

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Uso de tacrolimo no desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal

DIEGO GNATTA

PORTO ALEGRE, 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Uso de tacrolimo no desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal.

Dissertação apresentada por **DIEGO GNATTA** para
obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas

Orientador: Prof^a Dr^a Isabela Heineck

Co-Orientador: Prof^a Dr^a Elizete Keitel

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em nível de Mestrado – Produção e Controle de Medicamentos – da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 21.08.2009, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof^a. Dr^a. Carmen Regla Vargas
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. David Saitovitch
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

G571u Gnatta, Diego
Uso de tacrolimo no desenvolvimento de diabete melito pós-transplante renal / Diego Gnatta. – Porto Alegre: UFRGS, 2009. – xiii, 67 p. : il.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Tacrolimo. 2. Diabete melito. 3. Vírus da hepatite C. 4. Imunossupressores. I. Heineck, Isabela. II. Keitel, Elizete. III. Título.

CDU: 615.2.03

Bibliotecária responsável:
Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB 10/480

Esse trabalho foi desenvolvido no Serviço de Transplante de Rim e Pâncreas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Dedico esse trabalho a meus pais, Derqui Gnatta e Ivone Maria Gnatta, por acreditar que a educação é a base da construção humana, social e política do homem e à minha irmã, Fernanda Gnatta, pela amizade, conselhos e ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Isabela Heineck, pela orientação, amizade, oportunidade concedida e pelo exemplar profissionalismo.

À Prof^a. Dr^a. Elizete Keitel, por abrir as portas do Serviço de Transplante Renal da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) para a condução do trabalho e pelo carinho, compreensão e amor à ciência.

Ao Prof. Dr. Valter Duro Garcia, pelo auxílio direto ou indireto e também pelo convívio.

Ao Serviço de Transplantes de Rim e Pâncreas da ISCMPA, por oferecer condições e incentivos à condução deste trabalho.

À farmacêutica Bruna Doleys Cardoso e aos estudantes de medicina da UFCSPA André Rodrigues e Karine Michel pela colaboração na coleta dos dados do trabalho. Além da amizade e troca de conhecimentos, sem a dedicação deles, muito provavelmente o trabalho não teria sido concluído com êxito.

Aos colegas de trabalho, equipe de pesquisa clínica do transplante renal da ISCMPA, Ronivan Luis Dal Prá, Mariana Ferraz Rodrigues, Patrícia Bender, Larissa Sgaria Pacheco e Natália Streck pelos momentos de alegria, risadas, aprendizado e companheirismo.

Aos médicos nefrologistas da ISCMPA, Antônio Eduardo do Nascimento Bittar, João Carlos Goldani, Auri Ferreira dos Santos, Alexandre Augusto Messias, Alexandre Losekann, Rosana Mussoi Bruno, Fabiano Klaus e Daniela Carlotto Seelig, pela ajuda na condução do trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório de Transplantes da ISCMPA pela colaboração direta ou indireta.

Aos meus pais, Derqui Gnatta e Ivone Maria Gnatta, pelo carinho, amor e, acima de tudo, incentivo à educação, por entenderem que é o alicerce da formação humanística do homem.

À minha querida irmã, Fernanda Gnatta, pela amizade e ensinamentos.

Ao meu primo Jores Luis Gnatta, pela amizade e exemplo de profissional a ser seguido.

Aos meus amigos, sempre presentes, Douglas Schmatz Mallmann, Ricardo dos Santos Angeli, Michel Charles Piper, Moacir Kaiser, Maurício Schüller Nin, Giovanni Konat Zorzi, Carlos Alberto Yasin Wayhs e Thiago Claudino pelo companheirismo, momentos de alegria e contribuição no crescimento pessoal.

RESUMO

Introdução: Diabetes Mellito Pós-Transplante (DMPT) é considerado uma séria complicação do transplante de rim, podendo diminuir a sobrevida do enxerto e do paciente. O imunossupressor tacrolimo (TAC) pode aumentar o risco de desenvolvimento de DMPT. **Objetivos:** Estimar o risco de DMPT em pacientes tratados com TAC no Serviço de Transplante Renal da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, identificar os demais fatores de risco para o DMPT e suas conseqüências. **Métodos:** Foram analisados 413 pacientes sem diabetes prévia ao transplante, com 18 anos ou mais, tratados com TAC, ciclosporina (CsA) ou sirolimo (SIR), em uso de corticoterapia e com período de seguimento pós-transplante maior de 6 meses. O estudo seguiu o modelo observacional-coorte retrospectivo. Os critérios da Associação Americana de Diabetes foram utilizados para o diagnóstico de DMPT. Os dados foram coletados de prontuários. **Resultados:** Dos 413 pacientes analisados, 171(41,4%) receberam como imunossupressão inicial TAC, 221(53,5%) CsA e 21(5,1%) SIR. DMPT ocorreu em 20,6% dos pacientes da coorte (85 de 413). A mediana do tempo para o desenvolvimento de DMPT foi de 54 dias. A incidência cumulativa de DMPT foi de 24,6% e 17,2% para os grupos de tratamento TAC e CsA, respectivamente. Na análise por intenção de tratamento, o risco para o desenvolvimento de DMPT, ao comparar os grupos TAC vs. CsA foi de HR=1,563, (IC:95%=1,008–2,425), $P=0,006$. Pelo método de Kaplan-Meier, 78,9% dos pacientes em uso de TAC estavam livres de DMPT no mês 6 vs. 87,8% dos pacientes em uso de CsA ($P=0,044$). Os demais fatores de risco independentes identificados foram: índice de massa corporal (IMC) pré-transplante ($P<0,0001$), idade do receptor ($P<0,0001$) e episódio de rejeição aguda (RA) ($P=0,013$). Não houve diferença estatística significativa para anti-HCV reagente do receptor. Em 3 anos, a sobrevida do enxerto, ao comparar os pacientes com diagnóstico de DMPT vs. ausência de DMPT foi de 85,5% e 93,3%, respectivamente ($P=0,021$) e a sobrevida do paciente foi de 88,9% e 96,7%, respectivamente ($P=0,017$). **Conclusão:** A incidência de DMPT está associada com o tipo de imunossupressão utilizada, idade do receptor, IMC pré-transplante e episódio de RA. DMPT é um importante fator de risco para perda do enxerto e mortalidade. Medidas para minimizar o risco dessa complicação devem ser tomadas, como a individualização da terapia imunossupressora.

Palavras chave: Diabetes mellito pós-transplante renal, tacrolimo, vírus da hepatite C.

ABSTRACT:

Introduction: Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is considered a serious complication of kidney transplantation and may reduce the patient and graft survival. The immunosuppressive Tacrolimus (TAC) may increase the risk of developing PTDM. **Purpose:** To estimate the risk of PTDM in renal transplant recipients treated with TAC in our center, identify all risk factors for PTDM and its consequences. **Methodology:** We analyzed 413 patients without diabetes prior to transplantation, with age ≥ 18 years, who were treated with tacrolimus (TAC), cyclosporine (CyA) or sirolimus (SIR), under steroids therapy and with a follow-up post-transplant period more than 6 months. We performed a retrospective review – cohort study. PTDM was diagnosed according to American Diabetes Association guidelines. Data were collected from medical records. **Results:** We examined 413 renal allograft recipients, these, 171 (41.4%) received initial immunosuppression with TAC, 221 (53.5%) CyA and 21 (5.1%) SIR. PTDM occurred in 20.6% of patients in the cohort (85 of 413). The median time to the development of PTDM was 54 days post transplant. The cumulative incidence of PTDM was 24.6% and 17.2% for groups TAC and CyA treatment, respectively. In the analysis by intention to treat, the proportion of patients receiving TAC who developed PTDM was significantly higher than patients receiving CyA (HR=1,563, (CI:95%=1,008–2,425), P=0,006. The Kaplan-Meier method showed that 78,9% patients taking TAC were free of PTDM at six months compared to 87,8% of patients taking CsA (P= 0.044). The other independent risk factors identified were: body mass index (BMI) (P<0,0001), recipient age (P<0,0001) and acute rejections episodes (AR) (P=0,013). There was no statistically significant difference for patients with hepatitis C. Three years actuarial graft survival was 85,5% in patients with PTDM compared with 93,3% for those without diabetes (P=0,021) and patient survival was 88,9% e 96,7%, respectively (P=0,017). **Conclusions:** The incidence of PTDM is associated with TAC use, the recipient age, BMI and acute rejections episodes. PTDM is an important risk factor for graft loss and mortality. Measures to minimize the risk of this complication should be taken, such as the individualization of immunosuppressive therapy.

Keywords: Post-transplant diabetes mellitus, tacrolimus, hepatitis C.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração esquemática da relação entre o vírus da hepatite C, inibidores de calcineurina e diabetes melito.....	21
Figura 2: Mecanismo patogênico que associa os fatores de risco para DMPT com aumento do risco de disfunção do enxerto renal e morte.....	22
Figura 3: Disposição dos pacientes no estudo.....	27
Figura 4: Índice de massa corporal e diabetes melito pós-transplante.....	29
Figura 5: Idade do receptor e diabetes melito pós-transplante.....	30
Figura 6: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC vs. CsA; análise por intenção de tratamento.....	32
Figura 7: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC vs. CsA; análise por protocolo.....	33
Figura 8: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC, CsA ou SIR.....	34
Figura 9: Estimativas Kaplan-Meier: risco para perda do enxerto em pacientes que desenvolveram DMPT e que não desenvolveram DMPT.....	35
Figura 10: Estimativas Kaplan-Meier: risco para óbito em pacientes que desenvolveram DMPT e que não desenvolveram DMPT.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Índice de massa corporal dos pacientes da coorte, pré-transplante e nos meses 3, 6, 9, 12, 24, 36 e 48.....	29
Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos pacientes que desenvolveram ou não DMPT.....	31
Tabela 3: Níveis de tacrolimo entre os grupos DMPT vs. ausência de DMPT, nos tempos 1, 2, 3, 6, 12, 24 e 36 meses pós-transplante.....	37
Tabela 4: Creatinina sérica em mg/dL nos meses 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 pós-transplante, nos grupos DMPT vs. ausência de DMPT.....	37
Tabela 5: Fatores clínicos correlacionados com DMPT definidos pelos modelos de regressão de Cox.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Associação Americana de Diabete
ATG	Globulina antitimócitos
CMV	Citomegalovírus
CNIs	Fármacos inibidores da calcineurina
CsA	Ciclosporina
DMPT	Diabete Melito Pós-Transplante
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
ISCMPA	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
IVGTT	Teste de tolerância intravenosa a glicose
K_G	Parâmetro que expressa a porcentagem de glicose removida do sangue por minuto
MMF	Micofenolato de mofetila
MPA	Ácido micofenólico
mTOR	<i>Mammalian target of rapamicin</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
RR	Risco Relativo
SIR	Sirolimo
TAC	Tacrolimo

SUMÁRIO

1. Introdução	01
2. Objetivos	05
2.1. Objetivo Principal.....	05
2.2. Objetivos Específicos.....	05
3. Revisão do Tema.....	07
3.1. Insuficiência Renal Crônica.....	07
3.2. Transplante Renal.....	08
3.3. Tratamento Imunossupressor.....	10
3.4. Vírus da Hepatite C e Diabete Melito.....	14
3.5. Inibidores de Calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e Diabete Melito.....	16
3.6. Inibidor da mTOR (sirolimo e everolimo) e Diabete Melito.....	19
3.7. Relação entre Imunossupressão e DMPT em receptores HCV	20
3.8. Mecanismo patogênico do DMPT.....	22
4. Pacientes e Métodos.....	23
4.1. Desenho do estudo	23
4.2. Descrição da população	23
4.2.1. Critérios de inclusão	23
4.2.2. Critérios de exclusão	24
4.3. Estimativa do tamanho da amostra	24
4.4. Monitoramento do DMPT	24
4.5. Variáveis de interesse	25
4.5.1. Pré-transplante	25
4.5.2. Pós-transplante	25
4.6. Aspectos éticos	25
4.7. Coleta de dados	25
4.8. Organização e análise dos dados	26
5. Resultados	27
5.1. Disposição dos pacientes no estudo	27
5.2. Características dos pacientes	28
5.3. Aspectos Clínicos e Demográficos dos pacientes com DMPT.	28
6. Discussão	39

7. Conclusão	49
8. Referências bibliográficas	51
9. Anexos	59

1. Introdução:

Diabete Melito Pós-Transplante (DMPT) é considerado uma séria complicação do transplante de rim, resultando em aumento da suscetibilidade de infecções e complicações cardiovasculares, podendo diminuir a sobrevida do paciente e resultando em impacto na qualidade de vida (HEISEL *et al.*, 2004).

Kasike e colaboradores (2003) encontraram incidência cumulativa de DMPT de 9,1%, 16% e 24% nos meses 3, 12 e 36, respectivamente, em estudo que avaliou a incidência de DMPT em 11.659 transplantados renais entre 1996 e 2000 nos EUA. Também observou que o DMPT aumenta o risco de perda do enxerto ($p < 0,0001$) e morte ($p < 0,0001$).

O tacrolimo (TAC) é um imunossupressor macrolídeo produzido a partir do fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Introduzido como fármaco alternativo à ciclosporina (CsA) nos anos de 1990, o TAC mostrou-se eficaz na profilaxia da rejeição e no tratamento da rejeição aguda corticorresistente e/ou refratária. Quando comparado com a ciclosporina (CsA), o TAC apresenta menor incidência de episódios de rejeição aguda e similar sobrevida do paciente e do enxerto, assim como taxa de rejeição crônica (GARCIA *et al.*, 2006).

Um fator de risco já identificado para o desenvolvimento de DMPT é o uso do TAC como terapia imunossupressora. Em uma meta-análise, Heisel e colaboradores (2004) demonstraram que a incidência de DMPT em pacientes recebendo TAC como imunossupressão foi de 15,4%, baseado nos resultados de 25 estudos, e 9,8 % de DMPT em pacientes em uso de CsA, baseado em 21 estudos.

Van Duijnhoven e colaboradores (2001) concluíram, através de estudo experimental em humanos, que o TAC atua na diminuição da secreção de insulina e que o efeito é dose-dependente, podendo ser reversível. Esses achados são consistentes com a alta prevalência de DMPT nos primeiros meses do transplante, quando os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina e dos corticóides são mais altos.

O vírus da hepatite C (HCV) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de diabetes pós-transplante. Dados da literatura mostram que aproximadamente 10% dos pacientes receptores de transplante renal são HCV positivos (MORALES *et al.*, 2000). Na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), 25% dos pacientes que foram submetidos a transplante renal eram portadores de sorologia positiva para vírus de hepatite B e/ou C (KEITEL *et al.*, 2003). A associação entre infecção por HCV e uso de tacrolimo pode elevar o risco para o desenvolvimento de DMPT. Bloom e colaboradores (2002) analisaram retrospectivamente 427 transplantes renais nos EUA. Do total, 71 pacientes (16,6%) eram HCV positivo. Destes, 45 foram tratados com tacrolimo e 26 com ciclosporina. DMPT ocorreu em 26 dos 45 pacientes tratados com tacrolimo e em 2 dos 26 tratados com ciclosporina ($P < 0,0001$).

Outros fatores de risco associados com o desenvolvimento de DMPT são: idade avançada, etnia hispânica, raça afro-americana, obesidade, história familiar de diabetes, concentração de glicose sérica aumentada pré-transplante, tipo de doador (falecido vs. vivo), número de diferenças no sistema de histocompatibilidade humana entre doador e receptor, episódios de rejeição aguda tratados com corticóides, infecção ou doença por citomegalovírus e níveis de triglicérides aumentados (KASISKE *et al.*, 2006; JOSS *et al.*, 2007; VAN HOOFF *et al.*, 2004; BLOOM *et al.*, 2002; HJELMESÆTH *et al.*, 2004; ROLAND *et al.*, 2008).

O sirolimo é um dos mais recentes imunossuppressores utilizados na prática clínica do transplante de órgãos. Inicialmente alguns estudos apoiaram a teoria de que o medicamento poderia estar associado com melhora da sensibilidade à insulina. No entanto, algumas evidências sugerem que o sirolimo pode resultar em diminuição da secreção de insulina, indução de um aumento significativo nos níveis

de triglicérides, ocasionando o diagnóstico definitivo de diabetes pós-transplante (ROLAND *et al.*, 2008; CRUTCHLOW *et.al.*, 2007).

A frequência de DMPT ainda não foi avaliada no Serviço de Transplante de Rim e Pâncreas da ISCMPA e os resultados do presente trabalho poderão auxiliar na escolha da terapia imunossupressora. Além disso, é importante avaliar o impacto dos demais fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT, bem como as conseqüências dessa patologia.

2. Objetivos:

2.1. Objetivo Principal:

Estimar o risco de desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal (DMPT) em pacientes tratados com tacrolimo em relação aos tratados com ciclosporina.

2.2. Objetivos específicos:

- Estimar a incidência de DMPT entre os receptores de transplante;
- Estimar a incidência de DMPT nos pacientes HCV positivos;
- Estimar o risco de desenvolvimento de DMPT nos pacientes tratados com tacrolimo em relação aos tratados com sirolimo;
- Identificar os demais fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT;
- Calcular a sobrevida atuarial do enxerto e do paciente naqueles que desenvolveram DMPT em comparação com os pacientes livres da doença.

3. Revisão da Literatura

3.1. Insuficiência Renal Crônica (IRC):

A doença renal crônica (DRC) é um processo fisiopatológico de múltiplas etiologias, resultando em inexorável perda do número e da função dos néfrons e, com frequência, levando a doença renal terminal (DRT). Por sua vez, a DRT representa um estágio de perda irreversível da função renal endógena, num grau suficiente para tornar o paciente permanentemente dependente de uma terapia de substituição renal (diálise ou transplante) para evitar o desenvolvimento de uremia potencialmente fatal (WINEARLS, MASON, 2001; SKORECKI *et al.*, 2002).

A síndrome urêmica resulta de alterações funcionais em numerosos sistemas orgânicos. Os candidatos mais prováveis a toxinas na uremia são os subprodutos do metabolismo das proteínas e dos aminoácidos. Ao contrário das gorduras e dos carboidratos, que acabam sendo metabolizados em dióxido de carbono e água – substâncias facilmente excretadas – os produtos do metabolismo das proteínas e dos aminoácidos dependem primeiramente dos rins para sua excreção. A uremia envolve mais que apenas uma insuficiência renal excretora. Inúmeras funções metabólicas e endócrinas normalmente realizadas pelos rins, também são afetadas, resultando em anemia, desnutrição, comprometimento do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, utilização deficiente da energia e doenças ósseas metabólicas. Por conseguinte, a fisiopatologia da síndrome urêmica pode ser dividida em grupos de anormalidades decorrentes, por um lado, do acúmulo de produtos do metabolismo das proteínas e, por outro, de anormalidades decorrentes da perda de outras funções do rim (SKORECKI *et al.*, 2002).

A diálise crônica reduz a incidência e a gravidade de algumas alterações da insuficiência renal crônica, porém, não substitui a função renal por completo permitindo a progressão de algumas complicações. (WINEARLS, MASON, 2001; SKORECKI *et al.*, 2002).

As principais manifestações clínicas e laboratoriais da IRC são: distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-básico (homeostase do sódio e da água, homeostase do potássio, acidose metabólica), anormalidades ósseas, do fosfato e do cálcio, cardiovasculares (hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, coronariopatia aterosclerótica e doença vascular periférica, pericardite), pulmonares, hematológicas (anemia da DRC, hemostasia anormal, susceptibilidade aumentada às infecções), distúrbios endócrino-metabólicos, gastrintestinais e dermatológicos (SKORECKI *et al.*, 2002).

O risco de desenvolver doença cardiovascular em pacientes que apresentam DRC é 10 a 30 vezes maior do que o risco na população em geral, em consequência de fatores como hipertensão e diabetes bem como os efeitos da uremia. O transplante renal está associado a uma diminuição do risco de doença cardiovascular, comparado com a terapia contínua de diálise, o que se pode considerar como o reflexo de um efeito fisiológico benéfico do transplante. (CRUTCHLOW e BLOOM, 2007).

3.2. Transplante Renal:

Realizado pela primeira vez no Brasil, em 1964, no Rio de Janeiro (GARCIA, 2000), o transplante renal tornou-se um importante marco na história do tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica, proporcionando maior sobrevida com menor custo social que a diálise.

O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e dos cuidados intensivos, além da introdução de fármacos imunossupressores mais modernos e de soluções de preservação mais eficientes, possibilitou um aumento de sobrevida significativo, tanto do paciente quanto do enxerto, nas três décadas de transplantes realizados no Rio Grande do Sul (GARCIA, 2000). Outros fatores que foram decisivos para este

incremento da sobrevida dos pacientes foram a melhor preparação do receptor para o recebimento do órgão, testes de histocompatibilidade mais sensíveis e específicos e tratamento profilático com antimicrobianos (BRUNO *et al.*, 2006).

Entre os pacientes candidatos ao transplante renal, muitos apresentam algum fator de risco que compromete a realização da cirurgia e contribuem para o aumento da morbi-mortalidade do paciente, como obesidade, doenças cardiovascular, gastrintestinal e pulmonar, neoplasias e infecções, podendo ser contra-indicações relativas ou absolutas para o transplante. Ademais, é importante considerar a etiologia da doença que leva à IRC na decisão de realizar o transplante, já que há a probabilidade de recorrência da doença primária no enxerto (GOLDANI *et al.*, 2006).

Na avaliação imunológica pré-transplante, duas abordagens são importantes. A primeira pode ser chamada de profilaxia da rejeição hiperaguda e a segunda de profilaxia das rejeições aguda e crônica. Consiste a primeira na realização de provas cruzadas entre doador e receptor, com a intenção de detectar anticorpos pré-formados no soro do receptor dirigidos contra antígenos do doador. A segunda abordagem procura fazer com que sejam transplantados órgãos com melhor identidade tissular. Diversos sistemas biológicos podem estar envolvidos nos processos de rejeição. O primeiro a ser descrito foi o sistema ABO, que desde o início da transplantação clínica se mostrou fundamental na sobrevida dos enxertos. Depois deste, o complexo principal de histocompatibilidade, com seus antígenos HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Os sistemas secundários de histocompatibilidade, como o nome já revela, funcionam como coadjuvantes no processo de sensibilização e rejeição de órgãos (NEUMANN, 2006).

Os grandes avanços no conhecimento do sistema HLA durante as últimas três décadas em muito contribuíram para a compreensão e a evolução do transplante de órgãos. Quando se comparam transplantes renais com doador vivo parente e transplantes renais com doador falecido, a sobrevida do enxerto a curto e longo prazo é superior quando o doador é irmão HLA idêntico, comparado ao transplante com doador HLA haploidêntico, ambos com melhor êxito se comparados aos transplantes com irmãos HLA distintos e/ou doadores falecidos (PANAJOTOPOULOS *et al.*, 2006). Além disto, o uso de doadores relacionados

permite que o transplante seja realizado antes mesmo do início do tratamento dialítico, aumentando a chance de sobrevivência do paciente (KEITEL *et al.*, 2006).

3.3. Tratamento Imunossupressor:

Nos últimos 30 anos, o sucesso dos transplantes de órgãos foi possibilitado, principalmente, pela disponibilidade de imunossupressores eficazes (GARCIA, 2000).

O objetivo do tratamento imunossupressor é suprimir a resposta imunológica normal no receptor para impedir a rejeição aguda ou crônica do enxerto, com o menor risco de infecção e de outros efeitos adversos (GARCIA *et al.*, 2006).

As etapas iniciais da resposta imunológica primária, isto é, processamento do antígeno, apresentação do antígeno, ativação linfocitária, proliferação celular, síntese de citocinas e diferenciação são mais sensíveis à terapia imunossupressora. Uma vez estabelecida a memória imunológica, os imunossupressores, em geral, só terão efeitos modestos (DASIO, LOBUGLIO, 1996).

Há duas grandes limitações ao uso generalizado dos agentes imunossupressores: o risco de infecções de todos os tipos, não só de patógenos bacterianos, virais e fúngicos habituais, mas também várias infecções oportunistas incomuns e o maior risco de linfomas e cânceres correlatos (CLEARY, SWINNEN *et al.* apud DIASIO, LOBUGLIO, 1996).

Considera-se que existem duas fases de imunossupressão: a da indução, que vai do pós-operatório imediato até os primeiros três meses após o transplante, e de manutenção, após o terceiro mês de transplante (GARCIA *et al.*, 2006). Na fase de indução, a incidência de rejeição aguda está aumentada, portanto, a imunossupressão deve ser mais intensa para preveni-la. Nesta fase, os protocolos de imunossupressão, combinam até quatro fármacos, com variação nas suas dosagens. Durante a fase de manutenção, objetiva-se prevenir a rejeição crônica e evitar os efeitos secundários a longo-prazo dos diversos imunossupressores (GARCIA *et al.*, 2006).

Quando a azatioprina e a prednisona foram utilizados como agentes imunossupressores, na década de 1960, os resultados com doadores aparentados adequadamente tipados foram superiores aos obtidos com órgãos de doadores falecidos, com taxa de sobrevivência do enxerto de 75 a 90% em um ano, em comparação com taxas de 50 a 60%. Durante as décadas de 1970 e 1980, houve um aumento progressivo nos índices de sucesso no período de um ano para os transplantes de doadores falecidos. Por ocasião da introdução da ciclosporina, no início da década de 1980, os enxertos de doadores falecidos apresentaram uma sobrevivência, após um ano, de 70%, e passaram para 80 a 85% em meados da década de 1990 (CARPENTER *et al.*, 2002).

A azatioprina, um análogo da mercaptopurina, tem a propriedade de inibir a síntese de DNA e de RNA. Como a divisão e a proliferação das células são uma parte necessária da resposta imune à estimulação antigênica, a supressão por esse agente pode ser mediada pela inibição da mitose de células linfóides imunologicamente competentes, interferindo na síntese de DNA. Alternativamente, a imunossupressão pode ser obtida ao bloquear a síntese de RNA, inibindo o processamento de antígenos antes da estimulação dos linfócitos (CARPENTER *et al.*, 2002). O principal efeito colateral e potencialmente tóxico é a supressão da medula óssea. A série leucocitária é a mais atingida, seguida da série vermelha e da plaquetária (Drug Facts and Comparisons, 2004). A hepatotoxicidade ocasionada pela azatioprina é rara, porém pode agravar a evolução da hepatopatia em portadores do vírus C, e com sua suspensão parece haver estabilização da doença. O fármaco pode também provocar náuseas e/ou vômitos (GARCIA *et al.*, 2006).

O micofenolato de mofetila (MMF) é a forma hidrolizada do ácido micofenólico (MPA). É um fármaco inibidor da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), potente, seletivo, não competitivo e reversível, inibindo a síntese de purinas com potente efeito citostático nos linfócitos (Drug Facts and Comparisons, 2004). O MMF está se tornando um fármaco de primeira linha nos protocolos de imunossupressão, associado aos inibidores de calcineurina (GARCIA *et al.*, 2006). Possui um mecanismo de ação semelhante ao da azatioprina e ligeiro grau de toxicidade gastrointestinal, mas produz uma mielossupressão mínima. Sua vantagem reside na maior potência de prevenção à rejeição do enxerto (CARPENTER *et al.*, 2002). Com

o objetivo de melhorar a tolerabilidade intestinal, foi desenvolvido o micofenolato sódico (MPS) que apresenta uma formulação com revestimento de liberação entérica. Estudos comparando MMF com MPS, em doses equimolares, revelam eficácia e tolerabilidade semelhantes e fornecem exposição similar do MPA. Pacientes com sintomas gastrointestinais em virtude do uso de MMF podem beneficiar-se com a conversão para MPS (GARCIA *et al.*, 2006).

Os corticosteróides, eficazes na prevenção e no tratamento da rejeição aguda, são utilizados como imunossupressores desde o início dos transplantes e ainda são empregados na maioria dos protocolos de imunossupressão no transplante renal. A prednisona é classicamente utilizada por via oral. Quando é necessária a via parenteral usa-se, preferentemente, a metilprednisolona (MP). Os corticóides ligam-se a receptores citosólicos e proteínas do choque térmico, bloqueando a transcrição de interleucinas (IL) 1, 2, 3, 6, fator de necrose tumoral- α (FNT- α) e interferon- γ (IFN- γ). A MP é utilizada em doses elevadas como indução, imediatamente antes ou durante o implante do órgão, por 1 a 3 dias e também permanece como medicamento de escolha para o tratamento da rejeição aguda mediada por células, durante 3 a 5 dias (GARCIA *et al.*, 2006). Dentre os efeitos colaterais dos corticosteróides, estão: hipertensão, intolerância à glicose e dislipidemia (CARPENTER *et al.*, 2002).

A ciclosporina (CsA) é um imunossupressor polipeptídico cíclico produzido do fungo *Beauveria nivea*. Atua na via da calcineurina bloqueando a transcrição do RNAm da IL-2 e de outras citocinas pró-inflamatórias, inibindo, assim, a proliferação de células T. A monitorização rotineira dos níveis sanguíneos auxilia o ajuste da dose para manter a máxima eficácia com mínima toxicidade. A nefrotoxicidade é o mais importante dos efeitos colaterais, sua incidência é variável e escassamente definida, e pode ser responsável por deterioração da função do enxerto renal. Os demais efeitos colaterais são: hipertensão, dislipidemia, intolerância à glicose, hirsutismo e hiperplasia gengival (CARPENTER *et al.*, 2002).

O tacrolimo (TAC/FK506) é um imunossupressor macrolídeo produzido do fungo *Streptomyces tsukubaensis*. Introduzido como fármaco alternativo à CsA nos anos de 1990, o TAC mostrou-se eficaz na profilaxia da rejeição e no tratamento da rejeição aguda corticorresistente e/ou refratária. Quando comparado com a CsA, o

TAC apresenta menor incidência de episódios de rejeição aguda e similar sobrevida do paciente e do enxerto, assim como taxa de rejeição crônica (GARCIA et al., 2006).

O TAC pode ser empregado como imunossupressão inicial, em determinados grupos de pacientes com maior risco imunológico, como sensibilizados, retransplantes, crianças ou transplante com doador falecido, ou para evitar os efeitos colaterais cosméticos da CsA em adolescentes e mulheres jovens, como hiperplasia gengival e hipertricose. A variabilidade entre pacientes e individualmente, na absorção e no metabolismo, e a estreita janela terapêutica exigem a monitorização dos níveis sanguíneos. Baixos níveis podem ocasionar rejeição aguda, enquanto níveis elevados estão associados com nefrotoxicidade (GARCIA et al., 2006).

Evidências sugerem que o fármaco liga-se a proteína intracelular, FKBP-12, formando complexos e ocorrendo a inibição da calcineurina o que provoca a inibição da ativação de linfócitos T (Drug Facts and Comparisons, 2004). Apresenta um perfil semelhante de efeitos colaterais da ciclosporina. Entretanto não provoca hirsutismo nem hiperplasia gengival. A indução de diabetes melito é mais comum com o TAC comparado a CsA (CARPENTER et al., 2002).

O sirolimo é outro macrolídeo fúngico, inibidor da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) que possui um modo de ação diferente: isto é, inibe as vias do fator de crescimento das células T, impedindo a resposta a IL-2 e outras citocinas. Como principais efeitos colaterais estão a hiperlipidemia e a trombocitopenia (CARPENTER et al., 2002) e estudos recentes tem mostrado um efeito diabetogênico (CRUTCHLOW e BLOOM, 2007). Mais recentemente, o everolimo, também inibidor da mTOR foi aprovado para uso como terapia imunossupressora. Os principais efeitos colaterais identificados nas fases de pesquisa clínica são os mesmos já identificados para o sirolimo.

Na imunossupressão de indução, pode ser adicionado a administração de agentes biológicos policlonais ou monoclonais, com o objetivo de diminuir a incidência e a gravidade dos episódios de rejeição aguda nos primeiros meses após o transplante, principalmente nos pacientes de maior risco imunológico (GARCIA et al., 2006).

A globulina antitimócitos (ATG) é um anticorpo policlonal administrado por via endovenosa e pode ser usada eficientemente como indução e para o tratamento de rejeição aguda, porém é muito imunogênica por se tratar de uma xenoproteína. O muromonab-CD3 (OKT3) é um anticorpo monoclonal murino dirigido contra as moléculas CD3 que formam uma porção do complexo antígeno-receptor das células T, bloqueando a sua função. O basiliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano específico contra a cadeia alfa do receptor de IL-2 (antígeno CD25), que se encontra presente na superfície dos linfócitos T em resposta à estimulação antigênica. O basiliximabe liga-se especificamente com alta afinidade ao antígeno CD25 em linfócitos T ativados, os quais contem receptores de IL-2 de elevada afinidade, inibindo, assim, a ligação da IL-2, sinal para a proliferação das células T. Por fim, o daclizumabe também é um anticorpo monoclonal com composição humana (90%) e murina (10%), com mecanismo de ação semelhante ao do basiliximabe (CARPENTER *et al.*, 2002).

3.4. Vírus da Hepatite C e Diabete Melito:

Estudos realizados com indivíduos HCV positivo que não foram submetidos a transplante de órgãos tem demonstrado uma importante associação entre a infecção viral e anormalidades do metabolismo da glicose (LECUBE *et al.*, 2004). Essa alteração metabólica pode resultar em aumento nos níveis séricos de glicose em jejum ou até mesmo no diagnóstico definitivo de diabete melito. Alguns potenciais mecanismos do efeito viral sobre a homeostase da glicose incluem aumento da resistência à insulina periférica, diminuição do aporte de glicose hepática e gliconeogênese, bem como um efeito citopático do vírus sobre as células-beta do pâncreas, responsáveis pela síntese de insulina (BLOOM *et al.*, 2006).

Entre receptores de transplante renal, a prevalência de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) prévia ao transplante tem sido reportada como sendo entre 5,6 e 38% (BLOOM, *et al.*, 2006; BAID *et al.*, 2002; BLOOM *et al.*, 2002; FINNI *et al.*, 2004; GENTIL *et al.*, 2003; KASISKE *et al.*, 2003) e está relacionada com vários fatores: país e origem geográfica do receptor, raça, história de abuso de drogas intravenosas, modalidade e duração da diálise, retransplante, presença de

antígeno core anti-hepatite B e o número de transfusões sanguíneas (SAHIN *et al.*, 2006).

O HCV é uma importante causa de doença hepática crônica pós-transplante renal, bem como fator de risco para episódios de rejeição aguda, perda do enxerto renal e morte (SAHIN *et al.*, 2006).

Tem sido observado em receptores de transplante hepático e renal associação entre o vírus da hepatite C e o desenvolvimento de DMPT. A incidência de DMPT é muito variável e depende, em parte, do critério usado para definir essa complicação. Definições incluem o uso de insulina ou agente hipoglicemiante oral, bem como vários níveis séricos de glicose não necessariamente consistentes com os critérios definidos pela Associação Americana de Diabete (ADA). A incidência varia de acordo com o órgão transplantado e o período de acompanhamento do paciente nos estudos, variando entre 2% e 53% (DAVIDSON *et al.*, 2003). Fabrizi e colaboradores (2005) relataram incidência entre 7,9 e 50%, em meta-análise para avaliar a relação entre anti-HCV positivo e DMPT. Foram revisados 10 estudos publicados, envolvendo 2.502 transplantados renais. A análise de regressão logística mostrou risco de 3,97 com 95% de intervalo de confiança ($p < 0,0473$). Esta meta-análise demonstrou relação significativa e independente do *status* anti-HCV positivo com o desenvolvimento de DMPT renal (FABRIZI *et al.*, 2005).

Muitos avanços foram obtidos em relação ao conhecimento do mecanismo diabetogênico do vírus da hepatite C em indivíduos não transplantados, porém o mecanismo de associação entre HCV e DMPT é desconhecido. Alguns autores sugerem que existe uma relação entre a evidência da lesão hepática e aumento de viremia no desenvolvimento de DMPT. O DMPT tipicamente ocorre em receptores HCV positivo nos dois primeiros meses do transplante, tempo em que a viremia aumenta rapidamente em consequência das altas doses de medicamentos imunossupressores. Bloom e colaboradores (2006) sugerem que existe relação direta entre a regulação hepática da glicose e a inibição pelo HCV do sinal de transdução da regulação da insulina, clarificando a associação entre HCV e DMPT.

Os efeitos adversos do metabolismo da glicose decorrem da destruição dos hepatócitos nos pacientes com hepatite C. Estudos *in vitro* e *in vivo* suportam a

existência de associação entre HCV e resistência à insulina bem como disfunção nas células beta do pâncreas (FABRIZI *et al.*, 2005).

A relação entre HCV e DMPT é influenciada pela presença de fatores diabetogênicos adicionais. Alguns fatores incluem obesidade, idade, etnia (especialmente afro-americana e hispânica), síndrome metabólica e terapia imunossupressora (BLOOM *et al.*, 2006).

3.5. Inibidores de Calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e Diabete Melito:

A Ciclosporina (CsA) e o tacrolimo (TAC) são os dois principais inibidores de calcineurina correntemente utilizados na prática clínica. Estudos randomizados têm demonstrado que pacientes que utilizam CsA ou TAC apresentam o mesmo grau de sobrevida do enxerto em transplante de fígado, rim e coração. A incidência de episódios de rejeição aguda tende a ser menor em pacientes tratados com TAC após transplante de rim e fígado. Além disso, TAC tem sido associado com redução na frequência de hiperlipidemia e hipertensão (HEISEL *et al.*, 2004).

Burroughs e colaboradores (2007) estudaram as complicações associadas com o desenvolvimento de DMPT renal. Foram avaliados 21.489 pacientes transplantados renais primários em uso de inibidores de calcineurina através do *United States Renal Data System* (USRDS), no período de 1995 a 2001. Destes pacientes, 4.105 (19,1%) desenvolveram DMPT até o terceiro ano do transplante. Uma ou mais complicações do diabete foram desenvolvidas em 2.393 pacientes com DMPT (58,3%). As complicações foram: cetoacidose (8,1%), hiperosmolaridade (3,2%), complicações renais (31,3%), complicações oftalmológicas (8,3%), complicações neurológicas (16,2%), desordem da circulação periférica (4,1%) e hipoglicemia/choque (7,3%). As complicações foram desenvolvidas com média de 500 a 600 dias após o diagnóstico do diabete melito. Análise multivariada mostrou que a idade, índice de massa corporal, raça afro-americana, infecção pelo vírus da hepatite C, hipertensão, causa da doença renal terminal, tempo de isquemia fria maior ou igual a 30 horas e uso de tacrolimo aumentam o risco das complicações. Os únicos fatores que podem ser modificados são o uso de tacrolimo e obesidade (BURROUGHS *et al.*, 2007).

Outros fatores de risco associados com o desenvolvimento de DMPT são: etnia, história familiar, tipo de doador (cadáver vs. vivo), rejeição aguda, dose de corticosteróides (KASISKE *et al.*, 2003), infecção assintomática por citomegalovírus (HJELMESAETH *et al.*, 2004) e doença por citomegalovírus (VINCENTI *et al.*, 2007).

Em análise realizada pelo *United Network for Organ Sharing* (UNOS), utilizando o registro de 85.502 transplantes renais entre 1988 e 1997, mais de 42% de todos os enxertos renais foram perdidos como resultado de morte com enxerto renal funcionando (MERF), ou seja, morte em decorrência de outro fator que não complicação renal. Trinta e seis por cento dessas mortes foram em decorrência de doença cardiovascular (DC), tornando essa a principal causa de MERF. Chamando a atenção a fatores que contribuem para doença aterosclerótica, por ser um determinante da longevidade dos enxertos renais (BÄCKMAN, 2004).

Em uma meta-análise, Heisel e colaboradores (2004) demonstraram que a incidência de DMPT em pacientes recebendo TAC como imunossupressão foi de 15,4%, baseado nos resultados de 25 estudos, e 9,8 % de DMPT em pacientes em uso de CsA, baseado em 21 estudos. É possível que os resultados desta meta-análise tenham sido influenciados pela dose de esteróides. Considerando apenas sete estudos prospectivos e randomizados comparando regimes de imunossupressão baseados em TAC ou CsA, a incidência de DMPT foi de 11,5% e 4,7%, respectivamente. Ambos os braços dos estudos foram comparáveis para dosagem de esteróides e terapia concomitante (HEISEL, *et al.*, 2004).

Desde que os inibidores de calcineurina são utilizados concomitantemente com esteróides para prevenir os episódios de rejeição do enxerto, é difícil de identificar se o desenvolvimento de DMPT é devido ao uso de esteróides, inibidores de calcineurina ou ambos (VINCENTI *et al.*, 2007).

Em ratos, Tamura e colaboradores (1995) encontraram um defeito na síntese de insulina como resultado da atuação do tacrolimo no RNAm transcricional. Essa hipótese é mediada pela ligação do tacrolimo (TAC/FK506) a FKBP-12 e subsequente inibição da calcineurina nas células beta diminuindo a secreção de insulina.

Em estudo prospectivo, Van Duijnhoven e colaboradores (2001) estudaram a influência do tacrolimo no metabolismo da glicose pré e pós-transplante renal em pacientes sem diabetes. Os pacientes não receberam corticóides para evitar o fator de confusão. O metabolismo da glicose foi estudado usando o teste de tolerância intravenosa a glicose (IVGTT). Os 18 pacientes selecionados foram submetidos ao teste antes do transplante e 5 dias após o uso do tacrolimo (0,15 mg/Kg duas vezes ao dia). O metabolismo da glicose foi avaliado mensurando o K_G (parâmetro determinado pela resistência à insulina e pela secreção da insulina, expressando a porcentagem de glicose removida do sangue por minuto), a resistência à insulina e níveis de peptídeo-C. Três pacientes apresentaram K_G limítrofe antes da administração de TAC, inferindo um estado pré-diabético. Após 5 dias de tratamento com TAC o valor de K_G diminuiu em 16 dos 18 pacientes, com média de 1,74%/min antes e 1,08%/min após o uso do tacrolimo ($p < 0,0001$). A secreção de insulina diminuiu, em média, de 865 para 600 mU/min/L ($p < 0,0001$) e não teve alteração na resistência à insulina. Três pacientes desenvolveram DMPT renal, sendo dois deles com valor de K_G limítrofe e um com K_G baixo antes da administração de TAC. Os resultados desse estudo mostram que o TAC atua na diminuição da secreção da insulina e que pacientes com valores de K_G baixos – estado pré-diabético – apresentam maior risco de desenvolver DMPT com o uso de TAC (VAN DUIJNHOFEN *et al.*, 2001).

O efeito do TAC na secreção de insulina é dose-dependente e reversível na maioria dos pacientes. Esses achados são consistentes com a alta prevalência de DMPT nos primeiros meses do transplante, quando os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina e dos corticosteróides são mais altos (VAN HOOFF *et al.*, 2004).

Os pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes se beneficiariam com um regime imunossupressor que eliminasse o uso do corticóide e/ou reduzisse as doses dos inibidores de calcineurina. No entanto, ambas as intervenções podem potencialmente aumentar o risco de rejeição aguda (VAN HOOFF *et al.*, 2004).

Kasike e colaboradores (2003) encontraram incidência cumulativa de DMPT de 9,1%, 16% e 24% nos meses 3, 12 e 36, respectivamente, em estudo que avaliou

a incidência de DMPT em 11.659 transplantados renais entre 1996 e 2000 nos EUA. Também observou que o DMPT aumenta o risco de perda do enxerto ($p < 0,0001$) e morte ($p < 0,0001$).

Em termos econômicos, o DMPT pode incrementar os custos com o manejo e tratamento do paciente transplantado em US\$ 21.500 para cada novo diagnóstico de diabetes, em dois anos (CHOW e TAO LI, 2008).

Fatores que podem reduzir o risco de DMPT incluem o uso de micofenolato de mofetila, azatioprina, receptor jovem, glomerulonefrite como causa da doença renal terminal e o nível de escolaridade (KASISKE *et al.*, 2003).

Observações clínicas sugerem que o DMPT não é necessariamente permanente, como o diabetes melito tipo 2. Em alguns pacientes pode-se observar que o DMPT se resolve em semanas ou meses, algumas vezes sem o uso de tratamento medicamentoso. No entanto, a maioria dos pacientes que apresentam o diagnóstico de DMPT não retorna ao estado livre de diabetes (CHOW e TAO LI, 2008).

3.6. Inibidor da mTOR (sirolimo e everolimo) e Diabetes Melito:

O sirolimo é um dos mais recentes imunossuppressores utilizados na prática clínica do transplante de órgãos sólidos. Inicialmente alguns estudos *in vitro* apoiaram a teoria de que o sirolimo poderia estar associado com melhora da sensibilidade à insulina. O sirolimo tem sido proposto como medicamento imunossupressor de escolha em pacientes com diabetes melito tipo 1 submetidos a um transplante de ilhotas pancreáticas (SHAPIRO *et al.*, 2000). No entanto, algumas evidências sugerem que o sirolimo pode resultar em: diminuição da secreção de insulina, indução de um aumento significativo dos níveis de triglicérides, que pode ter associação com diabetes melito tipo 2; alta incidência de DMPT em pacientes tratados com sirolimo e ciclosporina em combinação comparado com aqueles tratados apenas com ciclosporina e DMPT em pacientes convertidos a sirolimo (ROLAND *et al.*, 2008).

A indução de hiperglicemia em pacientes tratados com sirolimo pode ser atribuída a alguns mecanismos. Primeiro, uma diminuição da secreção de insulina mediada pela supressão da produção de glicose hepática; segundo, o sirolimo pode causar deposição ectópica de triglicéride levando à resistência a insulina; terceiro, o medicamento pode atuar diretamente na célula beta do pâncreas causando toxicidade (CRUTCHLOW and BLOOM, 2007).

A associação entre sirolimo e DMPT permanece controversa, pois não se tem estudos clínicos prospectivo e randomizado desenhados para acessar o risco de desenvolvimento de DMPT em pacientes que fazem uso do medicamento. (ROLAND et. al., 2008).

Roland e colaboradores (2008), em um estudo retrospectivo que incluiu 857 caucasianos receptores de transplante renal, investigaram o impacto de parâmetros clínicos e bioquímicos, além do uso de imunossupressores incluindo tacrolimo e sirolimo no desenvolvimento de DMPT. A incidência de DMPT foi de 15,0%, 18,4% e 22,0% em 10, 15 e 20 anos de seguimento após o transplante. Comparado com ciclosporina, sirolimo (HR: 3,26 [1,63-6,49], P=0,0008) e tacrolimo (HR: 3,04 [2,03-4,59], P<0,0001) foram fatores de risco para o DMPT. Após ajuste estatístico para idade, IMC, glicose e retirada de esteróides, o risco foi comparável para sirolimo (HR: 2,35 [1,06-5,19], P=0,0350) e tacrolimo (HR: 2,34 [1,46-3,75], P=0,0004). No entanto, ao contrário de sirolimo, tacrolimo permanece significativo após ajuste para triglicerídeo. Hipertrigliceridemia é um evento adverso conhecido do sirolimo o qual é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 na população não transplantada.

3.7. Relação entre Imunossupressão e DMPT em receptores HCV positivo:

A Figura 1 ilustra a potencial inter-relação entre HCV, inibidores de calcineurina (CNIs) e DMPT renal sugerido pela literatura (BLOOM et al., 2006). Bloom e colaboradores (2002), reportaram que 57,8% dos pacientes HCV positivo tratados com TAC desenvolveram DMPT renal comparado com 7,7% de pacientes HCV positivo com regime de imunossupressão baseada em CsA ($p<0,0001$). Em contraste, a proporção de pacientes HCV negativo que desenvolveram DMPT renal

foi similar em ambos os grupos, TAC ou CsA (10% e 9,4%, respectivamente) ($p=0,521$).

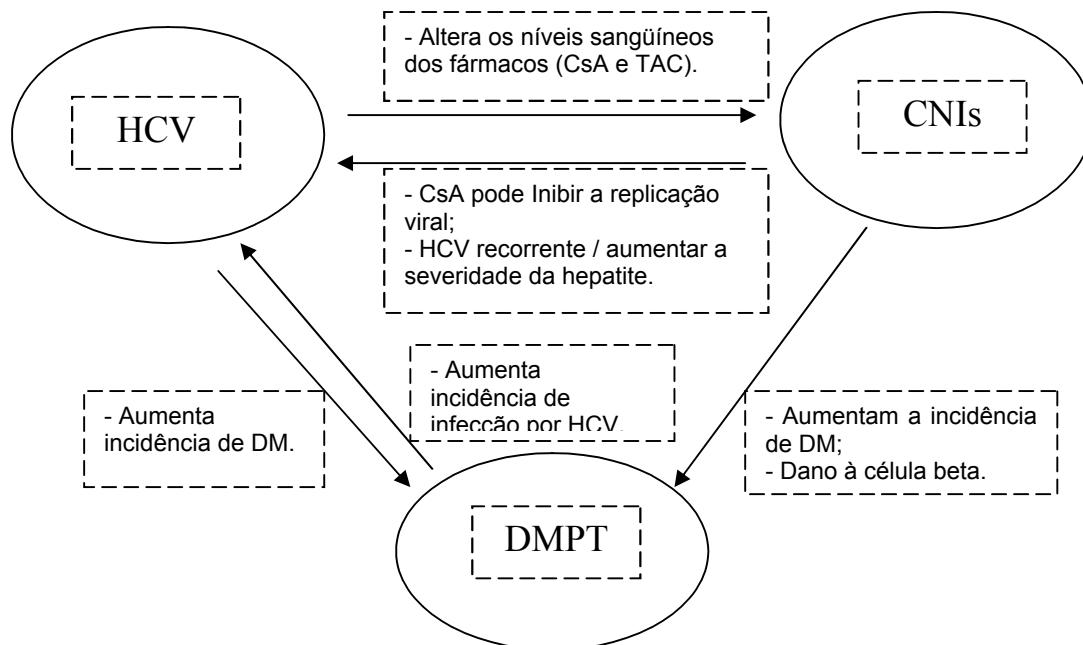


Figura 1: Ilustração esquemática da relação entre o vírus da hepatite C, inibidores de calcineurina e diabetes melito.

Estudos recentes baseados em cultura de células mostraram que concentrações clinicamente relevantes de ciclosporina inibem a síntese de RNA do HCV e expressão da proteína, ambos índices de replicação viral. No entanto, em estudos com transplantados, o significado desse efeito antiviral não está claro (BLOOM *et al.*, 2006).

O possível efeito antiviral da ciclosporina pode ser relevante na prática clínica. Porém, o nefrologista deve avaliar outros possíveis riscos e benefícios. Em um estudo multicêntrico, com seguimento de 5 anos, a sobrevivência dos pacientes HCV positivo foi maior no grupo que recebeu TAC, comparado ao grupo que recebeu CsA (BLOOM *et al.*, 2006).

3.8. Mecanismo patogênico do DMPT

A figura 2, adaptada de Crutchlow e Bloom (2007), ilustra o mecanismo patogênico do DMPT. Também estão representadas as potenciais intervenções terapêuticas que podem otimizar o tratamento.

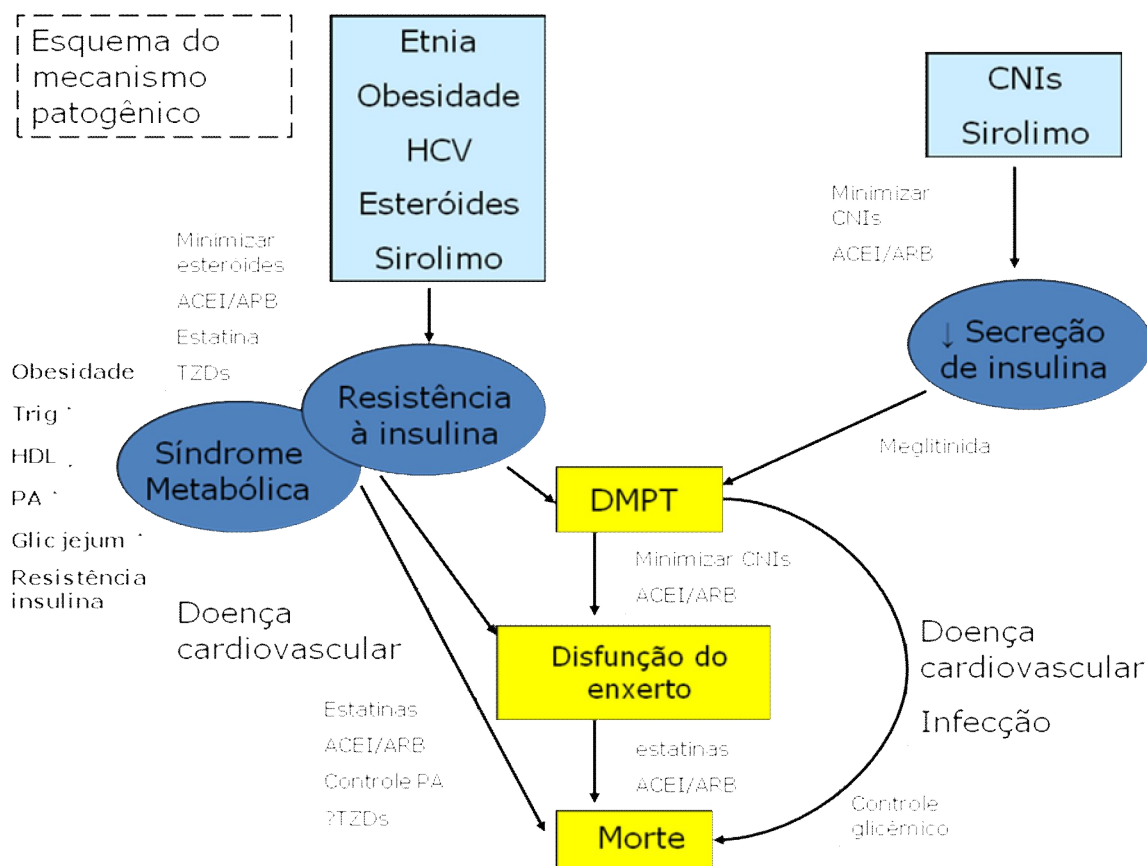


Figura 2: Mecanismo patogênico que associa os fatores de risco para DMPT com aumento do risco de disfunção do enxerto renal e morte. DMPT: diabetes melito pós-transplante; HCV: vírus da hepatite C positiva; ACEI: fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARB: fármacos inibidores do receptor da angiotensina; CNI's: fármacos inibidores da calcineurina (tacrolimo e ciclosporina); TZDs: fármacos tiazolidinodionas; PA: pressão arterial; Trig: triglicédeos; Glic: glicose.

4. Pacientes e Métodos

4.1. Desenho do estudo:

O presente estudo foi delineado no modelo observacional de coorte retrospectivo.

4.2. Descrição da população:

A população foi constituída de pacientes que receberam o primeiro ou segundo transplante renal de doador vivo ou falecido.

4.2.1. Critérios de inclusão:

- Pacientes que realizaram transplante renal na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de março de 2007;
- Idade \geq 18 anos no momento do transplante renal;
- Sem história de diabetes prévia ao transplante;
- Imunossupressão que inclui inibidores de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) ou inibidores da mTOR (sirolimo);
- Pacientes em uso de corticoterapia;

- Mínimo de seis meses de acompanhamento pós-transplante renal.

4.2.2. Critérios de exclusão:

- Prontuários de internação e/ou ambulatorial não localizados ou incompletos;
- Transplante conjugado de rim e outro órgão sólido.

4.3. Estimativa do tamanho da amostra:

Utilizando o programa *Epi Info* versão 6.04 para cálculo amostral de estudos de coorte e considerando proporção de casos entre os expostos ao tacrolimo de 20%, risco relativo de 2.0, nível de significância igual a 5% e poder do teste de 80%; o tamanho da amostra calculado foi de 364 pacientes.

4.4. Monitoramento do DMPT:

Todos os pacientes tiveram a mensuração da glicose prévia ao transplante, conforme rotina do centro. Após o transplante, a glicose no soro é dosada diariamente no período de internação. Após a alta hospitalar, semanalmente. No primeiro mês e até o final do terceiro mês, quinzenalmente. Mensalmente até o final do sexto mês e a cada dois meses após o sétimo mês de transplante. O diagnóstico de diabetes segue o preconizado pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (*Standards of medical care in diabetes – 2006*). Os critérios incluem: (1) sintomas de diabetes mais concentração de glicose casual ≥ 200 mg/dL. Os sintomas clássicos de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicável ou (2) glicose de jejum ≥ 126 mg/dL. Jejum é definido como um intervalo de 8 horas sem o consumo de calorias ou (3) glicose 2 horas pós-prandial ≥ 200 mg/dL durante o teste de tolerância oral a glicose que utiliza a ingestão de 75 g de glicose anidra dissolvida em água. Foi coletado o tempo transcorrido entre o transplante e o diagnóstico de DMPT para aqueles que apresentaram o desfecho.

4.5. Variáveis de interesse:

4.5.1. Pré-transplante:

Idade, sexo, cor, índice de massa corporal (IMC), doença de base para a insuficiência renal crônica, história prévia de transplantes, sorologia para o vírus da hepatite C e B, sorologia para citomegalovírus (CMV), utilização de terapia de indução, tipo de doador (vivo ou falecido), se doador vivo – grau de parentesco, sexo do doador e idade do doador.

4.5.2. Pós-transplante:

Nível sanguíneo dos imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina ou sirolimo) nos tempos 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 meses pós-transplante, IMC nos tempos 3, 6, 9, 12, 24, 36 e 48 meses pós-transplante, creatinina sérica nos meses 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 meses pós-transplante, infecção por CMV, doença por CMV, episódio(s) de rejeição, tratamento do(s) episódio(s) de rejeição, perda do enxerto e morte.

4.6. Aspectos éticos:

A pesquisa envolve informações de procedimentos de rotina, presentes no prontuário dos pacientes. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA; projeto submetido em 12 de dezembro de 2007 sob número 1760/07 e parecer consubstanciado número 007/08 datado de 08 de janeiro de 2008 (Anexo 1).

4.7. Coleta de dados:

O levantamento dos dados foi realizado no serviço de transplante da ISCMPA, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009, através da consulta aos prontuários dos pacientes, tanto no período de internação quanto no período de acompanhamento ambulatorial. A lista de pacientes transplantados no período foi

obtida do registro de transplantes de rim e pâncreas da ISCMPA. A ficha utilizada para a coleta dos dados de interesse encontra-se nos anexos (anexo 2).

4.8. Organização e análise dos dados:

O banco de dados foi desenvolvido no programa SPSS 14.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

As variáveis qualitativas foram expressas em porcentagem e as variáveis quantitativas em mediana (intervalo interquartil) ou média (desvio padrão). As variáveis qualitativas foram comparadas usando o teste qui-quadrado e para as variáveis quantitativas foi utilizado teste t de Student para amostras independentes. Análise de sobrevida utilizando o método de Kaplan-Meier foi usada para estimar diferenças entre os tratamentos com tacrolimo, ciclosporina e sirolimo no desenvolvimento de DMPT. A comparação entre duas ou mais curvas de sobrevida foi realizada pelo teste qui-quadrado de Mantel (também chamado de *long-rank*). Regressão de Cox (*Cox's proportional hazard*) foi utilizado para identificar os fatores de risco para o DMPT, tempo-dependente. Foram realizadas análises univariada e multivariada. O risco foi apresentado como *hazard ratio* (HR). O valor de *P* considerado estatisticamente significativo foi $P < 0,05$ e o intervalo de confiança utilizado foi de 95%.

5. Resultados

5.1. Disposição dos pacientes no estudo:

Setecentos e dezoito pacientes realizaram transplante renal de 01 de janeiro de 2003 a 31 de março de 2007. Do total, 101 pacientes apresentavam diabetes prévia ao transplante, sendo que destes, 50 realizaram transplante de rim e pâncreas simultaneamente e 120 pacientes eram menores de 18 anos no momento do transplante. Dos 497 pacientes elegíveis, 84 foram excluídos do estudo por diversos motivos conforme apresentado na figura 3, resultando em 413 sujeitos analisados. Por intenção de tratamento, a imunossupressão empregada foi tacrolimo (TAC) em 171 (41,4%), ciclosporina (CSA) em 221 (53,5%) e sirolimo em 21 (5,1%) (figura 3).

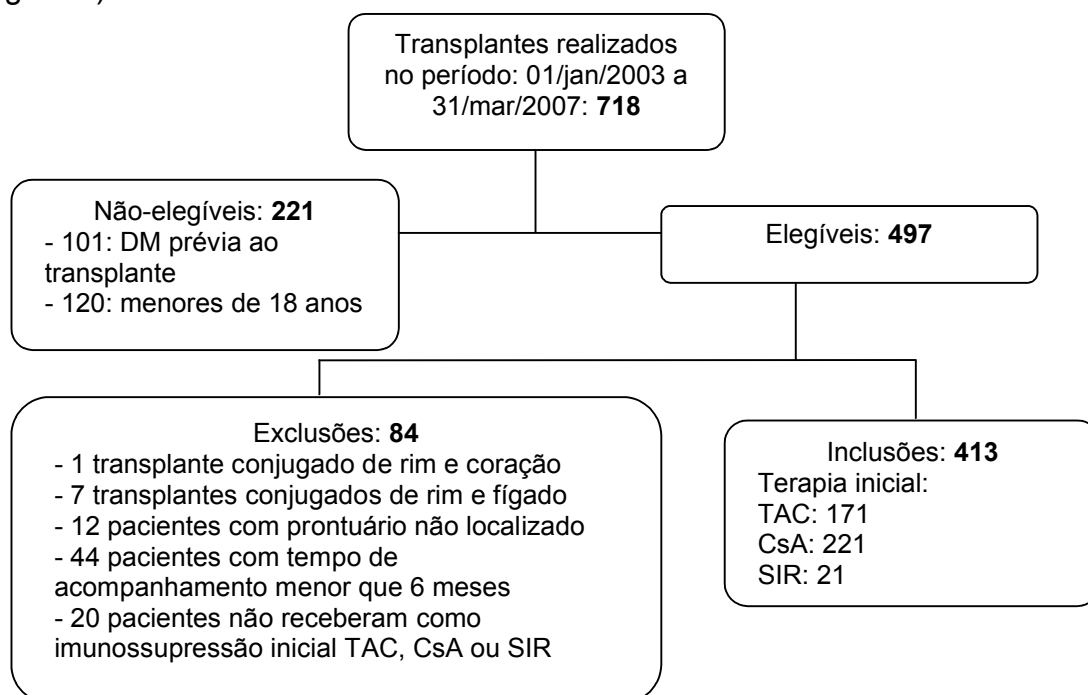


Figura 3: Disposição dos pacientes no estudo.

5.2. Características dos pacientes:

Entre a coorte de 413 pacientes, 251 (60,8%) receberam o enxerto de um doador falecido, 225 (54,7%) receberam o enxerto de um doador do sexo masculino, 230 (55,7%) eram do sexo masculino, 362 (89,2%) eram brancos, 84 (20,3%) tinham sorologia positiva para o vírus da hepatite C (anti-HCV) e 9 (2,2%) apresentavam sorologia positiva para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). A causa da doença renal terminal foi glomerulonefrite em 138 pacientes (33,5%), hipertensão em 89 (21,6%), desconhecida em 99 (24%), rins policísticos em 37 (9%) e outra causa que não as citadas em 49 (11,9%).

5.3. Aspectos Clínicos e Demográficos dos pacientes com DMPT:

DMPT ocorreu em 20,6% dos pacientes da coorte (85 de 413). A mediana do tempo para o desenvolvimento de DMPT foi de 54 dias (1,8 meses) (amplitude interquartil: 23– 165).

A média do índice de massa corporal (IMC) pré-transplante foi maior no grupo de pacientes que desenvolveu DMPT (24,9 Kg/m² DP = +/- 3,8 vs. 22,9 Kg/m² DP = +/- 3,7, $P < 0,0001$); 31,7% dos pacientes com IMC ≥ 25 Kg/m² tiveram diagnóstico de DMPT vs. 15,9% dos pacientes com IMC < 25 Kg/m² (figura 4). O risco [*hazard ratio* (HR)] para o desenvolvimento de DMPT naqueles com IMC ≥ 25 Kg/m² foi de 2,218, IC 95% = 1,441–3,414; $P < 0,0001$) em relação àqueles com IMC menor. O IMC dos pacientes foi coletado dos prontuários nos seguintes tempos: 3, 6, 9, 12, 24, 36 e 48 meses. Houve diferença estatística entre os grupos nos meses 6, 9, 12 e 24. A tabela 1 avalia o IMC dos pacientes da coorte de acordo com a presença ou ausência de DMPT.

Tabela 1: Índice de massa corporal dos pacientes da coorte, pré-transplante e nos meses 3, 6, 9, 12, 24, 36 e 48.

Tempo	IMC (Kg/m ²) Média ± Desvio Padrão		P
	DMPT	Ausência DMPT	
Pré-transplante	24,87±3,79	22,96±3,72	<0,0001
3 meses	24,62±3,63	23,75±3,82	0,068
6 meses	25,62±3,92	24,60±4,13	0,045
9 meses	26,22±4,17	24,98±4,43	0,024
12 meses	26,62±4,25	25,19±4,58	0,013
24 meses	27,07±4,53	25,67±4,66	0,025
36 meses	26,83±4,00	25,78±4,59	0,156
48 meses	25,98±3,28	25,41±5,47	0,672

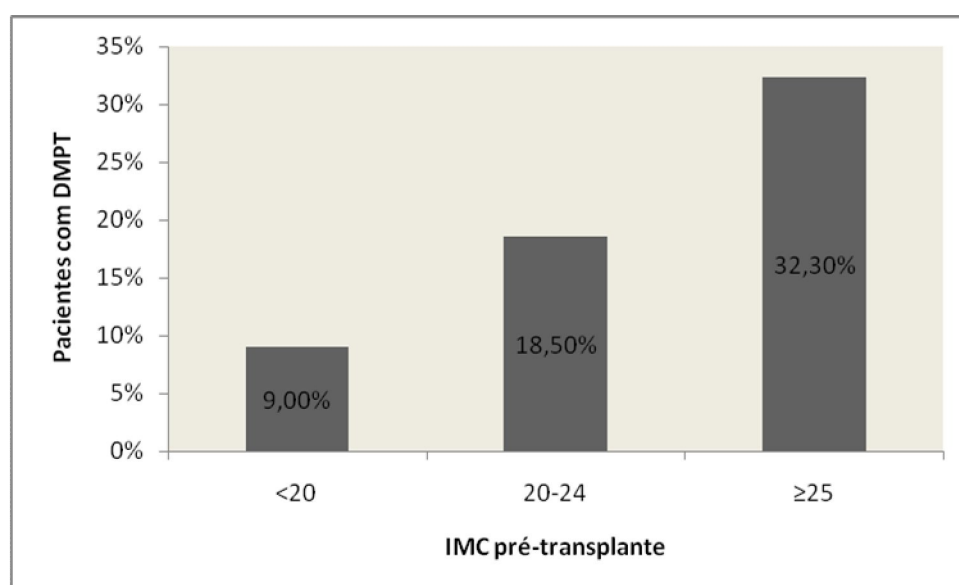


Figura 4: Índice de massa corporal e diabetes melito pós-transplante.

A média de idade no dia do transplante foi significativamente maior entre os pacientes que tiveram o desfecho DMPT (47,4 anos +/- 9,6 vs. 41,0 +/- 12,2, $P<0,0001$). A incidência de DMPT foi maior nos pacientes com idade superior a 50 anos (figura 5).

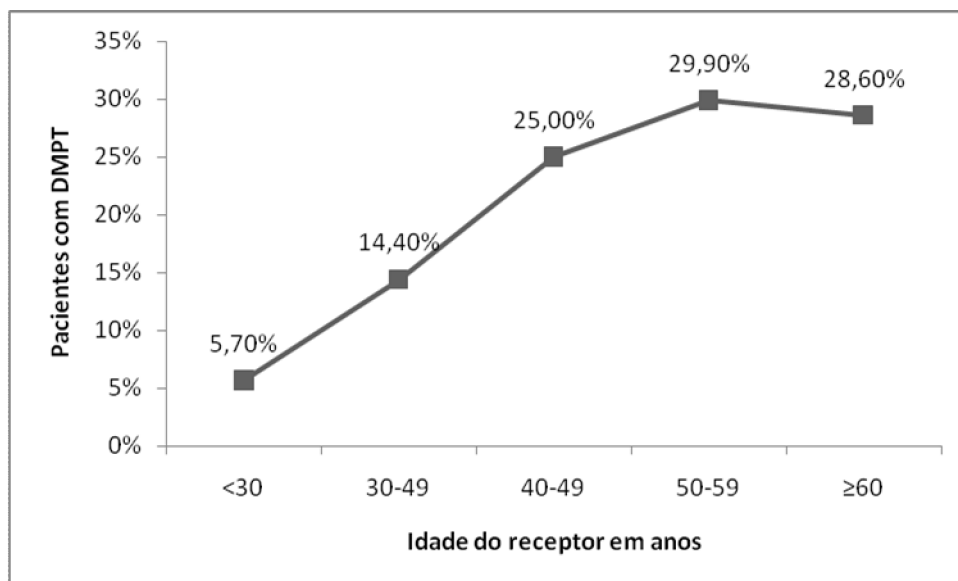


Figura 5: Idade do receptor e diabetes melito pós-transplante.

A tabela 2 apresenta a descrição dos pacientes da coorte de acordo com a presença ou ausência de DMPT. Não foram observadas diferenças significativas para as variáveis cor do receptor, sexo, causa da IRC (doença de base), uso de terapia de indução, doador vivo ou falecido e idade do doador.

Quanto ao vírus da hepatite C, não observamos diferenças entre os dois grupos (DMPT vs. ausência de DMPT). Do total de 84 (20,3%) pacientes reagentes para anti-HCV, 15 (17,9%) desenvolveram DMPT enquanto que dos 329 (79,7%) pacientes não reagentes para o anti-HCV, 70 (21,3%) desenvolveram DMPT. $P=0,808$. Dentre os 15 pacientes que desenvolveram DMPT e eram anti-HCV reagente prévio ao transplante, 6 utilizaram como terapia imunossupressora o TAC e 9 outro imunossupressor (6 CsA e 3 SIR). Não houve diferença estatística ao se analisar apenas os casos de anti-HCV quanto ao uso de TAC vs. outro imunossupressor ($P=0,967$) ou CsA ($P=0,75$).

A ausência de diferenças entre os grupos também foi observada quando o fator de risco em estudo foi o antígeno de superfície para hepatite B (HBsAg). Nove (2,2%) pacientes eram HBsAg positivo pré-transplante. Destes, 2 (22,2%) desenvolveram DMPT enquanto que na coorte de não-reagentes, 20,5% desenvolveram DMPT. $P=0,979$.

Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos pacientes que desenvolveram ou não DMPT.

Variável	DMPT (n=85)	Ausência DMPT (n=328)	P
Sexo masculino (vs. feminino) (%)	49 (57,6)	181 (55,2%)	0,630
Cor negra (vs. branca) (%)	14 (16,5)	31 (9,4%)	0,070
Idade (anos)	47,4 +/- 9,6	41,0 +/- 12,2	<0,0001
IMC (Kg/m ²) pré-transplante	24,9 +/- 3,8	22,9 +/- 3,7	<0,0001
HCV positivo (vs. HCV negativo) (%)	15 (17,6)	69 (21,0)	0,808
HBsAg positivo (vs. HBsAg negativo) (%)	2 (2,4%)	7 (2,1%)	0,979
Doença de Base (%)			0,503
Glomerulonefrite	23 (27,1)	115 (35,2)	
Hipertensão	22 (25,9)	67 (20,5)	
Rins Policísticos	9 (10,6)	28 (8,6)	
Desconhecida	27 (31,8)	72 (22,0)	
Outra	4 (4,7)	45 (13,8)	
Uso de terapia de indução (vs. não uso)	35 (41,2)	137 (41,8)	0,901
Doador vivo (vs. falecido) (%)	30 (35,3)	132 (40,2)	0,434
Idade do doador (anos)	42,5 +/- 14,5	41,0 +/- 14,2	0,388

DMPT, diabetes melito pós-transplante; HCV, vírus da hepatite C; IMC, índice de massa corporal, HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

A incidência cumulativa de DMPT, por intenção de tratamento, foi de 24,6% e 17,2% para os grupos de tratamento TAC e CsA, respectivamente. Na análise por protocolo, as incidências cumulativas para TAC e CsA foram, respectivamente, 26,9% e 14,7%.

Por intenção de tratamento (tacrolimo vs. ciclosporina), o risco do desenvolvimento de DMPT entre os tratados com TAC em relação aos tratados com CsA foi HR = 1,563, (IC 95% = 1,008–2,425), $P = 0,046$. Na análise por protocolo, considerando os 186 pacientes que foram tratados com TAC e 170 pacientes tratados com CsA, o resultado foi: HR = 2,033, (IC 95% = 1,257–3,288), $P = 0,004$.

Ao analisar os pacientes tratados com TAC (186) vs. outro imunossupressor que não TAC (207), por protocolo, o risco para o desenvolvimento de DMPT entre os que receberam TAC foi de: HR = 1,757, (IC 95% = 1,140–2,708), $P = 0,011$.

Vinte pacientes não foram analisados na análise por protocolo, pois deixaram de utilizar TAC, CsA ou SIR, ou seja, não estavam mais expostos aos medicamentos em estudo.

Análise do cálculo de sobrevida atuarial foi obtida pelo método de Kaplan-Meier para comparar as curvas de sobrevivência dos grupos TAC (171) vs. CsA

(221) no desenvolvimento de DMPT. Na análise por intenção de tratamento houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo o TAC mais diabetogênico. Em 3 meses de acompanhamento, 81,9% dos pacientes tratados com TAC estavam livres de diabetes vs. 91,0% dos que receberam CsA. Aos 6 meses, a sobrevida livre de diabetes, para os grupos TAC e CsA foram, respectivamente, 78,9% e 87,8%, $P = 0,044$ (teste *long-rank*) (Figura 6).

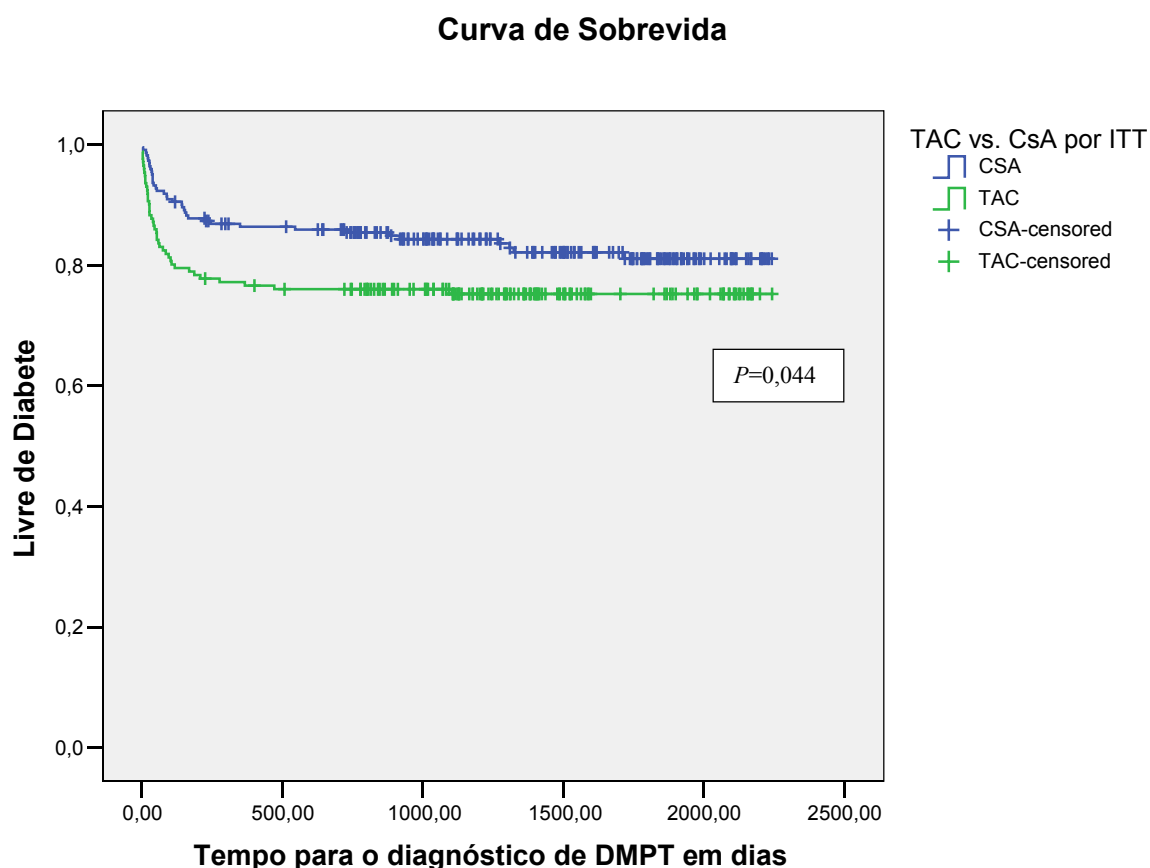


Figura 6: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC vs. CsA; análise por intenção de tratamento.

Análise por protocolo também foi realizada. A sobrevida livre de diabetes nos meses 3 e 6 pós-transplante, para os grupos TAC (186) e CsA (170), foram, respectivamente, 81,7% e 91,8%; 78,5% e 88,8%, $P = 0,003$. Os resultados demonstram ser o TAC mais diabetogênico, com diferença estatística significativa (figura 7).

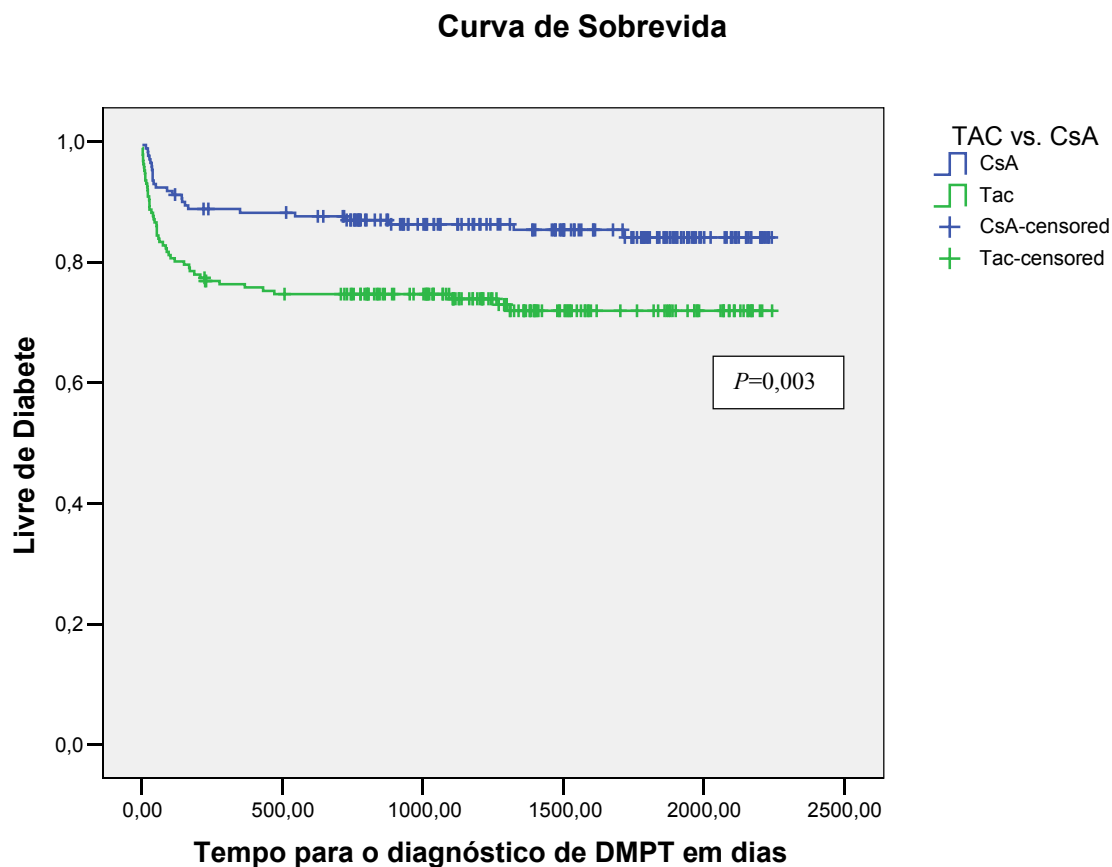


Figura 7: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC vs. CsA; análise por protocolo.

O método de Kaplan-Meier também foi utilizado para avaliar o número de eventos de DMPT no tempo, entre os pacientes que utilizaram como imunossupressão TAC (186), CsA (170) e SIR (37); análise por protocolo. O número de eventos (DMPT) foi, respectivamente, 50, 25 e 10. Houve diferenças significativa entre os tratamentos, $P = 0,011$ (Figura 8).

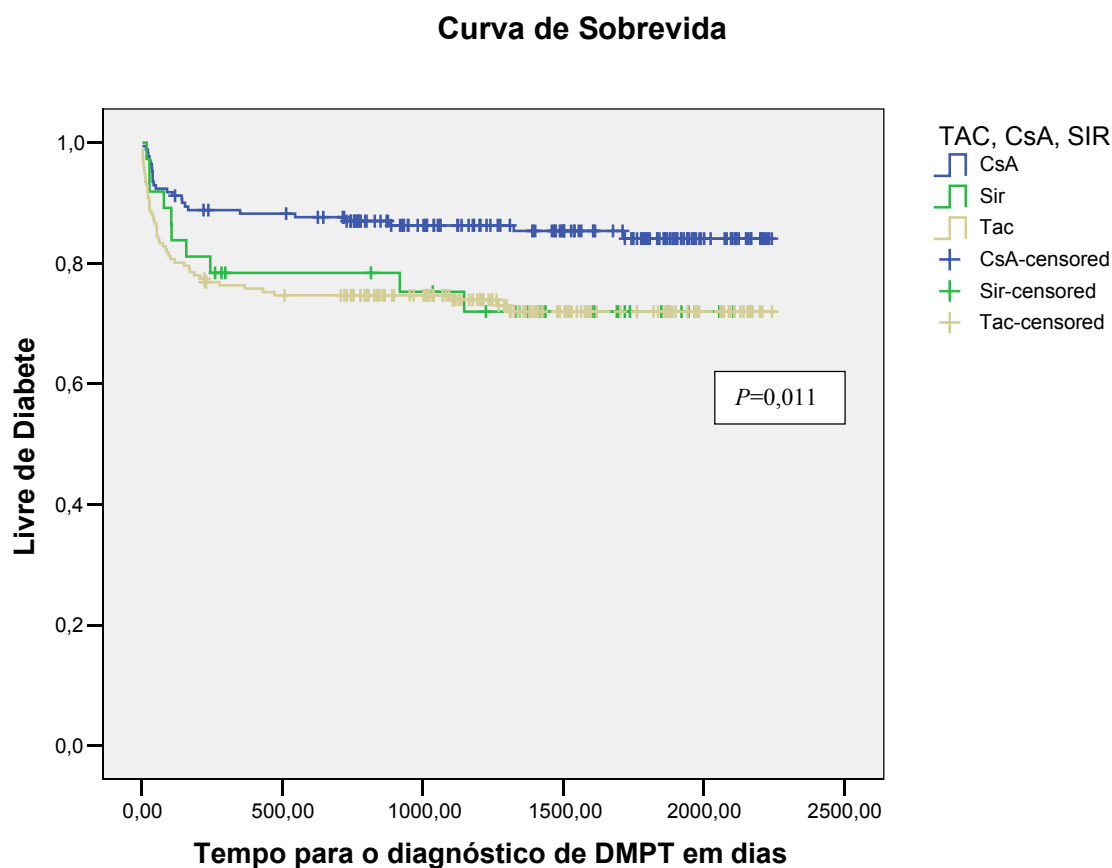


Figura 8: Estimativas Kaplan-Meier: risco para DMPT em pacientes tratados com TAC, CsA ou SIR.

Dos 413 pacientes da coorte, 368 (89,1%) apresentam o enxerto funcionando. Dos 45 (10,9%) que perderam o enxerto renal, as causas foram: imunológica (14), infecciosa (1), recorrência da doença de base (3), óbito com enxerto funcionando (26) e outra (1).

O número de pacientes que desenvolveram DMPT e perderam o enxerto por qualquer causa foi 15 (17,6%) enquanto que no grupo que não desenvolveu DMPT, 30 (9,1%). Em 3 anos, a sobrevida do enxerto, ao comparar os pacientes com diagnóstico de DMPT vs. ausência de diagnóstico de DMPT foi de 85,5% e 93,3%, respectivamente. A análise de sobrevivência mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $P = 0,021$ (Figura 9).

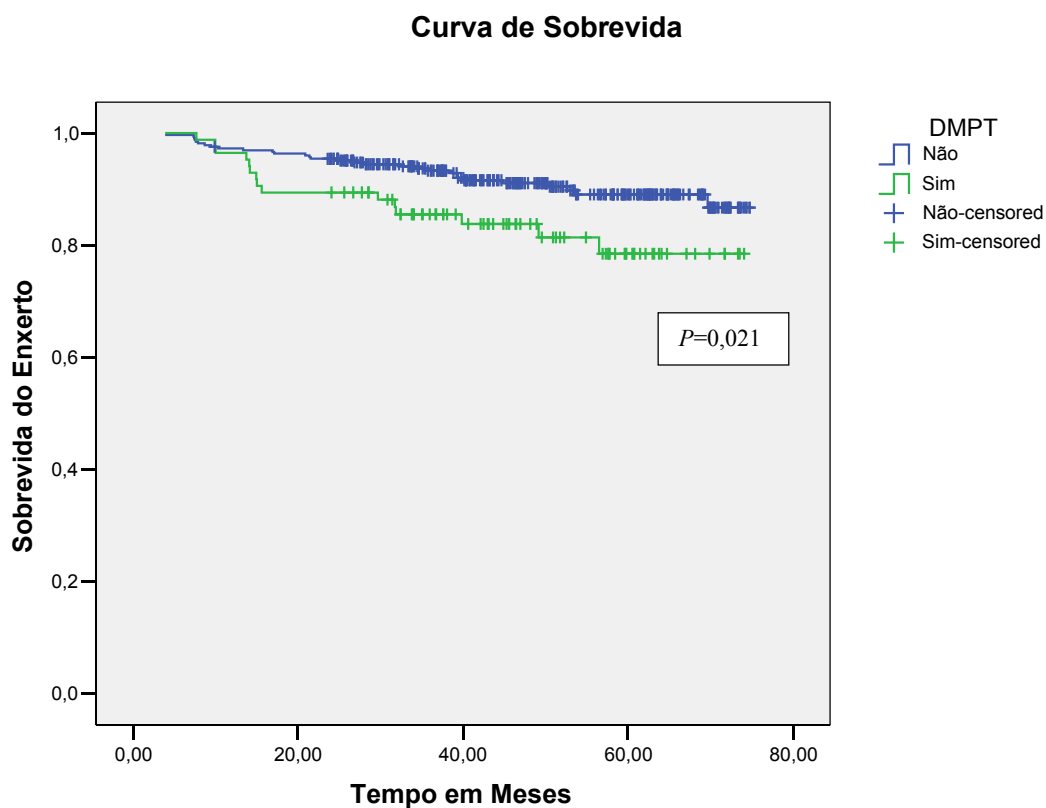


Figura 9: Estimativas Kaplan-Meier: risco para perda do enxerto em pacientes que desenvolveram DMPT e que não desenvolveram DMPT.

Vinte e seis pacientes foram a óbito, sendo as causas: cardiovascular (4), infecciosa (15), malignidade (4) e outra (3).

Dos 85 pacientes que desenvolveram DMPT, 10 foram a óbito (11,8%) enquanto que dos 328 pacientes que não desenvolveram DMPT, 16 (4,9%) morreram. Em 3 anos, a sobrevida do paciente, ao comparar os grupos DMPT vs. ausência de DMPT, foi de 88,9% e 96,7%, respectivamente, $P = 0,017$. (Figura 10).

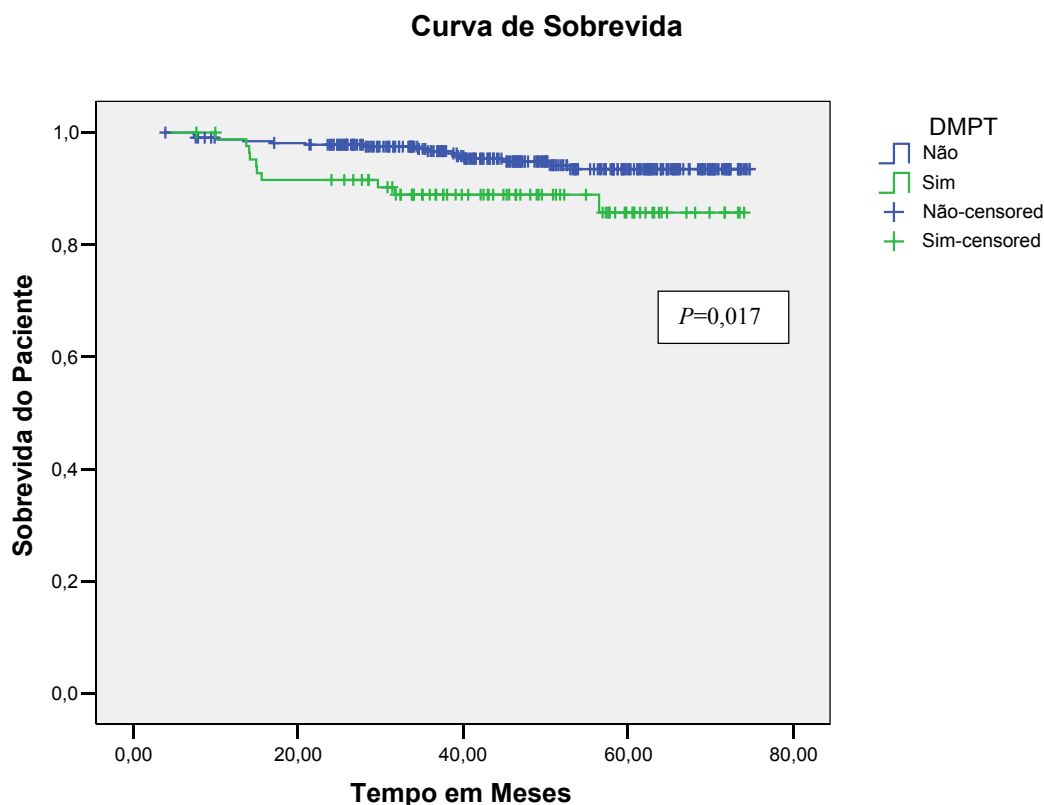


Figura 10: Estimativas Kaplan-Meier: risco para óbito em pacientes que desenvolveram DMPT e que não desenvolveram DMPT.

Do total de 413 pacientes incluídos na coorte, 151 (37,2%) tiveram um ou mais episódios de rejeição aguda (RA) e receberam tratamento com metilprednisolona, dose média de 1.290 ± 346 mg. A mediana do tempo para o primeiro episódio de rejeição aguda foi de 13 dias (amplitude interquartil: 9 – 31). A mediana do tempo para o desenvolvimento de DMPT foi de 53,5 dias, maior que para o primeiro episódio de RA. Desta forma, foi avaliado o risco de desenvolvimento de DMPT entre os pacientes que tiveram pelo menos um episódio de RA, sendo o risco entre estes pacientes maior do que aqueles que não tiveram episódios de RA. HR = 1,726, (IC 95% = 1,123-2,655), $P = 0,013$.

O nível sanguíneo dos imunossupressores TAC, CsA e SIR foram medidos nos tempos 1, 2, 3, 6, 12, 24 e 36 meses. Para o grupo TAC, a única diferença estatística observada comparando os grupos DMPT vs. ausência de DMPT ocorreu no mês 3, dosagem de TAC 12 horas após a dose da noite: média= 10,78 ng/mL +/- 4,07 vs. 9,49 +/- 3,20, $P=0,035$ (tabela 3). Para o grupo CsA, houve diferença no

mês 1 para dosagem no tempo 2 horas após a dose matinal: média=1732 ng/mL +/- 582 vs. 1489 +/- 490, $P=0,024$. Para o grupo SIR, não se observou diferenças nos níveis quanto ao desfecho DMPT.

Tabela 3: Níveis de tacrolimo entre os grupos DMPT vs. ausência de DMPT, nos tempos 1, 2, 3, 6, 12, 24 e 36 meses pós-transplante.

Tempo (mês)	Nível sanguíneo de TAC (ng/mL) Média \pm Desvio Padrão		<i>P</i>
	DMPT	Ausência DMPT	
1	12,50 \pm 5,06 (n=44)	12,00 \pm 4,74 (n=133)	0,570
2	10,92 \pm 4,07 (n=46)	11,13 \pm 4,87 (n=138)	0,799
3	10,78 \pm 4,52 (n=46)	9,50 \pm 3,20 (n=139)	0,035
6	9,27 \pm 4,67 (n=47)	8,70 \pm 3,52 (n=144)	0,377
12	7,73 \pm 2,71 (n=40)	7,55 \pm 3,37 (n=136)	0,766
24	8,08 \pm 3,59 (n=30)	7,15 \pm 3,23 (n=116)	0,172
36	7,75 \pm 3,09 (n=19)	6,83 \pm 2,62 (n=76)	0,193

Ao avaliarmos as incidências cumulativas de infecção por CMV e doença por CMV os resultados foram respectivamente, 108 (26,2%) e 119 (28,8%). Considerando a presença ou ausência de infecção ou doença por CMV como uma variável, a incidência cumulativa foi de 47%. Não encontramos associação entre a presença de infecção ou doença por CMV e o desenvolvimento de DMPT, $P = 0,218$.

Os valores de creatinina sérica foram verificados nos meses 1, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 meses pós-transplante. Ao comparar os valores para os grupos DMPT vs. ausência de DMPT, não encontramos diferença estatística nos intervalos citados, $P = NS$.

Tabela 4: Creatinina sérica em mg/dL nos meses 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 pós-transplante, nos grupos DMPT vs. ausência de DMPT.

Tempo (mês)	Creatinina sérica (mg/dL) Média \pm Desvio Padrão		<i>P</i>
	DMPT	Ausência DMPT	
1	2,32 \pm 1,44	2,14 \pm 1,44	0,326
2	1,82 \pm 0,89	1,73 \pm 0,91	0,407
3	1,67 \pm 0,94	1,66 \pm 0,75	0,281
6	1,69 \pm 0,80	1,67 \pm 0,68	0,795
12	1,61 \pm 0,58	1,68 \pm 0,67	0,414
24	1,67 \pm 0,66	1,78 \pm 1,16	0,453
36	1,73 \pm 0,79	1,72 \pm 0,76	0,910
48	1,75 \pm 0,74	1,99 \pm 1,32	0,490

Na análise univariada, usando regressão de Cox tempo-dependente, para verificar os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT, o uso de tacrolimo, presença de episódio de rejeição aguda, idade do receptor e IMC pré-transplante

apresentaram diferença estatisticamente significativa. A análise multivariada mostrou que os quatro fatores clínicos apresentam associação independente com o desenvolvimento de DMPT (tabela 5).

Tabela 5: Fatores clínicos correlacionados com DMPT definidos pelos modelos de regressão de Cox.

Parâmetro clínico	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC 95%)	<i>P</i>	HR (IC 95%)	<i>P</i>
Idade ≥ 40 anos	2,833(1,683-4,768)	<0,0001	2,720(1,562-4,734)	<0,0001
IMC ≥ 25 Kg/m ²	2,218(1,441-3,414)	<0,0001	1,907(1,208-3,011)	0,006
TAC (vs. CsA)*	1,563(1,008-2,425)	0,046	1,697(1,084-2,657)	0,021
Rejeição aguda	1,726(1,123-2,655)	0,013	1,615(1,027-2,542)	0,038

IMC: índice de massa corporal, TAC: tacolimo, CsA: ciclosporina

* análise por intenção de tratamento

6. Discussão

A incidência cumulativa de DMPT em nosso estudo foi de 20,6% (85/413 pacientes). Em 36 meses, a incidência de DMPT foi 19,1%; similar ao resultado publicado para a população norte-americana (24% em 36 meses) (KASISKE *et al.*, 2003). Em nosso estudo, 6 pacientes desenvolveram DMPT após 36 meses de seguimento.

No estudo americano, do total de 11.659 pacientes analisados, 2.785 (23,9%) receberam TAC como terapia inicial. Ao final de 36 meses, 31,8% dos tratados com TAC desenvolveram DMPT vs. 21,9% dos pacientes não tratados com TAC ($P < 0,0001$). Kamar e colaboradores (2007) avaliaram a incidência de DMPT na população francesa. Do total de 527 pacientes, 266 (50,5%) receberam TAC como terapia inicial e a incidência de DMPT foi de 10,2% para o grupo TAC vs. 3,8% para o grupo CsA ($P = 0,006$). Um estudo inglês realizado por Joss e colaboradores (2007) mostrou também ser o TAC um fator de risco independente para o DMPT, sendo as incidências de 15,2% (TAC) vs. 6,4% (CsA) ($P = 0,006$).

Em nossa coorte de pacientes, em análise por protocolo – considerando-se as conversões de imunossupressão – 45% dos pacientes receberam TAC. As incidências cumulativas para TAC e CsA foram, respectivamente, 26,9% e 14,7%. Resumidamente, para cada quatro pacientes tratados com TAC, um desenvolveu DMPT. O risco atribuído ao uso do TAC foi semelhante à população estudada nos EUA.

Em nosso estudo, bem como nos estudos americano, francês e inglês, o critério utilizado para o diagnóstico de DMPT foi o preconizado pela ADA.

Alguns autores utilizam outras variantes para o diagnóstico, como por exemplo, o uso de insulina ou glicemia de jejum acima de 160 mg/dL, o que pode resultar em incidências menores do que as reais (CRUTCHLOW; BLOOM, 2007). Segundo a ADA, pacientes com glicose de jejum maior ou igual a 126 mg/dL apresentam diagnóstico de DMPT.

Numerosos pesquisadores têm examinado a incidência de DMPT em receptores de transplante renal. Uma meta-análise de 19 estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, que utilizaram diferentes formas de diagnóstico, em diferentes populações, verificou incidências que variaram entre 2 e 50% (MONTORI *et al.*, 2002).

A mediana para o desenvolvimento de DMPT observada foi de 54 dias, ou seja, aproximadamente 2 meses após o transplante. Este valor é consistente com a alta prevalência de DMPT nos primeiros meses, quando os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina e dos corticosteróides são mais altos, o que pode levar a uma toxicidade nas células pancreáticas e diminuir a síntese de insulina e/ou atuar na resistência periférica a insulina. Nesse período, outros fatores diabetogênicos também podem influenciar: aumento da ingestão calórica e ganho de peso (KASISKE *et al.*, 2003).

Quando comparada com pacientes que estão em diálise, na lista de espera por um transplante, o incremento na incidência de diabetes melito em receptores de transplante renal está relacionada com o uso de imunossupressores: inibidores de calcineurina (tacrolimo e ciclosporina), corticosteróides e sirolimo (CHOW *et al.*, 2008). No entanto, outros fatores de risco, como a síndrome metabólica, tem sido associados com o aumento do risco do desenvolvimento de DMPT (CRUTCHLOW *et al.*, 2007). As considerações sobre esses fatores antes do transplante renal são importantes porque podem ser usadas para prever o risco de DMPT, identificando quais necessitam de monitoramento e, possivelmente, individualização da terapia imunossupressora.

Um importante fator de risco para DMPT é o IMC pré-transplante. Os pacientes que desenvolveram DMPT apresentavam IMC maior do que aqueles que não desenvolveram, com significância estatística, $P=0,0001$. Após dividir os pacientes em 2 grupos (IMC pré-transplante $<25 \text{ Kg/m}^2$ ou $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$) observou-se que o HR para DMPT foi de 2,218, $P<0,0001$ para o grupo com $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, ou seja, sobrepeso, que está associado com o desenvolvimento de diabetes na população em geral. Vários estudos retrospectivos, de um único centro, observacional foram publicados relatando a associação entre valores elevados de IMC e DMPT (KASISKE, *et.al.*, 2003). Cosio e colaboradores, (2005) documentaram que o risco para o DMPT aumenta 1,4 vezes para cada 10 Kg de peso ganho, partindo de 60 Kg. Um estudo publicado por Hammon e colaboradores em 2002 verificou que a modificação do estilo de vida, com perda de peso, diminui o risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 na população em geral. Outro estudo, conduzido por Knowler e colaboradores (2002) mostrou que a mudança no estilo de vida em um grupo de pacientes de alto risco para diabetes e não-transplantados reduziu em 58% a incidência de diabetes melito tipo 2. Dieta, redução do peso e exercícios físicos podem ser parte dos cuidados pré e pós-transplante renal, o que pode reduzir o risco de desenvolvimento de DMPT.

Considerando a influência da idade avançada na incidência de diabetes na população em geral, era esperada associação entre a idade e o DMPT. Evidências sugerem que o risco para o desenvolvimento de DMPT é maior em pacientes com mais de 40 anos de idade. O estudo *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) verificou que menos de 3% das crianças estudadas desenvolveram DMPT. No entanto, um estudo recente verificou incidência de DMPT na população pediátrica de 20%, possivelmente reflexo do aumento do uso de tacrolimo como imunossupressor (BODZIAK, HRICIK, 2009). Na nossa amostra, a idade foi um fator de risco significativo para o DMPT ($P=0,0001$) e a incidência foi maior nos pacientes com idade ≥ 50 anos, conforme demonstrado na figura 4. Cosio e colaboradores (2001) examinaram 2078 receptores de transplante renal não-diabéticos tratados com CsA e prednisona, em um centro de transplantes nos EUA e constatou que idade superior a 45 anos está associada com aumento do risco para DMPT em duas vezes.

Na população em geral, diabetes melito tem sido reportado como sendo mais prevalente em pacientes com o vírus da hepatite C do que em outros tipos de doenças hepáticas. Alguns estudos recentes sugerem uma forte associação entre infecção por hepatite C e o desenvolvimento de DMPT de rim ou de fígado (BODZIAK, HRICIK, 2009). Kasiske e colaboradores (2003) avaliaram 11.659 pacientes transplantados renais nos Estados Unidos da América que receberam o primeiro enxerto renal entre os anos 1996-2000 e encontraram um RR de 1,33 (1,15–1,55) para o desenvolvimento de DMPT em pacientes portadores de hepatite C prévia ao transplante renal. Na nossa população, não encontramos diferença estatística quando avaliamos a presença ou ausência do vírus C no desenvolvimento de DMPT, $P=0,490$. Ao analisarmos apenas a coorte de pacientes reagentes para anti-HCV, em número de 84, 15 (17,9%) desenvolveram DMPT. Seis de 34 pacientes do grupo TAC desenvolveram DMPT vs. 6 de 42 pacientes do grupo CsA, $P=0,75$. Três pacientes faziam uso de SIR.

O cálculo para amostragem utilizado levou em consideração a incidência de DMPT entre os pacientes que utilizam TAC como imunossupressão e não foi considerada a sorologia positiva para o vírus da hepatite C, o que pode ter contribuído para a ausência de associação significativa entre o vírus C e DMPT, em nossa amostra.

Em alguns pacientes, DMPT é reflexo de uma pré-disposição, influenciado por múltiplos fatores ambientais e genéticos. Alguns autores descrevem relação entre DMPT e história familiar de diabetes (CHOW *et.al.*, 2008). Em nossa coorte, esse fator de risco não foi pesquisado por falta de dados nos prontuários de muitos pacientes e isso pode ser um limitante desse estudo. Por se tratar de dado de relevância, foi sugerido à equipe de transplante renal da ISCMPA acrescentar essa informação na ficha de avaliação do receptor de transplante.

Joss e colaboradores (2007), ao avaliar os fatores de risco para DMPT em um centro de transplantes da Inglaterra verificou que, além da idade, IMC, e terapia imunossupressora com TAC, níveis acima de 5,5 mmol/L de glicose de jejum pré-transplante no plasma era fator de risco para DMPT. Em nossa amostra, não foi coletado dado de glicose pré-transplante, o que pode ser feito em trabalhos futuros.

Nos Estados Unidos da América, DMPT é mais comum em pacientes de etnia americano-africana e hispânica do que em pacientes com etnia branca ou asiática (SUMRANI *et al.*, 1991). Em duas análises multivariadas recentes, pacientes de etnia americano-africana apresentaram correlação independente e forte para DMPT (KASISKE *et al.*, 2003; WOODWARD *et al.*, 2003). O efeito da etnia americano-africana pode apresentar maior magnitude em pacientes que utilizam o tacrolimo como terapia imunossupressora. Em um estudo multicêntrico de fase III utilizando como terapia tacrolimo em transplante renal, a incidência de DMPT em americanos-africanos tratados com tacrolimo, azatioprina e prednisona foi maior do que nos tratados com ciclosporina, azatioprina e prednisona (36,6% vs. 12,6%) (NEYLAN, 1998).

Em nosso estudo, os pacientes foram divididos na raça branca ou negra, e não pela etnia; pela dificuldade de definir a etnia de indivíduos de nacionalidade brasileira. Houve uma tendência da associação entre a raça negra e o desenvolvimento de DMPT, $P=0,06$. Como apenas 10% da população foi de negros, se o número de pacientes estudados fosse maior, essa associação poderia ser estatisticamente significativa.

O DMPT é uma complicação conhecida do uso de imunossupressores. Em nosso estudo, o risco para o desenvolvimento de DMPT foi maior nos pacientes que utilizaram o tacrolimo, quando comparado com aqueles tratados com ciclosporina. Na análise por protocolo, considerando os 186 pacientes que foram tratados com TAC e 170 pacientes tratados com CsA, o resultado foi HR = 2,033, (IC 95% = 1,257–3,288), $P = 0,004$; consistente com os achados de um ensaio clínico randomizado multicêntrico e controlado (DIRECT), que estudou 682 pacientes transplantados renais que receberam ciclosporina ou tacrolimo em adição a basiliximabe, ácido micofenólico e esteróides. A incidência de DMPT ou aumento da glicemia de jejum (glicose de jejum entre 100 e 125 mg/dL) foi de 26% e 33,6%, respectivamente para ciclosporina e tacrolimo, $P<0,05$ (VICENTI *et al.*, 2007). Na análise de Kasiske e colaboradores (2003), a incidência de DMPT em dois anos de acompanhamento pós-transplante foi aproximadamente 70% maior em pacientes tratados com tacrolimo do que aqueles cuja terapia se deu na ausência de tacrolimo (29,7% vs. 17,9%). Em outro ensaio clínico randomizado recente – ELITE Symphony

– DMPT foi mais freqüente nos pacientes tratados com TAC em comparação com os pacientes tratados com CsA, em 12 meses de acompanhamento.

As análises por intenção de tratamento e por protocolo foram realizadas porque a conversão de imunossupressão pós-transplante é relativamente comum nos centros de transplantes por motivos variados (evento adverso, falta de eficácia, entre outros). Em nossa amostra, dos 413 pacientes estudados, 134 (32,4%) realizaram ao menos uma troca de imunossupressor durante o tempo de acompanhamento do estudo, dado condizente com a literatura (14-45%) (LUAN *et.al.*, 2008). Examinamos a incidência de DMPT após a conversão de CsA para TAC. Vinte e nove pacientes foram convertidos de CsA para TAC (7%). A indicação mais comum para a conversão foi episódio de rejeição aguda comprovada por biópsia do aloenxerto renal. Dos 29 pacientes, 8 (27%) desenvolveram DMPT após a conversão.

Em nossa coorte, além do tacrolimo, o imunossupressor sirolimo apresentou risco maior de desenvolvimento de DMPT quando comparado com a ciclosporina, $P=0,011$. Em estudo recentemente publicado, avaliando os fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT em um centro de transplantes da França, o uso de sirolimo mostrou $RR=3,26$ (1,63-6,49) e de tacrolimo, $RR=3,04$ (2,02-4,59), ambos em comparação com ciclosporina (ROLAND *et al.*, 2008). Neste estudo, os fatores de risco independentes foram: idade, IMC, glicose e níveis de triglicérides iniciais. Após ajustes estatísticos para triglicérides, a relação entre DMPT e o uso de sirolimo não se manteve significativa, $RR=1,50$ (0,45-5,10). Para o tacrolimo, a associação permanece: $RR=3,11$ (1,78-5,43).

A hipertrigliceridemia é um efeito adverso conhecido do sirolimo; anormalidades nas concentrações de triglicérides conhecidamente podem levar a uma redução da função da célula beta-pancreática e níveis elevados de triglicérides é fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 na população de não-transplantados (ROLAND *et.al.*, 2008). Ou seja, o risco para o desenvolvimento de DMPT é similar entre tacrolimo e sirolimo, no entanto, a patofisiologia parece ser diferente. Sugere-se a realização de estudos que enfoquem este aspecto.

Na população estudada, apenas 21 pacientes receberam sirolimo inicialmente. Para estabelecer uma associação entre DMPT e sirolimo com maior poder de afirmação, novos estudos observacionais ou ensaios clínicos envolvendo um maior número de pacientes são necessários.

Van Hooff e colaboradores (2004), ao estudar os mecanismos do DMPT, verificaram que a administração de TAC em pacientes não-diabéticos, resultou na redução dose-dependente da secreção de insulina sem alterar a resistência periférica ao hormônio. Ainda, reduzindo as concentrações sanguíneas de TAC em aproximadamente 30%, houve aumento na secreção de insulina em 24% e peptídeo-C em 36%. Ao verificarmos a concentração plasmática de TAC, no mês 3 pós-transplante o grupo com diagnóstico de DMPT apresentou nível maior e com significância estatística. Nos outros tempos analisados, a média da concentração plasmática do grupo com DMPT sempre foi maior, mesmo que com valor de P =não significativo. Desta forma, pode-se concluir que otimizar a dose de TAC nos pacientes que apresentam glicose de jejum alterada ou diagnóstico definitivo de DMPT pode beneficiá-los.

Avaliar as conseqüências do DMPT é importante. Burroughs e colaboradores (2007) estudaram as complicações associadas com o desenvolvimento de DMPT. Foram avaliados 21.489 pacientes transplantados renais primários em uso de inibidores de calcineurina, no período de 1995 a 2001. Destes pacientes, 4.105 (19,1%) desenvolveram DMPT até o terceiro ano do transplante. Uma ou mais complicações, incluindo as de ordem cardiovascular, foram desenvolvidas em 2.393 pacientes (58,3% dos pacientes com DMPT), em média de 500 a 600 dias após o diagnóstico de DMPT.

Estudos recentes têm demonstrado que a glicose de jejum alterada, ou *status* pré-diabete, definida como glicemia de jejum entre 101 e 125 mg/dL, também é um importante fator de risco cardiovascular pós-transplante. Nos pacientes de alto risco para DMPT, os cuidados no manejo do controle da pressão arterial são fundamentais e devem ser evitados anti-hipertensivos diabetogênicos como diuréticos e beta-bloqueadores (STAATZ *et. al.*, 2007).

Esta análise deteve-se ao diagnóstico de DMPT, definida pela ADA como glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL. Trabalhos futuros deverão incluir análises com glicemia de jejum alterada, ou seja, entre 101 e 125 mg/dL, para estabelecer o risco cardiovascular.

Episódios de rejeição aguda geralmente são tratados com corticóide. Em nosso centro de transplantes, a metilprednisolona endovenosa é o medicamento mais utilizado. DMPT pode ser o resultado da relação existente entre o uso de corticóides e hiperglicemia. Em outras palavras, altas doses de metilprednisolona podem elevar a glicose sérica de jejum e ser risco para o desenvolvimento de DMPT.

O citomegalovírus pode aumentar o risco de desenvolvimento de DMPT, porém os dados da literatura são escassos. Hjelmæsæth e colaboradores, 2004, em um estudo desenhado para testar a hipótese que infecção assintomática por CMV está associado com maior risco de DMPT, encontraram *odds ratio* (OR)=4,00 (IC:95% = 1,19 – 13,43, $P=0,025$). Em nossa coorte de pacientes, não encontramos associação entre infecção ou doença por CMV e DMPT. O estudo citado anteriormente considerou apenas pacientes que receberam como imunossupressão ciclosporina ao passo que em nossa amostra, os pacientes utilizavam, além da ciclosporina, outros imunossupressores.

Apesar de avaliarmos um número relativamente grande de pacientes na coorte, o tamanho da amostra e limitações de estudos retrospectivos podem ser o resultado de um menor poder em detectar outros fatores de risco que poderiam contribuir para o desenvolvimento de DMPT.

Para avaliar as potenciais conseqüências do DMPT, realizamos análises de sobrevivência do enxerto e do paciente, dividindo a amostra entre os que desenvolveram DMPT e aqueles que não apresentaram diagnóstico de DMPT. Nossos achados mostraram que o DMPT é um importante fator de risco para perda do enxerto e morte. É sabido que DMPT tem um efeito na mortalidade devido ao risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e de processos infecciosos. Em nossa amostra, a principal causa de morte foi infecciosa. A associação entre DMPT e perda do enxerto não está muito clara. É possível que a doença influencie na

estrutura e função do enxerto, acelerando a sua deterioração, no entanto na nossa amostra a principal causa de perda do enxerto foi óbito com enxerto funcional.

Reduzir a incidência de DMPT e melhorar o controle glicêmico daqueles que desenvolveram o desfecho, deve ser parte da estratégia para reduzir eventos como perda do enxerto e morte. Em nossa amostra, 26 pacientes faleceram após o transplante renal, sendo 15 deles por causa infecciosa e 4 cardíaca. É de conhecimento geral que o diabetes pode aumentar incidência e prevalência de eventos cardíacos e infecciosos.

Em suma, a incidência de 20,6% de DMPT encontrada em nosso centro de transplantes foi alta e pode ser comparada com a incidência da população norte-americana. Os fatores de risco identificados foram: idade, IMC pré-transplante, uso de tacrolimo como medicamento imunossupressor e episódio(s) de rejeição aguda (exposição a altas doses de metilprednisolona). Não encontramos associação entre sorologia positiva para o vírus da hepatite C e o desenvolvimento de DMPT.

Após a identificação dos fatores de risco para DMPT, o próximo passo deverá ser o desenvolvimento de estratégias para reduzir a incidência da doença. A combinação de corticóide e tacrolimo pode ter um efeito aditivo no desenvolvimento de DMPT e, por esse motivo, a retirada precoce ou redução da dose do corticóide ou a utilização de doses mais baixas de tacrolimo podem ser benéficos.

Também o uso seletivo da ciclosporina, ao invés do tacrolimo, no grupo de pacientes com potenciais riscos identificados para diabetes, como por exemplo: sobrepeso ou obesidade, idade avançada, história familiar de diabetes glicemia de jejum alterada pré-transplante, entre outros; pode ser uma estratégia importante para prevenir DMPT.

A individualização da terapia imunossupressora deve ser encorajada e o risco para DMPT contrabalançado com o de rejeição aguda. Fatores de risco cardiovascular também devem ser identificados e tratados intensivamente. As melhoras no manejo dos pacientes em risco para DMPT e naqueles em que a doença foi diagnosticada podem reduzir o número de perdas do enxerto ou morte.

7. Conclusão

O risco para o desenvolvimento de DMPT entre os pacientes tratados com tacrolimo foi 1,6 vezes o risco para aqueles tratados com ciclosporina, através da análise por intenção de tratamento.

Na análise por protocolo, levando em consideração as conversões de imunossupressão, o risco para o desfecho DMPT foi de 2,0, ao comparar os pacientes tratados com TAC vs. CsA.

DMPT ocorreu em 20,6% dos pacientes da coorte (85 de 413).

A incidência de DMPT nos pacientes com a presença do vírus da hepatite C foi de 17,9% e não observamos diferenças entre os dois grupos (DMPT vs. ausência de DMPT).

O risco para o desenvolvimento de DMPT entre os pacientes em uso de TAC foi 1,8 vezes o risco para aqueles tratados com outro imunossupressor (ciclosporina e/ou sirolimo).

Os fatores de risco independentes para o DMPT foram: o uso de tacrolimo, presença de episódio de rejeição aguda, idade do receptor e IMC pré-transplante.

As sobrevidas do enxerto e do paciente dos que desenvolveram DMPT foram menores em relação aos pacientes livres da doença.

8. Referências Bibliográficas

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 24, p.S5-S10, 2004.

BÄCKMAN, L.A.: Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 19, p.vi13-vi16, 2004.

BAID, S.; TOLKOFF-RUBIN, N.; FARRELL, M.L.; DELMONICO, F.L.; WILLIAMS, W.W.; HAYDEN, D.; KO, D.; COSIMI, A.B.; PASCUAL, M. Tacrolimus-Associated Posttransplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients: Role of Hepatitis C Infection. **Transplantation Proceedings**, 34, p.1771-1773, 2002.

BLOOM, R.D.; LAKE, J.R. Emerging Issues in Hepatitis C Virus-Positive Liver and Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, 6, 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 Patient on Tacrolimus. **Journal of the American Society of Nephrology**, 13, p.1374-1380, 2002.

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

BRUNO, R.M.; KEITEL, E.; BITTAR, A.E.; GARCIA, V. Evolução Clínica Precoce do Transplante Renal. In: Garcia, V.D.; Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M.

Transplante de órgãos e tecidos. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.432-448.

BURROUGHS, T.E.; SWINDLE, J.; TAKEMOTO, S.; LENTINE, K.L.; MACHNICKI, G.; IRISH, W.D; BRENNAN, D.C.; SCHNITZLER, M.A. Diabetes complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplantation**, 83, p.1027-1034, 2007.

CARPENTER, C.B.; MILFORD, E.L.; SAYEGH, M.H. Transplante no tratamento da insuficiência renal. In: Morris P.J. (ed). **Kidney Transplantation Principles and Practice**. 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p.1657-1663.

CHOW, K.M.; TAO LI, P.K.: Review-article: New-onset diabetes after transplantation. **Nephrology**, 13, p.737-744, 2008.

CLEARY, M.L. Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphomas. *Lancet*, v.2. p.489-493, 1984 apud DIASIO, R.B.; LOBUGLIO, A.F. Imunomoduladores. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996. p.953-963.

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

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

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

CRUTCHLOW, M.F.; BLOOM, R.D: Transplant-Associated Hyperglycemia: A New Look at an Old Problem. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, 2, p.343-55, 2007.

DAVIDSON, J.; WILKINSON, A.; DANTAL, J. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus. **Transplantation**, 75, p.SS3-SS24, 2003.

DIASIO, E.B.; LOBUGLIO, A.F. Imunomoduladores: imunossupressores e imunoestimulantes. In: Hardman, J.G; Limbird, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996. p.953-963.

DRUG FACTS AND COMPARISONS. 58 ed. St Louis: **Facts and Comparisons**, 2004. 2417 p.

FABRIZI, F.; MARTIN, P.; DIXIT, V.; BUNNAPRADIST, S.; KANWAL, F.; DULAI, G. Post-Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Clinical Studies. **American Journal of Transplantation**, 5, p.2433-2440, 2005.

FINNI, P.E.S.; SOUZA, E.R.M.; RIOJA, S.; VENTURA, S.; STARLING, P.; ALMEIDA, J.R.; RUZANY, F. In Hepatitis C a Risk Factor to Posttransplant Diabetes Mellitus After Renal Transplantation in Patients Using Tacrolimus? **Transplantation Proceedings**, 36, p.884-885, 2004.

GARCIA, V.D. **Por uma política de transplantes no Brasil**. São Paulo: Editora Office, 2000. p. 19-91.

GARCIA, V.D.; FILHO, M.A.; PESTANA, J.O.M. Protocolos de Imunossupressão. In: Garcia, V.D.; Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.268-292.

GENTIL, M.A.; LÓPEZ, M.; GONZÁLEZ-RONCERO, F.; RODRÍGUES-ALGARRA, G.; PEREIRA, P.; LÓPEZ, R.; MARTÍNEZ, M.; TORO, J.; MATEOS, J. Hepatitis C and the Incidence of Diabetes Mellitus After Renal Transplant: Influence of New Immunosuppression Protocols. **Transplantation Proceedings**, 35, p.1748-1750, 2003.

GOLDANI, J.C.; BRUNO, R.M.; MESSIAS, A.A.; LOSEKAN, A.; SANTOS, A.F. Seleção, Avaliação e Prepare do Receptor de Tranplante Renal. In: Garcia, V.D.;

Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.369-379.

HAMMON, R.E.; LACHIN, J.M.; WALKER, E.A.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes prevention program research group. **The New England Journal of Medicine**, 346, p.393-403, 2002.

HEISEL, O.; HEISEL, R.; BALSHAW, R.; KEOWN, P. New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Transplantation**, 4, p.583-595, 2004.

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

JOSS, N.; STAATZ, C.E.; THOMSON, A.H.; JARDINE, A.G. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. **Clin Transplant**, 19, p.136-143, 2007.

KAMAR, N.; MARIAT, C.; DELAHOUSSE, M.; DANTAL, J.; NAJJAR, A.A.; CASSUTO, E.; LEFRANÇOIS, N.; COINTAULT, O.; TOUCHARD, G.; VILLEMAIN, F.; GIAMBATTISTA, F.D.; BENHAMOU, P-Y: Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observacional study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 22, p.1986-1993, 2007.

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

KEITEL, E.; GOLDANI, J.C.; BIANCO, P.C.D.; SANTOS, A.F. Avaliação e Seleção do Doador Vivo no Transplante Renal. In: Garcia, V.D.; Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.380-386.

KEITEL, E.; POZZA, R.; SANTOS, A.F.; BITTAR, A.N.; BRUNO, R.M.; SEELING, D.; GOLDANI, J.C.; GARCIA, V.D. The impact of hepatitis B or C virus on renal

transplant patient and graft survival. **American Journal of Transplantation**, 3, p.502-502, 2003.

KNOWLER, W.C.; BARRET-CONNOR, E.; FOWLER, S.E. HAMMAN, R.F.; LACHIN, J.M.; WALKER, E.A.; NATHAN, D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New England Journal of Medicine**, 346, p. 393-403, 2002.

LECUBE, A.; HERNÁNDEZ, C.; GENESCÀ, J.; ESTEBAN, J.I.; JARDÍ, R.; SIMÓ, R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: A multivariate analysis considering the liver injury. **Diabetes Care**, 27, p.1171-1175, 2004.

LUAN, F.L.; ZHANG, H.; SCHAUBEL, D.E.; MILES, C.D.; CIBRIK, D.; NORMAN, S.; OJO, A.O. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. **American Journal of Transplantation**, 8, p.1871-1877, 2008.

MONTORI, V.M.; BASU, A.; ERWIN, P.J.; VELOSA J.A.; GABRIEL, S.E.; KUDVA, Y.C.: Posttransplantation Diabetes: A systematic review of the literature. **Diabetes Care**, 25: 583-592, 2002.

NEUMANN, J. Avaliação Imunológica Pré-Transplante. In: Garcia, V.D.; Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.225-237.

NEYLAN, J.F.: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. **Transplantation**, 65, p.515-523, 1998.

PANAJOTOPOULOS, N.; GUGLIELME, L.; COELHO, V.; KALIL, J. Importância do Sistema HLA em Transplantes. In: Garcia, V.D.; Filho, M.A.; Neumann, J.; Pestana, J.O.M. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.216-224.

ROLAND, M.; GATAULT, P.; DOUTE, C.; BÜCHLER, M.; NAJJAR, A.A.; BARBET, C.; CHATELET, V.; MARLIÈRE, J-F.; NIVET, H.; LEBRANCHU, Y.; HALIMI, J-M.:

Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Transplant International**, 21, p.523-530, 2008.

SAHIN, G.M.; SAHIN, S.; KANTARCI, G.; ERGIN, H. Impact of Hepatitis C Virus Infection on Patient and Graft Survival in Kidney Transplantation. **Transplantation Proceedings**, 38, p.499-501, 2006.

SHAPIRO, A.M.; LAKEY, J.R.; RYAN, E.A.; KORBUTT, G.S.; TOTH, E.; WARNOCK, G.L.; KNETEMAN, N.M.; RAJOTTE, R.V.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. **The New England Journal of Medicine**, 343, p.230-238, 2000.

SKORECKI, K.; GREEN, J.; BRENNER, B.M. Insuficiência Renal Crônica. In: Braunwald, E. et al (ed). **Harisson – Medicina interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: MacGraw Hill, 2002. p. 1640-1652.

SUMRANI, N.B.; DELANEY, V.; DING, Z., DAVIS, R.; DASKALAKIS, P.; FRIEDMAN, E.A.; BUTS, K.M.; HONG, J.H.: Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: an analysis of risk factors. **Transplantation**, 51, p.343-347, 1991.

TAMURA, K.; FUJIMORA, T.; TSUTSUMI, T.; NAKAMURA, K.; OGAWA, T.; ATUMARU, C.; HIRANO, Y.; OHARA, K.; OHTSUKA, K.; SHIMOMURA, K.; KOBAYASHI, M. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. **Transplantation**, 59, p. 1606-1613, 1995.

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

VAN HOOFF, J.P.; CHRISTIAANS, M.H.L.; VAN DUIJNHOFEN, E.M. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant**, 19, p.vi18-vi12, 2004.

VINCENTI, F.; FRIMAN, S.; SCHEUERMANN, E.; ROSTAING, L.; JENSSEN, T.; CAMPISTOL, J.M.; UCHILDA, K.; PESCOVITZ, M.D.; MARCHETTI, P.; TUNCER, M.; CITTERIO, F.; WIECEK, A.; CHADBAN, S.; EL-SHAHAWY, M.; BUDDE, K.; GOTO, N. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcomes with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*, 7, p.1506-1514, 2007.

WINEARLS, C.G; MASON, P.D. Chronic Renal Failure: Renal Replacement Therapy. In: Morris P.J. (ed). **Kidney Transplantation Principles and Practice**. 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p.32-44.

WOODWARD, R.S.; SCHNITZLER, M.A.; BATY, J.; LOWELL, J.A.; LOPEZ-ROCAFORT, L.; HAIDER, S.; WOODWORTH, T.G.; BRENNAN, D.C.: Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation*, 3, p.590-598, 2003.

9. Anexos

9.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa:



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº 007/08

Protocolo nº 1760/07

Título: "Uso de Tacrolimo e presença do vírus da hepatite C no desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal".

Pesquisador Responsável: Elizete Keitel

Instituição onde se realizará – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Data de Entrada: 12/12/07

II - Objetivos – Estimar o risco de desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal (DMPT) em pacientes portadores do vírus da hepatite C, tratados com tacrolimo no ambulatório de transplante renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

III - Sumário do Projeto

Descrição e caracterização da amostra: O estudo seguirá o modelo observacional – coorte retrospectivo. População: pacientes que receberam transplante de órgão sólido – rim.

O tamanho da amostra será de 364 pacientes. Estima-se que para atingir este número, serão revisados dados de aproximadamente 500 pacientes. O levantamento será realizado no ambulatório de transplantes da ISCMPA, através da consulta aos prontuários dos pacientes, tanto no período de internação quanto no período de acompanhamento ambulatorial.

Critérios de Inclusão:

- Pacientes que realizaram transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período de janeiro de 2003 a março de 2007;
- Idade \geq 18 anos;
- Sem história de diabetes prévia ao transplante;
- Imunossupressão que inclui inibidores de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina);
- Imunossupressão que inclui o uso de corticóide;
- Mínimo de seis meses de acompanhamento pós-transplante renal.

Critério de exclusão:

- Prontuários de internação e/ou ambulatorial não localizados ou incompletos.

Adequação das condições - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

IV -Comentários:

- Justificativa do uso de placebo – Não se aplica.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

- **Análise de riscos e benefícios** – Não há riscos, pois se trata de análise retrospectiva em prontuário.
- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – Há Termo de Compromisso para Utilização de Dados em Pesquisa e está adequado.
- **Informação adequada quanto ao financiamento** – No orçamento do projeto de pesquisa é citado que será utilizado basicamente material de escritório e que o mesmo será custeado pelos pesquisadores.
- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

V -Parecer – “Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

VI -Data da Reunião: 08/01/2008.

“Projeto e Termo de Compromisso p/ Utilização de Dados, Aprovados”.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 08 de Janeiro de 2008.

Dr. Cláudio Teloken
 Coordenador do CEP/ISCMPA

9.2. Ficha de coleta de dados:

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
PPG Ciências Farmacêuticas**

FICHA DE COLETA DE DADOS
Transplante Renal - ISCMPA

Projeto: **“Uso de tacrolimo no desenvolvimento de diabetes melito pós-transplante renal”.**

Pesquisadores: Farm. Diego Gnatta
Profa. Dra. Elizete Keitel
Profa. Dra. Isabela Heineck

BASELINE (dia do tx)

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ (dd/mm/aa)

IDADE: _____ anos

SEXO: () Masculino () Feminino

COR: () Branco () Negro () Outra: _____

DIABETES PRÉ-TX: () SIM (Se marcar SIM, não preencher o restante da ficha)
() NÃO

PESO NO DIA DO TX: _____ Kg

ALTURA: _____ cm

IMC: _____ Kg/m²

DADOS DE SOROLOGIA:

Anti-HCV:	() Reagente	() Não-reagente
HBsAg:	() Positivo	() Negativo
Anti-HBs	() Reagente	() Não-reagente
Anti-HBc total	() Reagente	() Não-reagente
Anti-HIV	() Reagente	() Não-reagente
CMV IgG	() Positivo	() Negativo
CMV IgM	() Positivo	() Negativo

DOENÇA DE BASE PARA A IRC:

() Hipertensão () Nefropatia diabética () Rins policísticos
() Glomerulonefrite () outra: _____

TRANSPLANTE RENAL ANTERIOR:

() SIM Número de Tx: _____ 1-DATA: ____/____/____ (dd/mm/aa)

2-DATA: ____/____/____ (dd/mm/aa)

() NÃO

Peso:

Dia do Transplante: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 3 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 6 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 9 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 12 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 24 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 36 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
 48 meses: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²

* Na data do diagnóstico de DMPT: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²

CMV:**Infecção por CMV:**

() SIM

1- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

Tratamento: () NÃO () Ganciclovir () Outro: _____

2- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

Tratamento: () NÃO () Ganciclovir () Outro: _____

() NÃO

Doença por CMV:

() SIM

1- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

Tratamento: () NÃO () Ganciclovir () Outro: _____

2- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

Tratamento: () NÃO () Ganciclovir () Outro: _____

() NÃO

EPISÓDIOS DE REJEIÇÃO:

() SIM 1- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

2- Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

() NÃO

1-Confirmada por Biópsia: () SIM () NÃO

Tratamento: () Metilprednisolona Dose: _____ mg

() Outro: _____

2-Confirmada por Biópsia: () SIM () NÃO

Tratamento: () Metilprednisolona Dose: _____ mg

() Outro: _____

STATUS DO ENXERTO (no dia da coleta do dado):

FUNCIONANTE: () SIM () NÃO

(Se respondeu NÃO):

CAUSA DA PERDA:

() Imunológica Data da perda: ____/____/____(dd/mm/aa)

() Infecciosa Data da perda: ____/____/____(dd/mm/aa)

() Recorrência D. Base Data da perda: ____/____/____(dd/mm/aa)

() Morte Data da perda: ____/____/____(dd/mm/aa)

Causa da morte: () Cardíaca

() Infecciosa

() Trauma

() Malignidade

() Outra: _____

() Outra: _____ Data da perda: ____/____/____(dd/mm/aa)

COLETA DOS DADOS:

Nome: _____

Função no estudo: _____

Data: ____/____/____(dd/mm/aa)

Assinatura: _____