

PABLO GIRARDELLI MENDONÇA MESQUITA

**Análise da sobrevida do paciente e do enxerto
de diabéticos submetidos a
diferentes modalidades de transplante**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Irene de Lourdes Noronha

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Mesquita, Pablo Girardelli Mendonça

Análise da sobrevida do paciente e do enxerto de diabéticos submetidos a diferentes modalidades de transplante / Pablo Girardelli Mendonça Mesquita. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Irene de Lourdes Noronha.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Doença renal crônica 3.Transplante de rim/imunologia 4.Transplante de rim/mortalidade 5.Transplante de pâncreas/imunologia 6.Transplante de pâncreas/mortalidade 7.Análise de sobrevida 8.Estudos retrospectivos 9.Resultado de tratamento 10.Humanos

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à **Deus** por ter me proporcionado mais esta conquista.

À minha esposa amada, **Marcela Andrea Carvalho Romano Mesquita**, pessoa que admiro muito e estive junto comigo nesta caminhada, agradeço pela compreensão nos momentos de ausência. Ao meu filho, **Rafael Romano Mesquita**, pessoa que muitas vezes me fez esquecer os problemas durante este período.

Aos meus pais **Gilvan Mendonça Mesquita e Inês Girardelli Mesquita**, responsáveis pela minha formação pessoal e profissional.

Agradecimento especial, à minha orientadora **Profa. Dra. Irene de Lourdes Noronha**, pela minha formação profissional e orientação científica.

Ao amigo **Isac de Castro**, obrigado pelas inúmeras análises estatísticas.

Aos companheiros de laboratório, **Flávia Mendonça, Hélio Cyrino, Rodrigo Ramalho, Filipe Miranda de Oliveira Silva, Amanda Gonçalves Pires, Rafael Peppineli, Cleonice Silva, Alexandre Chagas de Santana, Rita de Cássia Cavaglieri, Humberto Dellê, Elerson Costalonga e Priscila Queiroz Gouveia** obrigado pela companhia.

À minha parceira de trabalho **Luciene Azevedo Moraes**, pela amizade sincera e incondicional. Obrigado por estar sempre comigo!

Aos amigos do Hospital Samuel Libânio, **Vera Lúcia Laraia, Yara Gracia Lorena, Rogéria Almeida, Hudson Umeoka, Lucimar Braga Junqueira**, muito obrigado pela ajuda e compreensão! Sem o apoio de vocês este trabalho não teria sido concluído.

Ao diretor da Faculdade de Medicina de Itajubá, **Dr. Rodolfo de Sousa Cardoso**, pela confiança em mim depositada neste período.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Diabetes mellitus: classificação e epidemiologia	2
1.2. Principais complicações do DM.....	3
1.3. Nefropatia diabética	5
1.4. O paciente diabético com Doença Renal Crônica.....	6
<u>1.4.1. Diálise no paciente diabéticos com doença renal crônica.....</u>	7
<u>1.4.2. Transplante no paciente diabético com doença renal crônica.....</u>	9
a) Transplante de rim isolado	9
b) Transplante simultâneo rim pâncreas	10
c) Transplante de pâncreas após rim	11
d) Transplante de ilhotas pancreáticas.....	11
<u>1.4.3. Transplante no paciente DM tipo 2.....</u>	12
1.5. Proposta de estudo	12
2. OBJETIVOS.....	13
3. MÉTODOS	14
3.1. Estudo de 3 modalidades de transplante em DM tipo 1.....	15
<u>3.1.1. Pacientes.....</u>	15
<u>3.1.2. Critérios de inclusão.....</u>	16
<u>3.1.3. Critérios de exclusão.....</u>	17
<u>3.1.4. Parâmetros analisados.....</u>	17
<u>3.1.5. Análise estatística.....</u>	18
3.2. Estudo do transplante em DM tipo 2 vs. DM tipo 1	20
<u>3.2.1. Pacientes.....</u>	20
<u>3.2.2. Critérios de inclusão.....</u>	20
<u>3.2.3. Critérios de exclusão.....</u>	21
<u>3.2.4. Parâmetros analisados.....</u>	21
<u>3.2.5. Análise estatística.....</u>	22
4. RESULTADOS.....	24
4.1. Resultados do “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1”.....	24
<u>4.1.1. Características da população estudada.....</u>	24
<u>4.1.2. Sobrevida do paciente.....</u>	27
<u>4.1.3. Sobrevida do enxerto renal.....</u>	28

4.1.4. <u>Sobrevida do enxerto de pâncreas</u>	29
4.1.5. <u>Causas de óbito</u>	29
4.1.6 <u>Causas de perda do enxerto renal</u>	30
4.1.7. <u>Análise bivariada com relação à sobrevida do paciente e enxerto renal</u>	31
4.1.8. <u>Análise da regressão multivariada de Cox com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal</u>	35
4.2. Resultados do “Estudo em DM tipo 1 e DM tipo 2”	37
4.2.1. <u>Características da população estudada</u>	37
4.2.2. <u>Sobrevida do paciente</u>	40
4.2.3. <u>Sobrevida do enxerto renal</u>	41
4.2.4. <u>Causas de óbito</u>	43
4.2.5. <u>Causas de perda do enxerto renal</u>	44
4.2.6. <u>Análise bivariada com relação à sobrevida do paciente e enxerto renal</u>	45
4.2.7. <u>Análise da regressão multivariada de Cox com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal</u>	48
5. DISCUSSÃO	51
5.1. Discussão dos resultados do “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1”	51
5.2. Discussão dos resultados do “Estudo do Tx em DM tipo 1 DM tipo 2”	60
6. CONCLUSÕES	65
7. REFERÊNCIAS	66

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS

ATG	Timoglobulina
CAPD	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
DM	Diabetes mellitus
DM1-DF	Transplante renal com doador falecido em DM tipo 1
DM1-DV	Transplante renal com doador vivo em DM tipo 1
DM2-DF	Transplante renal com doador falecido em DM tipo 1
DM2-DV	Transplante renal com doador vivo em DM tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidase4
DRC	Doença renal crônica
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon
HD	Hemodiálise
IL2	Interleucina 2
OKT3	Orthoclone
OMS	Organização mundial da saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TPAR	Transplante de pâncreas após rim
TSRP	Transplante simultâneo de rim-pâncreas
Tx	Transplante
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USRDS	United States Renal Data System

Lista de Figuras

- Figura 1.** Sobrevida do paciente DM tipo 1 por tipo de transplante. 27
- Figura 2.** Sobrevida do enxerto renal por tipo de transplante 28
- Figura 3.** Gráfico da sobrevida do paciente por tipo de diabetes e tipo de doador 40
- Figura 4.** Gráfico da sobrevida do enxerto renal por tipo de diabetes e tipo de doador... 42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes DM1 submetidos ao transplante.....	26
Tabela 2. Sobrevida do paciente DM tipo 1 por modalidade de transplante	27
Tabela 3. Sobrevida do enxerto renal por modalidade de transplante	28
Tabela 4. Principais causas de óbito em pacientes DM tipo 1 por tipo de transplante	29
Tabela 5. Principais causas de perda do enxerto renal em pacientes DM tipo 1 por tipo de transplante	30
Tabela 6. Análise bivariada dos fatores estudados em relação à sobrevida do paciente após 1, 5 e 8 anos.....	33
Tabela 7. Análise bivariada dos fatores estudados em relação à sobrevida do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos.	34
Tabela 8. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos	36
Tabela 9. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos.....	36
Tabela 10. Características dos pacientes portadores de DM tipo 1 e DM tipo 2 submetidos ao transplante renal, por tipo de doador.....	39
Tabela 11. Sobrevida do paciente DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador	40
Tabela 12. Sobrevida do enxerto renal por tipo de doador	42
Tabela 13. Principais causas de óbito nos pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador.....	43
Tabela 14. Principais causas de perda do enxerto renal em pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador	44
Tabela 15. Análise bivariada dos fatores relacionados à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos pós Tx	46
Tabela 16. Análise bivariada dos fatores relacionados à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos pós Tx	47
Tabela 17. Análise multivariada dos fatores de risco em relação à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos	49
Tabela 18. Análise multivariada dos fatores de risco em relação à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos.....	50

RESUMO

Mesquita, P.G.M. *Análise da sobrevida do paciente e do enxerto de diabéticos submetidos a diferentes modalidades de transplante* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O diabetes mellitus (DM) é a principal causa de doença renal crônica (DRC) em vários países do mundo. Para pacientes diabéticos com DRC estágio 5 e indicação da terapia renal substitutiva, o transplante (Tx) renal representa uma modalidade terapêutica com técnica bem estabelecida e com excelentes resultados. O transplante simultâneo de rim-pâncreas (TSRP), uma alternativa mais recente praticada em um número mais restrito de centros, apresenta resultados positivos adicionais no controle metabólico, na qualidade de vida e nas complicações crônicas do diabetes. Entretanto, está associado a um risco maior de complicações pós-operatórias e maior número de internações. Tanto o transplante renal quanto o TSRP estão associados a melhor sobrevida do paciente em relação à diálise. A escolha da melhor modalidade de transplante para o paciente diabético com DRC ainda não está clara. O objetivo deste estudo foi analisar os resultados de diferentes modalidades de transplante em pacientes diabéticos com DRC estágio 5, realizados em 3 Centros Brasileiros de Transplante. Assim, analisar a sobrevida do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos em pacientes DM tipo 1 submetidos a TSRP comparados com transplante renal isolado com doador vivo (DM1-DV) ou transplante de renal isolado com doador falecido (DM1-DF) (**Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1**). Além disso, avaliar em pacientes DM tipo 2, os resultados do transplante renal realizado com doador vivo (DM2-DV) ou doador falecido (DM2-DF) comparados com pacientes DM tipo 1 submetidos ao transplante renal com doador vivo (DM1-DV) ou doador falecido (DM1-DF) (**Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo 1**). Os transplantes foram realizados em 3 Centros de Transplante (Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital do Rim e Santa Casa de Porto Alegre). No “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1”, foram incluídos 372 transplantes, sendo 262 TSRP, 78 DM1-DV e 32 DM1-DF. No “Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo 1”, foram incluídos 254 transplantes, sendo 78 DM1-DV, 32 DM1-DF, 61 DM2-DV, 83 DM2-DF. As curvas de sobrevida do paciente e do enxerto renal (Kaplan-Meyer) foram calculadas 1, 5 e 8 anos após o transplante. No “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1”, a sobrevida do paciente de receptores de DM1-DV foi significativamente superior comparada com a sobrevida dos receptores de DM1-DF e TSRP no 1º ano (98,7%, 87,5% e 83,2%, respectivamente; $p < 0,05$) e no 5º ano pós-Tx (90,5%, 70% e 77%, respectivamente; $p < 0,05$). Não foi observada diferença entre a sobrevida dos pacientes do grupo DM1-DV e TSRP em 8 anos. A sobrevida do enxerto renal foi superior nos receptores DM1-DV no 1º ano pós-Tx, quando comparada com a sobrevida dos receptores DM1-DF e TSRP (96,1%, 84,4% e 80,2%, respectivamente; $p < 0,05$). Após 5 e 8 anos, a sobrevida do enxerto renal foi semelhante entre os grupos. Ocorreram 90 óbitos durante o período de estudo sendo as principais causas, a infecção (50%) e doença cardiovascular (22%). Óbito com enxerto funcional e nefropatia crônica do enxerto foram as principais causas de perda do enxerto renal. No “Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo 1”, como esperado, os pacientes DM tipo 1 eram mais jovens em relação aos pacientes DM tipo 2 (mediana 37,5 e 55 anos, respectivamente; $p < 0,0001$). Os pacientes transplantados com doador falecido permaneceram maior

tempo em tratamento dialítico pré-transplante (mediana 36 meses em DM1-DF e 36 meses em DM2-DF) comparados com pacientes transplantados com doador vivo (mediana 14 meses em DM1-DV e 18 meses em DM2-DV; $p < 0,0001$). Em pacientes com DM tipo 2, a sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos nos pacientes DM2-DV foi 95,1%, 87,9% e 81,8%, respectivamente, significativamente maior do que nos pacientes DM2-DF (74,7%, 59,4% e 48,5%, respectivamente; $p < 0,01$). Em pacientes com DM tipo 1, a sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos foi 98,7%, 90,5% e 82,1%, respectivamente, significativamente maior do que nos pacientes DM1-DV que nos pacientes DM1-DF (87,5%, 70% e 66,3%, respectivamente; $p < 0,01$). Comparando-se a sobrevida dos pacientes DM tipo 2 em relação aos DM tipo 1 submetidos a transplante com um mesmo tipo de doador, não foi observado diferença estatisticamente significativa. Pacientes do grupo DM2-DV e pacientes DM1-DV apresentaram sobrevidas semelhantes. A sobrevida dos pacientes DM2-DF encontrada foi inferior em relação aos pacientes DM1-DF, porém sem diferença estatística. Em pacientes com DM tipo 2, a sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos nos pacientes DM2-DV foi 91,8%, 81,2% e 75,3%, respectivamente, significativamente maior do que nos pacientes DM2-DF (73,5%, 54,9% e 44,3%, respectivamente; $p < 0,01$). Em pacientes com DM tipo 1, a sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos nos pacientes DM1-DV foi 96,1%, 80,8% e 72,3%, respectivamente, significativamente maior do que nos pacientes DM1-DF (84,4%, 66,8% e 59,3%, respectivamente; $p < 0,01$) apenas no primeiro ano. Ocorreram 52 óbitos em pacientes DM tipo 2 sendo a infecção principal causa de óbito nos pacientes DM2-DF e a doença cardiovascular a principal causa de óbito nos DM2-DV. Ocorreram 23 óbitos no grupo de pacientes DM tipo 1 e a principal causa foi infecção nos pacientes DM1-DF e a doença cardiovascular nos DM1-DV. A principal causa de perda do enxerto renal foi óbito com enxerto funcional (74%), seguido pela nefropatia crônica do enxerto (15%). Conclusão: Os resultados do “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1” mostraram que em pacientes portadores de DM tipo 1 o transplante renal isolado realizado com doador vivo apresentou resultados superiores em relação às outras modalidades de transplante. Entretanto, em longo prazo, a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo não foi estatisticamente diferente do TSRP. Os resultados do “Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo 1” mostraram que o transplante renal com doador vivo é uma boa opção de terapia renal substitutiva para pacientes com DM tipo 2. Entretanto, os resultados observados nesta análise desencorajam a indicação de transplante renal com doador falecido para pacientes portadores de DM tipo 2, devendo ser indicado apenas em casos selecionados.

Descritores: Diabetes mellitus, Doença renal crônica; Transplante de rim/imunologia; Transplante de rim/mortalidade; Transplante de pâncreas/imunologia; Transplante de pâncreas/mortalidade; Análise de sobrevida; Estudos retrospectivos; Resultado de tratamento; Humanos

SUMMARY

Mesquita PGM. *Analysis of patient and graft survival of diabetic patients undergoing different modalities of transplantation* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Diabetes mellitus is the leading cause of chronic kidney disease (CKD) in several countries around the world. For diabetic patients with stage 5 CKD with an indication of renal replacement therapy, renal transplantation is a therapeutic modality with well-established technique and with excellent results. The simultaneous kidney-pancreas transplantation (SPK), a more recent modality of treatment, performed in a limited number of centers, presents additional positive results in metabolic control, quality of life, and chronic complications of diabetes mellitus (DM). However, it is associated with an increased risk of postoperative complications and a higher number of hospitalizations. Both renal and SPK transplantation are associated with better patient survival outcomes compared to dialysis. The choice of the best modality of transplantation for diabetic patients with CKD is not yet clear. The aim of this study was to analyze the results of different modalities of transplant for diabetic patients with CKD stage 5, performed in 3 Brazilian Transplant Centers. More specifically, the aim of this study was to analyze the patient and graft survival after 1, 5, and 8 years post-transplantation in type 1 DM patients submitted to SPK compared with diabetic patients submitted to isolated kidney transplant with living donor (DM1-LD) or deceased donor (DM1-DD) (**Study of 3 Tx (transplant) modalities in type 1 DM**). In addition, the aim of this study was also to evaluate the results of renal transplantation in type 2 DM performed with living donor (DM2-LD) or deceased donor (DM2-DD) compared with kidney transplantation in type 1 DM performed with living donor (DM2-LD) or deceased donor (DM2-DD) (**Study of Tx in type 2 DM vs. type 1 DM**). The transplants were performed in 3 Transplant Centers (Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital do Rim, and Santa Casa de Porto Alegre). In the “Study of 3 transplant modalities in type 1 DM”, 372 recipients were included, (262 SPK, 78 DM1-LD, and 32 DM1-DD). In the “Study of Tx in type 2 DM vs. type 1 DM”, 254 transplants were included, 78 DM1-LD, 32 DM1-DD, 61 DM2-LD, 83 DM2-DD. Patient and graft survival distribution estimates were calculated using the Kaplan-Meier method in the 1, 5 and 8 years post-transplantation. In the “Study of 3 transplant Tx modalities in type 1 DM”, the patient survival of DM1-LD recipients was significantly higher compared with the survival of DM1-DD and SPK at 1 year (98.7%, 87.5% and 83.2%, respectively; $p < 0.05$), and at 5 years post-transplantation (90.5%, 70% and 77%, respectively; $p < 0.05$). After 8 years, there was no significant difference between the survival of patients in group DM1-LD and SPK. The kidney graft survival was higher in DM1-LD, at 1 year, compared with survival of DM1-DD and SPK (96.2%, 84.4% and 80.8%, respectively; $p < 0.05$). After 5 and 8 years, the kidney graft survival was similar between the groups. There were 90 deaths during the study period and infection (50%) and cardiovascular disease (22%) were the major causes. Death with a functioning graft and chronic allograft nephropathy were the main causes of kidney graft loss. In the “Study of Tx in type 2 DM vs. type 1 DM”, type 1 DM patients were younger compared to type 2 DM patients (median 37.5 and 55 years, respectively; $p < 0.0001$). Recipients of deceased donor remained longer time on dialysis before transplantation (median 36 months in DM1-DD, and 36 in DM2-DD) compared with patients transplanted with living donor (median 14 months in

DM1-LD and 18 months in DM2-LD, $p < 0.0001$). In type 2 DM, patient survival at 1, 5 and 8 years in the group DM2-LD was 95.1%, 87.9%, and 81.8, respectively, significantly higher than patient survival in DM2-DD recipients (74.7, 59.4, and 48.5; respectively, $p < 0.01$). In type 1 DM, patient survival at 1, 5 and 8 years in the group DM1-LD was 98.7%, 90.5% and 82.1%, respectively, significantly higher than patient survival in DM1-DD recipients (87.5%, 70%, and 48.5%; respectively, $p < 0.01$). The comparison between patient survival with type 2 DM and type 1 DM undergoing kidney transplantation with the same type of donor, was not statistically different between the groups. Patient survival in group DM2-LD and DM1-LD was not different. Patient survival in the group DM2-DD was inferior to the group DM1-DD but without significant differences. In type 2 DM, kidney survival at 1, 5 and 8 years in the group DM2-LD was 91.8%, 81.2%, and 75.3%, respectively, significantly higher than patient survival in DM2-DD recipients (73.5%, 54.9%, and 44.3%, respectively, $p < 0.01$). In type 1 DM, kidney survival at 1, 5 and 8 years in the group DM1-LD was 96.1%, 80.8%, and 72.3%, respectively, significantly higher than patient survival in DM1-DD recipients (84.4%, 66.8%, and 59.3%, respectively, $p < 0.01$) only in the first year. In these patients the kidney graft survival was superior in the group DM2-LD compared with DM2-DD. In type 1 DM patients kidney graft survival was 96.1%, 80.8% and 72.3% in patients DM1-LD; 84.4%, 66.8% and 59.3% in patients DM1-DD ($p < 0.01$); respectively. There were 52 deaths in the group of type 2 DM patients. Infection was the main cause of death in the group DM2-DD, and cardiovascular disease was the main cause in DM2-LD. There were 23 deaths in the group of type 1 DM patients and the main cause was infection in the group DM1-DD and cardiovascular disease in the group DM1-LD. The main cause of kidney graft loss was death with a functioning graft (74%), followed by chronic allograft nephropathy (15%). Patients in group DM2-LD showed good survival rates, particularly in the first year. Conclusion: The “Study of 3 transplant modalities in type 1 DM” showed better patient and graft survival with isolated kidney transplantation with living donor compared with others transplant modalities. However, at longer follow up (8 years), survival of patients undergoing living donor kidney transplantation was not statistically different to SPK. In the “Study of Tx in type 2 DM vs. type 1 DM”, renal transplantation performed with living donor is a good option of renal replacement therapy for type 2 DM. The results observed in this analysis discourage the indication of kidney transplantation with deceased donor for patients with type 2 DM, which should be indicated in selected cases.

Key words: Diabetes mellitus; Chronic kidney disease; Kidney transplantation/immunology; Kidney transplantation/mortality; Pancreas transplantation/immunology; Pancreas transplantation/mortality; Survival analysis; Retrospective studies; Treatment outcome; Humans.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é a principal causa de doença renal crônica (DRC) em vários países do mundo (USRDS, 2011).

Para pacientes diabéticos com DRC estágio 5 com indicação da terapia renal substitutiva, o transplante renal representa uma modalidade terapêutica com técnica bem estabelecida e com excelentes resultados. O transplante simultâneo rim-pâncreas (TSRP) é uma alternativa de tratamento mais recente, praticada em um número restrito de centros, que apresenta resultados positivos adicionais no controle metabólico, na qualidade de vida e nas complicações crônicas do DM.

Atualmente, o DM constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial, com prevalência crescente em homens e mulheres (Danaei et al, 2011). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o DM é uma das doenças crônicas com maior prevalência na população mundial, alcançando um número total de 346 milhões de indivíduos, com prevalência de 9% na população com idade superior a 25 anos (WHO, 2012). O DM apresenta grande impacto nos gastos em saúde pública, cerca de 15% do orçamento em saúde, relacionados não apenas ao controle da hiperglicemia, como também decorrentes das complicações em diferentes órgãos secundárias à hiperglicemia crônica (WHO, 2012). No Brasil, estima-se que existam cerca de 12 milhões de indivíduos acometidos, segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Na última década, houve avanços marcantes no tratamento do DM, com novas formulações de insulina para o tratamento do DM tipo 1 e novos hipoglicemiantes orais, como os incretinomiméticos, inibidores de DPP-IV e os análogos do GLP-1

para o tratamento do DM tipo 2 (Hardman.e Dubrey, 2013). Apesar destes avanços, a prevalência do DM continua aumentando progressivamente (Danaei et al., 2011) com consequente aumento do número de comorbidades associadas à doença.

1.1. Diabetes mellitus: classificação e epidemiologia

A Sociedade America de Diabetes, a OMS e a Sociedade Brasileira de Diabetes classificam o DM em 4 tipos: DM tipo 1, DM tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes, tais como, defeitos genéticos na função da célula beta e na ação da insulina, doenças no pâncreas exócrino, DM induzido por agentes químicos ou medicamentos, formas incomuns de DM auto-imune e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 2009). As duas principais formas, o DM tipo 1 e o DM tipo 2, apresentam etiopatogenias distintas, o que explica as diferenças nas suas apresentações clínicas. Entretanto, ambas têm como alteração em comum a incapacidade da manutenção da homeostase glicêmica e complicações crônicas.

O DM tipo 1 é diagnosticado predominantemente em indivíduos jovens nas primeiras décadas de vida, sendo caracterizado por deficiência na secreção pancreática de insulina. Mais de 90% dos indivíduos acometidos não apresentam familiares acometidos pela doença. Isto se dá em função da destruição das células beta pancreáticas, por autoanticorpos circulantes, e no momento do diagnóstico o paciente já apresenta a maioria de suas células beta destruídas. Clinicamente, o DM tipo 1 caracteriza-se pela insulino-dependência, o que pode levar ao desenvolvimento de cetoacidose ou hipoglicemia, o que torna seu controle instável (Herold et al., 2013).

O DM tipo 2, a forma mais frequente dessa patologia, ocorre principalmente a partir da quarta década de vida (Lerário, 1998). A alteração fisiopatológica mais evidente do DM tipo 2 caracteriza-se por resistência das células alvo à ação da insulina, o que na fase inicial da doença produz um quadro de hiperinsulinemia compensatória, que leva posteriormente à exaustão das células beta pancreáticas (Hajer et al, 2008). É conhecido também que o desenvolvimento do DM tipo 2 tem predisposição genética e familiar (McCormack e Grant, 2013). Em algumas populações da sociedade moderna, com características culturais e sociais específicas, a introdução de hábitos alimentares inadequados associados à diminuição da atividade física gerou um significativo aumento dos casos de obesidade, com consequente aumento da incidência do diabetes em pessoas geneticamente predispostas (Flegal et al., 2010).

1.2. Principais complicações do DM

O DM apresenta complicações crônicas macro e microangiopáticas. No grupo das macroangiopáticas estão as doenças arterial coronariana, cerebrovascular e vascular periférica, enquanto as microangiopáticas acometem retina, nervos e rim (Singleton et al., 2003).

Nos diabéticos, as complicações macroangiopáticas levam ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (20% *versus* 3,5% nos não diabéticos), do risco de acidente vascular cerebral isquêmico (2 a 3 vezes maior que nos não diabéticos) e da prevalência elevada de doença arterial periférica (encontrada em 20 a 30% dos pacientes) (Nesto e Zarich, 1998; Luitse et al., 2012; Marso e Hiatt; 2006). A doença arterial periférica é responsável por elevada morbidade desses pacientes e por 50% dos casos de amputação de membros inferiores, gerando um risco 40 vezes maior de

amputações quando comparado aos pacientes não diabéticos (Akbari & LoGerfo, 1999).

Dentre as complicações microangiopáticas, a retinopatia diabética é também considerada uma grave complicação, por ser uma das principais causas de amaurose nos pacientes com idade entre 16 a 64 anos. A retinopatia diabética é classificada de acordo com a observação direta da retina agrupando as lesões de acordo com o maior risco de evolução. Desta forma, a retinopatia apresenta lesões proliferativas e não proliferativas ambas com possibilidade de evolução para a cegueira.

A neuropatia diabética tem como apresentação mais frequente a polineuropatia periférica, acomete, principalmente, os membros inferiores. Tal lesão é muitas vezes assintomática e predominantemente sensitiva. A prevalência da neuropatia diabética atinge números elevados com a evolução do DM, atingindo cerca de 40% dos indivíduos acometidos, de acordo com o método de diagnóstico (Partanen et al, 1995).

A disfunção erétil, que apresenta um risco consideravelmente superior em indivíduos diabéticos (Grover et al., 2006), está associada à neuropatia autonômica, insuficiência vascular e fatores psicológicos, impactando na qualidade de vida destes pacientes. Cerca de 80% dos pacientes diabéticos são acometidos por complicações do trato urinário inferior (Daneshgari et al., 2009). Nos pacientes diabéticos o desenvolvimento de neuropatia autonômica no trato urinário é conhecido como bexiga neurogênica. O acometimento neuronal pelo diabetes no trato urinário leva a alteração da percepção sensorial de plenitude vesical, diminuição da amplitude das contrações vesicais e descoordenação esfínteriana que podem alterar o processo de enchimento e esvaziamento vesical. A disfunção vesical associada ao diabetes determina aumento do volume residual pós-miccional (Daneshgari et al., 2009).

O rim é um dos principais órgãos alvo das complicações do DM e seu comprometimento caracteriza-se pela nefropatia diabética, que é uma das mais importantes causas de DRC no mundo (Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), 2011; USRDS, 2011).

1.3. Nefropatia diabética

A nefropatia diabética apresenta curso lento e insidioso, com aparecimento dos primeiros sinais laboratoriais geralmente 10 a 15 anos após o início do DM, evoluindo para DRC 20 anos após o início da doença. Cerca de 1/3 dos pacientes portadores de DM são acometidos pela nefropatia diabética (Arnal et al., 2010).

A história natural da nefropatia diabética, apesar de melhor caracterizada no DM tipo 1, é semelhante no DM tipo 2, compartilhando mecanismos patogênicos, quadro clínico e tratamento. A evolução da nefropatia diabética foi estabelecida por Morgensen e colaboradores, classificando-a em 5 estágios evolutivos (Morgensen et al., 1983).

No primeiro estágio ocorre hiperfiltração, com aumento de 20 a 40% da filtração glomerular e de 9 a 14% do fluxo plasmático renal. No segundo estágio, caracterizado por alterações morfológicas (espessamento da membrana basal glomerular), a filtração glomerular permanece elevada, sem aumento da pressão arterial. A evolução para o terceiro estágio, ocorre em 6 a 15 anos após o diagnóstico de DM, mostrando uma nefropatia incipiente, com presença de microalbuminúria (30 a 300 mg/24 h) associada ao aumento da pressão arterial. O quarto estágio, caracteriza-se por lesões histológicas significativas, macroalbuminúria e maior prevalência de hipertensão

arterial. O quinto e último estágio ocorre com o declínio inexorável da filtração glomerular, que se agrava com o não controle da pressão arterial sistêmica, evoluindo para DRC e necessidade de terapia renal substitutiva (Morgensen et al., 1983).

A estratégia do tratamento para a nefropatia diabética é baseada em 3 medidas clínicas: 1) controle da glicemia, 2) controle da hipertensão arterial e 3) uso das drogas que inibem o sistema renina angiotensina-aldosterona. Estudos do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT 1993) e do *United Kingdom Propective Diabetes Study* (UKPDS, 1998) demonstraram claramente que o controle intensivo da glicemia, mantendo-se níveis de hemoglobina glicada inferior a 7%, é uma medida efetiva na redução das complicações microvasculares em pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2, inclusive da nefropatia diabética (DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Entretanto, apesar dos avanços alcançados na terapêutica da nefropatia diabética, inclusive com controle da hipertensão arterial e uso dos inibidores do sistema renina angiotensina-aldosterona, uma parcela significativa não responde a estas medidas terapêuticas, evoluindo para estágios finais da DRC com necessidade de terapia renal substitutiva.

1.4. O paciente diabético com DRC

Os portadores de nefropatia diabética que evoluem com DRC necessitam de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento das complicações microvasculares e macrovasculares mais evidentes nesta fase, ressaltando a importância do controle glicêmico destes pacientes.

Com relação ao controle glicêmico dos pacientes diabéticos com DRC, alguns aspectos importantes devem ser ressaltados. Normalmente, a insulina exógena, que é

administrada aos pacientes com DM insulino-dependentes, é primariamente eliminada pelos rins, sendo livremente filtrada pelos glomérulos, e em seguida, reabsorvida no túbulo contornado proximal, onde é parcialmente degradada por via enzimática (Reilly & Berns, 2010). Com a progressão da doença renal e a substituição do parênquima renal por fibrose, o clearance de insulina diminui, levando ao aumento da meia-vida da insulina. Na fase pré-dialítica ou dialítica, com o aumento da meia vida da insulina circulante, a necessidade de insulina exógena diminui. O controle glicêmico nesta fase torna-se mais difícil, pela dificuldade da previsão da quantidade diária de insulina com conseqüente episódios de hiperglicemia alternados com hipoglicemia graves. Alguns hipoglicemiantes orais necessitam de ajuste na dose ou devem ser suspensos, com a evolução DRC (Abe et al., 2011).

A hipertensão arterial é uma comorbidade que se torna muito prevalente nos pacientes diabéticos portadores de DRC (Locatelli et al., 2003).

1.4.1. Diálise no paciente diabético com DRC

O DM é a etiologia mais comum de DRC terminal em vários países do mundo (USRDS, 2011). Segundo o último censo da sociedade brasileira de nefrologia, o DM e hipertensão arterial sistêmica perfazem cerca de 60% das causas primárias de DRC e, isoladamente, já é a segunda causa de DRC com necessidade de suporte dialítico (Censo SBN, 2011). Na terapia renal substitutiva, diálise, os pacientes diabéticos apresentam sobrevida inferior em relação aos pacientes portadores de DRC secundária a outras etiologias (USRDS, 2011).

Na hemodiálise, os pacientes diabéticos apresentam maior taxa de complicações relacionadas aos acessos temporários (catéteres de duplo lúmen para hemodiálise),

como trombose e infecção do cateter. A taxa de perda da patência primária de fístula arteriovenosa nos diabéticos é elevada e com risco de perda 2,5 vezes superior em relação às outras etiologias de DRC (Monroy-Cuadros et al., 2010).

A diálise peritoneal tem a vantagem de realizar uma ultrafiltração lenta e contínua, de ser realizada no domicílio do paciente, bem como apresentar menor risco de hipotensão e arritmias. As desvantagens deste tipo de terapia são os riscos de peritonite, menor eficiência dialítica, ajustes frequentes nas doses de insulina, pior perfil metabólico pela absorção de glicose, obesidade, dislipidemia, redução progressiva na eficiência da membrana peritoneal e necessidade do envolvimento da família. A diálise peritoneal apresenta menor risco de óbito (risco relativo 1,22) comparada à hemodiálise em pacientes jovens diabéticos (<45 anos) (Vonesh et al., 2004).

Os pacientes diabéticos acometidos pela DRC, em tratamento dialítico, apresentam maior prevalência de doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca em relação aos pacientes não diabéticos (Wang, 2011). A doença coronariana é frequentemente tri-arterial e difusa, acometendo porções proximais e distais das artérias. A doença coronariana em diabéticos pode ter um curso assintomático em 40% dos pacientes (Coelho et al., 2007), o que dificulta o seu reconhecimento, e por este motivo, tem impacto negativo na evolução clínica. Cerca de 1/3 dos pacientes DM tipo 1 com doença renal crônica assintomáticos já apresentam estenoses coronarianas significativas ao exame de coronariografia (Ramanathan et al., 2005). A manifestação isquêmica silenciosa pode ser consequência da neuropatia diabética, que compromete a resposta autonômica.

Outro fator que aumenta a morbidade dos diabéticos em hemodiálise são os episódios de hipotensão intradialítica, mais frequentes em relação aos não diabéticos, devido à disfunção autonômica e, muitas vezes, pelo ganho de peso elevado consequente à hiperglicemia (Locatelli et al., 2010). A gastroparesia diabética, complicação frequente em pacientes diabéticos, associada à deficiência de insulina e resistência periférica à insulina podem comprometer o estado nutricional desses pacientes (Noori & Kopple, 2010).

Desta forma, o DM é um fator de risco para o paciente em diálise dado sua elevada morbidade e complicações decorrentes do tratamento dialítico, resultando em pior qualidade de vida e baixa sobrevida para estes pacientes. Sendo assim, é importante analisar a melhor estratégia de tratamento para o paciente diabético acometido pela nefropatia que evoluiu com DRC estágio 5, levando em consideração os benefícios alcançados com o transplante de órgãos.

1.4.2. Transplante no paciente diabético com DRC

As possíveis modalidades de transplante indicadas para o paciente diabético com insuficiência renal crônica incluem o transplante de rim isolado, TSRP, transplante de pâncreas após rim e transplante de ilhotas pancreáticas.

a) *Transplante de rim isolado:* O transplante renal é uma modalidade de terapia renal substitutiva realizada desde a década de 60. Ocorreram ao longo destes anos avanços em relação à imunossupressão e técnica operatória que consequentemente proporcionaram um aumento da sobrevida de pacientes e enxertos. Com a realização do transplante ocorre recuperação da função renal, o que torna mais fácil o controle glicêmico, pois o manejo da insulina volta a respeitar as características das diferentes

formulações (com relação aos picos de ação e cálculo de meia vida). Cabe salientar que, imediatamente após o transplante renal com sucesso, a necessidade de insulina passa a ser 2 a 3 vezes maior do que no período de hemodiálise, como resultado da boa função renal e do uso de corticoides. Nesses pacientes pode haver, em raros casos, recidiva da doença, nefropatia diabética, que ocorre em menos de 0,4 a 1,8% dos transplantes (Bhalla et al., 2003).

Comparado à diálise crônica, o transplante renal está associado à melhor sobrevida do paciente (Knoll & Nichol, 2003). Por outro lado, os pacientes diabéticos portadores de DRC submetidos a transplante renal apresentam sobrevida inferior em relação aos pacientes não diabéticos, devido ao alto risco cardiovascular (Sorensen et al., 2007).

b) Transplante simultâneo de rim-pâncreas (TSRP): Desde 1966, quando foi realizado o primeiro transplante de pâncreas até o presente, os resultados relacionados à sobrevida, técnica operatória e imunossupressão melhoraram de forma significativa (Sutherland et al., 2001). Nesta modalidade, o paciente recebe simultaneamente os dois órgãos do doador falecido (Israni et al, 2005). Esta é a modalidade de transplante de pâncreas mais praticada no mundo, sendo responsável por 75% dos transplantes realizados (Gruessner, 2011). O TSRP está indicado para paciente diabético tipo 1 com insuficiência renal crônica terminal em diálise ou transplante pré-emptivo (clearance de creatinina < 20 ml/min/1,73 m² de superfície corporal). O TSRP tornou-se nos últimos anos uma opção importante de terapia renal substitutiva para pacientes portadores de DM1, pois além da recuperação da função renal promove a homeostase do controle glicêmico predispondo a uma melhora na qualidade de vida, além de melhora ou estabilização de algumas complicações crônicas do diabetes (White, 2009). Entretanto, visto que este procedimento é de considerável complexidade, o

risco de óbito se torna elevado nos primeiros 18 meses pós-Tx quando comparado ao transplante renal com doador vivo (Reddy et al., 2003). Após esse período inicial associado a maior risco, o TSRP apresenta resultados interessantes em relação ao transplante renal realizado com doador vivo.

c) *Transplante de pâncreas após rim (TPAR):* O TPAR é a segunda modalidade de transplante pancreático mais realizada (Gruessner., 2011). Esta modalidade está indicada para os pacientes com DM tipo 1, previamente submetidos a transplante renal, com difícil controle glicêmico, mas com a função renal do enxerto estável. Os resultados de sobrevida do paciente ainda são inferiores quando comparados ao TSRP. Após 5 anos, a sobrevida dos pacientes submetidos ao TSRP foi de 87% e nos pacientes submetidos ao transplante de pâncreas após rim de 83% (Gruessner, 2011) .

d) *Transplante de ilhotas pancreáticas:* O transplante de ilhotas é uma alternativa mais recente, ainda experimental, que visa ao controle metabólico do paciente DM tipo 1 hiperlábil (Shapiro et al., 2000). Trata-se de uma alternativa atraente de transplante por ser um procedimento menos invasivo e mais rápido.

Nesta modalidade é feita a captação do pâncreas do doador falecido e as ilhotas, que representam apenas 1 a 2% do pâncreas total são isoladas. Uma vez isoladas, as ilhotas são infundidas por cateterização da veia porta guiadas por ultrassom. As limitações atuais são a falta de disponibilidade de ilhotas viáveis para o transplante e a pequena sobrevida em longo prazo, das ilhotas transplantadas. Após 5 anos, 80% dos pacientes submetidos ao transplante de ilhotas pancreáticas apresentam peptídeo C em níveis detectáveis no plasma, entretanto apenas 10% desses pacientes não necessitam de terapia com insulina (Ryan et al., 2005).

1.4.2. Transplante no paciente DM tipo 2

Para pacientes DM tipo 2, acometidos pela DRC estágio terminal que necessitam da terapia renal substitutiva, as opções de transplante incluem o transplante renal isolado com doador vivo ou com doador falecido e recentemente o TSRP. Atualmente, dos TSRP realizados em todo o mundo, 7,7% são realizados em pacientes DM2 (Gruessner, 2011). Comparando-se os resultados do transplante renal em pacientes DM tipo 2 submetidos ao transplante renal em relação aos que permanecem em diálise observa-se melhor sobrevida nos submetidos ao transplante (Wolfe et al, 1999).

1.5. Proposta do estudo

Considerando-se que, para pacientes portadores de DM o transplante parece ser a melhor modalidade de terapia renal substitutiva, o presente estudo analisou a sobrevida do paciente e do enxerto renal de receptores DM tipo 1 submetidos a TSRP comparados com o transplante renal isolado com doador vivo ou com doador falecido. Além disso, o presente estudo se propôs a analisar em pacientes DM tipo 2, os resultados do transplante renal com doador vivo ou falecido comparados aos pacientes DM tipo 1 submetidos a transplante ao renal com doador vivo ou falecido.

Para ter uma casuística representativa desta experiência no Brasil, foram incluídos pacientes portadores de DM tipo 1 e DM tipo 2 acometidos pela DRC submetidos a transplante em 3 Centros de Transplante em nosso país (Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital do Rim e Santa Casa de Porto Alegre).

2. OBJETIVOS

O objetivo central do presente projeto foi analisar os resultados de diferentes modalidades de transplante em pacientes diabéticos com DRC estágio 5, realizados em 3 Centros Brasileiros de Transplante.

Mais especificamente:

1. Analisar a sobrevida do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos em pacientes com DM tipo1 submetidos a transplante simultâneo de rim-pâncreas, comparados com o transplante renal isolado com doador vivo ou com transplante renal isolado com doador falecido e determinar seus fatores preditores (Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo1);
2. Analisar a sobrevida do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos de pacientes com DM tipo2 submetidos ao transplante renal isolado com doador vivo ou com doador falecido, comparados com os resultados do transplante renal isolado com doador vivo ou com doador falecido em pacientes com DM tipo1 e determinar seus fatores preditores (Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo1).

3. MÉTODOS

Para este estudo foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 portadores de DRC estágio 5 submetidos ao transplante renal com doador vivo ou falecido ou ao TSRP. Foram coletados dados de três Centros de Transplante do Brasil: Hospital Beneficência Portuguesa (São Paulo), Hospital do Rim e Hipertensão (UNIFESP, São Paulo) e Santa Casa de Porto Alegre (Porto Alegre). Os prontuários dos pacientes incluídos foram sistematicamente revisados para a obtenção de dados clínicos e laboratoriais.

O atual projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa em 01/10/2010 (sob número 615-10) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (425/11).

3.1. Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo1

3.1.1. Pacientes

Do total de pacientes submetidos a diversas modalidades de transplante nos 3 Centros de Transplante, foram selecionados os pacientes portadores de DRC estágio 5 cuja causa foi nefropatia diabética.

Foram incluídos 372 pacientes portadores de DM tipo 1, com doença renal crônica (DRC) submetidos a transplante entre agosto de 1993 e setembro de 2005, sendo 158 do Hospital Beneficência Portuguesa, 157 do Hospital do Rim e 57 da Santa Casa de Porto Alegre.

Dos 372 pacientes portadores de DM tipo 1 incluídos neste estudo, 262 foram submetidos ao TSRP, 78 ao transplante de rim isolado com doador vivo (DM1-DV) e 32 ao transplante de rim isolado com doador falecido (DM1-DF).

Os pacientes que apresentavam doador vivo disponível para a realização do transplante de rim foram submetidos a essa modalidade de transplante. Os pacientes que não apresentavam doador para a realização do transplante de rim foram inscritos em fila para a realização do transplante de rim com doador falecido ou TSRP.

Para a realização do TSRP, o enxerto pancreático foi implantado na fossa ilíaca direita sendo realizada a anastomose vascular com os vasos ilíacos e a anastomose do ducto pancreático com o intestino delgado ou com a bexiga. O rim foi implantado na fossa ilíaca esquerda, sendo realizadas as anastomoses vasculares com os vasos ilíacos. Quando o paciente foi submetido ao transplante renal isolado, o enxerto foi implantado na fossa ilíaca direita ou esquerda de acordo com a anatomia do órgão

sendo realizadas as anastomoses com os vasos ilíacos. Preferencialmente, o enxerto foi implantado na fossa ilíaca esquerda para uma possível realização de TPAR posteriormente.

A imunossupressão utilizada para a prevenção de rejeição do aloenxerto foi feita de acordo com protocolos clínicos estabelecidos em cada Centro de Transplante. Em resumo, a indução da imunossupressão foi feita com anticorpos depletadores (OKT3 (*Janssen*) ou ATG (*Genzyme*)) ou com anticorpos não-depletadores anti-receptor de IL2 (basiliximab (*Novartis*) ou daclizumab (*Roche*)) ou não receberam indução (sem indução). Como terapia imunossupressora de manutenção foi utilizado o esquema tríplice de imunossupressão, composto por um inibidor da calcineurina (tacrolimo (*Janssen*) ou ciclosporina (*Novartis*)), uma droga antiproliferativa (micofenolato mofetil (*Roche*) ou micofenolato sódico (*Novartis*) ou azatioprina) e corticóide (prednisona). Os níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina foram ajustados de acordo com os protocolos de cada Centro de Transplante. Quando indicado, os pacientes foram convertidos para inibidores da mTOR (sirolimo (*Wyeth*) e everolimo (*Novartis*)).

3.1.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes DM tipo 1 de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos e portadores de DRC em estágio 5, submetidos às modalidades de transplante descritas acima. Os pacientes foram classificados como diabéticos segundo os critérios hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou pós-prandial ≥ 200 mg/dl.

3.1.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes DM tipo 1 que apresentavam idade inferior a 18 anos, sorologia positiva para HIV, doença cardiovascular grave, neoplasia em atividade, doença pulmonar grave e aqueles submetidos a outras modalidades de transplante multivisceral. Os primeiros 25 casos de TSRP realizadas foram excluídos como forma de minimizar a influência da curva de aprendizagem do procedimento nos resultados.

3.1.4. Parâmetros analisados

Os pacientes foram acompanhados por profissionais dos 3 centros. Os dados necessários para a análise foram obtidos dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, tempo em tratamento dialítico, tipo de diálise pré-Tx (hemodiálise ou diálise peritoneal), realização do transplante antes do início da diálise (transplante pré-emptivo), tipo de doador (vivo ou falecido) e imunossupressão utilizada.

Foram calculadas as taxas de sobrevidas do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos. Para cálculo da sobrevida do enxerto renal, o óbito foi incluído como causa de perda independentemente do estado funcional do órgão no momento da morte. Foram estudadas as causas de óbito e as de perda do enxerto renal.

Todos os pacientes transplantados foram acompanhados nos respectivos Centros de Transplante por um período de 8 anos, até evolução para óbito ou perda do enxerto

renal, por profissionais dos centros nos quais realizaram os transplantes. Durante o período de acompanhamento, houve uma perda de segmento de 11 pacientes (3%).

3.1.5. Análise estatística

Os dados contínuos e semi-contínuos foram comparados com a Curva Normal através do teste de distância K-S e de Shapiro-Wilk para determinação da normalidade dos dados.

Os dados paramétricos foram apresentados por média e desvio padrão da amostra comparados através do teste t de Student para duas e amostras e quando comparado três ou mais grupos foi analisado pela análise de variância para medidas não repetidas com pós-teste de Student-Newman-Keuls. Os dados não paramétricos foram representados por mediana de quartis inferior e superior e comparados entre si através do teste de Mann-Whitney para duas amostras. Quando comparadas mais de duas amostras, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn.

Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%). Utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson para determinação da diferença entre as proporções das amostras.

Os dados contínuos, semi-contínuos foram categorizados obedecendo a dois critérios: data de corte estabelecida por três ou mais referências bibliográficas concordantes e através da do ponto de maior acurácia da curva ROC.

Para a análise de sobrevida foi utilizada a curva de sobrevida de Kaplan-Meyer com teste de Log-Rank.

Para a regressão de proporcional de Cox, as variáveis candidatas foram as que apresentaram $p \leq 0,20$ pelo teste de Log-Rank ou Razão de Verossimilhança, sendo que, na análise propriamente dita, as variáveis de menor influência foram retiradas passo a passo, até o modelo apresentar coesão ($p < 0,05$).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 19).

Foi considerado para todo estudo, risco $\alpha \leq 0,05$ para erro Tipo I e $\beta \leq 0,20$ para erro tipo II.

3.2. Estudo do Tx em DM tipo 2 vs. DM tipo 1

3.2.1. Pacientes

Do total de pacientes submetidos a transplante renal nos 3 Centros de Transplante, foram selecionados os pacientes portadores de DRC estágio 5 cuja causa foi nefropatia diabética.

Foram incluídos 254 pacientes portadores de DM, com DRC, submetidos a transplante renal no período de agosto 1993 e setembro de 2005, sendo 66 do Hospital Beneficência Portuguesa, 121 do Hospital do Rim e 67 da Santa Casa de Porto Alegre.

Desses pacientes, 110 eram portadores de DM tipo 1 [78 submetidos a transplante de rim isolado com doador vivo (DM1-DV) e 32 submetidos a transplante de rim isolado com doador falecido (DM1-DF)] e 144 eram portadores de DM tipo 2 [61 submetidos a transplante de rim isolado com doador vivo (DM2-DV) e 83 submetidos a transplante de rim com doador falecido (DM2-DF)].

A imunossupressão utilizada para a prevenção de rejeição do aloenxerto foi feita de acordo com protocolos clínicos estabelecidos em cada Centro de Transplante de forma semelhante à descrita no item 3.1.1..

3.2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, DM tipo 1 e DM tipo 2, portadores de DRC em estágio 4 e 5, submetidos ao transplante renal com doador vivo ou falecido.

Os pacientes diabéticos que foram classificados como DM tipo 1 o diagnóstico foi feito na infância ou na juventude (média de idade $16,6\pm 7,3$ anos), em pacientes com insulino-dependência e com níveis sanguíneos indetectáveis de peptídeo C no estudo para transplante ou como DM tipo 2, diagnosticados na fase adulta, (média de idade $34,2\pm 6,5$ anos), com excesso de peso (obesos), antecedente familiar e níveis sanguíneos de peptídeo C $> 0,5$ ng/ml (Diretriz SBD, 2009).

3.2.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam idade inferior a 18 anos, sorologia positiva para HIV, portadores de neoplasia, doença cardiovascular grave, doença pulmonar grave e pacientes submetidos a qualquer modalidade de transplante multivisceral.

3.2.4. Parâmetros analisados

Os pacientes foram acompanhados por profissionais dos 3 centros que realizaram o transplante. Os dados necessários para a análise foram obtidos dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo.

As variáveis estudadas incluem idade, sexo, tempo em tratamento dialítico, tipo de diálise pré-Tx (hemodiálise ou diálise peritoneal), realização do transplante antes do início da diálise (transplante pré-emptivo), tipo de doador (vivo ou falecido) e imunossupressão utilizada.

Foram calculadas as taxas de sobrevivência do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos. Para cálculo da sobrevivência do enxerto renal, o óbito foi incluído como causa de

perda independentemente do estado funcional do órgão no momento da morte. Foram estudadas as causas de óbito e as de perda do enxerto renal.

Posteriormente, foram estudados os fatores que influenciaram a sobrevida do paciente e do enxerto renal.

Esses pacientes foram acompanhados por um período de 8 anos ou até o óbito ou perda do enxerto renal. Houve uma perda de segmento de 22 (9%) pacientes durante o período de análise.

3.2.5. Análise estatística

Os dados contínuos e semi-contínuos foram comparados com a Curva Normal através do teste de distância K-S e de Shapiro-Wilk para determinação da normalidade dos dados.

Os dados paramétricos foram apresentados por média e desvio padrão da amostra comparados através do teste T de Student para duas amostras e quando comparado três ou mais grupos foi analisado pela análise de variância para medidas não repetidas com pós-teste de Student-Newman-Keuls. Os dados não paramétricos foram representados por mediana de quartis inferior e superior e comparados entre si através do teste de Mann-Whitney para duas amostras. Quando comparadas mais de duas amostras, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn.

Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%) utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson para determinação da diferença entre as proporções das amostras.

Os dados contínuos, semi-contínuos foram categorizados obedecendo a dois critérios: data de corte estabelecida por três ou mais referências bibliográficas concordantes e através da do ponto de maior acurácia da curva ROC.

Para a análise de sobrevida foi utilizada a curva de sobrevida de Kaplan-Meyer com teste de Log-Rank.

Para a regressão de proporcional de Cox, as variáveis candidatas foram as que apresentaram $p \leq 0,20$ pelo teste de Log-Rank ou Razão de Verossimilhança, sendo que, na análise propriamente dita, as variáveis de menor influência foram retiradas passo a passo, até o modelo apresentar coesão ($p < 0,05$).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 19).

Foi considerado para todo estudo, risco $\alpha \leq 0,05$ para erro Tipo I e $\beta \leq 0,20$ para erro tipo

4. RESULTADOS

4.1. Resultados do “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo1”

4.1.1. Características demográficas

As características demográficas dos pacientes incluídos nesta análise separados por tipo de transplante, no momento do procedimento, estão apresentadas na Tabela 1. Foram incluídos 372 transplantes, sendo 262 (70,4%) TSRP e 110 (29,6%) transplantes de rim (78 transplantes com doador vivo e 32 transplantes de rim com doador falecido). Com relação às modalidades de transplante estudadas, o Hospital do Rim e Hospital Beneficência Portuguesa foram os principais centros que realizaram o TSRP ($p < 0,0001$) e que o Hospital do Rim o principal a realizar transplante de rim com doador vivo ($p < 0,0001$).

A idade mediana da população do estudo foi de 35 anos (29 – 42 anos). Os receptores de TSRP eram mais jovens em comparação aos demais grupos (mediana de 34 anos [12] nos TSRP vs. 35 anos [14] nos DM1-DV vs. 38,5 anos [13] nos DM1-DF; $p = 0,002$). Dos pacientes incluídos no estudo, 52% eram do sexo masculino. A raça branca foi a mais prevalente em todos os grupos.

A maioria dos pacientes transplantados (90,9%) foi submetida ao tratamento dialítico pré-Tx e apenas 9,1% dos pacientes DM tipo 1 submetidos a transplante realizaram o transplante de forma pré-emptiva. Como esperado, os pacientes submetidos a transplante de rim com doador vivo permaneceram um tempo significativamente menor em diálise do que os pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido e TSRP (mediana 14 meses [18] nos DM1-DV, mediana 36 meses [36] nos

receptores de DM1-DF e mediana 23 meses [25] nos receptores de TSRP; $p < 0.0001$).

A hemodiálise foi a principal modalidade de diálise oferecida a todos os grupos de pacientes.

Nos receptores de TSRP houve maior número de casos em que foi indicada a terapia de indução em relação aos pacientes DM1-DV e DM1-DF, tanto com anticorpos depletadores quanto com anticorpos não depletadores. As drogas imunossupressoras, micofenolato e tacrolimus, foram mais utilizadas em pacientes submetidos a TSRP em relação aos DM1-DV e DM1-DF.

Os doadores falecidos para TSRP e DM1-DF eram na maioria do sexo masculino. Os pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo tiveram doadores com idade superior em relação aos pacientes submetidos ao transplante renal com doador falecido e TSRP.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes DM tipo 1 submetidos a transplante

	TSRP n= 262 (70%)	DM1-DV n= 78 (21%)	DM1-DF n= 32 (9%)	Total n= 372	p
Centros de transplante					
Centro 1	122 (47%)	23 (29%) ^a	13 (41%)	158	0,043
Centro 2	105 (40%)	41 (53%) ^a	11 (34%)	157	
Centro 3	35 (13%)	14 (18%) ^a	8 (25%)	57	
Idade e sexo					
Idade (anos)	34 (12)	35 (14) ^a	38,5 (13) ^a	35	0,002
Sexo masculino	134 (69,4%)	43 (22,3%)	16 (8,3%)	193	0,806
Etnia					
Caucasiano	232 (89%)	70 (90%)	27 (84%)	329	0,723
Afro descendente	30 (11%)	8 (10%)	5 (16%)	43	
Tempo em diálise (meses)					
	23 (25)	14 (18) ^a	36 (34) ^{a,b}	21 (10-34)	<0,0001
Tipo de diálise					
HD	177 (78%)	58 (83%)	29 (91%)	263	0,075
DP	44 (19%)	8 (11%)	1 (3%)	53	
(HD/CAPD)	6 (3%)	4 (6%)	2 (6%)	12	
Pre-emptivo	27 (11%)	6 (8%)	0 ^a	33	
Imunossupressão					
Indução	112 (43%)	9 (12%)	9 (28%)	130	<0,0001
Anticorpos não depletadores	74 (66%)	9 (100%)	5 (56%)	88	0,005
Anticorpos depletadores	38 (34%)	0	4 (44%)	42	0,002
Ciclosporina	27 (10%)	66 (86%)	25 (81%)	118	<0,0001
Tacrolimus	231 (90%)	11 (14%)	6 (19%)	248	<0,0001
Azatioprina	1 (0,5%)	45 (69%)	16 (55%)	62	<0,0001
Micofenolato	222 (99,5%)	20 (31%)	13 (45%)	255	<0,0001
Características dos doadores					
Idade	26 (18)	46 (12) ^a	29 (20) ^{a,b}		< 0,0001
Sexo masculino	160 (61%)	28 (36%)	23 (72%)		<0,0001

^a p < 0,05 vs. TSRP^b p < 0,05 vs. DM1-DV

Abreviaturas: DM (diabetes mellitus), DV (doador vivo), DF (doador falecido), Centro 1 (Hospital Beneficência Portuguesa), Centro 2 (Hospital do Rim), Centro 3 (Santa Casa de Porto Alegre), HD (hemodiálise), CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua).

4.1.2. Sobrevida do paciente

A sobrevida do paciente foi significativamente superior no grupo DM1-DV em comparação aos DM1-DF e TSRP em 1 e 5 anos (no 1º ano pós-Tx 98,7%, 87,5% e 83,2% e no 5º ano 90,5%, 70% e 76%, respectivamente; $p < 0,05$). Deve ser ressaltado que não houve diferença significativa na sobrevida do paciente 8 anos após transplante nos casos DM1-DV e TSRP (82,1% e 74,7%, respectivamente), apesar de ser mantida a melhor sobrevida do paciente DM1-DV em comparação ao DM1-DF (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 2. Sobrevida do paciente DM tipo 1 por modalidade de transplante

Sobrevida do paciente	TSRP	DM1-DV	DM1-DF	P
1 ano	83,2%	98,7% ^a	87,5% ^b	0,003
5 anos	76%	90,5% ^a	70% ^b	0,006
8 anos	74,7%	82,1%	66,3% ^b	0,039

^a $p < 0,05$ vs. TSRP; ^b $p < 0,05$ vs. DM1-DV

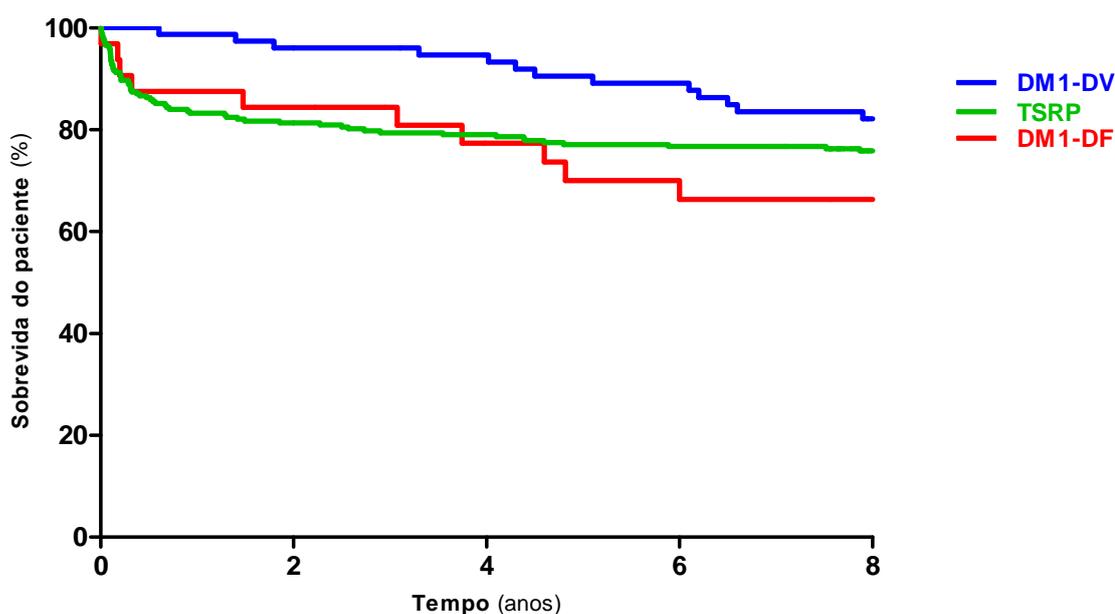


Figura1. Sobrevida do paciente DM tipo 1 por tipo de transplante

4.1.3. Sobrevida do enxerto renal

A sobrevida do enxerto renal foi superior nos pacientes submetidos ao DM1-DV em relação aos DM1-DF e TSRP apenas no primeiro ano (96,1%, 84,4% e 80,2%, respectivamente, $p < 0,05$). Não foi evidenciada diferença na sobrevida do enxerto renal entre os grupos em 5 e 8 anos pós-Tx (Tabela 3, Figura 2).

Tabela 3. Sobrevida do enxerto renal por modalidade de transplante

Sobrevida do enxerto renal	TSRP	DM1-DV	DM1-DF	<i>p</i>
1 ano	80,2%	96,1% ^a	84,4% ^b	0,006
5 anos	70,6%	80,8%	66,8%	0,051
8 anos	69%	72,3%	59,3%	0,109

^a $p < 0,05$ vs. TSRP; ^b $p < 0,05$ vs. DM1-DV

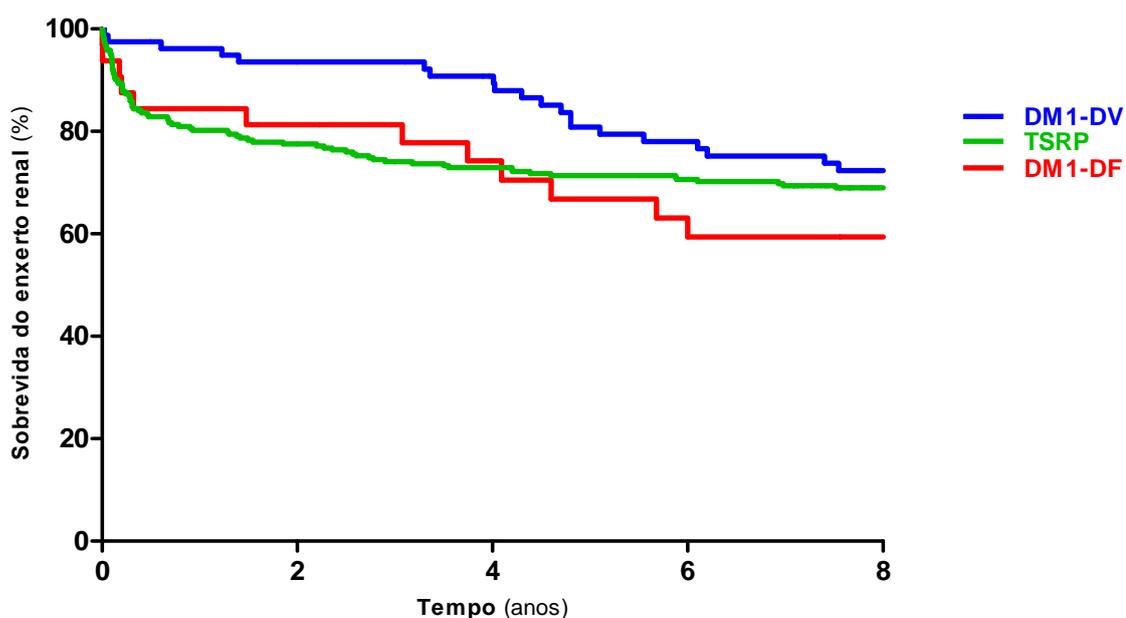


Figura 2. Sobrevida do enxerto renal por tipo de transplante

4.1.4. Sobrevida do enxerto de pâncreas

A sobrevida do enxerto pancreático após 1, 5 e 8 anos foi 74,7%, 62% e 59%, respectivamente.

4.1.5. Causas de óbito

Durante o período de estudo, houve um total de 90 óbitos, 76% dos óbitos em pacientes submetidos ao TSRP, 13% em pacientes do grupo DM1-DV e 11% em pacientes do grupo DM1-DF (Tabela 4).

As principais causas de óbito foram infecção (50%) e doença cardiovascular (22%) nos pacientes DM1 submetidos a transplante (Tabela 4).

Tabela 4. Principais causas de óbito em pacientes DM tipo 1 por tipo de transplante

Causas	TSRP	DM1-DV	DM1-DF	Total	p
Infecção	34 (50%)	3 (25%)	8 (80%)	45	0,083
Doença Cardiovascular	13 (19%)	6 (50%)	1 (10%)	20	
Cancer	2 (3%)	1 (13%)	0	3	
Outras	19 (28%)	2 (17%)	1 (10%)	22	

4.1.6. Causas de perda do enxerto renal

Durante o período de estudo, houve um total de 114 perdas de enxertos renais, sendo 73% das perdas ocorridas em receptores de TSRP, 17% no grupo DM1-DV e 10% no grupo DM1-DF (Tabela 5).

As principais causas de perda do enxerto renal foram óbito com enxerto funcionando (66%) e nefropatia crônica do enxerto (18%) (Tabela 5).

Tabela 5. Principais causas de perda do enxerto renal em pacientes DM tipo 1 por tipo de transplante

Causas	TSRP	DM1-DV	DM1-DF	Total	p
Óbito	57 (69%)	9 (47%)	9 (75%)	75	0,122
Nefropatia crônica	12 (14%)	8 (42%)	1 (13%)	21	
Rejeição aguda	5 (6%)	1 (5,5%)	0	6	
Outras	9 (11%)	1 (5,5%)	2 (17%)	12	

4.1.7. Análise bivariada com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal

Com relação à sobrevida do paciente, a média de sobrevida dos receptores submetidos a transplante com doador vivo (0,99 ano) foi significativamente maior em relação aos submetidos ao transplante com doador falecido (0,88 ano). Além disso, a média de sobrevida dos transplantes de rim (0,97 ano) foi significativamente superior em relação ao TSRP (0,88 ano) no 1º ano pós-Tx. No 5º ano pós-Tx, a média de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante com doador vivo foi superior em relação aos submetidos a transplante com doador falecido (4,80 vs. 4,06 anos, respectivamente). Além disso, a média de sobrevida dos pacientes submetidos a diálise pré-Tx por um período de tempo < 1 ano foi superior em relação aos que realizaram o procedimento por um período superior a 3 anos (4,42 vs. 3,90 anos, respectivamente). Em 8 anos, pacientes submetidos à terapia dialítica por um período < 1 ano apresentaram média de sobrevida superior aos submetidos ao procedimento por um período superior a 3 anos (6,97 vs. 5,91 anos, respectivamente) (Tabela 6).

Com relação à perda do enxerto renal, no 1º ano foi demonstrado que a média de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante com doador vivo foi superior em relação aos submetidos a transplante com doador falecido (0,97 vs. 0,85 ano, respectivamente). O transplante renal apresentou média de sobrevida superior ao TSRP (0,94 vs. 0,85 ano, respectivamente) além da modalidade de diálise HD que apresentou média de sobrevida superior em relação a modalidade HD/CAPD (0,90 vs. 0,72 ano, respectivamente). Em 5 anos, pacientes submetidos ao transplante com doador vivo evoluíram com média de sobrevida superior em relação ao transplante com doador falecido (4,62 vs. 3,94 anos, respectivamente). A modalidade de diálise HD apresentou média de sobrevida superior à modalidade HD/CAPD (4,11 vs. 3,16,

respectivamente) e os pacientes que permaneceram em terapia dialítica pré-Tx por um período < 1 ano apresentaram melhor sobrevida em relação aos que foram tratados por um período > 3 anos (4,27 vs. 3,80, respectivamente). Após 8 anos, modalidade de diálise HD foi associada a melhor sobrevida do enxerto renal em relação à modalidade de diálise CAPD (6,25 vs. 5,46, respectivamente) (Tabela 7).

Tabela 6. Análise bivariada dos fatores estudados em relação à sobrevida do paciente após 1, 5 e 8 anos

Variáveis clínicas	Sobrevida 1 ano	<i>p</i>	Sobrevida 5 anos	<i>p</i>	Sobrevida 8 anos	<i>p</i>
Tipo de doador						
Vivo	0,99±0,01	0,001	4,80±0,09	0,004	7,38±0,19	0,071
Falecido	0,88±0,02		4,06±0,11		6,30±0,18	
Sexo						
Masculino	0,89±0,02	0,276	4,14±0,13	0,242	6,39±0,21	0,128
Feminino	0,92±0,02		4,33±0,12		6,78±0,20	
Etnia						
Branca	0,91±0,02	0,190	4,22±0,10	0,061	6,57±0,16	0,204
Negra	1,00±0,00		4,80±0,19		7,19±0,46	
Parda/mulata	0,94±0,04		4,23±0,30		6,65±0,50	
Amarela	0,89±0,11		3,72±0,71		5,33±1,21	
Diálise						
Pré-emptivo	0,91±0,04	0,912	4,30±0,25	0,475	6,82±0,41	0,271
Sim	0,90±0,02		4,22±0,09		6,54±0,16	
Tipo de transplante						
Rim	0,97±0,02	0,002	4,61±0,11	0,04	7,03±0,21	0,312
TSRP	0,88±0,02		4,04±0,11		6,31±0,19	
Tipo de diálise						
HD	0,92±0,02	0,118	4,31±0,10	0,069	6,65±0,17	0,224
CAPD	0,84±0,05		3,74±0,27		5,83±0,46	
HD/CAPD	0,80±0,10		3,66±0,59		5,66±0,98	
Idade < 40 anos						
Sim	0,90±0,02	0,879	4,24±0,11	0,455	6,64±0,18	0,126
Não	0,90±0,02		4,20±0,15		6,41±0,25	
Tempo em diálise (meses)						
< 12	0,91±0,03	0,332	4,42±0,18	0,011	6,97±0,30	0,030
12 – 24	0,90±0,03		4,23±0,17		6,51±0,29	
24 – 36	0,91±0,03		4,23±0,18		6,59±0,31	
> 36	0,88±0,03		3,90±0,21 ^a		5,91±0,35 ^a	

Tempo em diálise: ^a p < 0,05 vs. <12 meses

Tipo de diálise: ^a p < 0,05 vs. HD

Tabela 7. Análise bivariada dos fatores estudados em relação à sobrevida do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos

Variáveis clínicas	Sobrevida 1 ano	<i>p</i>	Sobrevida 5 anos	<i>p</i>	Sobrevida 8 anos	<i>p</i>
Tipo de doador						
Vivo	0,97±0,02	0,001	4,62±0,13	0,035	6,90±0,25	0,173
Falecido	0,85±0,02		3,84±0,11		5,90±0,19	
Sexo						
Masculino	0,87±0,02	0,815	4,02±0,13	0,747	6,14±0,22	0,970
Feminino	0,88±0,02		4,03±0,14		6,15±0,23	
Etnia						
Branca	0,88±0,02	0,133	4,00±0,10	0,065	6,12±0,17	0,265
Negra	1,00±0,00		4,80±0,19		7,17±0,47	
Parda/mulata	0,93±0,05		4,03±0,31		6,15±0,54	
Amarela	0,88±0,11		3,72±0,71		5,33±1,21	
Diálise						
Pré-emptivo	0,88±0,05	0,992	4,18±0,27	0,233	6,62±0,44	0,098
Sim	0,88±0,02		4,00±0,10		6,08±0,17	
Tipo de transplante						
Rim	0,94±0,02	0,004	4,43±0,13	0,121	6,58±0,24	0,602
TSRP	0,85±0,02		3,83±0,12		5,91±0,20	
Tipo de diálise						
HD	0,90±0,02	0,044	4,11±0,11	0,037	6,25±0,18	0,046
CAPD	0,83±0,05		3,61±0,28		5,46±0,46 ^a	
HD/CAPD	0,72±0,12 ^a		3,16±0,63 ^a		4,66±1,02	
Idade < 40 anos						
Sim	0,87±0,02	0,921	4,01±0,12	0,954	6,15±0,20	0,713
Não	0,88±0,03		4,01±0,16		6,09±0,27	
Tempo em diálise (meses)						
< 12	0,90±0,03	0,274	4,27±0,19	0,043	6,55±0,32	0,163
12 – 24	0,86±0,03		3,89±0,20		5,90±0,33	
24 - 36	0,88±0,03		3,98±0,20		6,10±0,34	
> 36	0,87±0,03		3,80±0,21 ^a		5,70±0,36	

Tipo de diálise: ^a *p* < 0,05 vs. HD

Tempo diálise: ^a *p* < 0,05 vs. <12 meses

4.1.8. Análise da regressão multivariada de Cox com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal

A análise multivariada revelou que a modalidade de diálise (HD/CAPD) e a utilização de tacrolimus no esquema imunossupressor aumentaram o risco de óbito no 1º ano (1,6 e 2,4 vezes, respectivamente). Em 5 anos, a modalidade de diálise HD/CAPD e o tempo de terapia dialítica > 3 anos pré-Tx foram os fatores que aumentaram o risco de óbito (1,5 e 1,3 vezes, respectivamente). Posteriormente, em 8 anos, o tempo de terapia dialítica pré-Tx > 3 anos e idade acima de 40 anos foram os fatores que aumentaram o risco de óbito (1,2 e 1,6 vezes, respectivamente) (Tabela 8).

Com relação à sobrevida do enxerto renal, o uso de ciclosporina foi associado a uma diminuição no risco de perda do enxerto renal em 1 ano (0,4 vezes). Além disso, ainda no 1º ano pós-Tx, a modalidade de diálise HD/CAPD aumentou o risco de perda do enxerto renal (1,6 vezes). Após 5 e 8 anos, apenas a modalidade de diálise (HD/CAPD) foi associada a maior risco de perda do enxerto renal (1,5 e 1,5 vezes, respectivamente) (Tabela 10).

Tabela 8. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos

Sobrevida	Variáveis	<i>p</i>	Hazard s Ratio	95% CI Inf.	95% CI Sup.
Paciente 1 ano					
	HD/CAPD	0,047	1,6	1,006	2,690
	Tacrolimus	0,029	2,4	1,091	5,075
Paciente 5 anos					
	HD/CAPD	0,037	1,5	1,024	2,188
	Tempo em diálise > 3 anos	0,021	1,3	1,040	1,616
Paciente 8 anos					
	Idade > 40 anos	0,049	1,6	1,002	2,407
	Tempo em diálise > 3 anos	0,039	1,2	1,011	1,525

Tabela 9. Análise multivariada dos fatores de risco relacionados à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos

Sobrevida	Variáveis	<i>p</i>	Hazards Ratio	95% CI Inf.	95% CI Sup.
Enxerto renal 1 ano					
	HD/PD	0,045	1,6	1,010	2,508
	Ciclosporina	0,008	0,4	0,171	0,771
Enxerto renal 5 anos					
	HD/PD	0,028	1,5	1,042	2,094
Enxerto renal 8 anos					
	HD/PD	0,015	1,5	1,079	2,060

4.2. Resultados do “Estudo em DM tipo 1 vs DM tipo 2”

4.2.1. Características demográficas

As características demográficas e pré-Tx dos 254 pacientes diabéticos receptores de transplante renal analisados neste estudo, separados pelo tipo de DM e tipo de doador, são apresentadas na Tabela 10. Dos 110 DM tipo 1, 78 receberam rim de doador vivo (DM1-DV) e 32 de doador falecido (DM1-DF). Dentre os 144 DM tipo 2, 61 foram submetidos ao transplante de rim com doador vivo (DM2-DV) e 83 com doador falecido (DM2-DF). O número de transplantes realizados com doador vivo tanto em pacientes portadores de DM tipo 1 quanto em DM tipo 2 foi maior no Hospital do Rim. O Hospital do Rim e a Santa Casa de Porto Alegre foram os Centros de Transplantes responsáveis pela realização do maior número de transplantes renais em pacientes DM tipo 2 com doador falecido.

Como esperado, a idade dos pacientes com DM tipo 2 no momento do transplante foi significativamente maior do que nos pacientes DM tipo 1 (mediana de 55 anos vs. 37,5 anos, respectivamente; $p < 0,0001$). Entre os DM tipo 1, a idade encontrada no grupo DM1-DF foi superior em relação ao grupo DM1-DV, porém não significativo. Diferentemente nos pacientes DM tipo 2, a idade dos pacientes submetidos a transplante com doador falecido foi superior em relação aos pacientes transplantados com doador vivo. Foi evidenciada uma maior prevalência do sexo masculino entre os DM tipo 2. A raça branca foi a mais prevalente nos pacientes incluídos no estudo.

Apenas 11 pacientes (4%) realizaram o transplante de forma pré-emptiva, sem diferença entre os grupos. Como esperado, os pacientes submetidos a transplante de rim com doador vivo permaneceram um tempo significativamente menor em diálise

do que os pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido (mediana 14 meses nos DV e mediana 36 meses nos receptores de DF; $p < 0,0001$). A hemodiálise foi a principal modalidade de diálise crônica dos pacientes diabéticos submetidos a transplante de rim isolado (88% dos pacientes).

Nos receptores de transplante renal com doador falecido houve maior utilização da terapia de indução, com anticorpos não depletadores e depletadores, em relação aos pacientes submetidos ao transplante de rim isolado com doador vivo.

Com relação aos inibidores de calcineurina, o tacrolimus foi mais utilizado no grupo DM2-DF em relação aos demais. Entre as drogas antiproliferativas, a azatioprina foi mais utilizada nos pacientes transplantados com doador vivo (80/127 (63%)) e o micofenolato em receptores de doador falecido (61/96 (64%)).

Os doadores alocados para o grupo DM1-DF eram mais jovens em relação aos outros grupos. Com relação ao sexo dos doadores foi observada uma maior prevalência de homens entre os doadores falecidos.

Tabela 10. Características dos pacientes portadores de DM tipo 1 e DM tipo 2 submetidos ao transplante renal, por tipo de doador

	DM 1 (n=110)		DM 2 (n=144)		Total n=254	p
	DM1-DV n=78 (71%)	DM1-DF n= 32 (29%)	DM2-DV n= 61 (42%)	DM2-DF n= 83 (58%)		
Centros de Transplante						
Centro 1	23 (29%)	13 (41%)	17 (28%)	13 (16%) ^a	66	0,001
Centro 2	41 (53%)	11 (34%)	34 (56%)	35 (42%) ^b	121	
Centro 3	14 (18%)	8 (25%)	10 (16%)	35 (42%) ^{a,b,c}	67	
Idade e Sexo do receptor						
Idade (anos)	35 (14)	38,5 (13)	53 ^{a,b} (7)	58 ^{a,b,c} (10)	50	0,0001
Sexo Masculino	43 (55%)	16 (50%)	53 (87%) ^{a,b}	60 (72%) ^{a,b,c}	172	0,0001
Etnia						
Caucasiano	70 (90%)	27 (84%)	47 (77%)	61 (73%) ^a	207	0,022
Afro descendente	8 (10%)	5 (16%)	14 (23%) ^a	22 (27%) ^{a,b}	47	
Tempo em Diálise (meses)						
	14 (18)	36 ^a (34)	18 ^b (14,5)	36 ^{a,c} (33)	22	<0,0001
Tipo de diálise						
HD	58 (83%)	29 (91%)	49 (87.5%)	74 (90%)	210	0,522
DP	8 (11%)	1 (3%)	6 (11%)	4 (5%)	19	
HD/CAPD	4 (6%)	2 (6%)	1 (1.5%)	4 (5%)	11	
Pre-emptivo	6 (7.9%)	0	5 (8%)	1 (1%)	11	
Immunosupressão						
Indução	9 (12%)	9 (28%)	6 (10%)	21 (25%)	45	0,016
Anticorpos não depletadores	9 (11,5%)	5 (15,6%)	6 (9,8%)	15 (18,1%)	35	0,474
Anticorpos depletadores	0	4 (12,5%)	0	6 (8,4%)	16	0,003
Ciclosporina	66 (86%)	25 (81%)	50 (82%)	50 (63%)	191	0,002
Tacrolimus	11 (14%)	6 (19%)	11 (18%)	29 (37%)	57	0,009
Azatioprina	45 (69%)	16 (55%)	35 (70%)	31 (39%)	127	0,037
Micofenolato	20 (31%)	13 (45%)	15 (30%)	48 (61%)	96	<0,0001
Características do doador						
Idade	46 (12)	29 (20) ^a	46 (13) ^{a,b}	51 (30) ^{b,c}		<0,0001
Sexo masculino	28 (36%)	23 (72%)	23 (38%)	45 (54%)		<0,0001

^a p < 0.05 vs. DM1-DV; ^b p < 0.05 vs. DM1-DF; ^c p < 0.05 vs. DM2-DV

Abreviaturas: DM (diabetes mellitus), DV (doador vivo), DF (doador falecido), Centro 1 (Hospital Beneficência Portuguesa), Centro 2 (Hospital do Rim), Centro 3 (Santa Casa de Porto Alegre), HD (hemodiálise), CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua).

4.2.2. Sobrevida do paciente

No grupo de pacientes DM tipo 1, foi evidenciada melhor sobrevida, no 1º, 5º e 8º anos pós-Tx nos pacientes DM1-DV em relação aos DM1-DF ($p < 0,01$). Entre os DM tipo 2, foi demonstrada sobrevida superior no grupo DM2-DV no 1º, 5º e 8º anos pós-Tx em relação aos pacientes do grupo DM2-DF ($p < 0,01$). Comparando-se os resultados dos transplantes entre DM tipo 1 e DM tipo 2 não evidencia-se diferença na sobrevida dos pacientes para os transplantes realizados com mesmo tipo de doador (Tabela 11 e Figura 3).

Tabela 11. Sobrevida do paciente DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador

		DM1		DM2		
		DM1-DV	DM1-DF	DM2-DV	DM2-DF	p
Sobrevida	1 ano	98,7%	87,5% ^a	95,1%	74,7% ^{a,b}	<0,0001
	5 anos	90,5%	70 % ^a	87,9%	59,4% ^{a,b}	<0,0001
	8 anos	82,1%	66,3% ^a	81,8%	48,5% ^{a,b}	<0,0001

^a $p < 0,01$ vs. DM1-DV; ^b $p < 0,01$ vs. DM2-DV

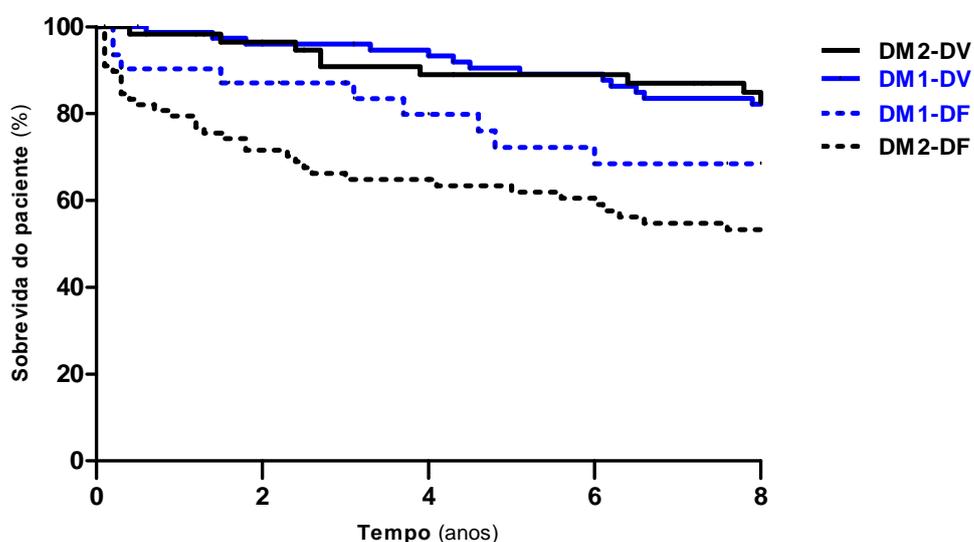


Figura 3. Gráfico da sobrevida do paciente por tipo de diabetes e tipo de doador

4.2.3. Sobrevida do enxerto renal

Na Tabela 12 e na Figura 4, estão apresentados os resultados da sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos pós-Tx renal.

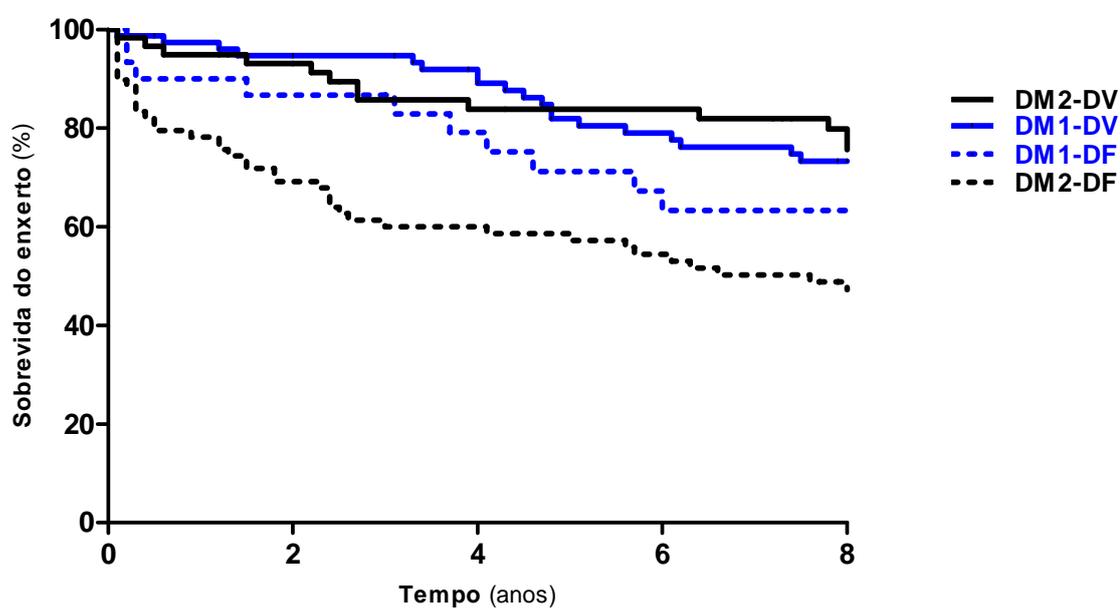
Em pacientes DM tipo 2, a sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos nos pacientes DM2-DV foi 91,8%, 81,2% e 75,3%, respectivamente, significativamente maior do que nos pacientes DM2-DF (73,5%, 54,9% e 44,3%, respectivamente; $p < 0,01$). Em pacientes DM tipo 1, a sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos foi 96,1%, 80,8% e 72,3%, respectivamente, significativamente maior do que nos nos pacientes DM1-DV e 84,4%, 66,8% e 59,3% nos pacientes DM1-DF ($p < 0,01$).

A comparação entre os grupos de DM tipo 1, evidenciou que a sobrevida dos pacientes DM1-DV foi superior em relação aos DM1-DF apenas no 1º ano ($p < 0,0001$). Diferentemente dos DM tipo 1, nos DM tipo 2, tanto no 1º, 5º e 8º anos pós-Tx, a sobrevida encontrada nos pacientes DM2-DV foi melhor em aos DM2-DF ($p < 0,01$).

Tabela 12. Sobrevida do enxerto renal por tipo de doador

		DM1		DM2		
		DM1-DV	DM1-DF	DM2-DV	DM2-DF	p
Sobrevida	1 ano	96,1%	84,4% ^a	91,8%	73,5% ^{a,b}	<0,0001
	5 anos	80,8%	66,8%	81,2%	54,9% ^{a,b}	<0,0001
	8 anos	72,3%	59,3%	75,3%	44,3% ^{a,b}	<0,001

^a p < 0,01 vs. DM1-DV; ^b p < 0,01 vs. DM2-DV

**Figura 4.** Gráfico da sobrevida do enxerto renal por tipo de diabetes e tipo de doador

4.2.4. Causas de óbito

Houve um total de 75 óbitos durante o período de estudo, sendo 17% em pacientes DM1-DV, 13% em pacientes DM1-DF, 15% nos pacientes do grupo DM2-DV e 55% nos DM2-DF (Tabela 13).

As principais causas de óbito foram infecção (49%) e doença cardiovascular (37%) (Tabela 13).

Tabela 13. Principais causas de óbito nos pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador

Causas	DM 1		DM 2		Total	p
	DM1-DV	DM1-DF	DM2-DV	DM2-DF		
Doença Cardiovascular	6 (46%)	1 (10%) ^a	7 (64%) ^b	12 (29%) ^{a,c}	26	0,009
Infecção	3 (23%)	8 (80%) ^a	2 (18%) ^b	24 (58%) ^{a,c}	37	
Cancer	2 (15.5%)	0 (0%) ^a	2 (18%) ^b	0 (0%) ^{a,c}	4	
Outras	2 (15.5%)	1 (10%) ^a	0 (0%) ^b	5 (13%) ^{a,c}	8	

^a p < 0,05 vs. DM1-DV

^b p < 0,05 vs. DM1-DF

^c p < 0,05 vs. DM2-DV

4.2.5. Causas de perda do enxerto renal

Durante o período de estudo, houve 91 perdas de enxertos renais, sendo 21% das perdas em pacientes submetidos ao transplante DM1-DV, 13% pacientes submetidos ao transplante DM1-DF, 17% pacientes submetidos ao DM2-DV e 49% em pacientes submetidos ao DM2-DF (Tabela 14).

As principais causas de perda do enxerto renal foram óbito com enxerto funcional (74%) e nefropatia crônica do enxerto (17%) (Tabela 14).

Tabela 14. Principais causas de perda do enxerto renal em pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 por tipo de doador

Causas	DM 1		DM 2		Total	p
	DM1-DV	DM1-DF	DM2-DV	DM2-DF		
Óbito	9 (47%)	9 (75%)	11 (73%)	38 (84%) ^a	67	0,047
Nefropatia crônica	8 (42%)	1 (13%)	2 (13%)	4 (9%) ^a	15	
Rejeição aguda	1 (5.5%)	0	1 (7%)	0 (0%) ^a	2	
Otutras	1 (5.5%)	2 (17%)	1 (7%)	3 (7%) ^a	7	

^a p < 0,05 vs. DM1-DV

^b p < 0,05 vs. DM1-DF

^c p < 0,05 vs. DM2-DV

4.2.6. Análise bivariada com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal

A análise bivariada mostrou que os pacientes DM tipo 1 apresentaram média de sobrevida superior em relação aos DM tipo 2 (0,97 vs. 0,87 anos, respectivamente) no 1º ano (4,61 vs. 3,88 anos, respectivamente) no 5º ano (7,19 vs. 6,08 anos, respectivamente) e no 8º ano pós-Tx. Além disso, pacientes com idade inferior a 60 anos apresentaram melhor sobrevida em relação aos com idade superior a 60 anos (0,94 vs. 0,76 ano, respectivamente) no 1º ano (4,43 vs. 3,02 anos, respectivamente) no 5º ano (6,72 vs. 6,50 anos, respectivamente) e no 8º ano. Pacientes que permaneceram em diálise por um período < 1 ano apresentaram melhor sobrevida em relação aos que foram mantidos em terapia dialítica por um período > 3 anos (0,97 vs. 0,81 ano, respectivamente) no 1º ano e (4,54 vs. 3,54 anos, respectivamente) no 5º ano (6,92 vs. 5,79 anos, respectivamente) em relação aos que permaneceram em tratamento dialítico por um período entre 2 e 3 anos apenas no 8º ano (Tabela 15).

Com relação ao enxerto renal, pacientes DM tipo 1 apresentaram média de sobrevida superior aos DM tipo 2 após 1, 5 e 8 anos pós-Tx (0,94 vs. 0,86 ano; 4,44 vs. 3,73 anos e 6,70 vs. 5,70 anos; respectivamente); pacientes com idade < 60 anos apresentaram média de sobrevida superior em relação ao com idade > 60 anos (0,94 vs. 0,67 ano; 4,43 vs. 3,02 anos e 6,72 vs. 6,50 anos; respectivamente) e pacientes submetidos a terapia dialítica por um período de tempo < 1 ano apresentaram sobrevida superior em relação aos submetidos ao tratamento por um período > 3 anos no 1º e 5º anos pós-Tx (0,97 vs. 0,81 ano; 4,54 vs. 3,54 anos; respectivamente) (Tabela 16).

Tabela 15. Análise bivariada dos fatores relacionados à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos pós-Tx

Variáveis clínicas	Sobrevida 1 ano	<i>p</i>	Sobrevida 5 anos	<i>p</i>	Sobrevida 8 anos	<i>p</i>
Sexo		0,76		0,919		0,036
Masculino	0,92±0,02		4,18±0,13		6,67±0,21	
Feminino	0,90±0,03		4,22±0,19		6,17±0,34	
Etnia		0,62		0,40		NS
Branca	0,91±0,02		4,27±0,12		6,71±0,21	
Negra	1,00		4,72±0,20		5,16±1,03	
Parda/mulata	0,91±0,04		4,01±0,29		6,11±0,46	
Amarela	0,89±0,07		3,81±0,45		7,19±0,47	
Diálise		0,23		0,09		0,465
Pré-emptivo	1,00		5,00		6,86±1,06	
Sim	0,91±0,02		4,18±0,11		6,47±0,19	
Tipo de diálise		0,61		0,42		NS
HD	0,90±0,02		4,14±0,12		6,44±0,20	
CAPD	0,97±0,03		4,56±0,30		6,72±0,67	
HD/CAPD	0,92±0,07		4,09±0,49		6,87±0,85	
Idade < 60 anos		<0,0001		<0,0001		0,002
Sim	0,94±0,02		4,43±0,10		6,72±0,19	
Não	0,76±0,06		3,02±0,34		6,50±0,52	
Tempo em diálise (meses)		0,009		0,004		0,008
< 12	0,97±0,02		4,54±0,17		6,92±0,32	
12 – 24	0,92±0,03		4,28±0,19		6,93±0,30	
24 - 36	0,93±0,04		4,17±0,24		5,79±0,51 ^{a,b}	
> 36	0,81±0,05 ^{a,c}		3,54±0,27 ^{a,b}		6,03±0,39	
Tipo de DM		0,003		0,005		0,007
1,00	0,97±0,02		4,61±0,11		7,19±0,20	
2,00	0,87±0,03		3,88±0,16		6,08±0,26	
Doador		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Vivo	0,98±0,01		4,69±0,09		7,20±0,18	
Falecido	0,83±0,03		3,60±0,19		5,81±0,30	

Tempo diálise: ^a *p* < 0,05 vs, < 12 meses, ^b *p* < 0,05 vs, < 12 – 24 meses, ^c *p* < 0,05 vs, < 24 – 36 meses

Tabela 16. Análise bivariada dos fatores relacionados à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos

Variáveis clínicas	Sobrevida 1 ano	<i>p</i>	Sobrevida 5 anos	<i>p</i>	Sobrevida 8 anos	<i>p</i>
Sexo		0,38		0,53		0,026
Masculino	0,91±0,02		4,07±0,13		6,30±0,23	
Feminino	0,86±0,04		3,97±0,20		5,70±0,35	
Etnia		0,61		0,57		NS
Branca	0,89±0,02		4,05±0,13		6,30±0,23	
Negra	1,00		4,51±0,26		6,20±1,03	
Parda/mulata	0,91±0,04		4,01±0,30		5,90±0,49	
Amarela	0,89±0,07		3,63±0,45		6,30±0,65	
Diálise		0,19		0,05		0,709
Pré-emptivo	1,00		5,00		6,78±1,05	
Sim	0,89±0,02		3,99±0,11		6,07±0,2	
Tipo de diálise		0,76		0,26		NS
HD	0,89±0,02		4,00±0,12		6,00±0,22	
CAPD	0,91±0,06		4,11±0,40		6,70±0,67	
HD/CAPD	0,82±0,11		3,49±0,60		6,90±0,85	
Idade < 60 anos		<0,0001		<0,0001		0,012
Sim	0,90±0,02		4,30±0,11		6,30±0,21	
Não	0,70±0,06		2,80±0,34		5,20±0,53	
Tempo em diálise (meses)		0,024		0,031		0,041
< 12	0,93±0,03		4,24±0,19		6,60±0,34	
12 – 24	0,90±0,03		4,17±0,21		6,00±0,38	
24 – 36	0,93±0,03		4,08±0,24		5,70±0,51 ^a	
> 36	0,79±0,05 ^{a,c}		3,41±0,27 ^{a,b}		5,80±0,40	
Tipo de DM		0,014		0,035		0,041
1	0,94±0,02		4,44±0,13		6,70±0,25	
2	0,86±0,03		3,73±0,16		5,70±0,27	
Tipo de doador		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Vivo	1,00		4,50±0,11		6,80±0,22	
Falecido	0,8±0,03		3,40±0,20		5,40±0,30	

Tempo em diálise: ^a p < 0,05 vs, < 12 meses, ^b p < 0,05 vs, < 12 – 24 meses, ^c p < 0,05 vs, < 24 – 36 meses

4.2.7, Análise da regressão multivariada de Cox com relação à sobrevida do paciente e do enxerto renal

Com relação à sobrevida do paciente, foi demonstrado que a realização do transplante com doador falecido e idade acima de 60 anos foram os fatores que aumentaram o risco de óbito no 1º e 5º anos pós-Tx (6,2 e 2,8 vezes, 3,3 e 2,4 vezes, respectivamente), Em 8 anos, os fatores que aumentaram o risco de óbito foram transplante renal com doador falecido, DM tipo 2 e sexo masculino (2, 2,2 e 2 vezes, respectivamente) (Tabela 17). Com relação aos fatores que aumentaram ao risco de perda do enxerto renal destacam-se 1º ano (doador falecido (3,5 vezes) e idade > 60 anos (2,5 vezes)), 5º ano (doador falecido 2,3 vezes e idade > 60 anos 2,2 vezes) e no 8º ano (doador falecido (2 vezes), DM tipo 2 (1,7 vezes) e sexo masculino (1,8 vezes)).

Tabela 17. Análise multivariada dos fatores de risco em relação à sobrevida do paciente em 1, 5 e 8 anos pós-Tx

Sobrevida	Variáveis	<i>p</i>	Hazards Ratio	95% CI Inf	95% CI Sup
Paciente 1 ano					
	Doador falecido	0,010	6,2	2,1	18,5
	Idade > 60 anos	0,0076	2,8	1,3	6,0
Paciente 5 anos					
	Doador falecido	0,0002	3,3	1,8	6,0
	Idade > 60 anos	0,0025	2,4	1,4	4,3
Paciente 8 anos					
	Doador falecido	0,010	2,0	1,2	3,4
	DM2	0,007	2,2	1,3	4,0
	Sexo masculino	0,006	2,0	1,2	3,4

Tabela 18, Análise multivariada dos fatores de risco em relação à sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 8 anos

Sobrevida	Variáveis	<i>p</i>	Hazards Ratio	95% CI Inf	95% CI Sup
Enxerto renal 1 ano					
	Doador falecido	0,0033	3,5	1,5	7,9
	Idade > 60 anos	0,0098	2,5	1,3	5,2
Enxerto renal 5 anos					
	Doador falecido	0,0019	2,3	1,3	3,8
	Idade > 60 anos	0,0036	2,2	1,3	3,7
Enxerto renal 8 anos					
	Doador falecido	0,003	2,0	1,3	3,2
	DM2	0,044	1,7	1,0	2,8
	Sexo masculino	0,009	1,8	1,2	2,9

5. DISCUSSÃO

5.1. Discussão dos resultados do “Estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1”

No presente estudo, foram estudados os transplantes realizados em pacientes com DM tipo 1 acometidos pela DRC estágio 5, que necessitaram de terapia renal substitutiva (transplante). Foram analisadas as sobrevidas do paciente e do enxerto renal após 1, 5 e 8 anos em pacientes com DM tipo 1 submetidos a TSRP, comparados com o transplante renal isolado com doador vivo ou com transplante renal isolado com doador falecido. As 3 modalidades de transplante foram realizadas no Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital do Rim e Hospital Santa Casa de Porto Alegre no período entre agosto de 1993 e setembro de 2005. Foram avaliadas as características demográficas e clínicas, as curvas de sobrevida do paciente e do enxerto renal, as causas de óbito, as causas de perda do enxerto renal e os fatores preditores de sobrevida.

O Hospital do Rim foi o Centro de Transplante onde foi realizado o maior número de transplantes renais com doador vivo. De fato, é o maior centro transplantador de rim no mundo, com uma grande casuística em transplantes deste órgão, sendo responsável pela realização de cerca de 700 transplantes por ano (Medina-Pestana, 2006). O Hospital Beneficência Portuguesa, centro de transplante renal desde 1992, cujo programa de transplantes de pâncreas teve início no ano de 1996, foi responsável pela realização de um número significativo de TSRP. Na Santa Casa de Porto Alegre, Centro de Transplante onde foi realizado o primeiro TSRP no Brasil, foram realizados 25% dos TSRP (Garcia et al., 1997).

No presente estudo, a análise da idade do receptor portador de DM tipo 1 no momento do transplante revelou que os pacientes submetidos a transplante de rim isolado com doador falecido (DM1-DF) apresentaram idade superior em relação aos pacientes dos demais grupos (DM1-DV e TSRP). Os pacientes DM tipo 1, quando não apresentavam doador vivo disponível, eram incluídos em fila para a realização do procedimento, sendo o critério para alocação dos enxertos a compatibilidade do HLA. Consequentemente, pelo maior tempo em lista, a idade ao transplantar é mais avançada.

Os pacientes portadores de DM tipo 1, submetidos ao transplante renal isolado com doador falecido, permaneceram maior tempo em terapia dialítica pré-Tx comparados com os demais grupos estudados. Estes resultados estão em concordância com os descritos em outros estudos (Rayhill et al., 2000; Bunnapradist et al., 2003; Young et al., 2009) e refletem o tempo maior que os pacientes ficaram em lista de espera, aguardando um doador falecido para a realização do transplante. Esta situação é completamente distinta dos pacientes que foram submetidos ao transplante de rim isolado com doador vivo, na qual existe um doador vivo, parente, disponível para o transplante. Nos casos de TSRP, o tempo em diálise pré-Tx também não foi tão longo, possivelmente pelo menor número de pacientes incluídos nesta específica lista de espera. Deve ser ressaltado que alguns dos pacientes portadores de DM1 com DRC estágio 5, com indicação de transplante, foram inscritos na lista para transplante renal com doador falecido por não apresentarem condições clínicas para o TSRP. Fatores como idade do receptor e tempo de terapia dialítica pré-Tx podem estar diretamente relacionados com a evolução do transplante e, conseqüentemente, com a sobrevida do paciente e do enxerto.

Apenas 9% dos pacientes incluídos neste estudo foram submetidos ao transplante pré-emptivo. Interessante que essa pequena proporção de pacientes submetidos ao transplante de forma pré-emptiva pode estar relacionada ao diagnóstico tardio da nefropatia diabética, encaminhamento tardio ao nefrologista e o acesso limitado desses pacientes ao serviço de referência; além disso, são incluídos em fila de transplante e, conseqüentemente, iniciam a terapia dialítica devido aos baixos números de doadores falecidos diagnosticados em nosso país.

Com relação à imunossupressão, a terapia de indução foi indicada com maior frequência em pacientes submetidos ao TSRP, devido ao maior potencial imunogênico dos enxertos transplantados (rim e pâncreas), conseqüentemente ocasionando maior risco de rejeição aguda pós-Tx (Rayhill et al., 2000). O maior uso de anticorpos depletadores e não depletadores nos pacientes submetidos ao TSRP pode ter tido impacto no maior número de infecções pós-Tx observado neste estudo. Já foi publicado na literatura que, nos primeiros 18 meses pós-Tx, os pacientes submetidos ao TSRP apresentam maior risco de óbito, que pode estar relacionado à complexidade do procedimento e à imunossupressão utilizada nestes transplantes (Reddy et al., 2003). Estratégias de imunossupressão com menor uso de terapia de indução podem ser alternativas que diminuam os episódios de infecção, porém aumentam o risco de rejeição ao enxerto.

No Brasil, segundo a Portaria 2600 do Ministério da Saúde, doadores com morte encefálica com idade entre 18 e 45 anos são alocados para a realização do TSRP, garantindo, na maioria das vezes, bons enxertos para realização deste procedimento. Alguns trabalhos publicados na literatura mostram que doadores alocados para o TSRP eram mais jovens em relação aos submetidos ao transplante renal (Reddy et al.,

2003; Bunnapradist et al., 2003; Young et al., 2009; Weiss et al., 2009). Consequentemente, os enxertos provenientes de doadores jovens tendem a evoluir com bons resultados pós-Tx.

O presente estudo mostrou que a sobrevida do paciente após 1 e 5 anos, nos casos de transplante de rim isolado com doador vivo, foi estatisticamente superior quando comparado com o TSRP ou com Tx de rim isolado com doador falecido. Alguns fatores como maior compatibilidade do HLA, mínima isquemia fria, procedimento eletivo e menor tempo em terapia dialítica podem ser fatores responsáveis por esses resultados mais favoráveis. A melhor sobrevida observada nos pacientes submetidos ao transplante de rim com doador vivo em relação aos pacientes do grupo TSRP e doador falecido no 1º e 5º anos pós-Tx são semelhantes aos publicados na literatura (Rayhill et al., 2000; Knoll et al., 2003).

Pacientes submetidos ao TSRP apresentaram sobrevida inferior aos pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo. O TSRP é uma modalidade de transplante mais complexa, uma vez que são implantados dois órgãos. Além disso, utiliza-se com maior frequência a terapia de indução, aumentando risco de complicações pós-Tx e, consequentemente, maior risco de óbito nos primeiros meses pós-Tx (Reddy et al., 2003). Em contrapartida, recentemente, alguns autores estudaram o benefício o TSRP através da análise da sobrevida do paciente com um tempo de seguimento mais prolongado. Com estes estudos, observa-se que o TSRP, cujos pacientes apresentam enxerto pancreático funcionante, apresenta resultados superiores ao transplante renal com doador vivo com tempo de seguimento acima de 7 anos (Morath et al., 2008; Weiss et al., 2009). Sabe-se que o controle glicêmico reduz o risco de complicações microvasculares em pacientes portadores de DM tipo 1

(DCCT). A realização do TSRP favorece um controle glicêmico adequado e, portanto, uma melhora ou estabilização de algumas dessas complicações (White, 2009). Interessante notar que, em pacientes submetidos ao TSRP, ocorre uma redução nas taxas de eventos cardiovasculares, o que pode justificar a melhora da sobrevida desses pacientes a longo prazo (La Roca et al., 2001; Fiorina et al., 2004; Biesenbach et al., 2005). Em concordância com esses resultados, no presente estudo, após 8 anos, não foi encontrada diferença estatística na sobrevida dos pacientes do grupo DM1-DV e do grupo TSRP.

Comparando-se a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante renal com doador falecido e TSRP, não foi observada diferença neste estudo. Esses resultados são interessantes, pois diferem de vários trabalhos publicados na literatura, cuja população estudada foi a americana, que mostram uma melhor sobrevida dos pacientes submetidos ao TSRP em relação aos pacientes submetidos ao transplante de rim com doador falecido (Reddy et al., 2003; Bunnapradist et al., 2003; Knoll, 2003; Orsenigo et al., 2005; Young et al., 2009). Uma possível explicação para estes melhores resultados poderia estar relacionada a algumas características do doador e receptor. No entanto, comparando-se os resultados do TRSP com os do transplante renal com doador falecido cujos enxertos foram obtidos de um mesmo doador, não foi encontrada diferença estatística (Waki, 2006). Por fim, outro resultado importante observado por Bunnapradist e cols. foi que a sobrevida dos receptores de TSRP e transplante renal com doador falecido são semelhantes quando a idade do receptor era inferior a 40 anos e a do doador inferior a 35 anos (Bunnapradist et al., 2003). No presente estudo, não foi encontrada diferença entre esses dois grupos. Este resultado pode estar relacionado à idade do doador e do receptor.

Com relação à sobrevida do enxerto renal, houve melhor evolução nos pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo em relação aos pacientes do grupo DM1-DF e TSRP no 1º ano. Estes resultados podem estar relacionados a maior compatibilidade do HLA, ausência de isquemia fria e procedimento eletivo.

Neste estudo, não foi observada diferença na sobrevida do enxerto renal de pacientes submetidos ao TSRP e transplante renal com doador falecido. Diferentemente dos nossos resultados, Weiss e cols. observaram resultados superiores na análise de sobrevida do enxerto renal em pacientes submetidos ao TSRP em relação ao transplante renal com doador falecido (92.0% vs. 90.3%, respectivamente) (Weiss et al., 2009). Em 5 anos, Rayhill e cols. também observaram diferença na sobrevida do enxerto entre os pacientes submetidos ao TSRP e os submetidos ao transplante renal com doador falecido (78% vs. 64%, respectivamente) (Rayhill et al., 2000), além de outros trabalhos já publicados (Bunnapradist et al., 2003; Orsenigo et al., 2005; Young et al., 2009). Nestes trabalhos, chama a atenção o fato de que tanto os receptores TSRP quanto os doadores para essa modalidade de transplante eram mais jovens e apresentavam enxertos com tempo de isquemia fria menor, comparados ao grupo que recebeu apenas o transplante renal (Bunnapradist et al., 2003; Young et al., 2009). Em contrapartida a esses resultados, não foi encontrada diferença na sobrevida do enxerto renal entre pacientes submetidos a TSRP e transplante renal com doador falecido quando os enxertos foram provenientes de um mesmo doador (Waki et al., 2006) e, também, quando se analisaram receptores com idade inferior a 40 anos e doadores com idade inferior a 35 anos (Bunnapradist et al., 2003). No presente estudo, não foi observada diferença na sobrevida do enxerto renal entre pacientes do grupo TSRP e

transplante renal com doador falecido, e este resultado pode estar relacionado às características demográficas dos receptores e doadores, como a idade.

Na análise de longo prazo (8 anos), não houve diferença entre TSRP e transplante renal com doador vivo em relação à sobrevida do enxerto renal. Comparando-se a sobrevida do enxerto renal do TSRP e do transplante renal com doador vivo em 12 meses (92% vs. 94,8%, respectivamente), Weiss e cols. não encontraram diferença. Entretanto, com seguimento prolongado de 7 anos, foi encontrada uma melhor sobrevida em pacientes submetidos ao TSRP cujo enxerto pancreático encontrava-se funcional ao final do 1º ano (72% vs. 63,6%, respectivamente) (Weiss et al., 2009). Diferentemente desses resultados, Young e cols. observaram melhor sobrevida do enxerto em pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo em relação aos submetidos ao TSRP (Young et al., 2009).

A principal causa de óbito neste estudo foi infecção, a segunda causa mais prevalente foi a doença cardiovascular. Este resultado é diferente de outros publicados na literatura onde a principal causa de óbito é a doença cardiovascular (Rayhill et al., 2000; Reddy et al., 2003). Isto pode estar relacionado à imunossupressão utilizada nestes transplantes. O óbito com enxerto funcional foi a principal causa de perda do enxerto renal. Outros autores também obtiveram o mesmo resultado (Rayhill et al., 2000; Reddy et al., 2003).

O transplante realizado com doador vivo foi relacionado com a melhor sobrevida do paciente, 1 e 5 anos pós-Tx. Alguns fatores podem justificar este resultado como a idade do receptor, menor tempo de isquemia fria, menor tempo em terapia dialítica pré-Tx e maior compatibilidade do HLA. (Foster et al., 2013)

Os pacientes que permaneceram maior tempo (> 3 anos) em terapia dialítica apresentaram sobrevida inferior após 5 e 8 anos em relação aos que permaneceram por um período inferior a 1 ano. Isto se relaciona, provavelmente, a maior exposição a complicações da diálise como inflamação, distúrbio mineral ósseo, anemia e outros que elevam o risco cardiovascular desses pacientes.

Com relação à sobrevida do enxerto renal, foi observado que a mudança de modalidade de diálise (HD/CAPD) foi relacionada ao maior risco de perda do enxerto renal. Esta modalidade de diálise (HD/CAPD) indica os pacientes em que foi necessária a mudança de modalidade de diálise. Esta mudança de modalidade pode estar relacionada a pacientes com maior número de comorbidades, entre elas a vasculopatia, que é mais prevalente nestes pacientes (Nesto et al., 1998; Luitse et al., 2012; Marso et al.; 2006).

Em relação aos imunossupressores, o tacrolimus foi associado ao aumento de risco de óbito no 1º ano. Alguns fatores, como o nível sanguíneo elevado da droga no 1º ano pós-Tx, podem estar relacionados ao maior número de infecções pós-Tx. No estudo Elite Symphony, os pacientes submetidos a transplante em que a imunossupressão era composta de tacrolimus e cujos níveis plasmáticos foram mantidos entre 10 e 12 ng/mL, nos 3 primeiros anos, tiveram melhor evolução, diferentemente do nosso estudo (Ekberg, 2007).

Os resultados do presente estudo mostram que, para pacientes com DM tipo 1, a melhor modalidade de transplante é o transplante renal com doador vivo. Entretanto, para pacientes que não apresentam doador vivo, o TSRP parece ser a melhor opção, uma vez que, quando realizado com sucesso, com manutenção da função renal e melhor controle metabólico, pode, a longo prazo, trazer benefícios clínicos que têm

impacto na mortalidade como redução nas taxas de eventos cardiovasculares. Alguns fatores como idade do receptor e doador, tempo em terapia dialítica pré-Tx e imunossupressão podem estar relacionados à sobrevida do paciente.

5.2. Discussão dos resultados do “Estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo1”

Neste estudo foram incluídos pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 que foram submetidos ao transplante renal isolado com doador vivo ou com doador falecido. Os transplantes foram realizados no Hospital Beneficência Portuguesa, Hospital do Rim e Santa Casa de Porto Alegre. Foram estudadas as características clínicas e demográficas desses pacientes e doadores, as curvas de sobrevida do paciente e do enxerto renal, as causas de óbito e perda do enxerto renal e os fatores preditores de sobrevida.

No Hospital do Rim foram realizados quase metade dos transplantes, por ser o hospital referência para o procedimento, onde se realiza o maior número de transplantes no Brasil e no mundo.

Como esperado, os pacientes DM tipo 2 apresentaram idade superior em relação aos DM tipo 1. Comparando-se a idade entre os pacientes DM tipo 2, os submetidos ao transplante renal isolado com doador falecido tinham maior idade em relação aos DM tipo 2 transplantados com doador vivo, dados já revelados por outros autores (Einollahi, 2008; Fresnedo, 2002).

A terapia de indução da imunossupressão foi mais utilizada em pacientes submetidos ao transplante renal com doador falecido, tanto DM tipo 2 quanto DM tipo 1. Este maior uso de indução nesses receptores pode estar relacionado à menor compatibilidade do HLA entre doador e receptor, utilização de doadores marginais para transplante e tempo de isquemia fria prolongado. A azatioprina foi principalmente indicada para pacientes submetidos ao transplante renal com doador vivo, muito provavelmente pela maior compatibilidade do HLA em relação aos doadores falecidos.

Foi revelada, em pacientes DM tipo 2, uma maior sobrevida, após 1 e 5 anos, nos receptores de doadores vivos. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Kute e cols., em que a sobrevida do paciente no 1º e 5º ano pós-Tx foi de 85,1% e 82,6% para os receptores de doadores vivos, respectivamente, e de 72% e 54% no 1º e 4º anos, respectivamente, para os receptores de doador falecido (Kute et al., 2010). A sobrevida dos pacientes DM tipo 2, submetidos ao transplante de rim com doador falecido, em 5 anos, de 59,9% encontrada em nosso estudo é semelhante à do registro americano de transplante (54%) (OPTN, 2012). Pelos dados do USRDS de 2011 (*United States Renal Data System*), a sobrevida dos pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 em diálise crônica foi de 31%. Neste registro encontram-se pacientes em fila para transplante e pacientes sem condições clínicas para o procedimento (USRDS, 2011).

Nesta análise foi observada maior sobrevida do paciente DM1-DV em relação ao paciente DM1-DF, após 1, 5 e 8 anos de seguimento. Outros estudos também revelaram essa superioridade do transplante renal com doador vivo em relação ao falecido (Reddy et al., 2003; Rayhill et al., 2000; Young et al., 2009). Reddy e cols. encontraram uma sobrevida do paciente, após 5 anos, de 84% em DM1-DV e 71% para DM1-DF. No nosso estudo, a melhor sobrevida do paciente obtida com o transplante renal com doador vivo pode estar relacionada a algumas características do receptor, como menor idade e menor tempo em tratamento dialítico.

A análise da sobrevida dos pacientes DM tipo 1 com os DM tipo 2 mostrou uma superioridade na sobrevida dos DM tipo 1 submetidos ao transplante renal com doador vivo em relação aos DM tipo 2 transplantados com doador falecido em 1, 5 e 8 anos. Kronson e cols. encontraram uma diferença estatística entre a sobrevida de pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 submetidos a transplante renal, com mesmo tipo de doador,

sendo a sobrevida dos DM tipo 1 superior, tanto com doadores vivos quanto com doadores falecidos (Kronson et al., 2000). Fresnedo e cols, analisando apenas transplantes renais com doador falecido em 1 e 3 anos, não encontraram diferença na sobrevida entre pacientes DM tipo 1 (75% e 69%) e tipo 2 (70% e 63%), respectivamente (Fresnedo et al., 2002).

A sobrevida do enxerto nos pacientes com DM tipo 2 foi maior no grupo DM2-DV, tanto com 1, 5 e 8 anos de acompanhamento após o transplante em comparação com o grupo DM2-DF. Este resultado é semelhante ao encontrado por Kute e cols. que detectaram sobrevida do enxerto renal, no 1º e 5º anos, de 95,9% nos pacientes DM2-DV e sobrevida de 89,7%, no 1º e 4º anos, no grupo DM2-DF (Kute et al., 2010). É interessante notar que não houve queda na sobrevida do enxerto renal entre os períodos analisados neste estudo (Kute et al., 2010).

A sobrevida do enxerto renal em 1 ano foi superior no grupo DM1-DV em comparação à do grupo DM1-DF. A análise da sobrevida após 5 anos não mostra diferença, resultado semelhante ao encontrado por Rayhill e cols (Rayhill et al., 2000). Entretanto, outros autores encontraram resultados diferentes, sendo a sobrevida do enxerto renal nos pacientes submetidos ao transplante com doador vivo superior em relação aos pacientes submetidos ao transplante com doador falecido, em 6 anos (Young et al., 2009).

A sobrevida do enxerto renal foi superior nos pacientes DM tipo 1 transplantados com doador vivo em relação aos DM tipo 2 transplantados com doador falecido, em 1, 5 e 8 anos pós-Tx. Analisando-se a sobrevida do enxerto de pacientes DM tipo 1 versus DM tipo 2, já foi observada uma diferença quando o transplante foi realizado com doador vivo (Kronson et al., 2000). Em relação ao transplante realizado com doador

falecido, não foi observada diferença na sobrevida do enxerto de pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 (Fresnedo et al., 2002). Este dado encontra-se de acordo com os encontrados neste estudo.

A principal causa de óbito, tanto em DM tipo 1 e DM tipo 2, foi infecção. Este resultado está de acordo com alguns dados da literatura (Kronson et al., 2000; Fresnedo et al., 2002; Kute et al., 2010). Isto pode ser devido à própria etiologia da doença renal, que está associada ao maior número de infecções pós-operatórias. Outra explicação para este resultado pode ser a imunossupressão utilizada. Outros trabalhos realizados em pacientes DM tipo 1 (Rayhill et al., 2000; Reddy et al., 2003) e DM tipo 2 (Boucek et al., 2002) mostram que a principal causa de óbito é a doença cardiovascular. A principal causa de perda do enxerto renal foi óbito com enxerto funcional. Este resultado é semelhante ao revelado em outras publicações da literatura (Kronson et al., 2000; Rayhill et al., 2000; Fresnedo et al., 2002; Boucek et al., 2002).

Analisando-se os fatores relacionados à sobrevida do paciente, foi observado que a idade > 60 anos está associada ao maior risco de óbito. Estes dados estão de acordo com a literatura: por exemplo, Fadrizii e cols. observaram maior risco de óbito em receptores com > 65 anos, ao estudarem uma população com mais de 50 anos na qual cerca 19% eram diabéticos. (Fabrizzii et al., 2004).

O tempo em diálise pré-Tx superior a 3 anos foi associada à pior sobrevida do paciente após 1, 5 e 8 anos pós-Tx pela análise bivariada, podendo estar relacionado à maior exposição do paciente aos fatores de risco cardiovasculares relacionados à diálise.

Em conclusão, este estudo revelou que, para pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2, a melhor modalidade de transplante renal foi o realizado com doador vivo. Alguns fatores, como idade do receptor, tempo de terapia dialítica pré-Tx e o tipo de DM tipo 2 parecem ser fatores que influenciam a sobrevida do paciente.

6. CONCLUSÕES

No “estudo de 3 modalidades de Tx em DM tipo 1” primeira análise fica evidente o benefício do transplante renal com doador vivo relação às outras modalidades de transplante no 1º e 5º ano após o transplante. Interessante que na análise com tempo de segmento prolongado não foi evidenciada diferença na sobrevida do paciente submetido ao TSRP e transplante renal com doador vivo. Nossos resultados de sobrevida comparando-se o TSRP com o transplante renal com doador falecido podem estar relacionados a idade do doador e receptor.

No “estudo do Tx em DM tipo 2 vs DM tipo 1” foi evidenciada a superioridade do transplante renal realizado com doador vivo em relação ao transplante realizado com doador falecido tanto em DM tipo 1 quanto em DM tipo 2. Além disso, chama atenção a discreta sobrevida do paciente DM tipo 2 observado em longo prazo devendo esse procedimento ser indicado em casos selecionados.

7. REFERÊNCIAS

Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2011;12:57-69.

Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1999;30:373-34.

Annual Data Report 2011 [Internet], Organ Procurement and Transplantation Network., [Citado setembro 2012]. Disponível em: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx.

Arnal LM, Campos Gutiérrez B, Cuberes Izquierdo M, Gracia García O, Turón Alcaine JM, Bielsa García S, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en atención primaria ERC Aragón. *Nefrologia.* 2010;30:552-6.

Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, Tran S, Barba L, Kamil ES, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation.* 2003;15;75:66-71.

Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int.* 2005;18:1054-60.

Boucek P, Saudek F, Pokorna E, Vitko S, Adamec M, Koznarova R, Lanska V. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1678-83.

Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney Allograft and Patient Survival in Type I Diabetic Recipients of Cadaveric Kidney Alone Versus Simultaneous Pancreas/Kidney Transplants: A Multivariate Analysis of the UNOS Database. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:208-213.

Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2011 [Internet]. 2012 [citado setembro 2013]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/pdf/censo2011.pdf>

Coelho JC, Siqueira R M, Farret TCF, Fritsch M, Fedrizzi R, Goldbaum M, et al. Prevalência de doença arterial coronariana em candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e rim. *J Bras Transpl.* 2007;10:789-840.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011;378:31-40.

- Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol*. 2009;182 S18-S26.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009 [Internet]. 2012 [citado março 2012]. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
- Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klauser R, Kletzmayer J, Säemann MD, Steininger R, Kramar R, Hörl WH, Kovarik J. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1052-60.
- Fang J, Alderman MH. Impact of the increasing burden of diabetes on acute myocardial infarction in New York City: 1990-2000. *Diabetes*. 2006;55:768-73.
- Fernández-Fresnedo G, Zubimendi JA, Cotorruelo JG, de Francisco AL, Ruiz JC, Rodrigo E, Heras M, Piñera C, Arias M. Significance of age in the survival of diabetic patients after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2002;33:173-7.
- Fiorina P, Folli F, D'Angelo A, Finzi G, Pellegatta F, Guzzi V, Fedeli C, Della Valle P, Usellini L, Placidi C, Bifari F, Belloni D, Ferrero E, Capella C, Secchi A: Normalization of multiple hemostatic abnormalities in uremic type 1 diabetic patients after kidney-pancreas transplantation. *Diabetes* 2004;53:2291–2300.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303:235-41.
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Relative Importance of HLA Mismatch and Donor Age to Graft Survival in Young Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2013;96:469-475.
- Garcia VD, Dominguez VV, Patrícia D'Almeida P, Santos AF, Bittar AE, Keitel E, et al. Transplante simultâneo de rim e pâncreas. Experiência com nove casos na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Bras. *Nefrol*. 1997; 19(2): 143-155
- Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011;8:6-16.
- Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:2959-71.
- Hardman TC, Dubrey SW. New therapies in the management of type 2 diabetes mellitus *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013;74:202-7.

- Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:243-56.
- Israni AK, Feldman HI, Propert KJ, Leonard M, Mange KC. Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2005;5:374-82.
- Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:500-15.
- Kronson JW, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ: Renal transplantation for type II diabetic patients compared with type I diabetic patients and patients over 50 years old: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2000;14:226-34.
- Kute VB, Vanikar AV, Trivedi HL, Shah PR, Goplani KR, Gumber MR, Patel HV, Godara SM, Modi PR, Shah VR.: Outcome of renal transplantation in patients with diabetic nephropathy -- a single-center experience. *Int Urol Nephrol*. 2001;43:535-41.
- La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A: Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001;60:1964–1971.
- Lerário, A.C. Diabetes mellitus: aspectos epidemiológicos. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, São Paulo. 1998;5:885-891.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1716-25.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. How can prognosis for diabetic ESRD be improved? *Semin Dial*. 2010;23:214-9.
- Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11:261-71.
- M.Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:213-9.
- Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:921-9.
- McCormack S, Grant SF. Genetics of obesity and type 2 diabetes in African Americans. *J Obes*. 2013;2013:396416.

- Medina-Pestana JO. Organization of a high-volume kidney transplant program--the "assembly line" approach. *Transplantation*. 2006 Jun 15;81(11):1510-20.
- Monroy-Cuadros M, Yilmaz S, Salazar-Bañuelos A, Doig C. Risk factors associated with patency loss of hemodialysis vascular access within 6 months. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1787-92.
- Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1557-63.
- Morgensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Suppl 2):64-78.
- National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: NIH; 2011.
- Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Lessons learned from ACE inhibition. *Circulation*. 1998;87:12-5.
- Noori N, Kopple JD. Effect of diabetes mellitus on protein-energy wasting and protein wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2010;23:178-84
- Orsenigo E, Socci C, Fiorina P, Zuber V, Secchi A, Di Carlo V, Staudacher C. Cardiovascular benefits of simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney alone transplant in diabetic patients. *Transplant Proc*. 2005;37:3570-1.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:89-94.
- Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79:1453-8.
- Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, Knechtle SJ, Pirsch JD, Heisey DM, Kirk AD, Van der Werf W, Sollinger HW: Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation and Living Related Donor Renal Transplantation in Patients With Diabetes: Is There a Difference in Survival?. *Ann Surg*. 2000;231: 417-423.
- Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-Term Survival Following Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation Versus Kidney Transplantation Alone in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:464-470.

- Registro Brasileir de Transplantes de 2010 [Internet]. 2012 [citado setembro 2013]. Disponível em: <http://abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2010/1.pdf>
- Reilly JB, Berns JS: Selection and Dosing of Medications for Management of Diabetes in Patients with Advanced Kidney Disease. *Semin Dial.* 2010;23:163–168.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes.* 2005;54:2060-9.
- Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. In: *N Engl J Med.* 2000;343:230-8.
- Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2003;52:2867-73.
- Sørensen VR, Mathiesen E R, Heaf J, Feldt-Rasmussen B: Improved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark. *Diabetologia* 2007;50: 922–929.
- Stegall MD, Dean PG, Sung R, et al. The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema. *Transplantation* 2007; 83:1156–1161.
- Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;233:463-501.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;30:329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004;66:2389-401.
- Waki K, Terasaki PI. Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidneys from the same donor. *Diabetes Care.* 2006;29:1670-2.
- Wang AY. Cardiovascular risk in diabetic end-stage renal disease patients. *J Diabetes.* 2011;3:119-31.

Weiss AS, Smits G, Wiseman AC: Twelve-Month Pancreas Graft Function Significantly Influences Survival Following Simultaneous Pancreas- Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:988–995.

White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet.* 2009; 23;373(9677):1808-17.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.

World Health Organization. Diabetes [cited 2012 May]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>

Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, Bunnapradist S. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:845-52.