

# Transplante renal e uma nova abordagem: diabetes mellitus pós-transplante renal

Kidney Transplant and a new approach: Diabetes Mellitus post-Kidney Transplant

Letícia Helena Jardim Junta<sup>1</sup>; Getúlio Menegat<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup>Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

---

## Resumo

**Introdução:** O Transplante Renal, uma das principais escolhas de tratamento da Terapia de Substituição Renal, pode provocar o Diabetes Mellitus Pós Transplante Renal / New Onset Diabetes Post Transplantation (DMPT/NODAT), levando a novos riscos cardiovasculares, como o Infarto agudo do Miocárdio, maior risco de infecção e perda do enxerto.

**Objetivo:** Revisão bibliográfica sobre o tema DMPT (incluindo conceito, etiologia, patogenia, fatores de risco, diagnóstico, tipos de imunossupressão pós Transplante Renal e manejo do NODAT) comparada aos dados dos prontuários de pacientes pós transplantados no Hospital Federal de Bonsucesso (HFB).

**Método:** Revisão bibliográfica de artigos publicados nos últimos 15 anos que abordam o tema proposto e os fatores de risco relacionados, como obesidade, história prévia de diabetes tipo II, etnia, terapia imunossupressora e comparação com estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes do Hospital Federal de Bonsucesso, transplantados no período de 2015 e 2016.

**Conclusão:** Os dados dos prontuários avaliados corroboram com os apresentados pela revisão de literatura quanto ao surgimento do NODAT e os fatores de risco, que somados ao tipo de medicamento imunossupressor, têm importância crucial para o desenvolvimento desse tipo de diabetes. É importante reconhecer os fatores de risco apresentados pelo transplantado para administrar uma terapia imunossupressora mais adequada.

**Descritores:** Diabetes Mellitus; Transplante de Rim; Imunossupressores

## Abstract

**Introduction:** Renal Transplantation, one of the main treatment options for Renal Replacement Therapy, can lead to Post-Transplantation Renal Transplant Diabetes Mellitus (DMPT / NODAT), which presents new cardiovascular risks, such as acute myocardial infarction, increased risk of infection and loss of graft.

**Objective:** To review the literature on DMPT (including concept, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis, types of immunosuppression after renal transplantation and NODAT management).

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Rio de Janeiro Teresópolis- Brasil

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Compared to the data from medical records of patients transplanted from the Hospital Federal de Bonsucesso (HFB)

**Method:** Bibliographical review of articles published in the last 15 years containing the obesity risk factors, previous history of type II diabetes, ethnicity, immunosuppressive therapy and comparison with a retrospective study of patients' records of the Federal Hospital of Bonsucesso with post-transplant patients 2015 and 2016

**Conclusion:** The data from the charts evaluated corroborate with those presented by the literature review regarding the risk factors that predispose to NODAT, indicating that these factors, when added to the type of immunosuppressant drug, are of crucial importance for the development of diabetes disease. It is important to recognize the risk factors presented by the transplant to administer a more adequate immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Kidney Transplantation; Immunosuppressive Agents

## 1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Pós Transplante Renal (NODAT - New Onset Diabetes Post Transplantation) é uma consequência comum nos pós-transplantados, principalmente naqueles portadores de fatores de risco como a história familiar de Diabetes Mellitus tipo 2, idade, obesidade e infecção por Citomegalovírus, somados à imunossupressão. (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,14).

A identificação dos fatores de risco para o NODAT é imprescindível para que haja uma intervenção em diversos aspectos da rotina do paciente, como mudanças de hábitos alimentares, alterações na dosagem e nos medicamentos administrados, assim como modificações no estilo de vida, para que seja possível uma redução no número de pacientes com NODAT e dos custos com seu tratamento (1,2,4,6,10).

## 2. OBJETIVO

Este trabalho revisará os conceitos atuais sobre os critérios diagnósticos de NODAT, fatores de riscos, potenciais mecanismos patogênicos e manejo do NODAT.

## 3. MÉTODO

Revisão de literatura nas bases de dados PubMed, BVS e Cohcrane usando-se as palavras NODAT, DMPT, Kidney Transplantation, Tacrolimus e Ciclosporina no título do artigo, publicados nos últimos 15 anos. Foram encontrados 529 artigos. Utilizou-se para critério de inclusão apenas os artigos que possuíam no título a expressão “Diabetes Mellitus Pós Transplante Renal.”, permanecendo 18 fontes bibliográficas nacionais e internacionais.

Para comparação com os dados desta revisão, foi realizado o levantamento de 109 prontuários de pacientes pós transplantados do Hospital Federal de Bonsucesso, excluindo-se 28 pacientes devido a algumas causas, como a perda do seguimento ou devido ao diagnóstico prévio de DM2. Diagnosticaram-se 9 pessoas com NODAT, representando 11,1% dos pacientes entre o ano de 2015 e 2016, ou seja, com o acompanhamento de, no mínimo, 1 ano após o transplante renal, utilizando os seguintes critérios diagnósticos: sintomas presentes somados à glicemia Casual de concentrações  $\geq 200$  mg/dl, glicemia de jejum com valores  $\geq 126$  mg/dl, teste oral de tolerância à glicose após 2 horas (TOTG 75)  $\geq 200$  mg/dl ou Hemoglobina Glicada (A1C)  $\geq 6,5\%$ . (1-10) Analisamos nos prontuários os seguintes fatores de risco: idade do receptor, sexo, tipo de imunossupressão, tempo de isquemia e doença de base da Doença Crônica Renal.

## **4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **4.1 Introdução**

Pacientes com Doença Renal Terminal/DRT (DRC estágio 4 e 5), possuem risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV) (1,2,4,5,7,9,10), em cerca de 10 a 30 vezes maior do que comparado com a população geral (2). O tratamento para tais pacientes se dá com o Transplante Renal ou Diálise, que representam a Terapia de Substituição Renal (TSR). (2,7)

A primeira forma de TSR corresponde na opção mais visada (apesar da dificuldade de sua realização) devido ao aumento da taxa de sobrevida, da melhor qualidade de vida dos pacientes (2,10), diminuição de riscos cardiovasculares e da preservação da Taxa de Filtração Glomerular, comparando-se à diálise. (5,7)

Porém, o Transplante Renal impõe novos riscos, como o Diabetes Mellitus pós Transplante Renal (NODAT\DMPT), a redução da tolerância à glicose (TAH) referente ao estado pré-diabético, hipertensão, dislipidemia, dentre outras. (1-10).

O DMPT correlaciona-se também ao maior risco de perda de enxerto, maior risco de infecção, aumento dos riscos macro e microvasculares como infarto agudo do miocárdio nos primeiros 3 anos da doença e aumento da taxa de morbimortalidade. Será estudado o NODAT, no intuito de dar ênfase às doenças previamente citadas, que podem abreviar a qualidade e expectativa de vida dos transplantados. (1,2,3,4,5,6,7,9,10).

A maior incidência dessa doença ocorre nos seis primeiros meses de pós transplante, quando são utilizadas altas doses de imunossupressores a fim de prevenir rejeição do órgão, porém com piora dos efeitos diabetogênicos. Segundo artigo da ADA (American Diabetes Association) (1,2,4) após esse tempo, a incidência anual de diabetes é similar àquela observada em pacientes em DRT (~6% por ano). Segundo dados da United States Data System (USRDS) pode acometer em até 40% dos pós transplantados até o terceiro ano (1,10).

#### *4.1.1 História:*

Por descrições inconsistentes dos estudos e devido a várias formas de se designar o Diabetes Mellitus de início após o transplante usavam-se algumas terminologias, como Glicemia Plasmática >160mg/dl, ou até pacientes “Dependentes de Insulina”. (1,2,5,10)

Porém, após a padronização da ADA em 2003, pacientes com essa doença deveriam receber o termo de NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation) “Diabetes Mellitus Pós Transplante renal” e serem diagnosticados conforme seus critérios impostos. (1,2,4,5,6,10).

#### *4.1.2 Etiologia e Patogenia.*

Apesar da etiologia do NODAT não ter sido totalmente esclarecida atualmente, sendo apontada como uma somatória de fatores, como os genéticos e as drogas imunossupressoras, sabemos que ocorre uma diminuição da ação (resistência) e da produção insulínica (1,2,3,4,5,6,7,9,10)

#### 4.1.3 Fatores de Risco:

Podemos dividi-los em três tipos: Os não modificáveis, os potencialmente modificáveis e os modificáveis: (2,4,5)

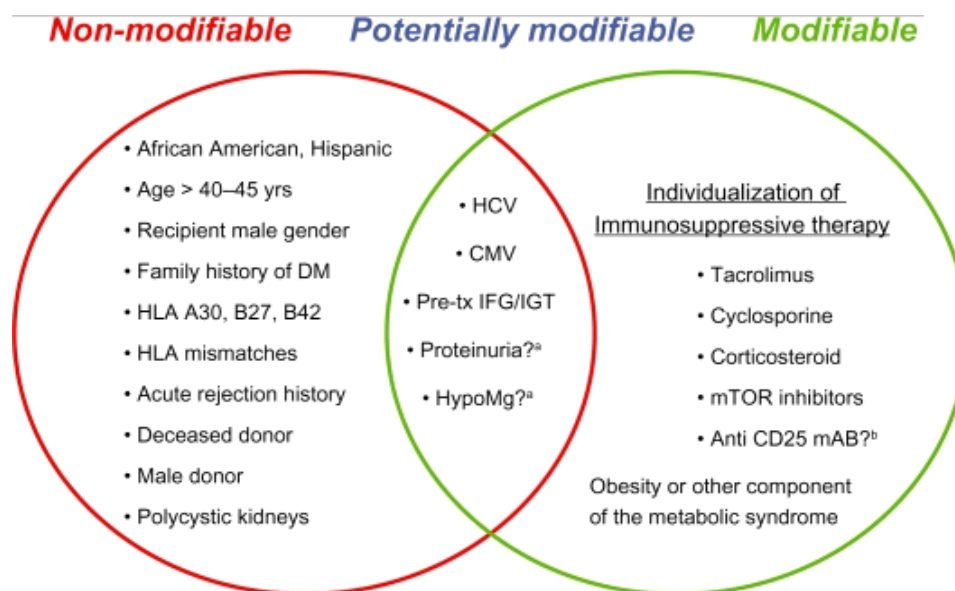


Figura 1. (Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity Targets and Therapy 2011; 4: 175-86.)

##### 4.1.3.1 Fatores de risco não modificáveis:

**Etnia:** o banco de dados do USRDS relata que há uma maior incidência de DMPT em Afro Americanos ( $P < 0.0001$ ) e Hispânicos ( $P < 0.0001$ ), do que em Caucasianos (1,5,6,7). Tal fato explica-se devido ao polimorfismo genético, que causa maior propensão a certas doenças (como o maior desenvolvimento de Diabetes em negros do que em brancos e diferente farmacocinética e efeitos diabetogênicos de certos medicamentos, como os imunossupressores) (1,5,7,10).

**Idade:** constata-se um fator de risco para DMPT, cuja incidência é maior em indivíduos acima de 40 anos e aumenta conforme o envelhecimento, na proporção de 1,5 vezes a cada 10 anos de idade (7). Segundo USRDS, Kasiske et al, comparando pacientes com faixa etária de 18-44 anos de idade, evidenciaram um aumento em cerca de 90% do risco relativo (RR) em pós-transplantados na faixa etária de 45 a 59

anos idade ( $P < 0,0001$ ) e aumento do RR de 160% em pacientes com/e acima de 60 anos ( $P < 0,0001$ ) (1,5).

História Familiar de Diabetes Mellitus: história familiar de Diabetes tipo 2 é fator de risco importante para o desenvolvimento de DM2 e também tem sido correlacionada a um aumento significativo na incidência de NODAT, em análise multivariada de vários estudos (1-10). O risco de NODAT aumenta em torno de 7 vezes se comparado ao indivíduo sem história familiar de DM2 e, principalmente, se houver parentesco de primeiro grau (5,7,9).

Após o primeiro estudo da Associação dos Genomas (GWAS) 2007, foram confirmados mais de 40 loci que estão vinculados à DM2 e NODAT, dentre eles, o polimorfismo genético rs7903146 (T alelo) que é uma variação genética comum do gene TCF7L2 (Transcription Factor7-like 2). Esse gene está relacionado à proliferação, estímulo das células beta pancreáticas e na produção de GLP1 (Hormônio Estimulador de Secreção Insulínica), portanto, modificações nesse gene implicam diminuição na secreção de insulina, produção de glicose hepática, e efeito das incretinas. (1,7,10)

Outros fatores não modificáveis correspondem à presença de certos Antígenos Leucocíticos Humanos (HLA) (como a incompatibilidade HLA doador-receptor (1,4,7,10) e a presença de HLA-A 30, B27 e B4), doador falecido e do sexo masculino, receptor do sexo masculino, história de rejeição aguda e em alguns estudos têm sugerido a presença de Rins Policísticos. (5,10)

Em um estudo da Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation (SJKDT), demonstrou-se que, independentemente do uso de Ciclosporina ou Tacrolimus, que a presença HLA B51 ( $P = 0.01$ ) e HLA B52 ( $P = 0.007$ ) são fatores de risco ao DMPT. (3)

#### 4.1.3.2 Fatores de risco Potencialmente Modificáveis:

Citomegalovírus (CMV): Hjelmesaeth et al, evidenciaram um risco aumentado em 4 vezes de apresentar DMPT quando os transplantados apresentavam infecção assintomática por CMV ( $P = 0,025$ ) (5,4,7). Mecanismos patogênicos associados ao

DMPT continuam obscuros, porém, relata-se, nessa situação, aumento da resistência insulínica, diminuição da captação da glicose hepática e lesão direta das células pancreáticas, seja por infiltração leucocítica ou via citocinas pró-inflamatórias. (2,7)

Hepatite C (HCV): assim como no caso do CMV, os mecanismos patogênicos também são obscuros e relacionam-se ao aumento da resistência insulínica, diminuição da absorção de glicose hepática, gliconeogênese e efeito citopático direto das células beta pancreáticas. (1, 2,4,5). Há uma forte correlação entre infecção por esse vírus com a perda do enxerto e aumento significativo da morbimortalidade. (7)

Evidencia-se em vários estudos que a infecção por HCV e o aumento da carga viral, estão fortemente relacionados com o aumento em 33% no risco de NODAT (2) e que os pacientes que apresentaram resposta medicamentosa antiviral, apresentaram melhora do controle glicêmico. (5)

Proteinúria: a proteinúria evidenciada no período de 3 a 6 meses após o transplante está associada ao risco de DMPT, sendo dose-dependente. Ou seja, risco maior de NODAT com microalbuminúria do que normoalbuminúria e maior risco com macroalbuminúria do que com microalbuminúria ( $P=0,0326$ ). (5,7)

#### 4.1.3.3 Fatores de Risco Modificáveis:

DMPT relacionada ao uso de fármacos (como os Corticoesteróides, Tacrolimus, Sirolimus e Ciclosporinas) e a Obesidade (1,2,3,4,5,6, 7,9,10).

Uso de Corticoesteróides: os Glicocorticóides (GC) são responsáveis por diminuir a produção de anticorpos e inibir a formação do complexo antígeno-anticorpo, bloqueando a ação da Interleucina 1 e 2 (IL-1 e IL-2) (2); também bloqueiam a maturação das células T killers e diminuem a imunidade mediada por tais células. Possuem efeito anti-inflamatório pela formação indireta de Prostaglandina e Tromboxano, os quais possuem a ação de mediadores da inflamação. (13). Causam aumento da neoglicogênese, cursam principalmente com aumento na resistência periférica à insulina e diminuição da secreção de glicose pancreática (1,2,4,5,7,10) por apoptose das células beta (7,10).

Essas drogas possuem um intenso efeito diabetogênico comprovado quando usadas em doses supra-fisiológicas, principalmente em uso prolongado. Antes da

administração de Inibidor da Calcineurina (ICN) no pós transplante, utilizavam-se altas doses de GC, ocasionando alto índice de NODAT. Midvedt *et al* demonstraram que na diminuição da dose suprafisiológica de 16 mg/dia para 9 mg/ dia, houve um aumento da sensibilidade insulínica de 24% (2).

A dose atualmente preconizada corresponde a 5 mg/dia (1,2,4,5), que promove um efeito imunossupressor, sem importantes efeitos diabetogênicos. (2).

Atualmente, utiliza-se GC em doses suprafisiológicas, porém, são retiradas paulatinamente, ou reduzidas até a dose de 5mg/dia e complementadas com outras drogas, como os ICN, cursando com índices menores de NODAT. (1,2,5).

Ocorre atualmente um aumento da especulação quanto à dose e ao tempo de redução de GC na pulsoterapia, para que não ocorra nem aumento do risco de rejeição aguda, nem aumento do risco de NODAT (1,2,10)

No intuito de tentar poupar o uso de esteroides, vários estudos foram realizados para comparar a retirada precoce (3 a 6 meses pós transplante) e o não uso desse fármaco no pós transplante. Evidenciou-se uma menor taxa de DMPT nos pacientes que não utilizaram GC e nos que tiveram a retirada precoce, não apresentaram redução no risco de DMPT, porém, ambas as estratégias terapêuticas foram associadas a um aumento na taxa de rejeição aguda e risco de perda do enxerto. (1,2,10,15).

Logo, o não uso de esteróides prejudica a durabilidade do enxerto e continua a investigação do melhor tempo para a redução desse medicamento, com a intenção de evitar aumento na taxa de rejeição e de infecção dos pacientes transplantados.

Uso de ICN: ciclosporina (CsA): exerce seu efeito restrito a certas células linfóides, sendo, portando, mais seletiva. A ação supressora ocorre via ciclofilina, a qual forma imunocomplexo com a enzima de degradação da calcineurina, acarretando interferência na expressão de genes de proteínas (NFAT), impedindo ligação de citocinas como IL-2, IL-4, Interferon Gama e assim, bloqueia a ativação e formação do linfócito T citotóxico. (16). Tacrolimus (Tac): esse fármaco possui diferente estrutura química que a CsA, porém, com mecanismo de ação semelhante (faz



imunocomplexo com a proteína de ligação FK-506) possuindo ação imunossupressora mais potente e menos seletiva que a CsA (12).

Ambas as drogas acarretam alterações histológicas do órgão, evidenciando presença de fibrose intersticial e diminuindo a taxa de filtração glomerular. A longo prazo, possuem poder nefrotóxico. (15)

Ocorre que a Calcineurina também é expressa nas células beta pancreáticas. O Tac e a CsA, ao inibir a Calcineurina, interferem na secreção insulínica e na apoptose direta dessas células. (16)

Devido a um elevado nível de proteína de ligação FK506-12 nas células beta pancreáticas (via de ação do Tacrolimus) evidencia-se um maior poder de inibição da secreção de insulina em relação à Ciclosporina e portanto, maior correlação ao NODAT, sendo dose- dependente principalmente no pós transplante recente (1,3).

A USRDS relata um aumento na taxa de NODAT de 48% a 66% em 2 a 3 anos, com a administração do Tacrolimus quando comparada ao uso de Ciclosporina (2).

No estudo de SJKDT propõe-se que a CsA acarreta um aumento da resistência periférica à insulina, enquanto que o TaC esteja mais envolvido no comprometimento da secreção de insulina e assim, ambas acarretando o NODAT (3,17).

Sirolimus: age inibindo a proteína mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) bloqueando a liberação das citocinas inflamatórias e com isso, inibindo a proliferação das células T (13,15,16,18). Mecanismo patogênico no NODAT: aumenta resistência insulínica periférica e interfere na resposta das células beta pancreáticas. (1,5,18)

Micofenolato de Mofetila: inibidor da desidrogenase iosina, corresponde a um medicamento não diabetogênico, e que associado aos ICN, permite dosagens menores dos últimos, amenizando os efeitos diabetogênicos. (5,7,13,14,15).

Obesidade e ganho de peso: com a reversão da Síndrome Urêmica com o Transplante Renal ocorre a melhora significativa do apetite do paciente, o ganho de peso/obesidade pode-se relacionar ao aumento de tecido adiposo.

Esse tecido, produz leptina, fator de necrose tumoral alfa, interleucinas e diminuição de liberação da adiponectina, sendo tais fatores responsáveis por aumentar a resistência hepática e periférica insulínica, propiciando ao NODAT. Dessa

forma, o incentivo às atividades físicas e alimentação equilibrada podem diminuir a chance de desenvolver essa doença. (1,2,7,10)

#### 4.1.3.4 Imunossupressão no Transplante Renal:

A imunossupressão é dividida em Indução e a Manutenção (11,12). A agressividade de ambas as terapias depende da chance de rejeição; quanto maior a chance, mais agressiva será a terapia de indução e manutenção, para diminuir a chance de perda do enxerto. Ou seja, o tipo de terapia e a chance de rejeição dependem de uma avaliação pré- transplante, que possui como critérios: Sistema ABO (não é de importância o fator Rh), Sistema HLA, Prova Cruzada (Crossmatch) e Porcentagem de anticorpos reativos (Painel de Reatividade de Anticorpos ou PRA) (9,10,11,12,14,15)

O Teste para o sistema HLA (Antígeno de Histocompatibilidade) permite a identificação dos seus alelos. (11,12,14,15,16)

O Exame de Prova Cruzada consiste no teste que identifica se o receptor possui anticorpos contra os antígenos HLA do doador. (11,12,14,15,16)

Se o doador for o chamado "alto painel de reatividade de anticorpos", refere-se à porcentagem de anticorpos produzidos contra o HLA do receptor. Com uma alta presença desses anticorpos no receptor, haverá uma alta probabilidade de perda do enxerto. Por tal fato, deve-se administrar uma terapia de indução e manutenção mais potente do que nos pacientes que apresentam um PRA baixo. (11,12,14,15,16)

A terapia de manutenção, de forma geral, é realizada de acordo com as características apresentadas pelo doador-receptor. De forma geral, o esquema mais usado é o de "terapia tripla", utilizando a Prednisona, Inibidores de Calcineurina e MMF. (1,10,11,14,16)

Ao escolher quais terapias serão utilizadas, deve-se considerar os fatores de risco apresentadas pelo receptor, como o Diabetes (a qual deve-se dar prioridade para drogas menos diabetogênicas, ou utilizá-las em menor dose, como por exemplo a Prednisona). Porém devem ser equilibradas ao ponto de não propiciar rejeição do

enxerto. Sendo assim, os medicamentos devem adequar-se às condições individuais de cada paciente. (1,5,10,11)

#### *4.1.4 Diagnóstico:*

Segundo o Consenso Internacional de NODAT, publicado em 2003, os critérios de diagnóstico deveriam seguir os critérios da ADA (American Diabetes Association) para diagnóstico de DM 2, modificado até 2009. (1,2,5,6,7,10,11,14)

Desta forma rastreia-se DM com um dos critérios abaixo (1,2,4,5,9)

- Sintomas de Diabetes Mellitus (Polidipsia, Polifagia, Poliúria e Perda de peso) somados à glicemia Casual de concentrações  $\geq 200$  mg/dl (11.1mM)
- Glicemia de jejum com valores  $\geq 126$  mg/dl (7.mM). Essa aferição de glicemia requer no mínimo 8 horas de jejum.
- Teste Oral de tolerância à glicose após 2 horas (TOTGS 75)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mM).
- Hemoglobina Glicada (A1C)  $\geq 6,5\%$  (Deve ser aplicado o método aprovado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP, padronizado e rastreável pelo Diabetes Control and ComplicationS Trial - DCCT)

A glicemia randomizada somada aos sintomas de diabetes, é o único critério que, isoladamente, faz diagnóstico de Diabetes Mellitus. Os demais necessitam, se não houver uma descompensação, que se refaça o exame solicitado previamente e que tal exame esteja alterado pela segunda vez nas faixas diabetogênicas, para que se tenha o diagnóstico de DM. (1,5)

Se dois exames distintos foram solicitados simultaneamente e ambos com faixas convergentes de aferição para DM, não é necessário realizar nenhum teste adicional, porém, se forem divergentes, o teste que estiver alterado deverá ser repetido. (1,5)

#### **4.2 Análise dos prontuários e discussão**

No nosso estudo realizado com 109 pacientes inicialmente, sendo excluídos 28 no total (seja por perda do segmento ou por diagnóstico prévio de DM)

diagnosticaram-se nove (11,1%) pacientes com NODAT. Apesar do pequeno espaço amostral, alguns itens puderam ser avaliados, como:

Idade: a idade média de pessoas sem NODAT é de 44,9 anos e para pessoas com NODAT a média é de 56,6 anos, logo o estudo aponta que pessoas mais velhas sejam mais suscetíveis ao quadro clínico em questão ( $P=0,05$ ). A figura 1 exibe a distribuição dos pacientes transplantados por idade, incluindo aqueles que apareceram com NODAT (após 46 anos).

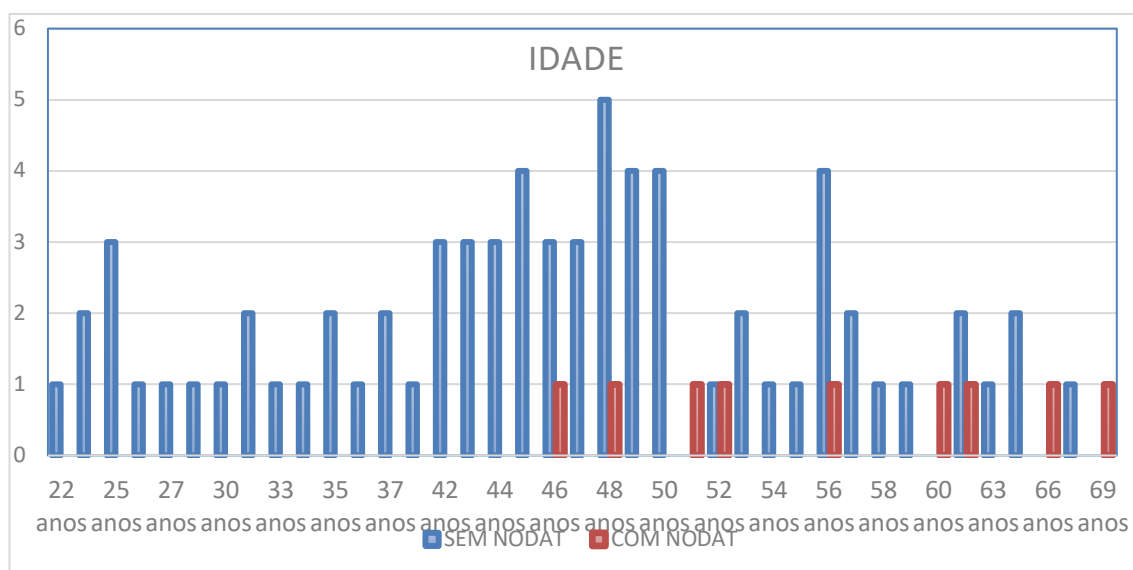


Figura 1. Comparação dos transplantados por idade e momento de aparecimento do NODAT

Gênero: também foi possível analisarmos que problemas renais acometem ligeiramente mais aos homens do que mulheres ( $P= 0,05$ ). A figura 2 mostra a distribuição do aparecimento do NODAT por sexo mais prevalente em homens do que as mulheres.

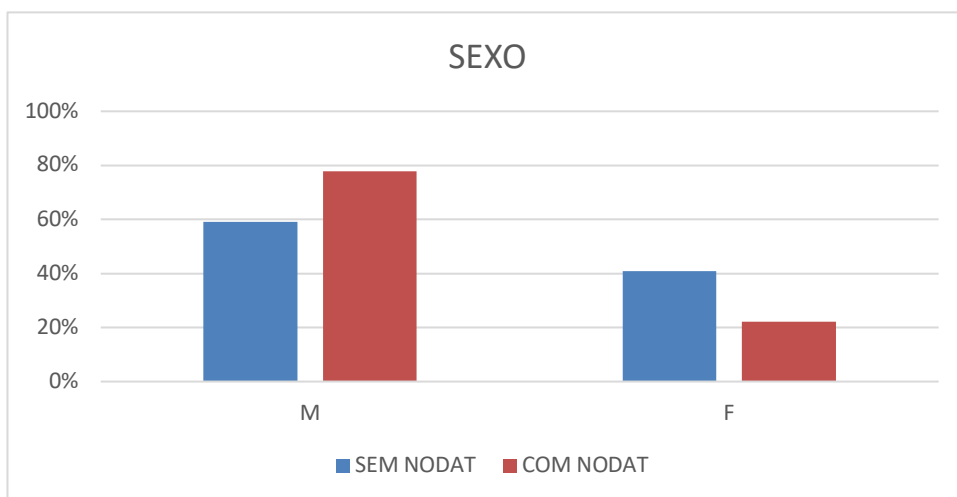


Figura 2. Distribuição do NODAT por gênero.

Tempo de Isquemia: possível afirmar que tempo maior de isquemia (tempo em horas) esteja relacionado ao desenvolvimento de NODAT ( $P=0,05$ ). A figura 3 mostra que o tempo de isquemia em que surge o NODAT é após 15 horas de isquemia.

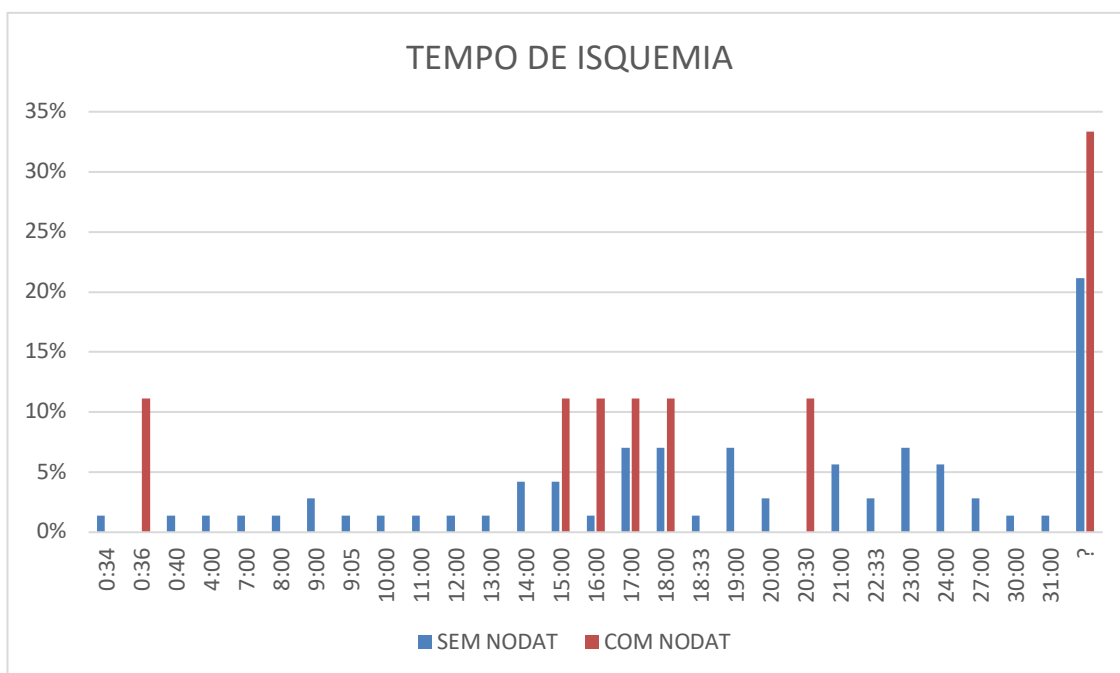


Figura 3. Aparecimento do NODAT em função do tempo de isquemia

Doença de Base: a doença de base mais recorrente é a HAS, acometendo 30 a 55% dos pacientes. A figura 4 evidencia as doenças de base encontradas para a DRT com e sem NODAT.

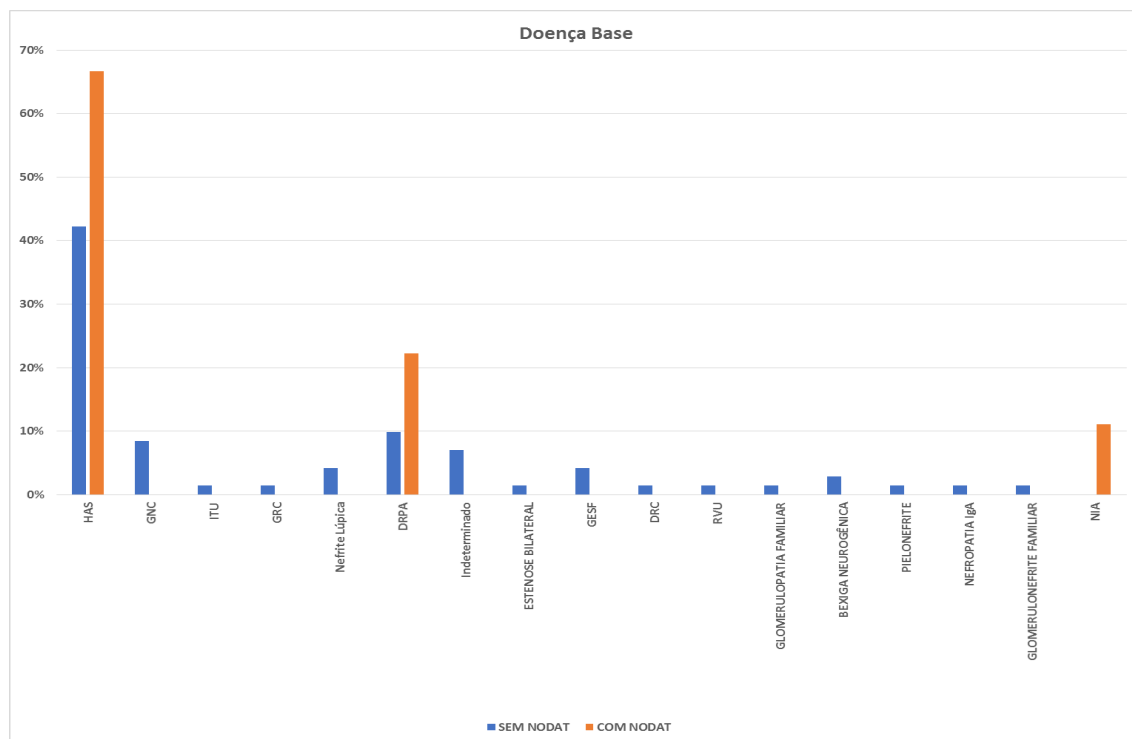


Figura 4. Doenças de base que causam DRT com e sem NODAT

#### 4.2.1 Manejo do NODAT:

Antes do transplante, deve-se analisar os fatores de risco individuais de cada paciente (já citados anteriormente) afim de escolher o melhor tipo de imunossupressão e adaptá-la ao paciente, diminuindo o risco de NODAT (5,14).

É também essencial que antes do transplante, haja uma triagem do paciente para DM, realizando-se a dosagem de Glicemia Plasmática (jejum e randomizada) e, posteriormente TOTG, se o paciente apresentar resistência insulínica (1,10).

É imprescindível alertar os pacientes com alto risco para DM, incentivando mudança do estilo de vida (através do controle ponderal, com dietas alimentares,

exercícios físicos) e dessa forma, também ajuda a diminuir o risco do paciente desenvolver NODAT (1,5,6,10).

#### *4.2.2 Monitorização pós transplante:*

Pós transplante, é necessário realizar nova triagem de forma que seja: semanalmente nas 4 primeiras semanas, a cada 3 meses no primeiro ano e após esse período, deve -se realizá-la anualmente (1,5,10).

Não há especificação para qual exame utilizar nesse rastreo, porém, atualmente aponta-se para o TOTG após detectar Intolerância à Glicemia Plasmática (IFG), durante os 3 e 6 meses (período de maior incidência de NODAT). Pode-se realizar Hemoglobina Glicada nos 3 e 6 meses e, posteriormente, anual, com o intuito de aumentar a precisão diagnóstica de NODAT (1,5,10).

## **5. CONCLUSÃO**

Os resultados obtidos através dos prontuários dos pacientes, corroboram com a literatura no que tange à idade, sexo e o tipo de doador quanto à maior incidência do NODAT. Não pudemos avaliar a diferença quanto à diabetogenicidade dos inibidores de calcineurina, visto que os pacientes usavam somente tacrolimus e não utilizavam a ciclosporina. Não pode ser avaliado a não utilização de corticóide, já que todos os pacientes analisados utilizavam esse medicamento.

Como esse tipo de diabetes relacionado ao pós-transplante renal é uma abordagem nova (visto que antes conformava-se com essa doença como uma “troca” para evitar a perda aguda do enxerto) o conceito e os conhecimentos difundidos pela ADA em 2003 acerca do NODAT ainda são pouco difundidos, gerando diferentes maneiras de conceituá-la e acompanhá-la.

Apesar do pequeno espaço amostral e curto tempo de seguimento dos prontuários avaliados, pode-se concluir que estes estão de acordo com os dados da literatura em relação ao surgimento do NODAT e seus fatores de risco. É fundamental

que esses fatores de risco sejam analisados, com o intuito de definir a melhor escolha dos medicamentos utilizados e suas doses.

A triagem para o DMPT é outro fator importante para diminuir os índices dessa doença e assim, suas possíveis consequências, como aumento de eventos cardiovasculares, maior índice de perda do enxerto, risco de infecção, aumento da mortalidade, melhora da qualidade e expectativa de vida dos pacientes, reduzindo-se também o gasto público com essa doença.

## 6. REFERÊNCIAS

- 1 Michael FC, Roy DB Transplant-Associated Hyperglycemia: A New Look at an Old Problem. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 343–55.
- 2 Lidia G, Steven VL, Marc JA, Raymond V, Daniel A. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation. *Diabetes Care* Jan.2012; 35(1): 181- 8.
- 3 Yogesh NVR, Georgi A, Varun S, Pooja PR, Milly M, Prethivee N, Nikita M, Ramachandran A, Asik AMA, Yuvaram NVR. Is there a Genetic Predisposition to New-onset Diabetes after Kidney Transplantation? *Saudi Center for Organ Transplantation*. 2015; 26(6):1113-20.
4. Gomes MB, Cobas RA. Post-transplant diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*.2009, 1:14. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-1-14>
5. Phuong-Thu TP, Phuong-Mai TP, Son VP, Phuong-Anh TPE, Phuong-Chi TP. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, Methabolic Syndrome and Obesity: Targets and therapy* 2011; 4: 175–186.
6. National Kidney Foundation. *New Onset Diabetes. A Guide for Kidney Transplant Recipient*; 2004.
7. Dominika G, David K, Ondrej K, Josef Z. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun, 160(2):195-200.
8. Uwe H, Daniel A, Goce S and Raymond V. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a



European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (7): 2099-106.

9. Bastos Jr MAV, Oliveira MMS, de Castro SH, Cunha EF, Moraes ERS; Ruzzani F et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49 (2);2071-7.

10. Manfred H, Johannes W, Michael H, Walt HH, Julio P, Klemens B et al. Novel views on new-onset diabetes transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (3): 550-66.

11. Diretrizes em Transplante Renal. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO); 2001

12. Kumeno, R. Imunologia dos Transplantes. Disponível em: [http://www.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/MicrobiologiaeImunologia/transplante\\_s\\_texto.pdf](http://www.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/MicrobiologiaeImunologia/transplante_s_texto.pdf). Acesso em: 14/08/2017

13. Laurence BBC, Bjoen C.K. As Bases farmacológicas e Terapêutica de Goodman & Gilman, 12ª Edição Editora Mc Graw Hill; 2012

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.

15 James C, Amishi D, Coady W, Divya A, Ignatius Y.S.T, Michelle A, Josephson and Sanjeev A. Impact of Maintenance Steroids Versus Rapid Steroid Withdrawal in African-American Kidney Transplant Recipients Comparison of Two Urban Centers. Department of Health & Human Services –USA. *Int J Clin Med*. 2016; 7:204-16.

16. SAS/MS. Portaria SAS/MS nº 712, Imunossupressão no Transplante Renal. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; 2014

17. Garcia SC, Lopes LC, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ, Ciclosporina A e Tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2004; 40 (6) 393-401.

18 Highlights of Prescribing Information Rapamune. U.S. Food and Drug Administration; 2011

