

## Impacto da função retardada do enxerto pancreático no transplante simultâneo pâncreas-rim

Impact of delayed pancreatic graft function in simultaneous pancreas-kidney transplantation

### Autores

Marina Baitello<sup>1</sup>  
 Nelson Zocoler Galante<sup>1</sup>  
 Luciano de Souza Coutinho<sup>1</sup>  
 Erika Bevilaqua Rangel<sup>1</sup>  
 Cláudio Santiago Melaragno<sup>1</sup>  
 Adriano Miziara Gonzalez<sup>2</sup>  
 José O. Medina-Pestana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

<sup>2</sup> Departamento de Cirurgia, Disciplina Gastrocirurgia da UNIFESP.

Trabalho baseado na tese de mestrado de Marina Baitello no programa de pós-graduação em Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil, 2011.

Data da Submissão 31/1/2011  
 Data da Definição 7/4/2011

**Correspondência para:**  
 José Osmar Medina de Abreu Pestana  
 Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo  
 Rua Borges Lagoa, 960, 11º andar  
 Vila Clementino – São Paulo – SP – Brasil  
 CEP: 04038-002  
 E-mail: medina@hrim.com.br

O referido trabalho foi realizado no Hospital do Rim e Hipertensão, Universidade Federal de São Paulo.

### RESUMO

**Objetivo:** O transplante pâncreas-rim é efetivo para pacientes com doença renal crônica terminal e *diabetes mellitus* insulino-dependente. A função retardada do enxerto pancreático é condição frequente exercendo impacto significativo nos resultados em curto prazo dos transplantes pâncreas-rim. O objetivo foi analisar o impacto da função retardada do enxerto pancreático no transplante pâncreas-rim. **Métodos:** Análise retrospectiva de 180 receptores de transplante pâncreas-rim, incluindo dados demográficos dos doadores e dos receptores, a reatividade contra painel, a incidência de rejeição aguda e as sobrevidas do paciente e dos enxertos pancreático e renal. **Resultados:** A incidência de função retardada do enxerto pancreático foi 11%. A idade do receptor superior a 45 anos apresentou associação com o risco de desenvolvimento de função retardada do enxerto pancreático (Razão de chances 2,26;  $p < 0,05$ ). Os pacientes com função retardada do enxerto pancreático apresentaram maior incidência de rejeição aguda renal (47 *versus* 24%;  $p < 0,05$ ), glicemia de jejum alterada (25 *versus* 5%;  $p < 0,05$ ) e média de hemoglobina glicada (5,8 *versus* 5,4%;  $p < 0,05$ ) ao final do primeiro ano de acompanhamento em relação aos pacientes sem função retardada do enxerto pancreático. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes com e sem função retardada do enxerto pancreático quanto à sobrevida do paciente (95 *versus* 88,7%;  $p = 0,38$ ), do enxerto pancreático (90 *versus* 85,6%;  $p = 0,59$ ) e do enxerto renal (90 *versus* 87,2%;  $p = 0,70$ ), respectivamente, nesse mesmo período. **Conclusão:** A função retardada do enxerto pancreático não exerceu impacto significativo nos resultados em curto prazo dos transplantes pâncreas-rim desta

### ABSTRACT

**Objective:** Simultaneous pancreas-kidney transplantation is an effective treatment for patients with type 1 *diabetes mellitus* and end-stage chronic kidney disease. Delayed pancreatic graft function is a common and multifactor condition with significant impact in short-term outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantations. The aim of this study was to analyze the impact of pancreatic delayed pancreatic graft function on simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Methods:** Donor and recipient's demographic data, percentage of panel reactivity, acute rejection incidence, and patient and grafts survivals were retrospectively analyzed in 180 SPKT performed between 2002 and 2007. **Results:** The incidence of pancreatic delayed pancreatic graft function was 11%. Donors older than 45 years had significant risk of pancreatic delayed pancreatic graft function (OR 2.26;  $p < 0,05$ ). Patients with pancreatic delayed pancreatic graft function had higher rates of acute renal rejection (47 *versus* 24%;  $p < 0.05$ ), altered fasting plasma glucose (25 *versus* 5%;  $p < 0.05$ ) and mean glycated hemoglobin (5.8 *versus* 5.4%;  $p < 0.05$ ), than patients without pancreatic delayed pancreatic graft function at the end of the first year of follow up. There were no significant differences between patients with and without pancreatic delayed pancreatic graft function regarding patient survival (95 *versus* 88.7%;  $p = 0.38$ ), pancreatic graft survival (90 *versus* 85.6%;  $p = 0.59$ ) and renal graft survival (90 *versus* 87.2%;  $p = 0.70$ ), respectively at the sample period of time. **Conclusion:** Pancreatic delayed pancreatic graft function had no significant impact in the short-term outcome

casuística. Embora a função retardada do enxerto pancreático não tenha influenciado a sobrevida do enxerto pancreático ao final do primeiro ano após o transplante, contribuiu para a disfunção pancreática precoce, indicando maior necessidade de uso de insulina e hipoglicemiantes orais.

**Palavras-chave:** Transplante de rim. Transplante de pâncreas. Rejeição de enxerto. Análise de sobrevida. Modelos logísticos.

of simultaneous pancreas-kidney transplantations. Although delayed pancreatic graft function had no impact on 1-year pancreas graft survival, it contributed to early pancreas graft dysfunction, as assessed by enhanced insulin and oral anti-diabetic drugs requirements.

**Keywords:** Kidney transplantation. Pancreas transplantation. Graft rejection. Survival analysis. Logistic models.

## INTRODUÇÃO

O transplante simultâneo pâncreas-rim (TSPR) é atualmente modalidade terapêutica mundialmente aceita para diabéticos tipo 1 portadores de doença renal crônica terminal insulino-dependentes, especialmente quando acompanhados de grande dificuldade no controle glicêmico, hipoglicemias assintomáticas e lesões em órgãos-alvo. O TSPR não é formalmente indicado para pacientes diabéticos tipo 2.<sup>1</sup>

Nos Estados Unidos, as sobrevidas de pacientes submetidos a TSPR ao final de 1 e 5 anos de seguimento são 95 e 87%, respectivamente. As sobrevidas do enxerto pancreático após 1 e 5 anos são 84 e 73%, respectivamente, e a sobrevida do enxerto renal após 1 e 5 anos são 92 e 78%, respectivamente.<sup>2</sup> No Brasil, de acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes, as sobrevidas dos pacientes submetidos a TSPR em 1 e 5 anos são 83 e 77,3%, respectivamente.<sup>3</sup>

Os benefícios do TSPR não se limitam ao controle glicêmico e ao tratamento da uremia terminal, mas também confere melhora das comorbidades incapacitantes relacionadas ao *diabetes mellitus* (DM) de longa duração. A maioria dos pacientes cursa com estabilização da retinopatia relacionada ao DM.<sup>4</sup> Além disso, redução significativa de ocorrência de eventos cardiovasculares no seguimento de longo prazo, melhora dos indicadores de aterosclerose da circulação coronariana e do desempenho do ventrículo esquerdo são frequentemente observados.<sup>5-7</sup>

A função retardada do enxerto pancreático (FREP) é um fator de risco significativo para a sobrevida dos enxertos renais e pancreáticos, e também para o paciente. A FREP é o resultado da combinação de fatores relacionados ao receptor, ao doador e também de fatores inerentes ao próprio transplante. Embora critérios diagnósticos ainda não uniformizados dificultem sua análise e comparações de resultados entre diferentes centros, a FREP tem sido sistematicamente associada a pior prognóstico após TSPR.<sup>8-10</sup>

Este estudo teve como objetivos: analisar os resultados dos TSPR realizados na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); a incidência e os fatores de risco para ocorrência de FREP; e o impacto da FREP sobre a sobrevida em curto prazo do paciente e dos enxertos renal e pancreático.

## MÉTODOS

Foram analisados 180 prontuários de receptores de TSPR realizados entre os meses de dezembro de 2000 a setembro de 2007, na Unifesp. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp (protocolo n.º 162/08).

### INDICAÇÕES E TÉCNICAS CIRÚRGICAS

O TSPR foi indicado para pacientes diabéticos dependentes de insulina não obesos [índice de massa corpórea (IMC) <32 kg/m<sup>2</sup>], de até 55 anos de idade, com instabilidade no controle glicêmico e duas ou mais complicações relacionadas ao DM, tais como nefropatia, retinopatia e neuropatia.

Os primeiros 41 transplantes foram realizados com enxertos obtidos de doadores nos quais 2L de solução Belzer foram utilizados para a perfusão da artéria aorta antes da remoção dos órgãos. Para a perfusão dos demais doadores, foram utilizadas diferentes combinações das soluções Belzer, Eurocollins, Celsior e Histidina-Triptofano-Cetoglutarato. O enxerto renal foi colocado preferencialmente na fossa ilíaca esquerda, utilizando a técnica cirúrgica padronizada para o transplante simples de rim, com anastomoses vasculares término-laterais nos vasos ilíacos externos e anastomose ureterovesical preferencialmente utilizando a técnica de Gregoir. O transplante pancreático foi realizado preferencialmente após o renal, sempre que o tempo de isquemia fria do enxerto pancreático era inferior a 10 horas.<sup>11</sup> O enxerto pancreático foi colocado na fossa ilíaca direita com anastomoses término-laterais nos vasos ilíacos externos. As técnicas

cirúrgicas incluíram derivação exócrina vesical, nos sete primeiros transplantes realizados, e derivação exócrina entérica nos demais. A derivação exócrina vesical foi abandonada precocemente devido à elevada frequência de evolução desfavorável com desidratação, cistite hemorrágica e pancreatite de refluxo.

#### IMUNOSSUPRESSÃO

Todos os pacientes receberam a combinação de um inibidor de calcineurina, prednisona e micofenolato. O inibidor de calcineurina utilizado nos primeiros 16 pacientes foi a ciclosporina na dose de 5 a 6 mg/kg, administrada em duas tomadas diárias. A dose inicial de ciclosporina foi ajustada para que fosse obtida concentração sanguínea entre 150 e 200 ng/mL (até 30 dias), 100 e 150 ng/mL (30 a 90 dias) e 50 e 100 ng/mL (> 90 dias). O inibidor de calcineurina utilizado nos demais pacientes foi o tacrolimo na dose de 0,15 mg/kg em duas tomadas diárias. A dose de tacrolimo foi ajustada para que fosse obtida concentração sanguínea entre 10 e 15 ng/mL (até 30 dias), 8 e 12 ng/mL (30 a 90 dias) e 5 e 10 ng/mL (> 90 dias). A prednisona foi utilizada na dose inicial de 0,5 mg/kg com dose máxima de 30 mg/dia, com redução progressiva a cada 3 semanas até atingir 5 mg/dia 180 dias após o transplante. Os receptores de transplantes realizados até 31 de janeiro de 2005 receberam micofenolato mofetil na dose de 1,0 g por 2 vezes ao dia. Após essa data, os receptores receberam a formulação micofenolato sódico na dose de 720 mg por 2 vezes ao dia. Terapia com anticorpo antilinfocitário mono ou policlonal foi reservada para os receptores com risco elevado para função retardada do enxerto renal (FRER), para pacientes submetidos a transplantes previamente ou para hipersensibilizados (reatividade contra painel de células superior a 30%). Alguns receptores que não preencheram os critérios descritos indicativos de tratamento com anticorpo antilinfocitário, receberam, a partir de 30 de julho de 2003, anticorpo anti-IL-2R.

#### DESENHO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

A seleção de pacientes e a coleta de dados foram realizadas retrospectivamente. Inicialmente foram analisadas as características demográficas e clínicas, a incidência de rejeição aguda do enxerto renal e pancreático, e as sobrevidas em curto prazo do paciente e dos enxertos renal e pancreático. Os episódios de rejeições agudas, tanto dos enxertos renais quanto dos pancreáticos, foram suspeitados de acordo com evidências clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e histológicas. O estudo considerou rejeição aguda dos

enxertos renais e pancreáticos todos os episódios suspeitos tratados por pelo menos 3 dias, com ou sem confirmação histológica. Elevações nos níveis séricos das enzimas amilase e lipase, bem como as hiperglicemias de início abrupto foram consideradas critérios para indicação de biópsia do enxerto pancreático. Todos os 180 pacientes foram analisados em 2 subgrupos distintos, de acordo com a presença ou não de FREP. A FREP foi definida como a necessidade de insulina no momento da alta hospitalar.<sup>10</sup> A FRER foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana de acompanhamento após o transplante. Como desfechos secundários foram analisadas as incidências de DM após o transplante, de glicemia de jejum alterada (entre 100 e 125 mg/dL), de trombozes venosas profundas, de fístulas pancreáticas, de abscessos peripancreáticos, de pancreatites e dislipidemias, bem como os níveis séricos de hemoglobina glicada, a função renal estimada pela fórmula do estudo MDRD<sup>12</sup> e o IMC ao final do primeiro ano de acompanhamento nos dois grupos de pacientes estudados. A coleta de dados foi realizada por meio de revisões de prontuários médicos, sendo 30 de setembro de 2008 a data limite utilizada para o registro de eventos e para o cálculo do tempo de seguimento.

As variáveis analisadas foram a idade, o gênero, o IMC antes do transplante, o tempo de diagnóstico de DM, o tipo de terapia de substituição da função renal, o tempo de isquemia fria do enxerto renal, o tempo de isquemia fria do enxerto pancreático, a reatividade contra painel de células e o tempo de internação após o procedimento do transplante. Também foram analisados a idade e o IMC dos doadores.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados utilizando frequências absolutas e percentuais, médias, desvios-padrão e valores mínimos e máximos quando apropriados. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para análises univariadas de sobrevida do enxerto e do paciente. O método de Log-Rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevidas dos pacientes que apresentaram ou não FREP. As contribuições das variáveis “idade do receptor”, “idade do doador”, “IMC do doador”, “IMC do receptor”, “tempo de diagnóstico de diabetes”, “porcentagem de reatividade contra painel de células”, “óbito do doador por causa cardiovascular” e “tempo de isquemia fria do enxerto pancreático sobre

o risco de ocorrência de FREP” foram analisadas por meio de análise de regressão logística múltipla. Os resultados dessa análise foram apresentados por meio de índices razões de chances. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

## RESULTADOS

### PACIENTES

As características demográficas dos 180 receptores e dos respectivos doadores, agrupadas de acordo com a presença de FREP, são apresentadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à idade, ao gênero, ao IMC avaliado antes do transplante, ao tempo de diagnóstico de diabetes, ao tipo de terapia renal substitutiva, ao

tempo de isquemia fria do enxerto renal e pancreático, à reatividade contra painel de células, ao tempo de internação hospitalar, à utilização de terapia imunossupressora de indução com anticorpo antilinfocitário mono ou policlonal e à utilização de terapia imunossupressora de indução com anticorpo anti-IL-2R entre o grupo de receptores que evoluíram com FREP ( $n = 19$ ) e o grupo sem FREP ( $n = 161$ ). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à idade, ao IMC dos doadores e às diferentes soluções de preservação utilizadas.

### INCIDÊNCIA DE REJEIÇÕES AGUDAS

Ao final do primeiro ano de acompanhamento, 49 pacientes apresentaram rejeição do enxerto renal (27%) e 12 (6%) apresentaram rejeição do enxerto pancreático. Os pacientes que evoluíram com FREP apresentaram incidência de rejeição aguda do enxerto renal

**Tabela 1** DADOS DEMOGRÁFICOS DE RECEPTORES E DOADORES DE TRANSPLANTES SILMULTÂNEOS DE PÂNCREAS E RIM

Variáveis	FREP ausente n = 161	FREP presente n = 19	Valor p
<b>Receptor</b>			
Idade (anos)	35 (17-55)	39 (22-57)	0,082
Gênero feminino	48%	55%	0,571
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 (15,8-36,9)	21,1 (16,9-37,4)	0,459
Tempo de DM (anos)	21 (10-37)	22 (6-43)	0,560
Terapia Renal Substitutiva			0,632
Hemodiálise	82%	75%	
Diálise peritoneal	13%	25%	
Tratamento conservador	6%	0%	
TIF renal (horas)	14 (6-29)	14,5 (6-26)	0,602
TIF pancreática (horas)	14 (5-27)	14,5 (8-23)	0,450
Reatividade contra painel de células > 30%	3%	5%	0,489
Tempo de internação (dias)	21,9 ± 26	20,8 ± 2,2	0,850
Indução com anticorpos antilinfocitários	11%	15%	0,610
Indução com anticorpo anti-IL-2R	3,7%	5,2%	0,740
<b>Doador</b>			
Idade (anos)	22 (10-46)	25 (12-44)	0,161
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 (12,5-42,2)	23,8 (15,4-31,2)	0,854
Soluções de preservação			0,100
Belzer 1L + Belzer 1L	55%	47%	
Eurocollins 1L + Belzer 1L	26%	21%	
Outras*	13%	31%	
Sem informação	4,3%	-	

\*Outras soluções incluíram diferentes combinações das soluções Bezer, Eurocollins, Celsior e Histidina-Triptofano-Cetoglutarato.

IMC: índice de massa corpórea; DM: *diabetes mellitus*; TIF: tempo de isquemia fria.

significativamente maior que o grupo de pacientes que evoluíram sem FREP (47 *versus* 24%;  $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa nas incidências de FRER entre os grupos (21 *versus* 24%, respectivamente,  $p = 0,71$ ). Entretanto, não foi observada diferença significativa entre as incidências de rejeição aguda do enxerto pancreático no grupo de pacientes que evoluíram com FREP e no grupo sem FREP (15 *versus* 5%;  $p = 0,1$ ) (Figura 1). De acordo como o tempo após o transplante, dez foram rejeições precoces (ocorreram dentro dos primeiros 30 dias de acompanhamento) e duas foram rejeições tardias (após o 6° mês de acompanhamento). Considerando apenas os 10 pacientes que apresentaram rejeições precoces, 3 pacientes (30%) apresentaram também FREP. O tempo mínimo de internação foi de 8 dias e o máximo de 28 dias ( $14 \pm 6,5$  dias).

### COMPLICAÇÕES

A proporção de pacientes com FREP que desenvolveu diabetes no final do primeiro ano de seguimento não foi significativamente diferente da proporção de pacientes sem FREP que desenvolveu diabetes (11 *versus* 2%, respectivamente,  $p = 0,08$ ). Contudo, ao excluirmos da amostra os pacientes com diabetes diagnosticado no período pós-transplante, nota-se que o número de pacientes que apresentaram glicemia de jejum alterada foi percentualmente maior no grupo dos pacientes com FREP (25 *versus* 5%;  $p = 0,02$ ), bem como os valores médios de hemoglobina glicada (5,8 *versus* 5,4%;  $p < 0,05$ ). Pacientes que evoluíram com FREP também utilizaram insulina (26,3 *versus* 2%;  $p < 0,05$ ) e hipoglicemiantes orais (33 *versus* 6%;  $p < 0,05$ ) com maior frequência que o grupo sem FREP. Considerando os 180 pacientes, 158, 155, 159 e 171 permaneceram sem necessidade de insulina ao final de 1, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento, respectivamente. Entre os 19 pacientes que evoluíram com FREP, 12, 11, 9 e 5 pacientes permaneceram utilizando insulina ao final de 1, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento, respectivamente.

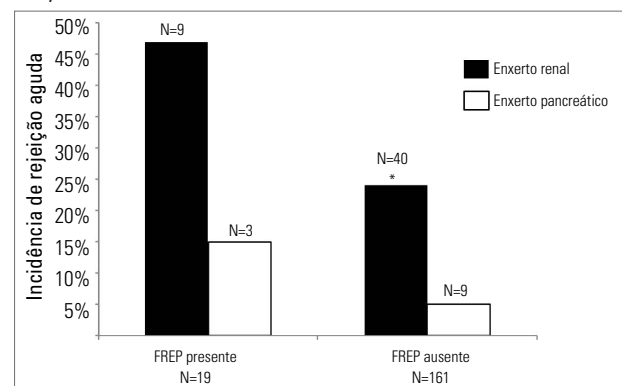
As incidências de trombozes venosas profundas (5 *versus* 1%;  $p = 0,33$ ), fístulas pancreáticas (5 *versus* 10%;  $p = 0,69$ ), abscessos peripancreáticos (0 *versus* 8%;  $p = 0,36$ ), pancreatites (0 *versus* 3%;  $p = 1$ ), dislipidemias (60 *versus* 52%;  $p = 0,51$ ), a taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula do estudo MDRD (64 *versus* 69 mL/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p = 0,33$ ) e os valores de IMC avaliados ao final do primeiro ano de acompanhamento (22 *versus* 21,9Kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,96$ ) não foram diferentes estatisticamente, respectivamente, entre os pacientes que evoluíram com FREP e o grupo sem FREP.

### ANÁLISES DE SOBREVIDA

As sobrevidas do paciente 6 e 12 meses após o transplante foram de 86,1 e 83,3%, respectivamente. As sobrevidas do enxerto renal, incluindo todas as perdas, 6 e 12 meses após o transplante foram de 85 e 81,7%, respectivamente. As sobrevidas do enxerto pancreático, incluindo todas as perdas, 6 e 12 meses após o transplante foram de 80,3 e 77%, respectivamente.

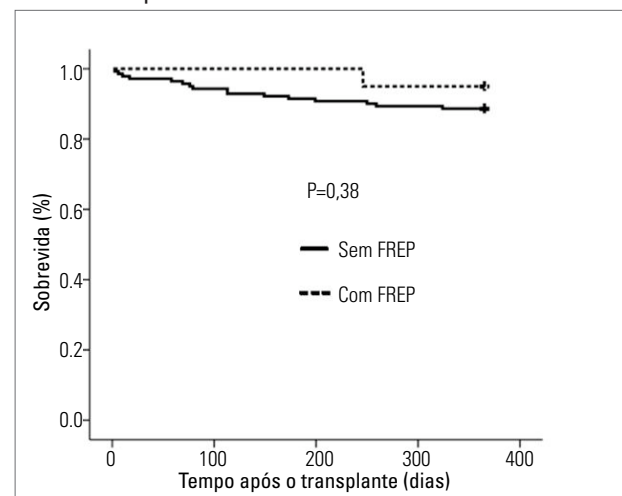
As sobrevidas 6 e 12 meses após o transplante dos pacientes que evoluíram com FREP foram de 100 e 95%, respectivamente, e dos pacientes que não evoluíram com FREP foram de 91,5 e 88,7%, respectivamente. A comparação entre os grupos mostrou que as diferenças observadas não foram significantes estatisticamente ( $p = 0,38$ ) (Figura 2).

**Figura 1.** Incidência de rejeição aguda dos enxertos renais e pancreáticos, de acordo com a presença ou não de função retardada do enxerto pancreático. \* $p < 0,05$



FREP: função retardada do enxerto pancreático.

**Figura 2.** Curva de sobrevida do paciente entre receptores que evoluíram com e sem função retardada do enxerto pancreático.



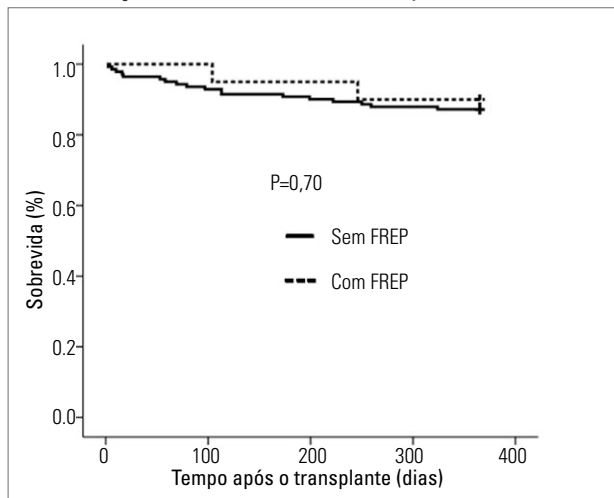
FREP: função retardada do enxerto pancreático.



As sobrevidas do enxerto renal incluindo todas as perdas, 6 e 12 meses após o transplante, do grupo de pacientes que evoluíram com FREP, foram de 95 e 90%, respectivamente, e no grupo sem FREP foram de 90,8 e 87,2%, respectivamente. A comparação entre os grupos mostrou que as diferenças observadas não foram significantes estatisticamente ( $p=0,70$ ) (Figura 3).

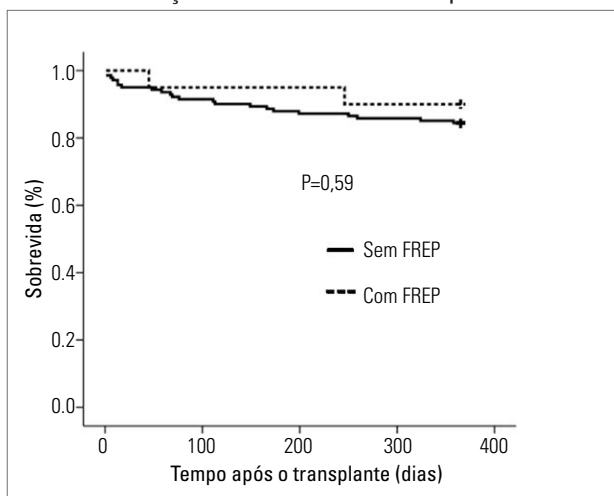
As sobrevidas do enxerto pancreático incluindo todas as perdas, 6 e 12 meses após o transplante, do grupo de pacientes que evoluíram com FREP, foram de 95 e 90%, respectivamente, e no grupo sem FREP foram de 89,2 e 85,6%, respectivamente. A comparação entre os grupos mostrou que as diferenças observadas não foram significantes estatisticamente ( $p = 0,59$ ) (Figura 4).

**Figura 3.** Curva de sobrevida do enxerto renal, incluindo todas as perdas, entre receptores que evoluíram com e sem função retardada do enxerto pancreático.



FREP: função retardada do enxerto pancreático.

**Figura 4.** Curva de sobrevida do enxerto pancreático, incluindo todas as perdas, entre receptores que evoluíram com e sem função retardada do enxerto pancreático.



FREP: função retardada do enxerto pancreático.

## FATORES DE RISCO PARA FREP

A análise de regressão logística múltipla indicou que apenas a variável idade do receptor superior a 45 (razão de chance de 2,26;  $p < 0,05$ ) foi identificada como fator de risco para a ocorrência de FREP. A análise de regressão logística não indicou correlação significativa entre as variáveis: idade do receptor superior a 40 anos ( $p = 0,7$ ), idade do doador superior a 40 anos ( $p = 0,08$ ), idade do doador superior a 45 anos ( $p = 1$ ), o IMC do receptor superior a 30 ( $p = 0,34$ ), o IMC do doador superior a 25 ( $p = 0,36$ ), o IMC do doador superior a 30 ( $p = 0,9$ ), receptor com IMC superior a 30 e o doador com IMC superior a 25 ( $p = 1$ ), o tempo de diagnóstico de diabetes ( $p = 0,6$ ), a porcentagem de reatividade contra painel de células HLA de classe I superior a 10% ( $p = 0,9$ ), a porcentagem de reatividade contra painel de células HLA de classe I superior a 20% ( $p = 1$ ), a porcentagem de reatividade contra painel de células HLA de classe II superior a 10% ( $p = 1$ ), a porcentagem de reatividade contra painel de células HLA de classe II superior a 20% ( $p = 1$ ), o óbito do doador por causa cardiovascular ( $p = 0,7$ ) e o tempo de isquemia fria do enxerto pancreático (0,9) sobre o risco de desenvolvimento de FREP.

## DISCUSSÃO

A definição de FREP, considerando a necessidade de diálise durante a primeira semana de acompanhamento após o transplante renal, é adotada pela maioria dos centros. Critérios diagnósticos para FREP são, contudo, menos uniformemente aceitos. Uma grande variedade de fatores relacionados às condições clínicas do receptor, do doador e do próprio procedimento do transplante exerce significativa influência na incidência da FREP e contribuem para a inexistência de uma definição para FREP universalmente aceita. Uma proposta de padronização diagnóstica para FREP incluiu a necessidade de dose cumulativa de insulina maior que 30 UI, entre o 5º e o 10º dias após TSPR bem sucedido, ou dose maior que 15 UI, entre o 11º e o 15º dias.<sup>8</sup> Outra estabeleceu que a necessidade de insulina na alta hospitalar após transplante pâncreas-rim bem sucedido fosse utilizada como critério isolado.<sup>10</sup> Mais recentemente FREP foi definida como a necessidade de insulina ou hipoglicemiante oral e / ou glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL nos primeiros 30 dias pós transplante.<sup>9</sup> Neste estudo, FREP foi definida como a necessidade de insulina na alta hospitalar após TSPR bem sucedido de acordo com os critérios propostos por Tan *et al.* em 2004.<sup>10</sup>

É importante salientar que a abordagem diagnóstica da FREP pelos critérios utilizados neste estudo não diferencia o dano funcional do dano tecidual ao enxerto pancreático. Situações como obesidade e distúrbios do perfil lipídico no receptor são acompanhadas de maior incidência de FREP pelo risco elevado de resistência à ação da insulina.<sup>13</sup> Outros fatores como o uso de esteróides e inibidores de calcineurina e a ocorrência de infecções dificultam também a função inicial do pâncreas, respectivamente por retardar a regeneração tecidual necessária após a lesão de isquemia e reperfusão,<sup>14</sup> e favorecer a perpetuação da isquemia e da inflamação sistêmica.<sup>8,10</sup> Assim, intolerância à glicose pode estar presente sem indicar necessariamente FREP secundária a dano estrutural. Essas diferenças conceituais representam desafios adicionais para o estabelecimento do papel da FREP nos resultados em curto e longo prazos do TSPR.

Muitas variáveis são apontadas como fatores predisponentes para FREP, tais como, idade do doador e do receptor, IMC do doador e do receptor, tempo de isquemia fria do enxerto renal e do enxerto pancreático, além da reatividade contra painel de células classe I e II superior a 30%.<sup>8,10,15</sup> A idade dos doadores superior a 45 anos é indicada como o principal fator de risco para FREP<sup>8,10</sup>, provavelmente devido a uma menor quantidade de massa pancreática funcional e presença de lesões ateroscleróticas significativas em enxertos obtidos destes doadores.<sup>16</sup> Neste estudo, apenas a idade do receptor superior a 45 anos apresentou associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento de FREP. A tolerância à glicose declina com o progredir da idade e freqüentemente é acompanhada de resistência à ação da insulina.<sup>17</sup> Embora uma maior resistência à ação da insulina seja uma hipótese muito provável para apoiar essa observação, a impossibilidade de realizar dosagens sistêmicas de peptídeo C durante o acompanhamento desses pacientes não permitiu elaborar conclusões definitivas. A causa do óbito do doador tem sido investigada em alguns centros como fator de risco independente para FREP. A principal evidência incide sobre a causa do óbito do doador atribuída a evento cardiovascular, condição em que a qualidade do órgão a ser transplantado é muito inferior.<sup>8</sup> A causa do óbito do doador foi também analisada em neste estudo e não foi encontrada relação direta entre a causa de óbito do doador e a incidência de FREP. O tempo de DM não se mostrou associado com FREP neste estudo e tampouco em outros precedentes.<sup>8</sup>

A adequada preservação do pâncreas é fundamental para a prevenção do desenvolvimento de FREP.

A busca por alternativas com relação custo-benefício mais favorável em relação à onerosa solução Belzer, tradicionalmente a melhor opção para preservação do pâncreas para transplante, resultou na utilização de diferentes combinações de soluções de preservação nos doadores utilizados para os transplantes incluídos neste estudo.<sup>18</sup> Embora seja legítimo questionar a influência dessa heterogeneidade nos resultados aqui apresentados, as comparações das porcentagens de utilização das diferentes combinações de soluções de preservação entre estes grupos de pacientes não indicaram diferenças estatisticamente significantes, sugerindo que os diferentes métodos de preservação dos órgãos utilizados não exerceram influência significativa no desenvolvimento de FREP.

Observou-se uma maior incidência de rejeição aguda do enxerto renal entre os receptores que desenvolveram FREP, sem contudo observarmos diferença significativa entre os grupos com relação à incidência de rejeição aguda do enxerto pancreático. Embora variações metodológicas referentes à confirmação do diagnóstico das rejeições agudas, tanto do enxerto renal quanto do pancreático, possam justificar *per se* essas observações, é muito provável que a corticoterapia endovenosa rotineiramente utilizada para o tratamento dos episódios de rejeição aguda do enxerto renal contribuiu para o desenvolvimento de FREP após o transplante. Ressalta-se contudo que a influência dessa variável não foi especificamente investigada no presente estudo.

Pacientes com FREP apresentam dislipidemia severa após o transplante (nos primeiros 6 meses) com maior freqüência que de pacientes sem FREP.<sup>8,9</sup> A casuística aqui apresentada não reproduziu essa observação. A dislipidemia severa antes do TSPR é também descrita como fator de risco independente para FREP. O pâncreas com depósitos gordurosos e numerosas lesões ateroscleróticas, muitas vezes calcificadas, apresenta maior risco de complicações técnicas e metabólicas após o transplante, indicando que o órgão, nestas condições, deva sempre ser descartado.<sup>19</sup>

A história familiar de DM em parentes de primeiro grau não foi identificada como fator de risco significativo para FREP neste estudo, embora alguns autores tenham observado, em estudos recentes, que receptores de TSPR com parentes de primeiro grau diabéticos apresentam maiores níveis de secreção de insulina acompanhados de sensibilidade tecidual reduzida.<sup>20,21</sup>

É amplamente aceito que a rejeição aguda pancreática determina disfunção e o dano tecidual pancreático imediato, muitas vezes irreversível, e interfere negativamente na sobrevida do enxerto pancreático.<sup>10</sup>

Além disso, existe forte associação entre rejeição aguda pancreática e FREP.<sup>8,10</sup> A rejeição aguda pancreática não apresentou, neste estudo, associação estatisticamente significativa com a ocorrência de FREP. Embora esta observação não reproduza resultados de estudos anteriores incluindo grandes séries de pacientes,<sup>9</sup> é possível que o aprimoramento do diagnóstico da rejeição do enxerto pancreático e a inclusão de maior número de pacientes possam indicar a correlação esperada entre essas variáveis em análises futuras.

As principais limitações do presente estudo incluíram o número relativamente pequeno de pacientes analisados, o desenho retrospectivo e a inexistência de uniformidade no diagnóstico de rejeição aguda do enxerto pancreático. O monitoramento dos níveis séricos de amilase e lipase não foi sistematicamente utilizado para o acompanhamento dos receptores de TSPR e nem todos os episódios de rejeição aguda tinham confirmação histológica. Essas observações podem justificar as menores incidências de rejeição aguda do enxerto renal (27%) e do enxerto pancreático (6%) desta casuística comparativamente às de registros multicêntricos. Entre 4.251 receptores de transplantes simultâneos pâncreas-rim notificados ao registro norte-americano UNOS, 36% apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda do enxerto renal, 3% apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda do enxerto pancreático e 16% apresentaram episódios de rejeição de ambos os enxertos simultaneamente.<sup>22</sup>

A FREP é significativamente associada a menor sobrevida do enxerto pancreático<sup>8</sup>, principalmente quando ativação do sistema imunológico, massa pancreática reduzida (nos doadores de maior idade) e lesão de isquemia e reperfusão estão presentes.<sup>8</sup> Também são conhecidos como fatores relacionados a menor sobrevida do enxerto pancreático em curto prazo (1 ano de acompanhamento) a ocorrência de infecções intra-abdominais, trombose vascular e rejeição aguda renal.<sup>23</sup> A presença de FREP não foi fator de risco significativo para menor sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático neste estudo.

O maior uso de insulina e hipoglicemiantes orais observado ao final do primeiro ano acompanhamento após o TSPR nos pacientes que evoluíram com FREP em relação ao do grupo sem FREP indica função parcial do enxerto pancreático. Observaram-se, ainda, maiores valores de hemoglobina glicada após 1 ano nos pacientes que apresentaram FREP, o que pode indicar uma maior incidência de disfunção do enxerto pancreático.

Portanto, a FREP determinou maior necessidade de hipoglicemiantes orais e insulina durante todo o primeiro ano pós TSPR sem comprometer a sobrevida em curto prazo do paciente e dos enxertos renal e pancreático.

## REFERÊNCIAS

1. Gruessner A, Sutherland D. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19:433-55.
2. 2009 Annual Report of the U.S [Internet]. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1999-2008. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI [cited 2011 May 9]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Análise Comparativa Anual. Registro Brasileiro de Transplantes 2008;14:1-33.
4. Christiansen E, Kjems L, Vølund A, Tibell A, Binder C, Madsbad S. Insulin secretion rates estimated by two mathematical methods in pancreas-kidney transplant recipients. *Am J Physiol* 1998;274:E716-25.
5. Armstrong K, Campbell S, Hawley C, Nicol D, Johnson D, Isbel N. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2710-8.
6. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin J. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005;5:2922-8.
7. de Vries A, Bakker S, van Son W, van der Heide J, Ploeg R, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004;4:1675-83.
8. Troppman C, Gruessner A, Papalois B, Sutherland D, Matas A, Benedetti E, et al. Endocrine pancreas graft function after simultaneous pancreas-kidney transplantation: incidence, risk factors, and impact on long-term outcome. *Transplantation* 1996;61:1323-30.
9. Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Munoz del Rio A, Becker Y, et al. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:398-406.
10. Tan M, Kandaswamy R, Sutherland D, Gruessner R, Gruessner A, Humar A. Risk factors and impact of delayed graft function after pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;4:758-62.
11. Salzedas-Netto A, Linhares M, Lopes-Filho G, Melaragno C, de Sa J, Rangel E, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: which organ should be transplanted first? *Transplant Proc* 2010;42:2647-9.



12. Levey A, Coresh J, Greene T, Stevens L, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
13. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
14. Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc* 2008;40:3279-88.
15. Pozza G, Bosi E, Secchi A, Piatti P, Touraine J, Gelet A, et al. Metabolic control of type I (insulin dependent) diabetes after pancreas transplantation. *Br Med J* 1985;291:510-3.
16. Rerolle J, Thervet E, Anglicheau D, Desgrandchamps F, Nochy D, Janin A, et al. Long-term renal allograft outcome after simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:905-9.
17. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E7-12.
18. Gonzalez AM, Filho GJ, Pestana JO, Linhares MM, Silva MH, Moura RM, et al. Effects of Eurocollins solution as aortic flush for the procurement of human pancreas. *Transplantation* 2005;80:1269-74.
19. Gonzalez A, Lopes Filho G, Trivino T, Messetti F, Rangel E, Melaragno C. Opções técnicas utilizadas no transplante pancreático em centros brasileiros. *Rev Col Bras Cir* 2005;32:18-22.
20. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz J, Piñera C, Palomar R, González-Cotruello J, et al. Similar impact of slow and delayed graft function on renal allograft outcome and function. *Transplant Proc* 2005;37:1431-2.
21. Rangel E, Melaragno C, Neves M, Dib S, Gonzalez A, Linhares M, et al. Family history of diabetes as a new determinant of insulin sensitivity and secretion in patients who have undergone a simultaneous pancreas-kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2010;8:29-37.
22. Reddy KS, Davies D, Ormond D, Tuteja S, Lucas BA, Johnston TD, et al. Impact of acute rejection episodes on long-term graft survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:439-44.
23. Rangel E, Melaragno C, Gonzalez A, Linhares M, de Sa J, Salzedas A, et al. Impact of pancreatic allograft function on 1-year survival rates after simultaneous pancreatic-renal transplant. *Exp Clin Transplant* 2008;6:301-6.