transmitido através de secreções corpóreas infectadas (saliva, fluido cervical, sêmen, urina, leite materno), sangue e aloenxertos.

Defesa antiviral defeituosa da célula  $\beta$  pode aumentar o risco de desenvolvimento de DM após infecção com o citomegalovírus (FLODSTRÖM *et al.*, 2003) e o comprometimento na secreção de insulina pode explicar a possível associação entre infecção (tanto sintomática, como assintomática) pelo CMV e o surgimento de DMPT (GHISDAL *et al.*, 2012; HJELMESAETH *et al.*, 2004).

Ele pode acometer as células  $\beta$  de várias maneiras: diretamente pela infecção viral das células, com efeitos citopáticos e indução de apoptose; por efeitos citotóxicos através da infiltração de leucócitos; e pela indução de liberação de citocinas pró-inflamatórias CMV-induzidas que podem levar a apoptose e a distúrbios funcionais de tais células pancreáticas (HJELMESAETH *et al.*, 2005).

### **2.2.1.10 Doença renal policística**

Segundo de Mattos *et al.* (2005) pacientes com doença renal policística autossômica dominante estiveram sob um risco 3 vezes maior de desenvolver DMPT, ao longo do primeiro ano após o transplante renal. Os autores especulam que um gene ainda não identificado, associado com resistência insulínica, poderia ser co-herdado em uma grande parte de indivíduos com o gene da doença renal policística autossômica dominante.

### **2.2.1.11 Função retardada do enxerto renal**

Função retardada do enxerto renal (DGF - *delayed graft function*) contribuiu significativamente para a construção de um modelo de regressão logística em um estudo sobre fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT (DE MATTOS *et al.*, 2005).

### **2.2.1.12 Glicemia de jejum alterada**

Segundo estudo multicêntrico francês, quatro fatores de risco independentes foram identificados para o desenvolvimento de DMPT e, entre eles, encontrava-se a presença de glicemia de jejum alterada pré-transplante (KAMAR *et al.*, 2007) e segundo Kuypers *et al.* (2008) níveis normais de glicemia de jejum, no dia 5 pós-transplante, estiveram significativamente associados com o não desenvolvimento de DMPT.

Como já mencionado anteriormente, Hur *et al.* (2007) demonstraram uma possível associação entre DMPT tardio (desenvolvimento de DMPT após 1 ano da realização do transplante renal) e glicemia de jejum alterada, medida esta realizada quando completado 1 ano após o transplante.

### **2.2.1.13 Tolerância diminuída à glicose**

Na fase pré-transplante, a tolerância diminuída à glicose talvez esteja mais fortemente associada ao desenvolvimento de DMPT do que a glicemia de jejum alterada (BERGREM *et al.*, 2010) e há relato de que, numa população pós-transplante, se glicemia sérica de jejum tivesse sido utilizada isoladamente, 30% dos pacientes com intolerância à glicose (isolada) teriam recebido o diagnóstico de tolerância normal à glicose (TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005).

Kuypers *et al.* (2008) identificaram que teste de tolerância oral à glicose (TTOG) normal, realizado no quinto dia após transplante renal, esteve fortemente associado com um risco reduzido para o desenvolvimento de DMPT, enquanto que um TTOG indicando a presença de DM esteve significativamente associado com desenvolvimento subsequente de DMPT.

#### **2.2.1.14 Hipertrigliceridemia**

Segundo Cosio *et al.* (2002) hipertrigliceridemia esteve particularmente pronunciada no DMPT e níveis elevados de triglicérides correlacionaram-se com o desenvolvimento subsequente de DMPT, independentemente de outros fatores de risco. Também já foi relatado que nível de triglicérides > 200 mg/dL aos 3 meses de transplante renal é fator de risco clínico independente para o desenvolvimento de DMPT (MARRERO *et al.*, 2002).

Já Porrini *et al.* (2008), identificaram a hipertrigliceridemia pré-transplante ( $\geq 200$ mg/dL) como um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT, somente em receptores tratados com o tacrolimo (aumento de incidência de 18 para 44%).

#### **2.2.1.15 Hipomagnesemia**

Hipomagnesemia induzida pelos inibidores de calcineurina (mais comum com o tacrolimo) é secundária à perda renal de magnésio que ocorre através da inibição de transcrição do transportador renal de magnésio no tubo coletor distal (NIJENHUIS; HOENDEROP; BINDELS, 2004).

Recentemente, hipomagnesemia pós-transplante foi mencionada como um fator preditivo independente de DMPT em transplantes renal e hepático. Esse achado está de acordo com dados advindos da população geral onde hipomagnesemia associa-se à resistência à insulina em crianças obesas e à síndrome metabólica em adultos tanto diabéticos como não diabéticos (GHISDAL *et al.*, 2012).

#### **2.2.1.16 Tipagem HLA e HLA mismatches**

Um antigo estudo relatou que o desenvolvimento de DM induzido por esteroides em pacientes transplantados renais esteve altamente associado com portadores do antígeno HLA A28 (DAVID *et al.*, 1980).

Segundo Bergrem *et al.* (2010)  $\geq 3$  HLA mismatches da classe 1 entre doador e receptor estiveram associados com um aumento no risco de hiperglicemia pós-transplante (glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose ou presença de DM).

### **2.2.1.17 Tipo de doador**

Doadores vivos são geralmente relacionados e apresentam melhor perfil de histocompatibilidade. Na maioria das vezes, doses mais elevadas de imunossupressão são necessárias em receptores de enxerto de doadores falecidos, em relação às de doadores vivos, e o efeito diabetogênico dos imunossupressores (particularmente dos corticosteroides) é dose-dependente (BASTOS *et al.*, 2005).

No entanto, outros autores (DE MATTOS *et al.*, 2005; MONTORI *et al.*, 2002) não confirmam a hipótese de haver associação entre transplante renal de doador falecido e DMPT.

### **2.2.1.18 Gênero do doador**

Também controverso na literatura, como no caso do receptor, alguns autores relatam doador do sexo masculino como possível fator de risco para o desenvolvimento de DMPT (PHAM PT; DANOVITCH GM; PHAM PC, 2007; KASISKE *et al.*, 2003).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Descrever a ocorrência de diabetes mellitus pós-transplante e os fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes transplantados renais em um serviço de referência do estado do Ceará

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar a frequência de diabetes mellitus nos períodos anterior e posterior ao transplante
- Determinar a incidência de hiperglicemia no primeiro mês após o transplante e a incidência de DMPT
- Descrever os perfis clínico-epidemiológicos e as comorbidades, antes e após o transplante, de portadores e não portadores de diabetes mellitus
- Descrever os principais fatores associados ao desenvolvimento de DMPT



## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Local do estudo**

O Hospital Geral de Fortaleza (HGF) é um hospital terciário da rede estadual pública de saúde, referência em transplante para todo o Ceará e outros estados da região Norte-Nordeste do Brasil. Desde 1995, este tem sido o principal centro transplantador renal do Norte-Nordeste, com cerca de 1400 transplantes renais realizados até o presente momento. O HGF sedia atividades de ensino, pesquisa e extensão em diversas áreas da saúde, incluindo Internato do curso de Medicina e Residência Médica. Iniciou sua trajetória como centro transplantador em 1983, tendo realizando 38 transplantes até 1994, todos com doador vivo. Com a criação do Serviço de Transplante Renal em 1995, passou a realizar um número crescente de transplantes, incluindo o transplante com rim de doador falecido. A partir de 2009 deu início a dois novos programas, passando a realizar também transplantes hepático e pancreático, sendo atualmente o sexto centro transplantador do país (ABTO, 2011).

### **4.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte, onde foram revistos os prontuários médicos e registros de acompanhamento ambulatorial pré e pós-transplante de receptores de transplantes renais isolados realizados em um serviço de referência em transplante do estado do Ceará (HGF), no período de 2006 a 2010.

### **4.3 Casuística e população**

Foram estudados os pacientes submetidos a transplante renal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, no Serviço de Transplante de Órgãos do HGF. Os pacientes elegíveis para o estudo foram definidos pelos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes de ambos os sexos, submetidos a transplante renal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, no Serviço de Transplante de Órgãos do HGF;
- Idade igual ou superior a 18 anos, na data do transplante;
- Seguimento mínimo de 3 meses após o transplante

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes submetidos a transplante de outro órgão, além do transplante renal;
- Pacientes com dados insuficientes para a realização da pesquisa (com fichas pós-transplante parciais ou não disponíveis no serviço, no momento da coleta de dados)

#### **4.4 Coleta de dados**

Os dados foram coletados desde a fase de preparo para o transplante até retorno à diálise, última consulta ambulatorial, óbito ou término do estudo (abril de 2012, época em que foi concluída a coleta de dados). Os mesmos foram utilizados para o preenchimento do formulário do estudo, feito no programa Epi Info (Apêndice).

As seguintes variáveis foram registradas:

##### **- Variáveis pré-transplante:**

Do receptor: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea, raça, “status” glicêmico (glicemia de jejum normal ou alterada, tolerância diminuída à glicose ou diagnóstico de DM), história familiar de diabetes, sorologia para hepatite C, doença de base considerada como causa da doença renal crônica, ocorrência de re-transplante, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (através do uso de anti-hipertensivos), presença de dislipidemia, presença de hiperuricemia, tipagem HLA. Do doador: tipo, idade, sexo.

#### - Variáveis pós-transplante:

Número de *mismatches* entre doador e receptor, imunossupressão de indução, imunossupressão inicial, tempo de seguimento, função renal atual, presença de DGF, episódios de rejeição aguda, pulsoterapia, infecção por CMV, presença de hiperglicemia no primeiro mês pós-transplante, diagnóstico de DMPT (segundo os critérios da ADA 2012, a partir do segundo mês pós-transplante), época de desenvolvimento do DMPT, tratamento atual para o DM, imunossupressão ao diagnóstico de DMPT, imunossupressão atual, uso de anti-hipertensivos, uso de estatinas, “status” glicêmico atual, última hemoglobina glicada. Os valores da creatinina, glicemia e nível sanguíneo do inibidor de calcineurina foram avaliados nos intervalos de 2 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 ano e, a partir de então, anualmente até o término do estudo. Os valores de triglicérides, ácido úrico e magnésio foram avaliados nos intervalos de 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano e, a partir de então, anualmente até o término do estudo. Já os valores do peso e do índice de massa corpórea foram avaliados no mês 6 e, anualmente, até o término do estudo.

#### 4.4.1 Protocolo de seguimento ambulatorial dos receptores de transplante renal

O seguimento ambulatorial de pacientes transplantados renais no HGF é feito através de consultas semanais durante o primeiro mês pós-transplante, quinzenais até o final do terceiro mês, mensais até o final do primeiro ano, bimestrais durante o segundo ano e trimestrais a partir do terceiro ano, desde que haja estabilidade da função renal e ausência de intercorrências clínico-cirúrgicas.

A rotina de exames para as consultas programadas inclui: hemograma, glicemia de jejum, uréia, creatinina, eletrólitos, ácido úrico, perfil lipídico, transaminases, nível sanguíneo dos imunossupressores mensuráveis e sumário de urina. Anualmente, também são solicitados: proteinúria de 24 horas, *clearance* de creatinina, radiografia de tórax, eletrocardiograma, ultra-sonografia abdominal e *doppler* do enxerto renal.

#### 4.4.2 Protocolo de imunossupressão dos receptores de transplante renal

Uma característica marcante do esquema de imunossupressão do Serviço de Transplante de Órgãos do HGF é a retirada precoce (salvo exceções) do uso do

corticosteroide. O mesmo geralmente é utilizado apenas na imunossupressão de indução, durante a primeira semana pós-transplante, sendo suspenso do esquema padrão de manutenção. Se o corticosteroide foi retirado até 14 dias após o transplante, o esquema foi considerado como “sem corticoide”.

#### **4.4.2.1 Imunossupressão de indução**

- Anticorpos anti-receptor de interleucina-2 - Daclizumab (Zenapax®) ou Basiliximab (Simulect®): utilizados em receptores de transplante renal intervivos, não hipersensibilizados. O Daclizumab (Zenapax®) é utilizado em duas a três doses. Uma dose inicial de 2 mg/kg de peso, administrada durante a cirurgia do transplante, e uma dose adicional de 1 mg/kg de peso administrada nos dias 14 e/ou 28 do pós-operatório. Tal medicação não tem sido mais utilizada, pois deixou de ser produzida há cerca de três anos. O Basiliximab (Simulect®), é utilizado em duas doses endovenosas de 20 mg. A primeira dose é administrada durante a cirurgia do transplante, e a segunda dose no dia 4 do pós-operatório.

- Timoglobulina: imunoglobulina de coelho anti-timócitos humanos, utilizada nos transplantes com rim de doador falecido e, em algumas situações, nos transplantes intervivos com receptores mais sensibilizados. Dose habitual de 1,5 mg/kg peso/dose, administrada no dia do transplante, durante a cirurgia, e mais 3 doses em dias alternados (total de 6 mg/kg de peso), salvo eventos adversos (como leucopenia e/ou plaquetopenia) quando a dose é reduzida ou adiada.

- Corticosteroides: metilprednisolona (solução endovenosa) utilizada como pré-medicação, em três doses (250 mg, 125 mg e 125 mg) em dias alternados, antecedendo a infusão das 3 primeiras doses de timoglobulina; e prednisona 20 mg por via oral, antecedendo a quarta dose da timoglobulina. Nas situações de indução com anticorpos anti-receptor de interleucina-2, são utilizadas as mesmas doses de metilprednisolona, administradas no dia da cirurgia e nos dias subsequentes previstos. Geralmente há suspensão do corticosteroide na primeira semana do pós-operatório, como parte do esquema de imunossupressão padrão.

#### 4.4.2.2 Imunossupressão de manutenção

- Corticosteroides: o esquema padrão do serviço, desde 2006, é sem manutenção de corticosteroides. No entanto a prednisona é utilizada em doses baixas (5-10 mg/dia) em receptores hipersensibilizados ou naqueles com algumas doenças de base que necessitam de uso prolongado de corticosteroides (doenças do tecido conjuntivo, glomeruloesclerose segmentar e focal, etc.).
- Ciclosporina: principal inibidor de calcineurina utilizado no serviço, no período de 1993 a 2001. Atualmente a droga é mantida apenas em pacientes transplantados de longa data. A dose diária é dividida em duas tomadas (matinal e noturna) e ajustada conforme a faixa terapêutica para o tempo de transplante, monitorada pela dosagem sanguínea.
- Tacrolimo: inibidor de calcineurina utilizado no serviço desde o ano de 2001. Praticamente substituiu o uso da ciclosporina, na maioria dos serviços de transplante. Utilizado por via oral na dose diária inicial de 0,1 a 0,2 mg/Kg peso, dividida em duas tomadas (matinal e noturna) e ajustada conforme faixa terapêutica para o tempo de transplante, também monitorada pela dosagem sanguínea.
- Azatioprina: utilizada por pacientes transplantados há mais tempo, foi substituída a partir do ano 2000 pelo uso do micofenolato.
- Micofenolato (mofetil – Cell Cept® ou sódico – Myfortic®): o segundo veio substituir o primeiro nos últimos 4 anos, período em que praticamente todos os pacientes do serviço foram convertidos. A dose é ajustada de acordo com a tolerância do paciente (sintomas gastrointestinais e/ou mielotoxicidade), pois a droga não é monitorada rotineiramente no sangue.
- Sirolimo: inibidor da mTOR introduzido nos esquemas de imunossupressão a partir do ano de 2005, em substituição aos inibidores de calcineurina ou permitindo a minimização dos mesmos. A dose terapêutica inicial é de 2 mg/dia, em tomada única por via oral, pela manhã. A dose é ajustada para manter nível sanguíneo entre 5 e 10 mg/dL.
- Everolimo: outro inibidor da mTOR introduzido mais recentemente nos esquemas de imunossupressão. A dose terapêutica inicial é de 2 mg/dia dividida em duas tomadas (matinal e noturna) e ajustada para atingir nível sanguíneo entre 3 e 8 mg/dL. Ainda não é disponível dosagem do mesmo no HGF, sendo necessário envio de amostras para outro Estado.

#### 4.4.2.3 Imunossupressão de resgate

Fármacos utilizados para episódios de rejeição aguda:

- Corticosteroide: pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 500 mg/dia, durante 3 dias consecutivos, nos casos de rejeição leve a moderada (graduada de acordo com os critérios histológicos de Banff).
- Timoglobulina: utilizada como terapia de resgate da rejeição (na ausência de resposta à pulsoterapia com metilprednisolona) ou como terapia primária nos casos de rejeição de maior gravidade. A timoglobulina é utilizada na dose de 1,5 mg/kg de peso/dia, por 5 a 10 dias consecutivos.

#### 4.5 Definição das variáveis do estudo

A variável considerada dependente foi o desenvolvimento de DMPT, enquanto todas as outras foram consideradas variáveis independentes.

##### 4.5.1 Variáveis pré-transplante (do receptor):

- Idade: na data do transplante
- Sexo
- Peso
- Altura
- Índice de massa corpórea (IMC): definido como peso (em quilogramas), dividido pela altura (em metros) ao quadrado – índice de Quetelet
- Raça: branca ou não branca
- Sorologia para hepatite C: pesquisa de anticorpos para o vírus da hepatite C (anti-HCV)
- Glicemia de jejum pré-transplante: maior dosagem sérica realizada em jejum, antes da realização do transplante
- Glicemia de jejum alterada: classificada como glicemias medidas em jejum, com valores  $\geq 100$  e  $< 126$  mg/dL (ADA, 2012)

- Tolerância diminuída à glicose: classificada como glicemias com valores  $\geq 140$  e  $< 200$  mg/dL, medidas 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra dissolvida em água e/ou hemoglobina glicada  $\geq 5,7$  e  $< 6,5\%$  (ADA, 2012)
- Diabetes mellitus: diagnóstico prévio de diabetes mellitus (em uso de antidiabéticos orais ou insulina) ou: dosagem de glicemia de jejum com valores  $\geq 126$  mg/dL; dosagem de glicemia  $\geq 200$  mg/dL, medida 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra dissolvida em água; medida de hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$  e/ou glicemia sérica aleatória  $\geq 200$ mg/dl associada a sintomas clássicos de hiperglicemia (ADA, 2012)
- História familiar de diabetes: sim ou não, sendo considerados como parentes acometidos não apenas os de primeiro grau
- Doença de base considerada como causa da doença renal crônica: descrita como rins policísticos, diabetes mellitus, hipertensão arterial, glomerulonefrite crônica, causa indeterminada ou “outras causas”
- Retransplante: se ocorrência prévia de transplante renal
- Uso de agentes anti-hipertensivos (equivalente ao diagnóstico de hipertensão arterial): utilizado como parâmetro para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, na fase pré-transplante, diante da dificuldade para chegar-se a tal diagnóstico através dos registros feitos nos documentos-fonte
- Dislipidemia: caracterizada por uso de estatinas, colesterol total  $\geq 200$ mg/dL, triglicérides  $\geq 150$ mg/dL ou HDL colesterol  $\leq 40$ mg/dL para homens e  $\leq 50$ mg/dL para mulheres (NCEP-ATP III, 2002)
- Hiperuricemia: definida como ácido úrico  $> 6$  mg/dL em homens e  $> 5,0$  mg/dL para mulheres, de acordo com parâmetro laboratorial utilizado no HGF e/ou utilização de medicação específica para redução de ácido úrico
- Tipagem HLA: Se presença dos alelos A28, A30, B27, B42 ou nenhum deles
- Número de *mismatches*: discordância entre os *loci* do receptor e os do doador em relação ao HLA (A, B e DR), que variam entre as possibilidades de “HLA idêntico” – nenhuma discordância - até nenhuma concordância (6 *mismatches*)

- Uso de imunossupressão de indução: se houve uso de anti-receptor de interleucina-2 (Zenapax®/Simulect®), timoglobulina ou corticoide na imunossupressão de indução
- Imunossupressão inicial: se houve uso de corticoide, ciclosporina ou tacrolimo, azatioprina ou micofenolato, everolimo ou sirolimo, no esquema inicial de imunossupressão.

#### **4.5.2 Variáveis pré-transplante (do doador):**

- Tipo de doador: falecido, vivo relacionado ou vivo não relacionado
- Idade
- Sexo

#### **4.5.3 Variáveis pós-transplante**

- Tempo de seguimento: definido em meses, através da ocorrência de um dos eventos que determinasse a descontinuação da coleta de dados dos pacientes – perda do enxerto (com retorno à diálise ou submissão a retransplante), óbito do paciente, perda de seguimento (determinado como não ocorrência de consulta médica por tempo igual ou superior a 6 meses) ou término do estudo
- Função renal atual: considerada “função renal normal” para medidas de *clearance* de creatinina  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (K/DOQI, 2002). Caso não houvesse medida laboratorial do mesmo realizada nos últimos 6 meses (com manutenção de creatinina estável) foi feita estimativa do mesmo através da fórmula de Cockcroft & Gault:  
$$(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (Kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}, \text{ multiplicado por } 0,85,$$
 se fosse paciente do sexo feminino
- Presença de DGF: definida como necessidade de mais de uma sessão de diálise, na primeira semana pós-transplante
- Causa de perda do enxerto: por ocorrência de rejeição aguda ou crônica, complicação cirúrgica, óbito com enxerto funcionante ou outras causas



- Causa do óbito: por infecção, doença cardiovascular, neoplasia ou outras causas
- Episódios de rejeição aguda: considerados apenas aqueles com confirmação por exame histopatológico
- Tratamento dos episódios de rejeição: droga e dose total utilizada
- Infecção por CMV: definida a ocorrência quando houve tratamento específico para tal e/ou confirmação laboratorial
- Hiperglicemia de jejum no primeiro mês: definida como presença de duas (ou mais) glicemias de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$  durante o primeiro mês pós-transplante
- Diagnóstico de DMPT: os mesmos critérios utilizados para o diagnóstico de DM na fase pré-transplante (excluindo-se o período do primeiro mês pós-transplante)
- Tempo de desenvolvimento do DMPT: expresso em meses, primeira observação pós-transplante de critérios definidores de DM (excluindo-se o período do primeiro mês pós-transplante)
- Tratamento atual para o DM: uso de antidiabéticos orais ou de insulina, uso combinado de ambos ou nenhum tratamento farmacológico específico
- Imunossupressão ao diagnóstico de DMPT: se havia uso de corticosteroide, ciclosporina ou tacrolimo, azatioprina ou micofenolato, everolimo ou sirolimo, no esquema de imunossupressão à época do diagnóstico de DMPT
- Imunossupressão atual: esquema imunossupressor da última consulta
- Uso de anti-hipertensivos: referente à prescrição da última consulta
- Uso de estatinas: referente à prescrição da última consulta
- “Status” glicêmico atual: mesmos critérios utilizados para definição de glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose e DM na fase pré-transplante
- Última hemoglobina glicada: última medida registrada
- Nível sanguíneo do inibidor de calcineurina: medida em valores absolutos, através do método de quimioluminescência – *kit* do laboratório ABBOTT. Referidas medidas dos tempos: 2 semanas; meses 1, 2, 3, 6, 12; e, anualmente, até o término do estudo

- Valores de triglicérides, ácido úrico e magnésio: registrados em valores absolutos, nos tempos estabelecidos (meses 1, 3, 6, 12, e anualmente, até o fim do estudo)
- Valores de glicemia e creatinina: relatados em valores absolutos, nos tempos estabelecidos (2 semanas; meses 1, 2, 3, 6, 12; e, anualmente, até o término do estudo)
- Peso e IMC: registrados da mesma forma da fase pré-transplante, nos tempos estabelecidos (mês 6 e anualmente)

#### **4.6 Análise estatística**

Os dados foram tabulados utilizando-se o programa Epi Info (versão 3.5.2) e uma planilha do Excel 2007, sendo posteriormente transportados para o programa estatístico Stata 11.2, para a análise de dados. Em todos os testes adotou-se o nível de significância de 5%.

Inicialmente, foi realizada análise univariada de todas as variáveis. Para as variáveis contínuas, utilizaram-se medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). Para as variáveis categóricas, utilizou-se a distribuição percentual.

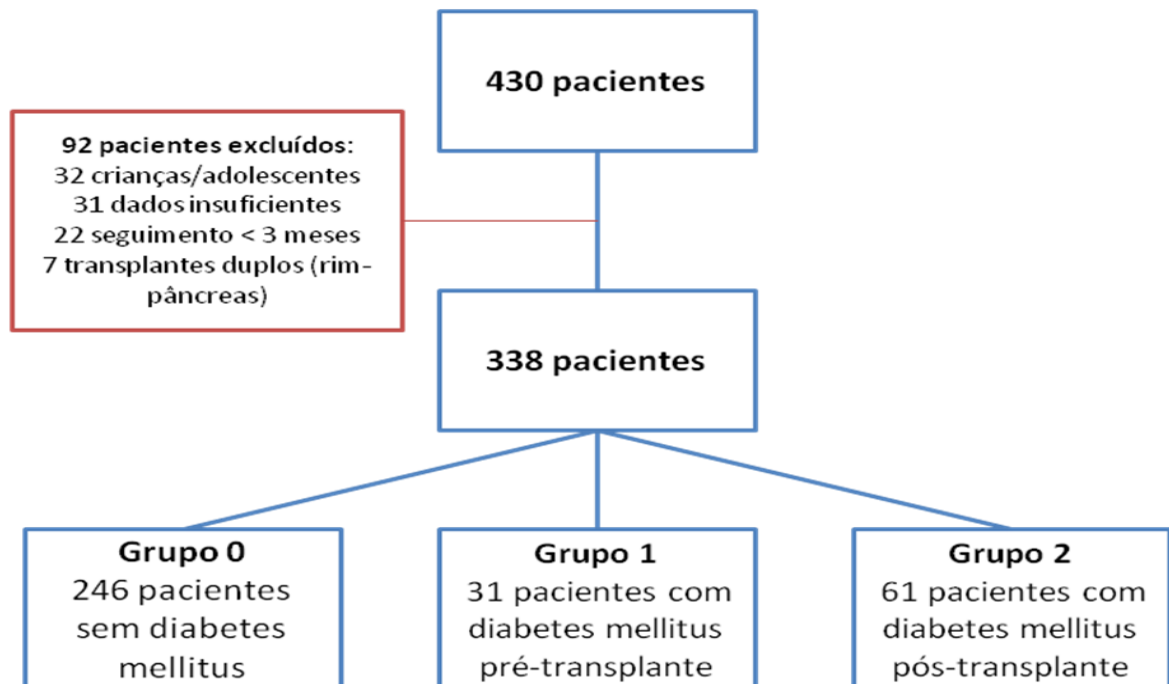
As variáveis investigadas como fatores de risco para DMPT foram então examinadas através de análise estatística bivariada. A verificação das associações entre as variáveis categóricas e a presença de DMPT foi feita através do teste do qui-quadrado. Para a comparação das variáveis contínuas foi utilizado o teste t de *Student*. Os riscos relativos e os respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados.

Na etapa seguinte foi realizada análise multivariada através do modelo de regressão logística, tendo como variável dependente a presença de DMPT e como variáveis independentes os possíveis fatores de risco em estudo. Foram incluídas no modelo variáveis que alcançaram nível de significância de até 25% na análise bivariada, sendo realizada uma análise ascendente para avaliar a presença de possíveis fatores de confusão.

## 5 RESULTADOS

Durante o período de janeiro 2006 a dezembro de 2010, 430 pacientes foram submetidos a transplante renal no Hospital Geral de Fortaleza. Dentre eles, 92 foram excluídos do estudo (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Pacientes excluídos e população final estudada, dentre os pacientes submetidos a transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010



Fonte: produção do próprio autor

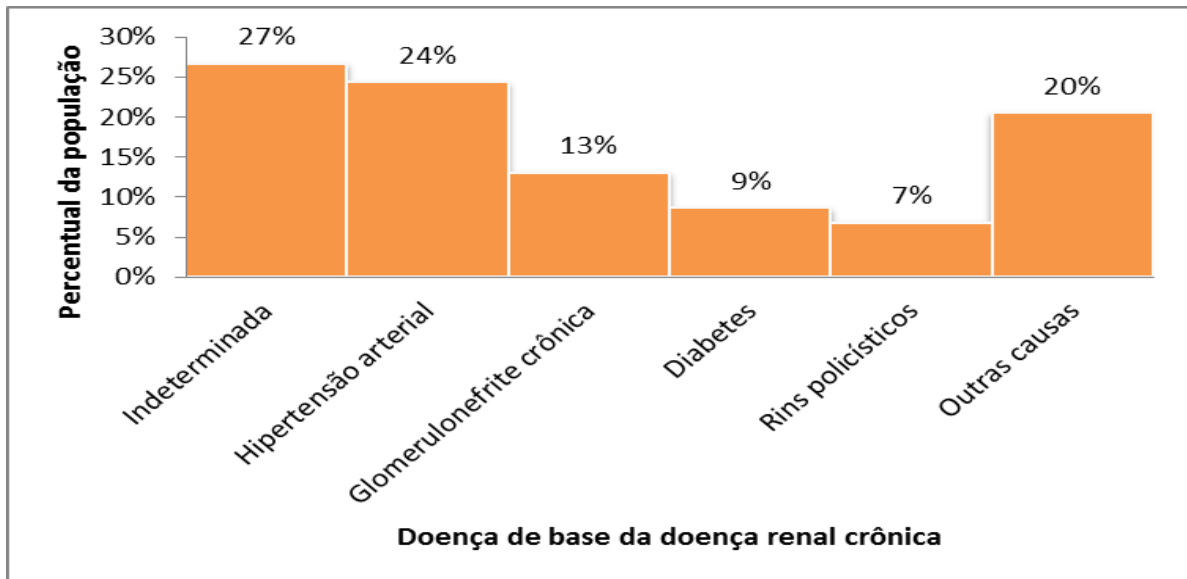
O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 36,5 ( $\pm$  16,5) meses.

### 5.1 Características gerais da população

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,4%), com idade média geral de 40  $\pm$  13,5 anos e cerca de um terço eram considerados brancos.

Quanto à doença de base considerada como causa da doença renal crônica, observou-se um predomínio de casos de causa indeterminada e de hipertensão arterial.

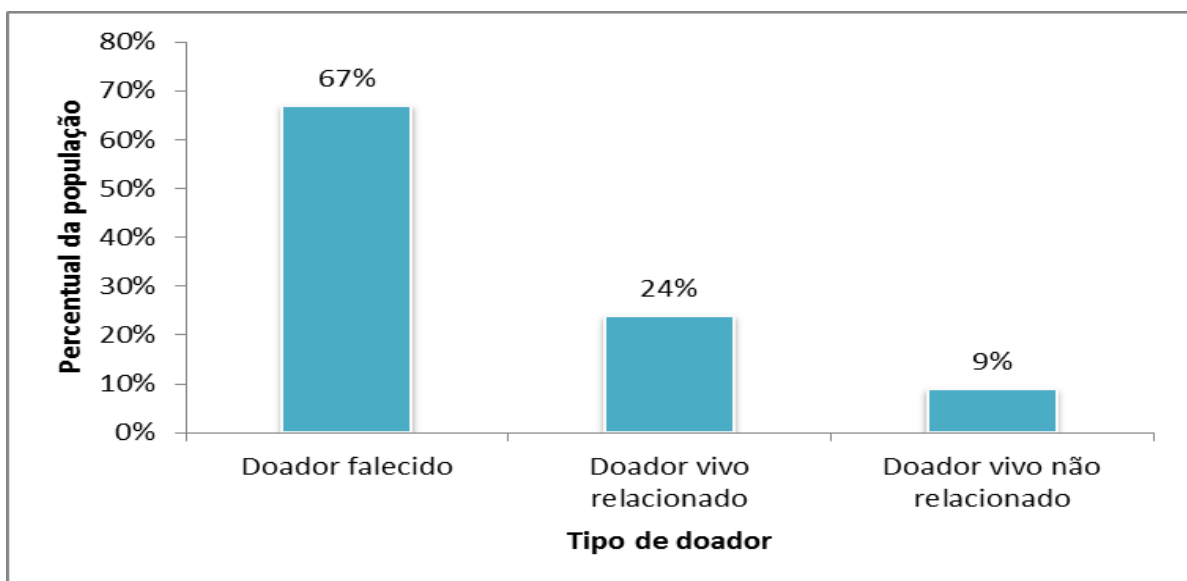
Gráfico 1 – Distribuição da população transplantada renal segundo doença de base considerada como causa da doença renal crônica, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010



Fonte: produção do próprio autor

Em relação ao tipo de doador, houve uma prevalência de receptores de doador falecido (66,8%) em relação aos de receptores de doador vivo. A média de idade dos doadores foi de  $32,9 \pm 13$  anos e a maioria deles era do sexo masculino (55,9%).

Gráfico 2 – Distribuição da população transplantada renal segundo tipo de doador, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

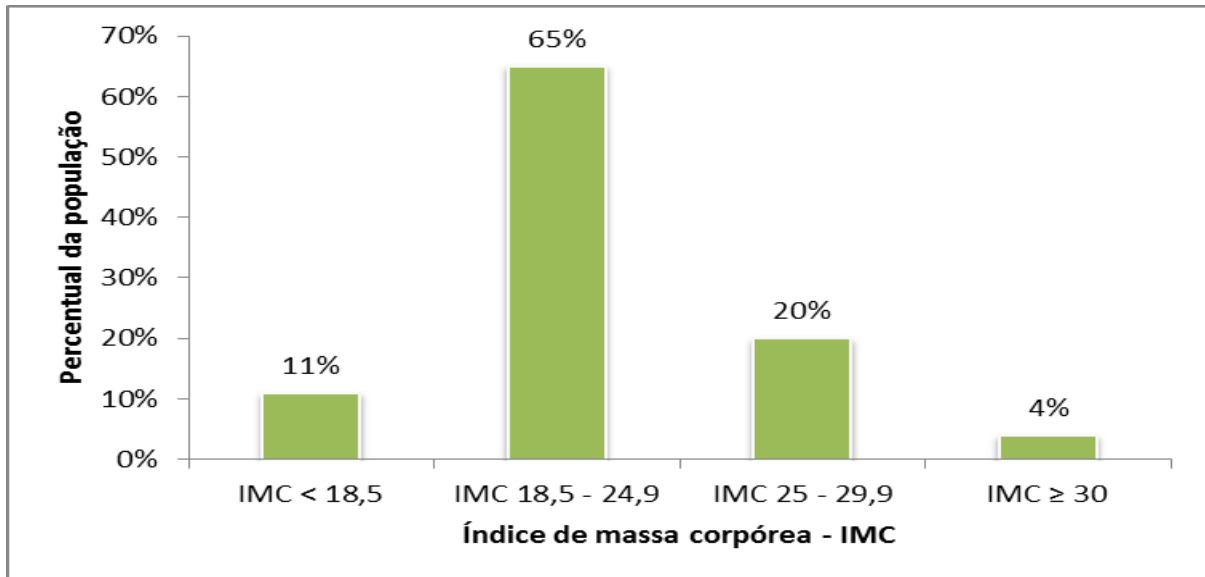


Fonte: produção do próprio autor

Em relação ao HLA, nenhum paciente apresentou o alelo HLA A28, 22 (6,6%) apresentaram o alelo A30, 11 (3,3%) o alelo B27 e 6 (1,8%) o alelo B42. Em relação ao número de *mismatches* entre o HLA do doador e do receptor, a população distribuiu-se da seguinte maneira: apenas 17 (5,2%) eram idênticos (ausência de *mismatches*) e a maioria deles (203 / 62,6%) apresentavam  $\geq 4$  *mismatches*.

Cerca de dois terços dos pacientes apresentava IMC normal à época do transplante e um quinto deles tinha sobrepeso. Uma menor quantidade estava com IMC abaixo do normal e uma parcela ainda menor era composta por pacientes obesos.

Gráfico 3 – Distribuição da população transplantada renal segundo índice de massa corpórea, à época do transplante, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010



Fonte: produção do próprio autor

Dezenove (5,6%) pacientes apresentavam sorologia positiva para vírus da hepatite C, na fase pré-transplante. A sorologia para CMV (IgG) para receptor/doador foi a seguinte: +/+ para 224 (70%) transplantes, +/- para 38 (11,8%) transplantes, -/+ para 31 (9,6%) transplantes e -/- para 27 (8,4%) transplantes.

Hipertensão arterial, dislipidemia e hiperuricemia foram identificadas em 241 (73,0%), 164 (66,9%) e 120 (49,5%) pacientes, na fase pré-transplante, respectivamente.

Havia história familiar positiva para diabetes em 73 (30,8%) pacientes e 31 (9,1%) pacientes já tinham o diagnóstico de DM previamente ao transplante. Em relação ao teste de tolerância oral à glicose (75 g), apenas 4 (1,8%) dos pacientes realizaram-no no pré-transplante e 18 (8%) no pós-transplante.

Desenvolvimento de hiperglicemia durante o primeiro mês pós-transplante foi identificado em 106 (35%) pacientes. Destes pacientes, 39 (36,8%) mantiveram hiperglicemia além do primeiro mês pós-transplante, sendo diagnosticados como portadores de DMPT. No total, 61 (19,9%) pacientes desenvolveram DMPT, até o final do estudo.

Em relação à terapêutica utilizada para o DM, entre os pacientes diabéticos: 6,8% estavam usando exclusivamente insulina, 38,3% usavam apenas antidiabéticos orais, 24,6% utilizavam a combinação de insulina + antidiabéticos orais e 30,1% estavam sem medicação específica para o DM. Ao individualizarmos o grupo dos pacientes diabéticos pós-transplante, evidenciamos o seguinte: 1,8% dos pacientes vinham em uso exclusivo de insulina; 47,1% usavam antidiabéticos orais; 13,2% utilizavam a combinação insulina + antidiabéticos orais e 37,7% estavam sem medicação específica para o DM.

Vinte e oito pacientes (8,3%) apresentaram episódios de rejeição aguda confirmados por exame histopatológico, sendo que 2 pacientes tiveram 2 episódios de rejeição. Quarenta e três por cento dos casos de rejeição aguda ocorreram durante o primeiro mês após o transplante.

Ao final do estudo, foi identificado que 309 pacientes (91,4%) estavam em seguimento ambulatorial, com dados registrados regularmente. Considerando o seguimento mínimo de 3 meses pós-transplante para a inclusão no estudo, 24 pacientes (7,1%) tiveram perda de seguimento após este período, 13 pacientes (3,8%) perderam o enxerto renal e 5 pacientes (1,4%) evoluíram para óbito.

Tabela 1 – Características pré-transplante de receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010.

<b>Características</b>	<b>Média ± desvio padrão ou n (%)</b>
Sexo masculino	194 (57,4%)
Idade (anos)	40 ± 13,5
Raça branca	67 (19,8%)
Peso (Kg)	59,3 ± 12,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	22,7 ± 3,7
Re-transplante	24 (7,1%)
Sorologia positiva para vírus C	19 (5,6%)
Hipertensão arterial	241 (73,0%)
Dislipidemia	164 (66,9%)
Hiperuricemia	120 (49,5%)
Causa indeterminada da DRC	90 (26,7%)
Hipertensão arterial como causa da DRC	82 (24,3%)

IMC = índice de massa corpórea, DRC = doença renal crônica

## 5.2 Imunossupressão

Na imunossupressão inicial, os esquemas mais utilizados foram: tacrolimo + micofenolato sódico (78,9% dos pacientes), seguido de prednisona + tacrolimo + micofenolato sódico (15,3%) e de tacrolimo + micofenolato sódico + sirolimo (3,3%).

Trezentos e vinte e três pacientes fizeram tratamento com anticorpos para indução da imunossupressão. Foi utilizado anti-receptor de interleucina 2 em 21,4% dos pacientes (48,6% desses em associação a corticosteroide) e 74,4% utilizaram timoglobulina (todos associados a corticosteroide, com última dose administrada no sexto dia após o transplante, salvo justificativa para tal).

Em relação à imunossupressão de manutenção (avaliação da última consulta, no momento da coleta dos dados), 55% mantinham uso de tacrolimo + micofenolato sódico, 16,8% estavam em uso de prednisona + tacrolimo + micofenolato sódico, 8% utilizavam

micofenolato sódico + sirolimo e 6,1% prednisona + micofenolato sódico + sirolimo, dentre outras associações de imunossupressores menos frequentes.

Para tratamento de rejeição aguda (suspeita ou confirmada através de histopatológico) foi realizada pulsoterapia. A principal droga utilizada foi a metilprednisolona, geralmente na dose de 1500mg (500mg/dia, por 3 dias consecutivos), que foi administrada em 58 (17,1%) dos pacientes.

O nível de tacrolimo dosado nos pacientes que desenvolveram DMPT, à época do diagnóstico da doença, mostrou-se < 10ng/mL em 30 (55,5%) dos pacientes, entre 10 e 15 ng/mL em 21 (38,8%) dos pacientes e > 15 ng/mL em apenas 3 (5,5%) dos pacientes.

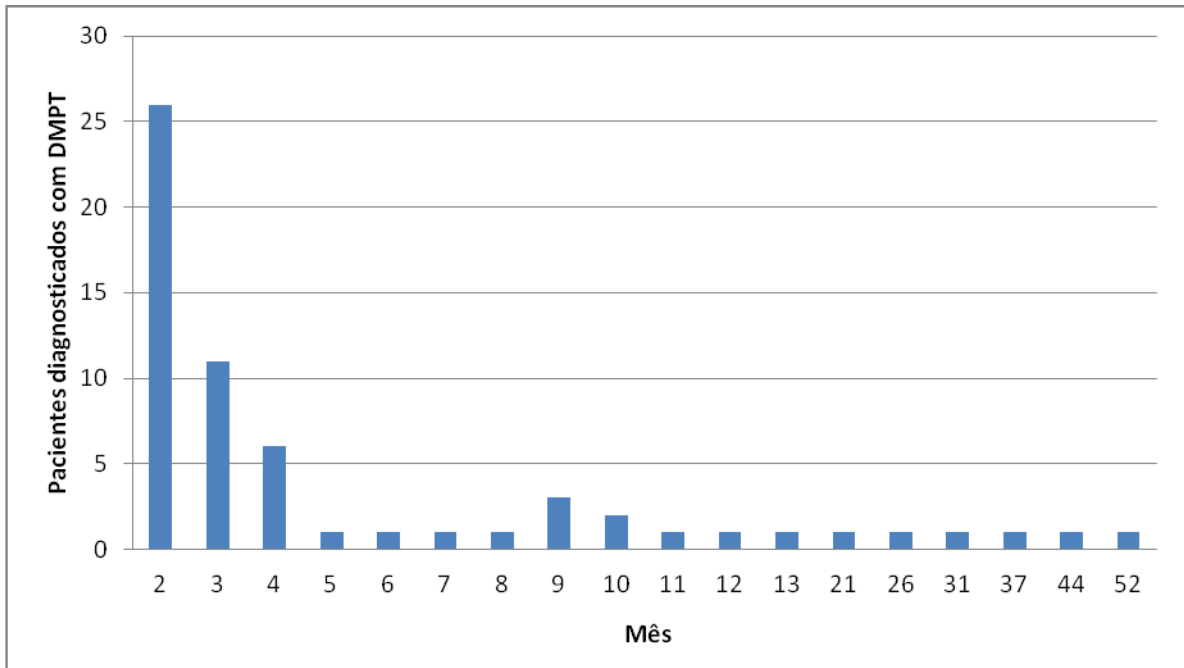
### **5.3 Características populacionais em subgrupos – em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus**

A ocorrência de DMPT foi de 19,9% (61 pacientes) - excluindo-se para o diagnóstico o primeiro mês após o implante do órgão - e esse grupo de pacientes foi chamado de grupo 2. O grupo de pacientes que não desenvolveu a doença foi chamado de grupo 0 e aqueles que já apresentavam DM previamente ao transplante foram chamados de grupo 1.

O maior número de casos de DMPT foi diagnosticado durante o segundo mês pós-transplante e a maioria deles foi identificado até o terceiro mês. O gráfico da incidência de DMPT (segundo a época do diagnóstico) está apresentado a seguir.



Gráfico 4 – Ocorrência de diabetes mellitus pós-transplante, segundo a época do diagnóstico, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010



Fonte: produção do próprio autor

A média de idade (ao transplante) do grupo 0 era de  $37 \pm 13$  anos, do grupo 1 era de  $53,6 \pm 9,4$  anos e do grupo 2 era de  $45,2 \pm 11,7$  anos e a maioria dos pacientes, nos 3 grupos, era do sexo masculino. A frequência de pacientes brancos era semelhante entre os mesmos.

A média do peso (ao transplante) do grupo 0 era de  $58,4 \pm 12,2$  kg, do grupo 1 era de  $66,5 \pm 11,4$  kg e do grupo 2 era de  $59,4 \pm 12,2$  kg. Levando em consideração o peso medido após 1 ano do transplante, a média de peso dos grupos 0, 1 e 2 eram, respectivamente,  $60,5 \pm 11,7$  Kg;  $66,8 \pm 13,0$  Kg e  $60,0 \pm 12,0$  Kg. A variação média do peso, após 1 ano de transplante mostrou-se de 2,13 Kg, 0,02 Kg e 0,32 Kg para os grupos 0, 1 e 2, respectivamente. A variação de peso pós-transplante pode ser evidenciada na tabela a seguir.

Tabela 2 – Peso pós-transplante em função da ocorrência de diabetes mellitus e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Peso (Kg)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
6 meses	237	58,7 ± 11,3	28	66,5 ± 11,1*	59	58,5 ± 11,2***
12 meses	234	60,5 ± 11,7	28	66,8 ± 13,0*	56	60,0 ± 12,0***
24 meses	193	62,2 ± 11,9	13	71,1 ± 14,7*	39	60,9 ± 13,6***
36 meses	143	64,0 ± 11,9	8	68,9 ± 16,5	24	61,3 ± 12,1
48 meses	75	66,1 ± 11,4	4	80,5 ± 19,3*	14	60,8 ± 11,4***
60 meses	40	66,3 ± 11,7	1	77	5	61,3 ± 12,4

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante  
 Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1, \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2

Tabela 3 – Índice de massa corpórea (IMC) pós-transplante em função da ocorrência de diabetes mellitus e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
6 meses	200	22,4 ± 3,0	19	25,1 ± 3,8*	55	23,2 ± 3,7
12 meses	200	23,3 ± 3,5	18	25,5 ± 3,8*	52	23,8 ± 3,9
24 meses	163	24,1 ± 3,4	12	27,1 ± 4,8*	36	24,2 ± 4,4
36 meses	116	24,7 ± 3,4	7	25,8 ± 4,0	21	23,9 ± 3,4
48 meses	64	25,2 ± 2,7	4	27,9 ± 5,9	12	23,6 ± 3,6
60 meses	33	25,4 ± 2,7	1	26,0	5	24,1 ± 3,6

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante  
 Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1

O grupo 2 apresentava uma proporção maior de transplantados renais de doadores falecidos, em relação aos outros dois grupos e DGF ocorreu com maior frequência em pacientes do grupo 1.

Em relação à sorologia para hepatite C, 5,3% dos pacientes do grupo 0 apresentavam resultado positivo antes do transplante. Nos grupos 1 e 2 esse valor foi de 6,4% e 6,5%. Já para o citomegalovírus, sua positividade pré-transplante foi de 81,8%, 83,8% e 80,7% para os grupos 0, 1 e 2, respectivamente. Após o transplante, foi evidenciada infecção pelo CMV em 7,7% dos pacientes do grupo 0 e 11,6% dos do grupo 2. Não foi registrada infecção (após o transplante) pelo CMV, em pacientes do grupo 1.

Glicemia de jejum alterada, na fase anterior ao transplante, foi mais frequente nos pacientes do grupo 2 do que naqueles do grupo 0. Presença de hiperglicemia durante o primeiro mês pós-transplante também foi mais frequente no grupo 2, quando comparada com o grupo 0.

História familiar positiva para DM foi mais frequente no grupo 1, em relação aos grupos 0 e 2, como também o diagnóstico de hipertensão arterial na fase pré-transplante. O uso atual de anti-hipertensivos foi identificado principalmente nos pacientes dos grupos 1 e 2. Cento e setenta e seis (58,1%) dos pacientes eram e permaneceram hipertensos após o transplante, 44 (14,5%) nunca tiveram o diagnóstico de hipertensão arterial, 42 (13,9%) eram hipertensos apenas no pré-transplante e 41 (13,5%) tornaram-se hipertensos após o transplante.

Dislipidemia esteve presente em mais da metade dos pacientes dos grupos 0, 1 e 2, na fase anterior ao transplante. Atualmente, o uso de estatinas ocorre principalmente nos pacientes dos grupos 1 e 2. Cerca de metade dos pacientes apresentava hiperuricemia na fase pré-transplante, nos 3 grupos.

Em relação ao esquema imunossupressor, 17,9% dos pacientes do grupo 0 tiveram esquema imunossupressor inicial (de manutenção) com uso de corticoide. Nos grupos 1 e 2 esse percentual foi de 6,4% e de 14,7%. Dezesete por cento dos pacientes do grupo 0 receberam pulsoterapia para rejeição aguda (suspeita ou confirmada). Já nos grupos 1 e 2, essa terapia foi realizada em 12,9% e 30,5% dos pacientes. Rejeição aguda (confirmada por histopatológico) ocorreu mais frequentemente entre os pacientes do grupo 2, do que dos grupos 0 e 1.

Não houve diferença, entre os grupos, em relação à frequência de pacientes com função renal atual considerada normal.

Diferenças encontradas para as características relatadas anteriormente, nos três grupos, podem ser visualizadas nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Características da população transplantada renal por subgrupos - em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus - em relação às frequências observadas, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

<b>Características</b>	<b>Grupo 0</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
Sexo masculino (receptor)	139 (56,5%)	20 (64,5%)	35 (57,3%)
Raça branca	45 (18,9%)	8 (25,8%)	14 (24,1%)
Re-transplante	20 (8,1%)	0	4 (6,6%)
Doador falecido	157 (64%)	20 (64,5%)	48 (78,6%)**
DGF	64 (26,1%)	14 (46,6%)*	23 (37,7%)
Sorologia positiva para hepatite C	13 (5,3%)	2 (6,4%)	4 (6,5%)
Infecção por CMV pós-Tx	19 (7,7%)	0	7 (11,6%)
Glicemia de jejum alterada pré-Tx	11 (5,6%)	-	12 (27,9%)**
Hiperglicemia no primeiro mês	67 (27,2%)	-	39 (63,9%)**
História familiar de diabetes	46 (26,4%)	20 (83,3%)*	7 (17,9%)**
Diagnóstico de HAS pré-Tx	165 (69%)	28 (90,3%)*	48 (80%)
Uso atual de anti-hipertensivos	156 (67,5%)	23 (82,1%)	43 (84,3%)**
Dislipidemia pré-Tx	114 (64,4%)	17 (65,3%)	33 (78,5%)
Uso atual de estatinas	56 (24,2%)	17 (60,7%)*	22 (43,1%)**
Hiperuricemia pré-Tx	85 (48,8%)	13 (50%)	22 (52,3%)
Rejeição aguda	16 (6,5%)	1 (3,2%)	11 (18,3%)** ***
Pulsoterapia de resgate	42 (17,2%)	4 (12,9%)	18 (30,5%)**
Função renal atual normal	168 (72,1%)	23 (82,1%)	37 (72,5%)
Sexo masculino (doador)	133 (54%)	19 (61,2%)	37 (60,6%)
Perda do enxerto	9 (3,6%)	1 (3,2%)	3 (4,9%)

Tx = transplante; DRC = doença renal crônica; DGF = *delayed graft function* (função retardada do enxerto); CMV = citomegalovírus; HAS = hipertensão arterial sistêmica

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

n (%), teste do qui-quadrado realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1; \*\* diferença entre os grupos 0 e 2; \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2

Tabela 5 – Características da população transplantada renal por subgrupos - em função da presença ou da ausência de diabetes mellitus - em relação às médias calculadas, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

<b>Características</b>	<b>Grupo 0</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
Idade do receptor (anos)	37 ± 13,0	53,6 ± 9,4*	45,2 ± 11,7** ***
Peso ao Tx (Kg)	58,4 ± 12,2	66,5 ± 11,4*	59,4 ± 12,2***
IMC ao Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 3,5	25,0 ± 3,9*	23,2 ± 3,7
Idade do doador (anos)	33,1 ± 12,9	34,1 ± 12,5	31,3 ± 13,9
Glicemia de jejum pré-Tx (mg/dL)	83,7 ± 10,2	130,5 ± 42,7*	93,9 ± 14,8** ***
Glicemia de jejum 2 semanas pós-Tx (mg/dL)	94,6 ± 45,2	143,6 ± 55,1*	104,8 ± 24,2***
Glicemia de jejum 1 mês pós-Tx (mg/dL)	94,2 ± 14,7	148,2 ± 58,1*	114,7 ± 33,6** ***
Creatinina 2 semanas pós-Tx (mg/dL)	2,8 ± 2,4	3,2 ± 2,2	3,7 ± 2,9**
Creatinina 1 mês pós-Tx (mg/dL)	2,0 ± 1,5	2,0 ± 1,2	2,6 ± 2,1**
Triglicérides 1 mês pós-Tx (mg/dL)	158,5 ± 85,5	144,1 ± 60,4	199,7 ± 88,8** ***
FK 506 2 semanas pós-Tx (ng/mL)	11,7 ± 5,9	11,9 ± 4,9	11,3 ± 4,5
FK 506 1 mês pós-Tx (ng/mL)	11,0 ± 4,2	10,9 ± 4,0	11,0 ± 6,0
Peso 6 meses pós-Tx (Kg)	58,7 ± 11,3	66,5 ± 11,1*	58,5 ± 11,2***
Peso 1 ano pós-Tx (Kg)	60,5 ± 11,7	66,8 ± 13,0*	60,0 ± 12,0***
IMC 6 meses pós-Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 3,0	25,1 ± 3,8)	23,2 ± 3,7
IMC 1 ano pós-Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	23,3 ± 3,5	25,5 ± 3,8*	23,8 ± 3,9

Tx = transplante; IMC = índice de massa corpórea; FK 506 = dosagem de tacrolimo

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Média (± desvio padrão), teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 (p < 0,05): \* diferença entre os grupos 0 e 1; \*\* diferença entre os grupos 0 e 2; \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2

A média dos valores sanguíneos para creatinina, glicemia de jejum, triglicérides, ácido úrico, magnésio e tacrolimo para os grupos 0, 1 e 2, ao longo do tempo de seguimento após o transplante, estão demonstradas nas tabelas a seguir.

Tabela 6 – Níveis sanguíneos de creatinina em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Creatinina pós-transplante (mg/dL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
2 semanas	245	2,9 ± 2,4	30	3,2 ± 2,3	61	3,8 ± 2,9**
1 mês	242	2,1 ± 1,6	31	2,0 ± 1,2	59	2,7 ± 2,2**
2 meses	240	1,6 ± 0,7	31	1,6 ± 0,6	59	1,9 ± 1,3**
3 meses	244	1,5 ± 0,6	31	1,5 ± 0,6	61	1,7 ± 1,1**
6 meses	237	1,4 ± 0,5	30	1,5 ± 1,1	60	1,6 ± 0,9**
12 meses	236	1,3 ± 0,6	29	1,3 ± 0,4	57	1,4 ± 0,6
24 meses	194	1,3 ± 0,5	14	1,3 ± 0,4	39	1,5 ± 0,8**
36 meses	145	1,3 ± 0,4	8	1,4 ± 0,5	24	1,6 ± 0,8**
48 meses	75	1,3 ± 0,4	4	1,3 ± 0,3	14	1,6 ± 1,0**
60 meses	40	1,2 ± 0,3	1	1,4	5	1,1 ± 0,3

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante,

grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \*\* diferença entre os grupos 0 e 2

Tabela 7 – Níveis sanguíneos de glicemia de jejum em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Glicemia de jejum pós-transplante (mg/dL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão	n	Média ± desvio padrão
2 semanas	246	94,6 ± 45,2	30	143,6 ± 55,1*	61	104,8 ± 24,2***
1 mês	246	94,2 ± 14,7	31	148,2 ± 58,1*	61	114,7 ± 33,6** ***
2 meses	244	92,9 ± 13,9	31	132,2 ± 41,5*	61	112,8 ± 30,3** ***
3 meses	244	92,3 ± 17,4	31	124,9 ± 39,6*	61	117 ± 46,1 **
6 meses	235	90 ± 10,8	30	134 ± 46,1*	60	104,7 ± 28,7** ***
12 meses	236	89,9 ± 10,5	29	117,1 ± 47,2*	57	114,2 ± 41,5 **
24 meses	193	90,7 ± 11,9	14	165 ± 84,7*	39	108,4 ± 29 ** ***
36 meses	140	91,1 ± 10,3	8	147,7 ± 70,4*	24	107,9 ± 22,4 ** ***
48 meses	75	90,6 ± 11,9	4	125 ± 14,6*	14	112,3 ± 34,4 **
60 meses	40	89,6 ± 9,8	1	106	5	118 ± 41,2 **

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 (p < 0,05): \* diferença entre os grupos 0 e 1;

\*\* diferença entre os grupos 0 e 2; \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2



Tabela 8 – Níveis sanguíneos de triglicérides em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Triglicérides pós-transplante (mg/dL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
1 mês	214	158,5 ± 85,5	27	144,1 ± 60,4	53	199,7 ± 88,8** ***
3 meses	200	148,2 ± 97,8	23	125,5 ± 56,1	56	196 ± 110,1** ***
6 meses	214	139,6 ± 88,7	27	132,8 ± 64	54	161,9 ± 100,7
12 meses	223	138,3 ± 71,3	28	121,6 ± 56,8	52	178,1 ± 94,2** ***
24 meses	183	132,7 ± 92,2	14	195,1 ± 92,3*	36	165,2 ± 68,3**
36 meses	134	135 ± 69,9	8	177,2 ± 91,5	22	164 ± 84,4
48 meses	72	142 ± 90,1	4	158,7 ± 86,8	11	159,8 ± 75,8
60 meses	36	156,7 ± 115,2	1	174	4	138,2 ± 42,2

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante,

grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1;

\*\* diferença entre os grupos 0 e 2; \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2

Tabela 9 – Níveis sanguíneos de ácido úrico em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Ácido úrico pós-transplante (mg/dL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão	n	Média ± desvio padrão
1 mês	244	6,2 ± 1,7	31	5,6 ± 1,4	61	6,0 ± 1,7
3 meses	242	6,3 ± 1,8	31	5,4 ± 1,7*	61	6,1 ± 1,7
6 meses	236	5,9 ± 1,5	30	6,0 ± 1,6	60	5,9 ± 1,7
12 meses	235	5,9 ± 1,4	29	5,8 ± 1,4	57	5,7 ± 1,6
24 meses	193	5,8 ± 1,4	14	5,7 ± 1,1	38	5,9 ± 1,6
36 meses	140	5,8 ± 1,5	8	5,9 ± 1,9	25	5,9 ± 1,9
48 meses	75	6,0 ± 1,3	4	5,9 ± 1,5	13	5,8 ± 1,4
60 meses	39	5,6 ± 1,5	1	6,2	5	5,3 ± 1,1

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1

Tabela 10 – Níveis sanguíneos de magnésio em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Magnésio pós-transplante (mg/dL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
1 mês	242	1,9 ± 0,4	29	1,9 ± 0,5	60	1,9 ± 0,5
3 meses	233	1,9 ± 0,3	28	1,9 ± 0,3	60	1,9 ± 0,4
6 meses	218	1,9 ± 0,3	24	2,0 ± 0,4	56	2,0 ± 0,3
12 meses	214	2,0 ± 0,3	24	1,9 ± 0,3	53	2,0 ± 0,4
24 meses	176	1,9 ± 0,3	11	2,1 ± 0,4*	33	2,0 ± 0,3
36 meses	132	2,0 ± 0,3	8	2,1 ± 0,3	20	2,0 ± 0,3
48 meses	69	2,0 ± 0,2	4	2,2 ± 0,2	13	2,0 ± 0,3
60 meses	35	2,0 ± 0,2	1	2,4	5	2,0 ± 0,2

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1

Tabela 11 – Níveis sanguíneos de tacrolimo em função da ocorrência de diabetes mellitus, e de acordo com o período de seguimento, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Dosagem de tacrolimo (ng/mL)	Grupo 0		Grupo 1		Grupo 2	
	n	Média ± desvio padrão	n	Média ± desvio padrão	N	Média ± desvio padrão
2 semanas	239	11,7 ± 5,9	28	11,9 ± 4,9	55	11,3 ± 4,5
1 mês	240	11,0 ± 4,2	28	10,9 ± 4,0	59	11,0 ± 6,0
2 meses	234	9,6 ± 3,0	28	10,1 ± 3,7	56	9,1 ± 3,9
3 meses	228	8,6 ± 3,2	27	7,8 ± 1,7	51	9,6 ± 4,1
6 meses	220	7,2 ± 2,4	27	6,4 ± 2,3	51	7,1 ± 2,3
12 meses	210	6,4 ± 2,3	27	6,5 ± 2,4	49	6,7 ± 6,0
24 meses	165	6,0 ± 2,0	11	5,2 ± 1,8	30	6,1 ± 5,2
36 meses	117	5,8 ± 1,8	5	4,2 ± 0,8*	17	5,4 ± 1,1***
48 meses	58	5,3 ± 1,5	2	2,8 ± 2,2*	11	4,2 ± 1,3**
60 meses	29	5,0 ± 1,3	1	5,6	3	4,7 ± 0,1

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante  
 Teste t de *Student* realizado para os grupos 0 e 1, 0 e 2, 1 e 2 ( $p < 0,05$ ): \* diferença entre os grupos 0 e 1; \*\* diferença entre os grupos 0 e 2; \*\*\* diferença entre os grupos 1 e 2

#### 5.4 Análise bivariada

Nesta etapa, foi avaliada a associação entre DMPT e as variáveis (pré e pós-transplante) relatadas anteriormente como possíveis fatores de risco, tomando para a análise somente os grupos 0 e 2 (pacientes sem DM e pacientes que desenvolveram DMPT). Nas páginas seguintes, pode-se ver os resultados das análises realizadas para as variáveis categóricas e, em seguida, para as variáveis contínuas.

Tabela 12 – Análise das frequências observadas em função do desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza–CE, 2006-2010

Variável	Grupo 0	Grupo 2	p valor	RR (IC 95%)
Sexo masculino (receptor)	139 (56,5%)	35 (57,3%)	0,9020	
Raça branca	45 (18,9%)	14 (24,1%)	0,3794	
HAS como causa da DRC	54 (22%)	24 (39,3%)	<b>0,0062</b>	1,87 (1,2 – 2,93)
GNC como causa da DRC	38 (15,5%)	6 (19,3%)	0,2495	
Causa indeterminada da DRC	76 (31%)	14 (22,9%)	0,2029	
Re-transplante	20 (8,1%)	4 (6,6%)	0,6996	
Doador falecido	157 (64%)	48 (78,6%)	<b>0,0299</b>	1,81 (1,03 – 3,19)
Número de <i>mismatches</i> ≥ 4	144 (61%)	39 (66,1%)	0,4716	
DGF	64 (26,1%)	23 (37,7%)	0,0727	
Sorologia positiva para hepatite C	13 (5,3%)	4 (6,5%)	0,7081	
Infecção por CMV (pós-Tx)	19 (7,7%)	7 (11,6%)	0,3260	
Glicemia de jejum alterada pré-Tx	11 (5,6%)	12 (27,9%)	<b>&lt; 0,0001</b>	3,6 (2,16 – 5,99)
Hiperglicemia no primeiro mês	67 (27,2%)	39 (63,9%)	<b>&lt; 0,0001</b>	3,36 (2,10 – 5,36)
História familiar de diabetes	46 (26,4%)	7 (17,9%)	0,2678	
Diagnóstico de HAS pré-Tx	165 (69%)	48 (80%)	0,0935	
Dislipidemia (pré-Tx)	114 (64,4%)	33 (78,5%)	0,0790	
Hiperuricemia pré-Tx	85 (48,8%)	22 (52,3%)	0,6813	
Ocorrência de rejeição aguda	16 (6,5%)	11 (18,3%)	<b>0,0038</b>	2,31 (1,37 – 3,90)
Imunossupressão de indução com corticosteroide	219 (89,3%)	51 (83,6%)	0,2098	
Imunossupressão inicial com corticosteroide	43 (17,9%)	9 (14,7%)	0,5596	
Pulso terapia de resgate	42 (17,2%)	18 (30,5%)	<b>0,0215</b>	1,77 (1,10 – 2,86)
Sexo masculino (doador)	133 (54%)	37 (60,6%)	0,3540	

Tx = transplante; DRC = doença renal crônica; GNC = glomerulonefrite crônica; DGF = *delayed graft function* (função retardada do enxerto); CMV = citomegalovírus; HAS = hipertensão arterial sistêmica  
 Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante, grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante  
 n (%), teste do qui-quadrado (p < 0,05)

Tabela 13 – Análise das médias calculadas em função do desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante, em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Variável	Grupo 0	Grupo 2	p valor
Idade do receptor (anos)	37 (35,4 – 38,6)	45,2 (42,1 – 48,2)	< <b>0,0001</b>
Peso ao Tx (Kg)	58,4 (56,8 – 59,9)	59,4 (56,3 – 62,6)	0,5540
IMC ao Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	22,2 (21,8 – 22,7)	23,2 (22,2 – 24,2)	0,0735
Idade do doador (anos)	33,1 (31,5 – 34,8)	31,3 (27,7 – 34,9)	0,3450
Glicemia de jejum pré-Tx (mg/dL)	83,7 (82,3 – 85,2)	93,9 (89,3 – 98,5)	< <b>0,0001</b>
Glicemia de jejum 2 semanas pós-Tx (mg/dL)	94,6 (88,9 – 100,3)	104,8 (98,5 – 111,0)	0,0911
Glicemia de jejum 1 mês pós-Tx (mg/dL)	94,2 (92,4 – 96,1)	114,7 (106,1 – 123,3)	< <b>0,0001</b>
Creatinina 2 semanas pós-Tx (mg/dL)	2,8 (2,5 – 3,1)	3,7 (3,0 – 4,5)	<b>0,0132</b>
Creatinina 1 mês pós-Tx (mg/dL)	2,0 (1,8 – 2,2)	2,6 (2,0 – 3,2)	<b>0,0148</b>
Triglicérides 1 mês pós-Tx (mg/dL)	158,5 (147,0 – 170,0)	199,7 (175,2 – 224,2)	<b>0,0021</b>
FK 506 2 semanas pós-Tx (ng/mL)	11,7 (11,0 – 12,5)	11,3 (10,1 – 12,6)	0,6548
FK 506 1 mês pós-Tx (ng/mL)	11,0 (10,5 – 11,6)	11,0 (9,5 – 12,6)	0,9769

Tx = transplante; IMC = índice de massa corpórea; FK 506= dosagem de tacrolimo

Grupo 0 = pacientes sem diabetes mellitus, grupo 1 = pacientes com diabetes mellitus pré-transplante,

grupo 2 = pacientes que desenvolveram diabetes mellitus pós-transplante

Média (IC 95%), teste t de *Student* (p < 0,05)

As associações positivas, ou seja, as variáveis identificadas na análise bivariada como possíveis fatores de risco (com nível de significância de 5%) podem ser visualizadas na tabela 14.

Tabela 14 – Resultado da análise bivariada: fatores associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Variável	Valor de p	Risco relativo	Intervalo de confiança (95%)
Idade ao Tx	< 0,0001		
HAS como causa da DRC	0,0062	1,87	1,2 – 2,93
Glicemia de jejum pré-Tx	< 0,0001		
Glicemia de jejum alterada pré-Tx	< 0,0001	3,60	2,16 – 5,99
Doador falecido	0,0299	1,81	1,03 – 3,19
Hiperglicemia no primeiro mês pós-Tx	< 0,0001	3,36	2,10 – 5,36
Glicemia de jejum 1 mês pós-Tx	< 0,0001		
Creatinina 2 semanas pós-Tx	0,0132		
Creatinina 1 mês pós-Tx	0,0148		
Triglicérides 1 mês pós-Tx	0,0021		
Ocorrência de rejeição aguda	0,0038	2,81	1,37 – 3,90
Pulsoterapia de resgate	0,0215	1,77	1,10 – 2,86

Tx = transplante, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DRC = doença renal crônica  
 Teste do qui-quadrado ou teste t de *Student* ( $p < 0,05$ )

## 5.5 Análise multivariada

Para a análise multivariada foram utilizadas todas as variáveis que puderam ser identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT e que alcançaram nível de significância de pelo menos 25% na análise bivariada. Essas variáveis foram: idade ao transplante ( $p < 0,0001$ ); doador falecido ( $p = 0,0299$ ); glicemia de jejum / glicemia de jejum alterada – variável contínua / categorizada, pré-transplante ( $p < 0,0001$ , para ambas); hiperglicemia durante o primeiro mês pós-transplante ( $p < 0,0001$ ); nível sérico de creatinina 2 semanas após o Tx ( $p = 0,0132$ ); níveis séricos de creatinina, glicemia e triglicérides 1 mês após o Tx ( $p = 0,0148$ ,  $p < 0,0001$  e  $p = 0,0021$ , respectivamente); ocorrência de rejeição aguda ( $p = 0,0038$ ); realização de pulsoterapia para rejeição aguda ( $p = 0,0215$ ); hipertensão arterial

como causa da doença renal crônica ( $p=0,0062$ ); glomerulonefrite crônica como causa da doença renal crônica ( $p=0,2495$ ); causa indeterminada da doença renal crônica ( $0,2029$ ); nível de glicemia de jejum 2 semanas pós-transplante ( $p=0,0911$ ); índice de massa corpórea (IMC) pré-transplante ( $p=0,0735$ ); diagnóstico de hipertensão arterial pré-transplante ( $p=0,0935$ ); presença de dislipidemia pré-transplante ( $p=0,0790$ ); ocorrência de *delayed graft function* (DGF) ( $p=0,0727$ ) e imunossupressão de indução com corticosteroide ( $p=0,2098$ ).

As variáveis identificadas como associadas ao desenvolvimento de DMPT, na análise multivariada, foram: medida de glicemia de jejum 1 mês após o transplante renal (OR=1,05), doador falecido (OR=3,53), glicemia de jejum alterada pré-transplante (OR=4,10) e ocorrência de rejeição aguda (OR=6,43) (Tabela 15).

Tabela 15 – Resultado da análise multivariada: fatores associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante em receptores de transplante renal, HGF-SESA, Fortaleza-CE, 2006-2010

Variável	Valor de p	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
Glicemia de jejum 1 mês pós-Tx	<b>&lt; 0,001</b>	1,05	1,02 – 1,08
Ocorrência de rejeição aguda	<b>0,003</b>	6,43	1,88 – 21,98
Glicemia de jejum alterada (pré-Tx)	<b>0,014</b>	4,10	1,32 – 12,70
Doador falecido	<b>0,015</b>	3,53	1,27 – 9,78

Tx = transplante  
Teste z bicaudal



## 6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Após recomendações internacionais realizadas em 2003, que definiram melhor o DMPT (atribuindo para o seu diagnóstico os mesmos critérios utilizados para outros tipos de diabetes mellitus) foi possível uma melhor comparação entre os estudos e, conseqüentemente, uma maior uniformização sobre o assunto.

No presente estudo, o estado de “hiperglicemia durante o primeiro mês pós-transplante” foi diferenciado do DMPT propriamente dito, que só foi diagnosticado a partir do segundo mês pós-transplante, semelhante ao que foi realizado por Cosio *et al.* (2001). Segundo estes autores (2005), características pré-transplante e, particularmente, a glicemia durante o primeiro mês pós-transplante identificou pacientes sob o risco de desenvolver DMPT.

No presente estudo, a incidência de hiperglicemia de jejum evidenciada durante o primeiro mês pós-transplante foi de 34,5% e a de DMPT, até o final do primeiro ano, foi de 15,9%. Cosio *et al.* (2005) usaram critérios da ADA para descrever uma prevalência de 34% de glicemia de jejum alterada e de 14% de DMPT ao final do primeiro mês pós-transplante e de 33% de glicemia de jejum alterada e de 13% de DMPT ao final do primeiro ano pós-transplante.

Quase dois terços dos pacientes que desenvolveram DMPT tiveram hiperglicemia no primeiro mês pós-transplante, enquanto essa proporção foi de cerca de um quarto nos pacientes que não desenvolveram. Observa-se que hiperglicemia no período pós-transplante inicial poderia funcionar como um “marcador” para o DMPT. No entanto, dos pacientes que apresentaram hiperglicemia no primeiro mês pós-transplante, apenas 36,8% desenvolveram DMPT, ou seja, cerca de dois terços apresentaram apenas hiperglicemia transitória. Com isso, observa-se que a ocorrência de hiperglicemia de jejum transitória pode ser mais que o dobro da ocorrência de DMPT propriamente dito, em pacientes transplantados renais.

No presente estudo, a ocorrência de DMPT foi de 19,9% (segundo critérios da ADA, 2012), com tempo de seguimento pós-transplante de até cinco anos. Outro estudo também realizado no Ceará, no período de 1998 a 2004, evidenciou uma incidência de 32,6% de DMPT em 144 receptores de transplante renal (CERQUEIRA, 2004) e um estudo mais recente realizado no sul do Brasil, envolvendo 413 transplantados renais, relatou uma incidência de 20,6% de DMPT (GNATTA *et al.*, 2010). Com isso, evidencia-se uma alta taxa

de ocorrência de DMPT em nosso meio, comparável àquela relatada na literatura, mostrando que o DMPT é uma complicação frequente do transplante renal.

Uma proporção significativa de pacientes com DMPT desenvolveria diabetes mellitus mesmo que tivesse permanecido em diálise, já que seu surgimento é uma complicação comum da doença renal crônica. Sendo assim, a incidência do DMPT atribuível a fatores relacionados ao transplante *per se* seria o incremento entre a taxa de diabetes nos pacientes em lista de espera por um transplante e a taxa observada após o transplante (BODZIAK; HRICIK, 2009). O real incremento na sua incidência ocorre, principalmente, durante os primeiros 6 meses pós-transplante, quando os pacientes são tratados com altas doses de imunossupressores. Após 6 meses, a incidência anual de diabetes é similar àquela observada em pacientes na lista de espera (cerca de 6% ao ano). A estimativa do incremento real da incidência de DMPT, nos Estados Unidos, foi em torno de 8 a 10% durante o primeiro ano pós-transplante (WOODWARD *et al.*, 2003).

No atual estudo, a maior parte dos pacientes utilizou o inibidor de calcineurina tacrolimo no esquema inicial de imunossupressão e observou-se uma alta taxa de aparecimento precoce do DMPT. O pico de seu desenvolvimento deu-se durante o segundo e o terceiro meses pós-transplante e o mesmo foi evidenciado até o 52º mês, com apenas um pequeno incremento na sua ocorrência, após o primeiro ano pós-transplante. Segundo Romagnoli *et al.* (2004) o tempo de surgimento do DMPT foi significativamente menor entre os pacientes que utilizaram tacrolimo ( $2,1 \pm 1,7$  meses pós-transplante) *versus* os que utilizaram ciclosporina ( $27,8 \pm 34$  meses). Além dos estudos mais antigos, estudos mais recentes também evidenciaram surgimento precoce do DMPT. Um estudo observacional e retrospectivo, no qual os pacientes transplantados renais utilizavam inibidores de calcineurina como drogas imunossupressoras em sua maioria, evidenciou tempo mediano de 54 dias para o surgimento de DMPT (GNATTA *et al.*, 2010) e um outro estudo, observacional e retrospectivo, realizado em receptores de transplante renal que também utilizavam inibidores de calcineurina ou sirolimo no esquema de imunossupressão, evidenciou tempo médio de 90 ( $\pm 80$ ) dias para o seu desenvolvimento (VAN LAECKE *et al.*, 2009).

Trinta e um pacientes, ou seja, 9,1% da população em estudo apresentava DM antes da realização do transplante. Essa frequência superior à relatada para adultos brasileiros da população geral, residentes em área urbana, já era esperada (MALERBI *et al.*, 1992). Isso poderia ser explicado tanto pelo próprio estado urêmico, que pode ser hiperglicêmico, como

também pelo viés populacional (pacientes submetidos a transplante renal), já que o DM é uma causa importante de doença renal crônica terminal.

O diabetes mellitus tipo 2 e o DMPT têm muitos fatores de risco em comum: idade mais avançada, maior IMC, etnia africana ou hispânica, história familiar positiva, presença de características da síndrome metabólica, sorologia positiva para o vírus da hepatite C, variante T do gene *TCF7L2* e hipomagnesemia (GHISDAL *et al.*, 2012).

Nos Estados Unidos, o surgimento de DMPT é mais comum em pacientes afro-americanos e hispânicos do que em brancos ou asiáticos (BODZIAK; HRICIK, 2009). No presente estudo, raça não branca não foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de DMPT. Uma possível justificativa seria o fato de que a população brasileira (e principalmente a nordestina) apresenta grande grau de miscigenação, o que dificulta a diferenciação da população em grupos identificados como brancos e não brancos. Em estudo multicêntrico brasileiro prévio, realizado na população geral, raça também não determinou alterações entre as taxas de prevalência do DM (MALERBI *et al.*, 1992).

No presente estudo, houve tendência para associação entre idade do receptor à época do transplante e desenvolvimento de DMPT. Considerando a influência do avanço da idade na incidência de DM na população geral, não é surpresa que idade mais avançada também seja um fator de risco para o surgimento de DMPT (BODZIAK; HRICIK, 2009). Há relato de aumento de 90% no risco relativo (RR) para o desenvolvimento de DMPT em pacientes transplantados renais com idade entre 45 e 49 anos e de 160% em pacientes a partir de 60 anos, tendo como referência pacientes de 18 a 44 anos (GHISDAL *et al.*, 2012). Diante do exposto, foi realizado ajuste das demais variáveis para a idade, através da análise multivariada, possibilitando a exclusão desse provável fator confundidor e, finalmente, idade não se configurou como fator de risco independente para o desenvolvimento de DMPT na população estudada.

Geralmente considera-se que há pequena ou nenhuma relação entre gênero e DM tipo 1 ou DM tipo 2. No entanto, uma revisão da literatura relatou evidências de que os efeitos do gênero estão presentes em ambas as formas de DM. A maior proporção de homens diabéticos, em relação às mulheres, é um achado frequente em populações de origem europeia com idade entre 15 e 40 anos, com uma relação aproximada de pacientes masculinos:femininos de 3:2. O DM tipo 2 é igualmente prevalente entre homens e mulheres na maioria das populações, com alguma evidência de preponderância masculina em pessoas de meia idade. Parece que os

homens são mais susceptíveis que as mulheres às consequências da obesidade devido, possivelmente, a diferenças na sensibilidade à insulina e à distribuição de gordura corporal (GALE; GILLESPIE, 2001). No presente estudo, não foi identificada associação entre DMPT e gênero (tanto do doador, como do receptor), talvez porque a população transplantada esteja exposta a outros fatores de risco bem mais relevantes para o seu desenvolvimento.

Ultimamente, o tipo de doador não é mais considerado um fator de risco independente para o surgimento de DMPT (GHISDAL *et al.*, 2012). No entanto, tipo de doador falecido esteve associado, no presente estudo, ao desenvolvimento de DMPT. Como ocorrência de rejeição aguda também esteve associada ao seu desenvolvimento, poder-se-ia imaginar o fato de haver maior ocorrência de rejeição aguda em receptores renais de doador falecido e, conseqüentemente, maior ocorrência de DMPT neste grupo de pacientes.

História familiar de diabetes mellitus é citada como fator de risco para o surgimento de DMPT em alguns estudos, aumentando seu risco em até 7 vezes (GHISDAL *et al.*, 2012; SUMRANI *et al.*, 1991). Talvez não se tenha identificado história familiar como fator de risco neste estudo, por não ter sido considerada sua positividade apenas quando presente em parentes de primeiro grau.

Conforme já mencionado, segundo Pham PT, Danovitch GM e Pham PC (2007) e Porrini *et al.* (2008) a maioria dos fatores de risco pré-transplante para o desenvolvimento de diabetes pós-transplante são comuns ao diabetes tipo 2 e componentes da síndrome metabólica também estão relacionados ao DMPT. Estudos retrospectivos reportaram uma incidência maior de DMPT em pacientes com síndrome metabólica, no momento do transplante, e pacientes com um número maior de critérios para síndrome metabólica são mais propensos ao seu desenvolvimento (GHISDAL *et al.*, 2012).

A população transplantada apresentou frequências elevadas de comorbidades relacionadas à síndrome metabólica. Foi verificado que 73% dos pacientes eram portadores de hipertensão arterial, 66,9% apresentavam dislipidemia, 49,5% tinham hiperuricemia e 23,5% eram obesos ou tinham sobrepeso à época do transplante. Tanto a prevalência de hipertensão arterial, como também o valor do IMC mostraram-se mais elevados para o grupo de pacientes que já tinha o diagnóstico de diabetes previamente ao transplante, quando foi feita comparação da população estudada (em subgrupos) em relação à ocorrência de diabetes.

A maioria dos pacientes que eram hipertensos, anteriormente ao transplante, continuaram com elevação da pressão arterial após o mesmo, e praticamente o mesmo número de pacientes que deixou de ter elevação da pressão arterial, após a realização do transplante renal, passou a apresentar hipertensão arterial após o procedimento. Houve tendência para caracterização de hipertensão arterial como causa da doença renal crônica como um fator de risco para o desenvolvimento de DMPT.

Glicemia de jejum alterada pré-transplante mostrou-se como fator de risco para o surgimento de DMPT e, segundo a literatura, quanto maior o valor da glicemia de jejum no pré-transplante, maior o risco para o desenvolvimento de DMPT (COSIO *et al.*, 2005). Segundo o mesmo autor, foi encontrada uma frequência de 25% de glicemia de jejum alterada (> 100mg/dL) em pacientes na fase pré-transplante e 70% deles apresentaram hiperglicemia após 1 ano de transplante (43% glicemia de jejum alterada e 27% DM). No presente estudo, houve uma frequência menor (9,7%) de glicemia de jejum alterada pré-transplante. Uma possível justificativa para tal seria que, em média, o IMC pré-transplante dos pacientes do estudo previamente mencionado foi de 27 Kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso), enquanto o dos nossos pacientes foi de 22,7 Kg/m<sup>2</sup> (normal).

Alguns autores, dentre eles Kuypers *et al.* (2008) e Porrini *et al.* (2008), identificaram o índice de massa corpórea pré-transplante como fator de risco para o desenvolvimento de DMPT e segundo Ghisdal *et al.* (2012) pacientes com sobrepeso ou obesidade têm um maior risco de desenvolver DMPT, com um RR de 1,4 para pacientes com sobrepeso e um RR de 1,7-1,8 para pacientes com obesidade. Apesar de 19,7% dos pacientes envolvidos no presente estudo apresentarem sobrepeso à época do transplante, apenas 3,8% eram obesos e IMC não foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento de DMPT.

Ganho de peso e a rapidez com a qual ele ocorre ao longo da vida pode aumentar o risco de doenças crônicas (GIMENO *et al.*, 2000). No estudo em questão, após o primeiro ano pós- transplante (até o final do quarto ano), o grupo de pacientes que desenvolveu DMPT teve menor ganho de peso em relação àqueles que não desenvolveram. Uma possível explicação seria o fato de que este grupo de pacientes apresentou, em geral, maiores valores de creatinina. Segundo Thoma *et al.* (2006) a razão de filtração glomerular esteve significativamente relacionada ao ganho de peso pós-transplante e a diminuição da mesma associou-se com perda do excesso de peso. Outra possível explicação seria a intervenção

realizada nos pacientes com DMPT (acompanhamentos nutricional e endocrinológico mais intensivos) levando a um melhor controle de peso pós-transplante.

Em relação à glicemia pós-transplante, glicemia de jejum 1 mês após o transplante renal foi identificada como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DMPT. Já Cosio *et al.* (2005) identificaram a hiperglicemia de jejum durante a primeira semana pós-transplante como o preditor mais forte da ocorrência de DMPT - quando atingido 1 ano de transplante - embora nem todos os pacientes com hiperglicemia precoce permanecessem hiperglicêmicos.

Hipertrigliceridemia pré-transplante foi relacionada ao surgimento de DMPT, principalmente em pacientes sob uso do tacrolimo (VAN LAECKE *et al.*, 2009). No presente estudo, dislipidemia pré-transplante não foi identificada como um fator de risco para o mesmo. No entanto, houve tendência para a associação entre o nível sérico de triglicérides medido 1 mês após o transplante renal e o desenvolvimento de DMPT.

Foi evidenciada uma prevalência de 5,6% de sorologia positiva para o vírus C, à época do transplante, nos pacientes do presente estudo. Em outro estudo (COSIO *et al.*, 2005), essa prevalência foi de apenas 1,2%. No entanto, a frequência dessa infecção crônica é relatada em ser tão alta quanto 38% entre receptores de transplante renal, em avaliação prévia ao transplante (VOSNIDES, 1997 apud BLOOM; LAKE, 2006). Apesar de não ter sido identificada associação entre essa infecção e o desenvolvimento de DMPT (talvez pela relativa baixa prevalência da infecção no pré-transplante, nesta população), há relato de que o RR para surgimento de DMPT relacionado à sua positividade pode variar de 1,3 a 1,4 entre alguns estudos (GHISDAL *et al.*, 2012). Além disso, há relatos de que a sobrevida tanto do enxerto, como do paciente, em pacientes HCV positivos é menor do que aquela evidenciada em pacientes HCV negativos (BLOOM; LAKE, 2006).

Embora não tenha sido possível avaliar a associação entre DMPT e doador com sorologia positiva para o vírus C (hepatite C é critério de exclusão para a doação de órgãos, no Ceará), segundo Simo *et al.* (1996) o surgimento de DMPT esteve mais fortemente relacionado à soropositividade do doador para o vírus da hepatite C, do que àquela do receptor.

Em um estudo composto de 160 receptores de transplante renal - que foram prospectivamente monitorados para infecção por CMV durante os primeiros 3 meses após o

transplante - foi encontrado que infecção assintomática pelo CMV esteve associada a um risco aumentado, em 4 vezes, para desenvolvimento de DMPT (HJELMESAETH *et al.*, 2004). Apesar de no presente estudo, proporcionalmente, terem sido identificados mais casos de infecção por CMV entre os pacientes que desenvolveram DMPT (em relação aos que não desenvolveram), o CMV não foi identificado como fator associado ao seu desenvolvimento.

Hipomagnesemia pode representar um marcador ou ser uma consequência da resistência à insulina, inflamação ou disfunção endotelial, que são todos fatores de risco para diabetes na população geral (GHISDAL *et al.*, 2012). Não foram identificadas diferenças entre a magnesemia pós-transplante de portadores e não portadores de diabetes mellitus, exceto para a média do valor medido aos 2 anos de transplante, quando o valor de magnésio foi maior para o grupo que já apresentava DM previamente, em relação àquele que não apresentou DM antes ou após o transplante. Em média, todos os valores de magnésio medidos ao longo do seguimento pós-transplante estiveram dentro da faixa normal. Ademais, não foi avaliado o valor da magnesemia no período pré-transplante, o que poderia ter sido identificado como possível fator associado ao desenvolvimento de DMPT.

Um estudo mais antigo (DAVID *et al.*, 1980) cofirmou a correlação positiva entre a presença de HLA-A28 e o desenvolvimento de diabetes esteroide-induzido em pacientes transplantados renais, sendo identificada resolução da hiperglicemia após suspensão do uso dos corticosteroides. Fato interessante é que HLA-A28 esteve presente em 25,4% dos pacientes de raça negra e em 6,3% dos pacientes de raça branca, o que poderia ser uma das razões para a maior ocorrência de DMPT renal em pacientes de cor não branca, em algumas populações.

Mais recentemente, foi relatada a presença de antígenos HLA como o A30, o B27 e o B42, como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT e quanto maior o número de discordância no HLA (*mismatches*) entre doador e receptor, maior probabilidade de ocorrência do DMPT (PHAM PT; DANOVITCH GM; PHAM PC, 2007; KASISKE *et al.*, 2003). No entanto, a frequência dos alelos acima mencionados foi pequena na população em estudo, e não houve associação entre desenvolvimento de DMPT e ocorrência de *mismatches* de HLA  $\geq 4$ , entre doador e receptor. Se fosse avaliado um subgrupo com maior número de *mismatches*, talvez fosse evidenciada diferença.

O tipo de imunossupressão recebida tem explicado até 74% da variabilidade na incidência do diabetes pós-transplante (MONTORI *et al.*, 2002). Os corticosteroides são

tradicionalmente associados com o maior risco de surgimento de DMPT. Os inibidores de calcineurina também têm efeitos diabetogênicos, embora evidências sugiram que o tacrolimo seja mais diabetogênico que a ciclosporina, particularmente em pacientes de transplante pediátrico e naqueles com descendência africana. Para reduzir o risco diabetogênico, pode haver planejamento pós-transplante de redução de dose de corticosteroide (o mais brevemente possível) e redução nas doses dos inibidores de calcineurina podem também ser consideradas, principalmente em indivíduos de alto risco. Regimes livres de corticosteroide (com uso de tratamento de indução adjuvante com anticorpos, por exemplo) podem ser considerados permitindo retirada rápida do corticoide (WILKINSON *et al.*, 2005).

O protocolo de imunossupressão de manutenção padrão utilizado no setor de Transplante de Órgãos do HGF é livre de corticosteroide (seu uso está presente, em geral, apenas na indução da imunossupressão). Segundo Boots *et al.* (2002) a comparação entre retirada após redução gradual (de 3 a 6 meses) do corticosteroide e retirada do mesmo após 1 semana da realização do transplante resultou em semelhantes sobrevidas do enxerto e do paciente, como também incidência similar de rejeições agudas. Além disso, alguns autores sugerem que o corticosteroide (prednisona / prednisolona) deveria ser eliminado dos protocolos imunossupressores rotineiros de manutenção pós-transplante, já que seu benefício imunossupressor adicional ao tacrolimo parece ser limitado (BOOTS *et al.*, 2002; KHWAJA *et al.*, 2003).

Por outro lado, resultados de alguns estudos em relação a esquemas imunossupressores e o surgimento de DMPT foram indicativos de que não houve diferença significativa no surgimento de DMPT entre esquemas que utilizaram ou que evitaram o uso de corticosteroide. No entanto, houve tendência de desenvolvimento de diabetes pós-transplante menos severo (baseado numa necessidade diminuída do uso de insulina) entre pacientes que não utilizaram corticosteroide no esquema imunossupressor (BODZIAK; HRICIK, 2009).

Talvez não se tenha identificado a associação entre esquemas imunossupressores utilizados no Serviço de Transplante de Órgãos do HGF e o desenvolvimento de DMPT, devido ao pequeno número de pacientes que utilizaram corticosteroide na terapia de manutenção, em relação aos que não utilizaram. Além disso, quase todos os pacientes que utilizaram inibidor de calcineurina fizeram uso do tacrolimo, o que impossibilitou sua comparação com o uso da ciclosporina.



A frequência de rejeição aguda evidenciada no presente estudo (9,1%) foi semelhante ou ligeiramente inferior à relatada na literatura (14%) (COSIO *et al.*, 2005). Segundo Maes (2001) pacientes com rejeições agudas (tratadas com esteroides) estiveram mais propensos a desenvolver DM. A ocorrência de rejeição aguda foi identificada como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT, no presente estudo, em conformidade a outro estudo brasileiro recente que identificou como fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT: uso de tacrolimo, idade do receptor, IMC, episódios de rejeição aguda (GNATTA *et al.*, 2010).

Pulsoterapia com glicocorticoide, utilizada no contexto do tratamento de rejeição aguda, é considerada fator de risco independente para o surgimento de DMPT (GHISDAL *et al.*, 2012). No presente estudo, foi identificada apenas tendência para a associação entre pulsoterapia e o desenvolvimento de DMPT, levando-se a imaginar que rejeição aguda em si (e não apenas o tratamento instituído para a mesma) seja fator de risco independente para o DMPT.

Matas *et al.* (2008) compararam os resultados em receptores de transplante renal baseados na presença ou na ausência de rejeição aguda e no surgimento de DMPT, e concluíram que a prevenção de rejeição aguda foi mais importante para a preservação da função renal, a longo prazo, do que a não ocorrência de DMPT.

No entanto, Kasiske *et al.* (2003) demonstraram que o surgimento de DMPT esteve associado com um risco maior de falência do enxerto (RR 1,63), como também de morte com enxerto funcionante (RR 1,87). Similarmente, Roth *et al.* (1989) reportaram que quando comparados com controles não diabéticos, receptores de transplante renal com DMPT exibiram uma diminuição significativa na sobrevida do enxerto após 4 anos pós-transplante. Revanur *et al.* (2001) concluíram que a sobrevida do enxerto, a longo prazo, de pacientes com surgimento de DMPT foi comparável àquela de pacientes com DM pré-existente e estatisticamente inferior a de pacientes não diabéticos. Além disso, ao final do primeiro ano pós-transplante, a mortalidade entre pacientes com DMPT se aproxima daquela de pacientes com diabetes pré-existente (Apud, BODZIAK; HRICIK, 2009) e o surgimento de DMPT tem sido identificado como um dos fatores mais importantes para o aumento do risco cardiovascular entre transplantados, sendo associado tanto com redução na função e na sobrevida do enxerto, como também na sobrevida do paciente (WILKINSON *et al.*, 2005).

As equações de Cockcroft-Gault e do estudo “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD) não se mostram clinicamente satisfatórias para estimativa do *clearance* de creatinina em pacientes transplantados renais (em média, as equações tenderam a superestimar o verdadeiro *clearance* de creatinina para valores baixos de taxa de filtração glomerular e tenderam a subestimar o mesmo para valores  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Apenas a equação de Cockcroft-Gault corrigida pela superfície corporal mostrou-se aceitável para o grupo com melhor função renal (BARBOSA; FERREIRA; SALGADO FILHO, 2008). Pela inexistência, até o momento, de um parâmetro específico para esse grupo de pacientes, a função do enxerto renal da população em estudo (na ausência de *clearance* de creatinina medido laboratorialmente) foi avaliada através da utilização de níveis de creatinina sérica para estimativa do *clearance* de creatinina através da fórmula de Cockcroft-Gault, já que outros estudos anteriormente conduzidos na população de transplantados renais fizeram uso de tal fórmula (DUIJNHOVEN *et al.*, 2002; TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005). Não foi evidenciada diferença, no presente estudo, para “função renal normal” atual entre os grupos avaliados (com ou sem DM). Talvez pudesse ter sido identificada uma diferença entre os mesmos, se o tempo de seguimento após o transplante fosse maior.

No estudo em questão, foi considerada ocorrência de DGF quando foi necessária realização de mais de uma sessão de diálise na primeira semana após o transplante, tendo sido identificada apenas tendência de associação entre DGF e o desenvolvimento de DMPT. Pode-se ter diminuído a frequência da sua ocorrência através do critério adotado para sua caracterização. No entanto, se a frequência encontrada (30%) for comparada com outros estudos, observa-se que ela não está abaixo da relatada na literatura (19,6%) (VINCENTI *et al.*, 2007).

Segundo estudo multicêntrico realizado em população urbana brasileira, entre 30 e 69 anos de idade, dentre os casos previamente diagnosticados de diabetes: 7,9% usavam insulina, 40,7% usavam antidiabéticos orais e 51,4% estavam sem tratamento ou apenas sob dieta (MALERBI *et al.*, 1992). Ao se comparar a população transplantada renal estudada com a população urbana brasileira, percebe-se que há uma maior proporção de pacientes sob terapêutica farmacológica. Isso poderia dever-se ao fato de que a população transplantada apresenta um tipo de DM mais severo ou, o que é mais provável, ao fato de tratar-se de uma população com acompanhamento especializado, e conseqüentemente, submetida a tratamento mais intensivo e/ou mais aderente à terapêutica instituída.

Gentil *et al.* (2002) demonstraram uma taxa de 23,8% de diabéticos tratados com insulina entre pacientes portadores de doença renal policística do adulto submetidos a transplante renal, comparada com uma taxa de 5,8% para pacientes transplantados por outras etiologias, com uma OR (*odds ratio*) de 5,1. Não foi identificado, no presente estudo, nenhum paciente diabético, também portador de doença renal policística, que apresentasse uso de insulina na sua última consulta. No entanto, a proporção da doença policística na população aqui estudada foi de 6,8%, o que pode ser pouco representativa para comparação com outros estudos.

Segundo Van Laecke *et al.* (2009) o tratamento realizado para o DMPT foi o seguinte: 53% dos pacientes fizeram uso de antidiabéticos orais, 14% usaram somente insulina, 1% usou a combinação de antidiabéticos orais com insulina e 32% fizeram apenas restrição dietética. Essas proporções, no presente estudo, foram: 47,1%, 1,8%, 13,2% e 37,7%, respectivamente; evidenciando-se uma proporção semelhante, entre os estudos, do uso total de insulina e/ou de antidiabéticos orais entre os pacientes.

Apesar de ter sido realizado em poucos indivíduos do estudo, pacientes com glicemia sérica de jejum normal devem realizar teste de tolerância oral à glicose (75 g) durante o pré-transplante, como também quando houver evidência de glicemia sérica de jejum alterada em qualquer momento pós-transplante. O uso desse teste é proposto já que, na população geral, ele é mais preditivo de aumento de risco cardiovascular e de mortalidade do que a glicemia sérica de jejum, especialmente em indivíduos com tolerância diminuída à glicose. (BODZIAK; HRICIK, 2009; TEUTONICO; SCHENA; DI PAOLO, 2005; The DECODE Study Group, 1999).

A ocorrência de DMPT esteve associada, no presente estudo, à presença de glicemia de jejum alterada no pré-transplante, à glicemia de jejum medida 1 mês após a realização do transplante, à ocorrência de rejeição aguda e ao doador falecido. Comorbidades relacionadas à síndrome metabólica como a hipertensão arterial, a dislipidemia e a hiperuricemia tiveram uma frequência elevada entre os pacientes estudados tanto no período anterior, como no período posterior à realização do transplante renal.

O risco do surgimento de DMPT deveria ser discutido com todos os candidatos a transplante renal (BODZIAK; HRICIK, 2009), levando em consideração todos os riscos e complicações advindos do mesmo, somando-se a eles a necessidade do uso de terapêutica específica para o DM, além daquela já prevista para o paciente transplantado.

## 7 CONCLUSÃO

A incidência de hiperglicemia durante o primeiro mês pós-transplante renal foi de 34,5%. Evidencia-se que grande parte dos pacientes transplantados renais, sem o diagnóstico prévio de DM, evoluem com alteração do perfil glicêmico no período inicial após o transplante. Apesar de ter se mostrado apenas como um estado de desequilíbrio glicêmico transitório em cerca de dois terços dos casos, esta alteração poderia se comportar como um marcador para o desenvolvimento de DMPT, já que o grupo de pacientes que desenvolveu DMPT apresentou um percentual maior de hiperglicemia no primeiro mês em relação àquele que não desenvolveu a doença. Estudos futuros poderiam avaliar as consequências dessa hiperglicemia transitória, em relação ao DMPT, em termos prognósticos.

Enquanto a incidência de hiperglicemia no primeiro mês pós-transplante foi de 34,5%, a ocorrência de DMPT foi de 19,9% até o final do estudo. Esta frequência é elevada e está de acordo com a descrita na literatura mais recente, evidenciando a magnitude da alteração do perfil glicêmico relacionada ao transplante de órgãos.

A população estudada também apresentou alta frequência de comorbidades relacionadas à síndrome metabólica, tanto no período anterior como posterior ao transplante. A esperada melhora no perfil metabólico de pacientes com doença renal crônica ocorrida após o transplante é provavelmente minimizada pelo uso das drogas imunossupressoras que têm, em sua grande maioria, efeitos colaterais contrários.

Os fatores associados ao desenvolvimento de DMPT foram: medida de glicemia de jejum 1 mês pós-transplante renal (OR=1,05), doador falecido (OR=3,53), glicemia de jejum alterada pré-transplante (OR=4,1) e ocorrência de rejeição aguda (OR=6,43). Diante do exposto, ao evitar rejeição aguda minimiza-se não apenas o comprometimento da função renal, como também o desenvolvimento de DMPT, o que poderia refletir em melhor sobrevida do enxerto e do paciente, a longo prazo.

Os pacientes que apresentam glicemia de jejum alterada pré-transplante e glicemia de jejum alterada 1 mês pós-transplante deveriam sempre realizar teste de tolerância à glicose oral (75 g) para possível diagnóstico mais precoce do DM. Deveriam também ser acompanhados mais intensivamente, dando-se maior ênfase à possibilidade de desenvolvimento do DMPT, já que constituem grupo de alto risco para tal. Foi identificada uma baixa frequência de realização de teste de tolerância à glicose oral (75 g)

na população estudada, tanto na fase pré como na fase pós-transplante. A realização do mesmo deve ser encorajada.

Doador falecido esteve associado ao desenvolvimento de DMPT e a tendência atual da realização de maior número de transplantes renais advindos de doadores falecidos, em relação ao de doadores vivos, poderá elevar ainda mais a ocorrência do DMPT no estado do Ceará.

O esquema protocolar de imunossupressão do Serviço de Transplante de Órgãos do HGF (salvo exceções) é sem manutenção de corticosteroide e não foi identificada associação entre diferentes esquemas imunossupressores (com e sem corticosteroide) utilizados e o desenvolvimento de DMPT. Estudos subsequentes (focados em populações específicas de imunossupressão) podem ser necessários para uma melhor avaliação.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMOWICZ, D.; VANRENTERGHEM, Y.; SQUIFFLET, J. P.; KUYPERS, D.; MOURAD, M.; MEURISSE, M. *et al.* Efficacy and cardiovascular safety of daclizumab, mycophenolate mofetil, tacrolimus, and early steroid withdrawal in renal transplant recipients: a multicenter, prospective, pilot trial. **Clinical Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 475-482, 2005.
- AL-UZRI, A.; STABLEIN, D. M.; COHN, A. Posttransplant Diabetes Mellitus in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (Naprtcs)1. **Transplantation**, v. 72, n. 6, 2001.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Consequences of Diabetes Mellitus in the U.S. in 1997. **Diabetes Care**, v. 21, n. 2, p. 296-309, 1998.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 917-932, 2003.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. S37-S42, 2005.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, n. 1, p. S62-S69, 2011.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. S64-S71, 2012.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3421, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplante**, ano 17, n.4, 2011.
- AUGUSTINE, J. J.; HRICIK, D. E. Steroid Sparing in Kidney Transplantation: Changing Paradigms, Improving Outcomes, and Remaining Questions. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. 5, p. 1080-1089, 2006.
- BAID, S.; COSIMI, A. B.; LIN FARRELL, M.; SCHOENFELD, D. A.; FENG, S.; CHUNG, R. T. *et al.* Posttransplant Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients: Risk Factors, Temporal Relationship With Hepatitis C Virus Allograft Hepatitis, and Impact on Mortality1. **Transplantation**, v. 72, n. 6, 2001.
- BARBOSA, F. C.; FERREIRA, T. C. A.; SALGADO FILHO, N. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em Transplantados Renais. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30, n. 3, p. 205-212, 2008.

BARCELÓ, A.; AEDO, C.; RAJPATHAK, S.; ROBLES, S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, p. 19-27, 2003.

BARRY, D. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. **The Lancet**, v. 356, n. 9225, p. 194-202, 2000.

BASTOS, J.; OLIVEIRA, M. M. S.; CASTRO, S. H.; CUNHA, E. F.; MORAES, E. R. S.; RUZZANI, F. *et al.* Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, p. 271-277, 2005.

BENCHIMOLI, A. K.; MONTENEGRO Jr., R.; LYRA, R.; TAMBASCIA, M. Diretrizes para o manejo do paciente com Diabetes *mellitus* Tipo 2: similaridades e diferenças. **Editora Hornet**, 2011

BERGREM, H. A.; VALDERHAUG, T. G.; HARTMANN, A.; BERGREM, H.; HJELMESÆTH, J.; JENSSEN, T. Glucose tolerance before and after renal transplantation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 3, p. 985-992, 2010.

BLOOM, R. D.; LAKE, J. R. Emerging Issues in Hepatitis C Virus-Positive Liver and Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 10, p. 2232-2237, 2006.

BLOOM, R. D.; RAO, V.; WENG, F.; GROSSMAN, R. A.; COHEN, D.; MANGE, K. C. Association of Hepatitis C with Posttransplant Diabetes in Renal Transplant Patients on Tacrolimus. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 5, p. 1374-1380, 2002.

BLOOMGARDEN, Z. T. Type 2 Diabetes in the Young. **Diabetes Care**, v. 27, n. 4, p. 998-1010, 2004.

BODZIAK, K. A.; HRICIK, D. E. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. **Transplant International**, v. 22, n. 5, p. 519-530, 2009.

BOOTS, J. M. M.; CHRISTIAANS, M. H. L.; VAN DUIJNHOFEN, E. M.; VAN SUYLEN, R. J.; VAN HOOFF, J. P. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. **Transplantation**, v. 74, n. 12, 2002.

BURROUGHS, T. E.; SWINDLE, J.; TAKEMOTO, S.; LENTINE, K. L.; MACHNICKI, G.; IRISH, W. D. *et al.* Diabetic Complications Associated With New-Onset Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 8, 2007.

CERQUEIRA, M. J. A. G. **Diabetes mellitus pós-transplante renal: incidência e fatores de risco**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará / Faculdade de Medicina, 2004.

CHIU, K. C.; LEE, N. P.; COHAN, P.; CHUANG, L. M. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. **Clinical Endocrinology**, v. 53, n. 5, p. 569-575, 2000.

COSIO, F. G.; KUDVA, Y.; VAN DER VELDE, M.; LARSON, T. S.; TEXTOR, S. C.; GRIFFIN, M. D. *et al.* New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. **Kidney International**, v. 67, n. 6, p. 2415-2421, 2005.

COSIO, F. G.; PESAVENTO, T. E.; OSEI, K.; HENRY, M. L.; FERGUSON, R. M. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. **Kidney International**, v. 59, n. 2, p. 732-737, 2001.

COSIO, F. G.; PESAVENTO, T. E.; KIM, S.; OSEI, K.; HENRY, M.; FERGUSON, R. M. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. **Kidney International**, v. 62, n. 4, p. 1440-1446, 2002.

CRUTCHLOW, M. F.; BLOOM, R. D. Transplant-Associated Hyperglycemia: A New Look at an Old Problem. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 343-355, 2007.

CRUZ, T. A história do diabetes. In: R.LYRA ; N. CAVALCANTI (Eds.). **Diabetes mellitus**. Rio de Janeiro: 2006. Cap. 1, p. 25-36.

DAVID, D. S.; CHEIGH, J. S.; BRAUN, D. W.; FOTINO, M.; STENZEL, K. H.; RUBIN, A. L. HLA-A28 and Steroid-Induced Diabetes in Renal Transplant Patients. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 532-533, 1980.

DAVIDSON, J.; WILKINSON, A.; DANTAL, J.; DOTTA, F.; HALLER, H.; HERNANDEZ, D. *et al.* New-Onset Diabetes After Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines1. **Transplantation**, v. 75, n. 10, 2003.

DAVIDSON, J. A.; WILKINSON, A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines - An endocrinologist's view. **Diabetes Care**, v. 27, n. 3, p. 805-812, 2004.

DE MATTOS, A. M.; OLYAEI, A. J.; PRATHER, J. C.; GOLCONDA, M. S.; BARRY, J. M.; NORMAN, D. J. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. **Kidney International**, v. 67, n. 2, p. 714-720, 2005.

DESTEFANO, F.; NEWMAN, J. Comparison of coronary heart disease mortality risk between black and white people with diabetes. **Ethnicity and Disease**, v. 3, n. 2, p. 145-151, 1993.

DUIJNHOFEN, E. M. V.; BOOTS, J. M. M.; CHRISTIAANS, M. H. L.; WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; HOOFF, J. P. V. Influence of Tacrolimus on Glucose Metabolism before and after Renal Transplantation: A Prospective Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 3, p. 583-588, 2001.

EKSTRAND, A. V.; ERIKSSON, J. G.; GRONHAGEN-RISKA, C.; AHONEN, P. J.; GROOP, L. C. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. **Transplantation**, v. 53, n. 3, p. 563-569, 1992.



ELMAGD, M. M.; BAKR, M. A.; METWALLY, A. H.; WAHAB, A. M. Clinicoepidemiologic study of posttransplant diabetes after living-donor renal transplant. **Experimental and Clinical Transplantation**, v. 6, n. 1, p. 42-47, 2008.

FLODSTROM, M.; TSAI, D.; FINE, C.; MADAY, A.; SARVETNICK, N. Diabetogenic Potential of Human Pathogens Uncovered in Experimentally Permissive  $\beta$ -Cells. **Diabetes**, v. 52, n. 8, p. 2025-2034, 2003.

FRANCO, L. J. Diabetes: aspectos epidemiológicos. In: LYRA, R.; CAVALCANTI, N. (Ed.). **Diabetes Mellitus**. Rio de Janeiro, 2006. cap. 5, p. 61-69.

GALE, E. A. M. ; GILLESPIE, K. M. Diabetes and gender. **Diabetologia**, v. 44, n. 1, p. 3-15, 2001.

GENTIL, M. A.; LUNA, E.; RODRIGUEZ-ALGARRA, G.; OSUNA, A.; GONZÁLEZ-MOLINA, M.; MAZUECOS, A. *et al.* Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. 5, p. 887-891, 2002.

GHISDAL, L.; BOUCHTA, N. B.; BROEDERS, N.; CRENIER, L.; HOANG, A. D.; ABRAMOWICZ, D. *et al.* Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. **Transplant International**, v. 21, n. 2, p. 146-151, 2008.

GHISDAL, L.; VAN LAECKE, S.; ABRAMOWICZ, M. J.; VANHOLDER, R.; ABRAMOWICZ, D. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. 181-188, 2012.

GIMENO, S.; FERREIRA, S.; CARDOSO, M.; FRANCO, L.; IUNES, M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. **Journal of Epidemiology**, v. 10, n. 2, p. 103-110, 2000.

GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 4, p. 453-458, 2000.

GNATTA, D.; KEITEL, E.; HEINECK, I.; CARDOSO, B.D.; RODRIGUES, A.P.; MICHEL, K.; GARCIA, V. D. Use of Tacrolimus and the Development of Posttransplant Diabetes Mellitus: a Brazilian Single-Center, Observational Study. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 2, p. 475-478, 2010.

HAGEN, M.; HJELMESÆTH, J.; JENSSEN, T.; MØRKRID, L.; HARTMANN, A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 2154-2159, 2003.

HJELMESÆTH, J.; SAGEDAL, S.; HARTMANN, A.; ROLLAG, H.; EGELAND, T.; HAGEN, M. *et al.* Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. **Diabetologia**, v. 47, n. 9, p. 1550-1556, 2004.

HJELMESÆTH, J.; MULLER, F.; JENSSEN, T.; ROLLAG, H.; SAGEDAL, S.; HARTMANN, A. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced  $\beta$ -cell damage. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 11, p. 2311-2315, 2005.

HUR, K. Y.; KIM, M. S.; KIM, Y. S.; KANG, E. S.; NAM, J. H.; KIM, S. H. *et al.* Risk Factors Associated With the Onset and Progression of Posttransplantation Diabetes in Renal Allograft Recipients. **Diabetes Care**, v. 30, n. 3, p. 609-615, 2007.

JOHNSTON, O.; ROSE, C. L.; WEBSTER, A. C.; GILL, J. S. Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 7, p. 1411-1418, 2008.

KAHN, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 46, n. 1, p. 3-19, 2003.

KAMAR, N.; MARIAT, C.; DELAHOUSSE, M.; DANTAL, J.; AL NAJJAR, A.; CASSUTO, E. *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 7, p. 1986-1993, 2007.

KASISKE, B. L.; SNYDER, J. J.; GILBERTSON, D.; MATAS, A. J. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 2, p. 178-185, 2003.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease: Work Group and Evidence Review Team Membership. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, Supplement 1, p. S11-S12, 2002.

KHWAJA, K.; ASOLATI, M.; HARMON, J.; MELANCON, J. K.; DUNN, T.; GILLINGHAM, K.; KANDASWAMY, R.; HUMAR, A.; GRUENESSNER, R.; PAYNE, W.; NAJARIAN, J.; DUNN, D.; SUTHERLAND, D.; MATAS, A. J. 95% graft survival at 3 years posttransplantation with steroid-free maintenance immunosuppression. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. Suppl 5, abstract 1125, p. 440-440, 2003.

KNIGHT, R. J.; KAHAN, B. D. The place of sirolimus in kidney transplantation: Can we reduce calcineurin inhibitor renal toxicity? **Kidney International**, v. 70, n. 6, p. 994-999, 2006.

KOSELJ, M.; KOSELJ-KAJTNA, M.; KVEDER, R.; KANDUS, A. Post transplant diabetes mellitus: A serious complication of immunosuppression in renal allograft recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 34, n. 8, p. 3003-3004, 2002.

KUYPERS, D. R. J.; CLAES, K.; BAMBENS, B.; EVENEPOEL, P.; VANRENTERGHEM, Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 6, p. 2033-2042, 2008.

MACDONALD, A. S. ; FOR THE RAPAMUNE GLOBAL STUDY GROUP. A Worldwide, Phase III, Randomized, Controlled, Safety and Efficacy Study of A Sirolimus/Cyclosporine

Regimen for Prevention of Acute Rejection in Recipients of Primary Mismatched Renal Allografts. **Transplantation**, v. 71, n. 2, 2001.

MAES, B. D. Posttransplantation Diabetes Mellitus in FK-506-Treated Renal Transplant Recipients: Analysis of Incidence and Risk Factors. **Clinical Transplantation**, v. 72, n. 10, p. 1655-1661, 2001.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J.; THE BRAZILIAN COOPERATIVE GROUP ON THE STUDY OF DIABETES PREVALENCE. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Aged 30-69 yr. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.

MARKELL, M. S. Post-transplant diabetes: incidence, relationship to choice of immunosuppressive drugs, and treatment protocol. **Advances in Renal Replacement Therapy**, v. 8, n. 1, p. 64-69, 2001.

MARKELL, M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, n. 6, p. 953-965, 2004.

MARRERO, D.; HERNANDEZ, D.; TAMAJÓN, L. P.; RIVERO, M.; LAMPREABE, I.; CHECA, M. D. *et al.* Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study. **Nephrology Dialysis Transplantation Plus**, v. 3, Suppl. 2, p. ii15-ii20, 2010.

MATAS, A. J.; GILLINGHAM, K. J.; HUMAR, A.; IBRAHIM, H. N.; PAYNE, W. D.; GRUESSNER, R. W. G. *et al.* Posttransplant Diabetes Mellitus and Acute Rejection: Impact on Kidney Transplant Outcome. **Transplantation**, v. 85, n. 3, 2008.

MATOS, C. M.; SAITOVICH, D.; SESSO, R.; SILVA FILHO, A. P.; AJZEN, H.; PESTANA, J. O. M. Diabetes pós-transplante renal: ocorrência, aspectos clínicos e possíveis fatores de risco. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 17, n. 3, p. 177-184, 1995.

MIDTVEDT, K.; HJELMESAETH, J.; HARTMANN, A.; LUND, K.; PAULSEN, D.; EGELAND, T. *et al.* Insulin Resistance after Renal Transplantation: The Effect of Steroid Dose Reduction and Withdrawal. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 12, p. 3233-3239, 2004.

MILES, A. M.; SUMRANI, N.; HOROWITZ, R.; HOMEL, P.; MAURSKY, V.; MARKELL, M. S. *et al.* DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: As Deleterious as Non-Transplant-Associated Diabetes? **Transplantation**, v. 65, n. 3, 1998.

MONTORI, V. M.; BASU, A.; ERWIN, P. J.; VELOSA, J. A.; GABRIEL, S. E.; KUDVA, Y. C. Posttransplantation Diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 3, p. 583-592, 2002.

NAM, J. H.; MUN, J. I.; KIM, S. I.; KANG, S. W.; CHOI, K. H.; PARK, K. *et al.* Beta-cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. **Transplantation**, v. 71, n. 10, 2001.

NIJENHUIS, T.; HOENDEROP, J.G.; BINDELS, R.J. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 3, p. 549-557, 2004.

OETJEN, E.; BAUN, D.; BEIMESCHE, S.; KRAUSE, D.; CIERNY, I.; BLUME, R. *et al.* Inhibition of Human Insulin Gene Transcription by the Immunosuppressive Drugs Cyclosporin A and Tacrolimus in Primary, Mature Islets of Transgenic Mice. **Molecular Pharmacology**, v. 63, n. 6, p. 1289-1295, 2003.

OTERDOOM, L. H.; DE VRIES, A. P. J.; GANSEVOORT, R. T.; VAN SON, W. J.; VAN DER HEIDE, J. J. H.; PLOEG, R. J. *et al.* Determinants of Insulin Resistance in Renal Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 1, 2007.

PHAM, P. T.; PHAM, P. C.; LIPSHUTZ, G. S.; WILKINSON, A. H. New Onset Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 36, n. 4, p. 873-890, 2007.

PHAM, P.; DANOVIATCH, G.; PHAM, P. The medical management of the renal transplant recipient. In: JOHNSON, R.; FEEHALLY, J. (Ed.). **Comprehensive Clinical Nephrology**. Philadelphia: Mosby, 2007. p. 1085-1101.

PIRSCH, J. D.; MILLER, J.; DEIERHOI, M. H.; VINCENTI, F.; FILO, R. S. A Comparison of Tacrolimus (Fk506) and Cyclosporine for Immunosuppression After Cadaveric Renal Transplantation. **Transplantation**, v. 63, n. 7, 1997.

PORRINI, E.; DELGADO, P.; ALVAREZ, A.; COBO, M.; PÉREZ, L.; GONZÁLEZ-POSADA, J. M. *et al.* The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 1436-1441, 2008.

RAMIREZ, L.; KOFFLER, M.; RIOS, J.; HELDERMAN, H.; DAWIDSON, I.; STASTNY, P. *et al.* Steroid induced diabetes following renal transplantation: predisposing factors. **Diabetes**, v. 38, n. 2, p. 77A-77A, 1989.

REVANUR, V. K.; JARDINE, A. G.; KINGSMORE, D. B.; JAQUES, B. C.; HAMILTON, D. H.; JINDAL, R. M. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 15, n. 2, p. 89-94, 2001.

ROMAGNOLI, J., CITTERIO, F., VIOLI, P., NANNI, G.; CASTAGNETO, M. Posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. **Transplantation Proceedings**, 36[3], 690-691, 2004

ROMAGNOLI, J.; CITTERIO, F.; NANNI, G.; FAVI, E.; TONDOLO, V.; SPAGNOLETTI, G. *et al.* Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Immunosuppressed With Sirolimus in Combination With Cyclosporine. **Transplantation Proceedings**, v. 38, n. 4, p. 1034-1036, 2006.

ROSENBLOOM, A. L.; JOE, J. R.; YOUNG, R. S.; WINTER, W. E. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. **Diabetes Care**, v. 22, n. 2, p. 345-354, 1999.

RUIZ, J. O.; SIMMONS, R. L.; CALLENDER, C. O.; KJELLSTRAND, C. M.; BUSELMEIER, T. J.; NAJARIAN, J. S. Steroid diabetes in renal transplant recipients: pathogenetic factors and prognosis. **Surgery**, v. 73, n. 5, p. 759-765, 1973.

SCHIEL, R.; HEINRICH, S.; STEINER, T.; OTT, U.; STEIN, G. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 611-617, 2005.

SCHRAMM, J. M. A.; OLIVEIRA, A. F.; LEITE, I. C.; VALENTE, J. G.; GADELHA, Â. M. J.; PORTELA, M. C. *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, p. 897-908, 2004.

SIMO, R.; HERNANDEZ, C.; GENESCA, J.; JARDI, R.; MESA, J. High Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 9, p. 998-1000, 1996.

SMITH, C. P.; DUNGER, D. B.; WILLIAMS, A. J. K.; TAYLOR, A. M.; PERRY, L. A.; GALE, E. A. M. *et al.* Relationship between Insulin, Insulin-Like Growth Factor I, and Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations During Childhood, Puberty, and Adult Life. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 68, n. 5, p. 932-937, 1989.

STRATTON, I. M.; ADLER, A. I.; NEIL, H. A.; MATTHEWS, D. R.; MANLEY, S. E.; CULL, C. A. *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405-412, 2000.

SUMRANI, N. B.; DELANEY, V.; DING, Z. K.; DAVIS, R.; DASKALAKIS, P.; FRIEDMAN, E. A. *et al.* Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors. **Transplantation**, v. 51, n. 2, p. 343-347, 1991.

SYED, N. A.; KHANDELWAL, R. L. Reciprocal regulation of glycogen phosphorylase and glycogen synthase by insulin involving phosphatidylinositol-3 kinase and protein phosphatase-1 in HepG2 cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 211, n. 1, p. 123-136, 2000.

TEUTONICO, A.; SCHENA, P. F.; DI PAOLO, S. Glucose Metabolism in Renal Transplant Recipients: Effect of Calcineurin Inhibitor Withdrawal and Conversion to Sirolimus. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 10, p. 3128-3135, 2005.

THE DECODE STUDY GROUP. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. **The Lancet**, v. 354, p. 617-621, 1999.

THOMA, B.; GROVER, V. K.; SHOKER, A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. **Clinical Nephrology**, v. 65, n. 6, p. 408-414, 2006.

VAN DUIJNHOFEN, E. M.; CHRISTIAANS, M. H. L.; BOOTS, J. M. M.; NIEMAN, F. H. M.; WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; VAN HOOFF, J. P. Glucose Metabolism in the First 3 Years after Renal Transplantation in Patients Receiving Tacrolimus versus Cyclosporine-

Based Immunosuppression. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 213-220, 2002.

VAN HOOFF, J. P.; CHRISTIAANS, M. H. L.; VAN DUIJNHOFEN, E. M. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, Suppl. 6, p. vi8-vi12, 2004.

VAN LAECKE, S.; VAN BIESEN, W.; VERBEKE, F.; DE BACQUER, D.; PEETERS, P.; VANHOLDER, R. Posttransplantation Hypomagnesemia and Its Relation with Immunosuppression as Predictors of New-Onset Diabetes after Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 9, n. 9, p. 2140-2149, 2009.

VILSBØLL, T.; HOLST, J. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 47, n. 3, p. 357-366, 2004.

VINCENTI, F.; FRIMAN, S.; SCHEUERMANN, E.; ROSTAING, L.; JENSSEN, T.; CAMPISTOL, J. M. *et al.* Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. **American Journal of Transplantation**, v. 7, n. 6, p. 1506-1514, 2007.

WEIR, M. R.; FINK, J. C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 34, n. 1, p. 1-13, 1999.

WILKINSON, A.; DAVIDSON, J.; DOTTA, F.; HOME, P. D.; KEOWN, P.; KIBERD, B. *et al.* Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation1. **Clinical Transplantation**, v. 19, n. 3, p. 291-298, 2005.

WOODWARD, R. S.; SCHNITZLER, M. A.; BATY, J.; LOWELL, J. A.; LOPEZ-ROCAFORT, L.; HAIDER, S. *et al.* Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among U.S. Wait-Listed and Transplanted Renal Allograft Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 5, p. 590-598, 2003.

## APÊNDICE – Máscra do Epi Info

Enter

File Edit Options Help

1 Page  
2 Page  
3 Page  
4 Page

Next  
Save data  
Mark record as deleted  
Find

New

Record  
12 New Record  
<< < > >>

### DADOS PRE-TX

NOME

DATA DE NASCIMENTO

IDADE AO TX

SEXO

RACA

ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRONICA

RE-TX

PESO

ALTURA

IMC

GLICEMIA DE JEJUM

DIABETES

GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

TOLERANCIA DIMINUIDA A GLICOSE

HISTORIA DE DM NA FAMILIA

USO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

DISLIPIDEMIA

HIPERURICEMIA

PORTADOR DE VIRUS C

SOROLOGIA PARA CMV

RECEPTOR/DOADOR HLA

NUMERO DE MISMATCHES

Microsoft Wind... Revisão de dis... NEIDE\_DISSE... Sumário.docx ... Dissertação M... guia\_normaliza... Epi Info Enter PT 09:53

Enter

File Edit Options Help

1 Page  
2 Page  
3 Page  
4 Page

Next  
Save data  
Mark record as deleted  
Find

New

Record  
12 New Record  
<< < > >>

### DADOS POS-TX

DATA DO TX

TEMPO DE SEGUIMENTO (MESES)

DMPT

TEMPO DE INICIO DO DMPT (MESES)

TRATAMENTO ATUAL

DOADOR

SEXO (DOADOR)

IDADE (DOADOR)

STATUS ATUAL DO PACIENTE

CAUSA DO OBITO

PERDA DO ENXERTO

CAUSA DA PERDA

FUNCAO RENAL (ATUAL)

IMUNOSSUPRESSAO DE INUCAO

IMUNOSSUPRESSAO INICIAL

IMUNOSSUPRESSAO DE MANUTENCAO (ATUAL)

IMUNOSSUPRESSAO DE DIAGNOSTICO DE DMPT

NIVEIS DE TACROLIMO ANTES DO DIAGNOSTICO DE DMPT

DGF

REJEICAO AGUDA

NUMERO DE EPISODIOS DE REJEICAO AGUDA

TEMPO DE REJEICAO APOS O TX (MESES) 1 REJEICAO  2 REJEICAO  3 REJEICAO  4 REJEICAO  5 REJEICAO

PULSOTERAPIA DE RESGATE

SE PULSOTERAPIA, DROGA/DOSE

INFECCAO POR CMV

SE CMV, TEMPO APOS TX

HIPERGLICEMIA NO PRIMEIRO MES

Microsoft Wind... Revisão de dis... NEIDE\_DISSE... Sumário.docx ... Dissertação M... guia\_normaliza... Epi Info Enter PT 09:57

1 Page 2 Page 3 Page 4 Page		File Edit Options Help USO (ATUAL) DE ANTI-HIPERTENSIVOS <input type="checkbox"/> USO (ATUAL) DE ESTATINAS <input type="checkbox"/> GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA (ATUAL) <input type="checkbox"/> TOLERANCIA DIMINUIDA A GLICOSE <input type="checkbox"/>  GLICEMIA DE JEJUM 2 SEMANAS <input type="checkbox"/> MES 1 <input type="checkbox"/> MES 2 <input type="checkbox"/> MES 3 <input type="checkbox"/> MES 6 <input type="checkbox"/> ANO 1 <input type="checkbox"/> ANO 2 <input type="checkbox"/> ANO 3 <input type="checkbox"/> ANO 4 <input type="checkbox"/> ANO 5 <input type="checkbox"/>  ULTIMA HEMOGLOBINA GLICADA <input type="text"/>  TRIGLICERIDES MES 1 <input type="checkbox"/> MES 3 <input type="checkbox"/> MES 6 <input type="checkbox"/> ANO 1 <input type="checkbox"/> ANO 2 <input type="checkbox"/> ANO 3 <input type="checkbox"/> ANO 4 <input type="checkbox"/> ANO 5 <input type="checkbox"/>  HDL MES 1 <input type="checkbox"/> MES 3 <input type="checkbox"/> MES 6 <input type="checkbox"/> ANO 1 <input type="checkbox"/> ANO 2 <input type="checkbox"/> ANO 3 <input type="checkbox"/> ANO 4 <input type="checkbox"/> ANO 5 <input type="checkbox"/>  ACIDO URICO MES 1 <input type="text"/> MES 3 <input type="text"/> MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  CREATININA 2 SEMANAS <input type="text"/> MES 1 <input type="text"/> MES 2 <input type="text"/> MES 3 <input type="text"/> MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  NIVEIS DE MAGNESIO ANTES DO INICIO DO DMPT <input type="checkbox"/>
Next Save data Mark record as deleted Find  New		Record 12 New Record << < > >>

1 Page 2 Page 3 Page 4 Page		File Edit Options Help MAGNESIO MES 1 <input type="text"/> MES 3 <input type="text"/> MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  DOSAGEM DE CSA 2 SEMANAS <input type="text"/> MES 1 <input type="text"/> MES 2 <input type="text"/> MES 3 <input type="text"/> MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  DOSAGEM TACROLIMO 2 SEMANAS <input type="text"/> MES 1 <input type="text"/> MES 2 <input type="text"/> MES 3 <input type="text"/> MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  PESO MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>  IMC MES 6 <input type="text"/> ANO 1 <input type="text"/> ANO 2 <input type="text"/> ANO 3 <input type="text"/> ANO 4 <input type="text"/> ANO 5 <input type="text"/>
Next Save data Mark record as deleted Find  New		Record 12 New Record << < > >>



## ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



GOVERNO DO  
ESTADO DO CEARÁ  
Secretaria da Saúde - SESA



### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/HGF

Fortaleza, 30 de novembro de 2011.

Ilma. Sra. Comunicamos-lhe o parecer do CEP

Pesquisadora: **Maria Neide Antero Pinheiro Buarque**  
Projeto Intitulado: **Incidência de diabetes mellitus e possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes adultos transplantados renais em um serviço de referência em transplante.**

Área de conhecimento: **Ciências da Saúde / Medicina**

Entrada no CEP: **04/11/11**

Protocolo do CEP: **171109/11**

Ilma. Sra.

Levamos ao conhecimento de V. Sa. que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, cumprindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde/MS, Resolução nº 196/96 em reunião ordinária no dia **17/11/11** analisou e considerou o referido projeto **APROVADO**.

Outrossim, informamos que cabe ao pesquisador cumprir os preceitos éticos afirmados no protocolo da pesquisa, destacados nos seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de não participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e sem prejuízo ao tratamento de sua saúde e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na íntegra por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme estabelecido no protocolo.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos, riscos ocasionados ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
- Qualquer modificação ou emenda ao protocolo deve ser apresentada ao CEP para nova avaliação.
- O pesquisador em cumprimento à referida Resolução do CNS 196/96 deve encaminhar ao CEP o relatório final da pesquisa bem como à devolução dos resultados à comunidade.

Atenciosamente,

  
Dra. Maria Veraci Oliveira Queiroz

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HGF