

MÁRCIO WEISSHEIMER LAURIA

AVALIAÇÃO DOS LÍPIDES SÉRICOS
EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRANSPLANTE DE RIM-PÂNCREAS
OU PÂNCREAS ISOLADO E COM
ENXERTOS FUNCIONANTES

Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil
2007

AVALIAÇÃO DOS LÍPIDES SÉRICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE RIM-PÂNCREAS OU PÂNCREAS ISOLADO E COM ENXERTOS FUNCIONANTES

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria Quintão Lana

Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

Pró-Reitor da Pós-graduação

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do Departamento

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Coordenador do Programa de Pós-graduação

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Faria Amaral (Coordenador)

Prof^a.Dr^a. Maria da Consolação Vieira Moreira (Subcoordenadora)

Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes

Prof. Dr. Marcus Vinícius de Melo Andrade

Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende

Prof^a.Dr^a. Suely Meireles Rezende

Representante Discente: Elizabete Rosária de Miranda

Aos meus familiares, em especial: minha esposa, Patrícia; minha mãe, Wania; meu pai, Márcio e meu irmão, Marcelo; pelo amor, companheirismo, incentivo, suporte e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Antônio Ribeiro Oliveira Júnior, meu orientador, pelo total apoio, amizade e exemplo profissional.

À Professora Ângela Maria Quintão Lana, minha co-orientadora, por todo o suporte de conhecimento estatístico e metodológico.

Aos colegas da Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho, por tornarem este trabalho viável.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisas em Endocrinologia da Faculdade de Medicina UFMG, pelas discussões que muito acrescentaram a este trabalho.

Aos colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho, pelo incentivo e cooperação.

RESUMO

Fundamentação: O transplante de pâncreas, quando bem sucedido, restaura o controle glicêmico em pacientes diabéticos com falência endócrina pancreática. O transplante duplo rim-pâncreas propicia também a resolução da insuficiência renal crônica. Esses procedimentos, todavia, requerem o uso prolongado de drogas imunossupressoras. Todos esses são fatores que podem modificar o perfil lipídico desses pacientes.

Objetivo: Estudar o perfil lipídico (colesterol total-CT, triglicérides-TG, colesterol da lipoproteína de alta densidade-HDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade-LDL-c e colesterol não HDL-NHDL-c) de pacientes com transplante duplo rim-pâncreas (TDRP) ou a transplante de pâncreas isolado (TPI) funcionantes, comparando-se os dados obtidos após um ano (T1) e dois anos (T2) do transplante com aqueles do pré-operatório (T0).

Método: Os pacientes foram submetidos ao transplante no Hospital Felício Rocho entre 2002 e 2005. Foram excluídos aqueles que apresentaram diabetes após o transplante, creatinina sérica superior a 2mg/dl ou aqueles que utilizaram drogas hipolipemiantes ou hipoglicemiantes. Todos os pacientes seguiram protocolo de imunossupressão incluindo, inicialmente, tacrolimus, micofenolato mofetil e glico-corticóide. Todavia, no momento da análise, cerca de 20% já não estavam mais em uso de glico-corticóide. Alternativamente, 5% estavam em uso de sirolimus. Os lípides séricos, expressos em média $\pm$ erro padrão, foram analisados utilizando-se o teste *t* de Student pareado, considerando $p < 0,05$ como significância estatística.

Resultados: Foram incluídos 62 pacientes submetidos a TDRP (45% mulheres e 55% homens, idade média de 36,6 $\pm$ 9,5 anos) e 17, a TPI (47% mulheres e 53 % homens, idade média de 34,8 $\pm$ 9,9 anos). 53 pacientes completaram dois anos de seguimento, sendo 42 com TDRP e 11 com TPI. As médias dos lípides do grupo com TDRP em T1 foram menores que em T0, com exceção do HDL-c. (CT= 208,1 $\pm$ 7,5 x 176,4 $\pm$ 5,0 mg/dl, $p=0,0002$; TG=142,0 $\pm$ 8,0 x 110,8 $\pm$ 7,6 mg/dl, $p=0,003$; LDL-c=131,1 $\pm$ 6,8 x 106,7 $\pm$ 4,6 mg/dl, $p=0,0004$; NHDL-c=161,4 $\pm$ 7,0 x 129,0 $\pm$ 4,8 mg/dl, $p=0,0002$; HDL-c=46,5 $\pm$ 8,4 x 46,8 $\pm$ 1,1 mg/dl, $p=0,75$). Resultados semelhantes foram observados quando se compararam os dados dos pacientes com TDRP em T2 em relação a T0. (CT=215,5 $\pm$ 9,6 x 169,9 $\pm$ 5,3 mg/dl, $p=0,0001$; TG=153,5 $\pm$ 9,4 x 102,3 $\pm$ 15,2 mg/dl, $p=0,01$; LDL-c=136,9 $\pm$ 9,2 x 100,3 $\pm$ 4,1 mg/dl, $p=0,0002$; NHDL-c=170,3 $\pm$ 9,1 x 121,9 $\pm$ 5,3 mg/dl, $p=0,0001$; HDL-c=47,1 $\pm$ 1,4 x 49,1 $\pm$ 1,7 mg/dl, $p=0,1$). Não houve diferenças significativas entre os dados de T1 e T2 no TDRP. No grupo com TPI, as médias dos lípides séricos em T1 foram similares às aquelas em T0, com exceção de queda nos níveis de HDL-c após o transplante. (CT=196,9 $\pm$ 6,6 x 182,2 $\pm$ 13,4 mg/dl, $p=0,29$; TG= 93,5 $\pm$ 13,4 x 92,4 $\pm$ 9,9 mg/dl, $p=0,94$; LDL-c=125,7 $\pm$ 6,0 x 114,6 $\pm$ 12,2 mg/dl, $p=0,34$; NHDL-c=144,6 $\pm$ 7,5 x 133,1 $\pm$ 13,6 mg/dl, $p=0,4$; HDL-c=52,6 $\pm$ 2,7 x 49,0 $\pm$ 1,7 mg/dl, $p=0,04$). Quando se compararam os dados dos pacientes com TPI em T2 e T0, não foram encontradas diferenças significativas. (CT=197,3 $\pm$ 9,0 x 187,0 $\pm$ 15,0 mg/dl, $p=0,86$; TG=90,3 $\pm$ 8,5 x 91,9 $\pm$ 11,4 mg/dl, $p=0,86$; LDL-c=127,2 $\pm$ 8,9 x 117,3 $\pm$ 13,6 mg/dl, $p=0,35$; NHDL-c=145,5 $\pm$ 10,0 x 137,5 $\pm$ 15,3 mg/dl, $p=0,45$; HDL-c=52,3 $\pm$ 3,0 x 50,2 $\pm$ 2,5 mg/dl, $p=0,27$). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças significativas entre T1 e T2.

Conclusões: No seguimento de dois anos de pacientes com TDRP funcionantes, observou-se melhora dos lípides séricos quando comparados com os dados pré-operatórios. No entanto, no seguimento dos pacientes com TPI funcionantes, a única alteração observada nos lípides séricos foi uma queda transitória no nível sérico de HDL-c.

Palavras-Chave: Transplante de Pâncreas Isolado, Transplante Rim-Pâncreas, Metabolismo Lipídico.

ABSTRACT

Background: Pancreas transplantation, when successful, restores glycemic control in diabetic patients with endocrine pancreatic failure. Pancreas-kidney transplantation also provides solution to chronic renal insufficiency. However, these proceedings require chronic use of immunosuppressive drugs. These are all factors that can modify the lipid profile of those patients. **Objective:** Study the lipid profile (total cholesterol-TC, triglycerides-TG, high density lipoprotein cholesterol-HDL-c, low density lipoprotein cholesterol-LDL-c and non HDL cholesterol-NHDL-c) of patients with functioning pancreas-kidney transplantation (PKT) or isolated pancreas transplantation (IPT), comparing data from one year (T1) and two years after transplantation (T2) to those at preoperative (T0).

Methods: Patients were submitted to transplantation at Felicio Rocho Hospital between 2002 and 2005. Patients with new onset diabetes after transplantation, patients with serum creatinine above 2 mg/dl and those in use of hypolipidemic or hypoglycemic drugs were excluded. All patients initially received the same immunosuppression protocol, based in the use of tacrolimus plus mophetil micophenolate and glucocorticoid. However, at the moment of analyze, almost 20% were not using glucocorticoid anymore. Alternatively, 5% were in use of sirolimus. Serum lipids, expressed in mean $\pm$ standard error, were analyzed using paired t. Student and a maximum $p < 0,05$ was taken as significant.

Results: 62 patients with PKT (45% female, 55% male, age=36.6 $\pm$ 9.5 years) and 17 with IPT (47% female, 53 % male, age=34.8 $\pm$ 9.9 years) were included. 53 patients (42 with PKT and 11 with IPT) completed two years of follow-up. Mean serum lipid levels of PKT group at T1 were lower than those at T0, except HDL-c. (TC= 208.1 $\pm$ 7.5 x 176.4 $\pm$ 5.0 mg/dl, $p=0,0002$; TG=142.0 $\pm$ 8.0 x 110.8 $\pm$ 7.6 mg/dl, $p=0,003$; LDL-c=131.1 $\pm$ 6.8 x 106.7 $\pm$ 4.6 mg/dl, $p=0,0004$; NHDL-c=161.4 $\pm$ 7.0 x 129.0 $\pm$ 4.8 mg/dl, $p=0,0002$; HDL-c=46.5 $\pm$ 8.4 x 46.8 $\pm$ 1.1 mg/dl, $p=0,75$). Similar results were found when data at T2 were compared to T0 in PKT group. (TC=215.5 $\pm$ 9.6 x 169.9 $\pm$ 5.3 mg/dl, $p=0,0001$; TG=153.5 $\pm$ 9.4 x 102.3 $\pm$ 15.2 mg/dl, $p=0,01$; LDL-c=136.9 $\pm$ 9.2 x 100.3 $\pm$ 4.1 mg/dl, $p=0,0002$; NHDL-c=170.3 $\pm$ 9.1 x 121.9 $\pm$ 5.3 mg/dl, $p=0,0001$; HDL-c=47.1 $\pm$ 1.4 x 49.1 $\pm$ 1.7 mg/dl, $p=0,1$). There weren't any differences between data from T1 to T2. In IPT group, mean serum lipids of patients at T1 were similar to those at preoperative, except lower HDL-c after transplantation. (TC=196.9 $\pm$ 6.6 mg/dl x 182.2 $\pm$ 13.4, $p=0,29$; TG= 93.5 $\pm$ 13.4 x 92.4 $\pm$ 9.9 mg/dl, $p=0,94$; LDL-c=125.7 $\pm$ 6.0 x 114.6 $\pm$ 12.2 mg/dl, $p=0,34$; NHDL-c=144.6 $\pm$ 7.5 x 133.1 $\pm$ 13.6 mg/dl, $p=0,4$; HDL-c=52.6 $\pm$ 2.7 x 49.0 $\pm$ 1.7 mg/dl, $p=0,04$). When data were compared between T0 and T2, there weren't any differences. (TC=197,3 $\pm$ 9,0 x 187,0 $\pm$ 15,0 mg/dl, $p=0,86$; TG=90,3 $\pm$ 8,5 x 91,9 $\pm$ 11,4 mg/dl, $p=0,86$; LDL-c=127,2 $\pm$ 8,9 x 117,3 $\pm$ 13,6 mg/dl, $p=0,35$; NHDL-c=145,5 $\pm$ 10,0 x 137,5 $\pm$ 15,3 mg/dl, $p=0,45$; HDL-c=52,3 $\pm$ 3,0 x 50,2 $\pm$ 2,5 mg/dl, $p=0,27$). Also in this group, there weren't any differences between data from T1 to T2.

Conclusion: On the two year follow-up of patients with functioning PKT, improvements in the serum lipids after transplantation were observed. However, the only difference seen in the lipid profile of patients submitted to IPT was a transitory fall in HDL-c. Serum lipids remained stable between one and two years of follow-up in both groups.

Key words: Pancreas-Kidney Transplantation, Isolated Pancreas Transplantation, Lipid Metabolism.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP III	Adult Treatment Panel III
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus Tipo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-c	Colesterol HDL
HFR	Hospital Felício Rocho
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IPTR	International Pancreas Transplant Registry
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol LDL
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIH	National Institute of Health
NHDL-c	Colesterol Não HDL
p	Probabilidade
QM	Quilomicrons
T0	Período Pré Transplante
T1	Após Um Ano de Transplante
T2	Após Dois Anos de Transplante
TDRP	Transplante Duplo Rim Pâncreas

TG	Triglicérides
TIP	Transplante de Ilhotas Pancreáticas
TPAR	Transplante de Pâncreas Após Rim
TPI	Transplante de Pâncreas Isolado
TX	Transplante
UT-HFR	Unidade de Transplantes do Hospital Felício Rocho
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	Colesterol VLDL

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Rim-Pâncreas antes e após um ano de Procedimento.....	42
Figura 2: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado antes e após um ano de Procedimento.....	43
Figura 3: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Rim-Pâncreas antes e após um e dois anos de Procedimento.....	44
Figura 4: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado antes e após um e dois anos de Procedimento.....	45
Figura 5: Modificações Percentuais no Intervalo de Dois Anos em Pacientes Submetidos a Transplante Rim-Pâncreas.....	47
Figura 6: Modificações Percentuais no Intervalo de Dois Anos em Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos Pacientes no Período Pré-Operatório.....	40
Tabela 2: Comparação dos Lípides Séricos Pré-Operatórios entre TPI e TDRP.....	41
Tabela 3: Evolução da Função Renal em Pacientes com Transplante Duplo Rim-Pâncreas no Intervalo de Dois Anos.....	49
Tabela 4: Evolução da Função Renal em Pacientes com Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Intervalo de Dois Anos.....	49
Tabela 5: Evolução do Peso em Pacientes com Transplante Duplo Rim-Pâncreas Durante o Intervalo de Dois Anos.....	50
Tabela 6: Evolução do Peso em Pacientes com Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Intervalo de Dois Anos.....	51
Tabela 7: Frequência (%) de Hipertensão Arterial Sistêmica, Uso de Diuréticos e de Beta-Bloqueadores em Pacientes Submetidos a Transplante Rim-Pâncreas Durante o Período de Dois Anos.....	52
Tabela 8: Frequência (%) de Hipertensão Arterial Sistêmica, Uso de Diuréticos e de Beta-Bloqueadores em Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Período de Dois Anos.....	53
Tabela 9: Comparação da Frequência (%) do Uso de Imunossupressores entre T1 e T2 e entre TDRP e TPI.....	54
Tabela 10: Planilha de Comparação T1 x T0 para TDRP.....	77
Tabela 11: Planilha de Comparação T1 x T0 para TPI.....	79
Tabela 12: Planilha de Comparação T2 x T0 para TDRP.....	80

Tabela 13: Planilha de Comparação T1 x T0 para TPI.....	81
Tabela 14: Planilha de Comparação T2 x T1 para TDRP.....	82
Tabela 15: Planilha de Comparação T2 x T1 para TPI.....	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fatores Influentes nos Lipídes Séricos em Estudos Comparativos de Pacientes com Transplante de Pâncreas.....	24
Quadro 2: Principais Estudos Comparativos dos Lipídes Séricos em Pacientes Transplantados de Pâncreas.....	25
Quadro 3: Significância Estatística e Variação Percentual dos Lipídes Séricos de Pacientes Submetidos a TDRP ou TPI em Comparação com os Dados Pré-Transplante.....	27

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	1
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Transplante de Pâncreas.....	4
2.1.1 Histórico.....	4
2.1.2 Tipos.....	5
2.1.2.1 Quanto ao(s) órgão(s) transplantado(s).....	5
2.1.2.1.1 Transplante Duplo Rim-Pâncreas (TDRP).....	5
2.1.2.1.2 Transplante de Pâncreas Após Rim (TPAR).....	6
2.1.2.1.3 Transplante de Pâncreas Isolado (TPI).....	6
2.1.2.1.4 Transplante de Ilhotas Pancreáticas (TIP).....	6
2.1.2.2 Quanto ao tipo de doador.....	7
2.1.2.3 Quanto a drenagem exócrina.....	8
2.1.2.4 Quanto a drenagem endócrina.....	9
2.1.3 Esquemas de Imunossupressão.....	10
2.1.4 Epidemiologia.....	12
2.2 Metabolismo Lipídico.....	13
2.2.1 Lípidos e lipoproteínas plasmáticas	13
2.2.2 Avaliação laboratorial.....	15
2.2.3 Critérios para diagnóstico das Dislipidemias.....	16
2.3 Transplante de Pâncreas e Metabolismo Lipídico.....	17
2.3.1 Fatores de influência no período pré-transplante.....	17
2.3.2 Fatores de influência no período pós-transplante	18
2.3.2.1 Fatores benéficos.....	18

2.3.2.2 Imunossupressores.....	19
2.3.2.3 Outros fatores após transplante.....	21
2.3.3 Estudos sobre o metabolismo lipídico e o transplante de pâncreas.....	22
3-OBJETIVOS.....	28
3.1 Primário.....	28
3.2 Secundários.....	28
4-MÉTODO.....	29
4.1 População do estudo.....	29
4.2 Protocolo de imunossupressão.....	29
4.3 Planejamento	30
4.3.1 Delineamento do estudo.....	30
4.3.2 Coleta de dados.....	30
4.3.3 Captação de pacientes para o estudo.....	31
4.4 Aspectos éticos.....	32
4.5 Cálculo amostral.....	32
4.6 Critérios de inclusão.....	33
4.7 Critérios de exclusão.....	33
4.8 Perdas e população final do estudo.....	34
4.9 Métodos de análises clínicas.....	35
4.10 Métodos de análises químicas.....	35
4.10.1 Determinação da glicose e creatinina plasmáticas	36
4.10.3 Determinação dos lípides séricos.....	36
4.11 Tratamento estatístico.....	37

5-RESULTADOS.....	39
5.1 Características dos pacientes antes do transplante de pâncreas.....	39
5.2 Comparação dos lípides séricos.....	42
5.2.1 Comparação T1 x T0.....	42
5.2.2 Comparação T2 x T0.....	44
5.2.3 Comparação T2 x T1.....	46
5.2.4 Modificações percentuais após o transplante.....	46
5.3 Modificações de co-variáveis após o transplante.....	48
5.3.1 Função renal.....	48
5.3.2 Alteração do peso corporal.....	50
5.3.3 Alteração na frequência de hipertensão arterial sistêmica, uso de diuréticos e beta-bloqueadores.....	51
5.3.4 Uso de imunossupressores.....	53
6-DISCUSSÃO.....	55
6.1 Diferenças entre TDRP e TPI anteriores ao transplante.....	55
6.2 Alterações dos lípides séricos após TDRP.....	55
6.3 Alterações dos lípides séricos após TPI.....	60
6.4 Limitações do estudo.....	62
6.5 Considerações Finais.....	63
7-CONCLUSÕES.....	65
8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
9- ANEXOS.....	74

1- INTRODUÇÃO

O termo Diabetes Mellitus (DM) aplica-se a um grupo de distúrbios metabólicos diversos, caracterizado, bioquimicamente, por hiperglicemia crônica e, clinicamente, pelo desenvolvimento a longo prazo de complicações microvasculares (microangiopatia diabética). Apresenta-se como uma doença crônica de elevada morbi-mortalidade, sobretudo cardio-vascular. O DM tipo 1 (DM 1) é um tipo de diabetes causado pela destruição das células beta das ilhotas pancreáticas, com deficiência grave na secreção de insulina. Em 95% das vezes possui etiologia auto-imune e em 5% possui causas não identificada (idiopática). Os pacientes geralmente são propensos a ceto-acidose e requerem tratamento com insulina. O DM tipo 2 (DM 2), por sua vez, é a forma mais prevalente de diabetes, sendo uma doença heterogênea, caracterizada pela associação de defeitos na ação da insulina com a disfunção da célula beta pancreática (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS,1997).

Os pacientes portadores de DM possuem risco de morte por doença cardíaca isquêmica semelhante ao de pacientes que já apresentaram um evento coronariano prévio, sendo recomendada prevenção secundária para esse grupo de pacientes (HAFFNER, 1998; GRUNDY, 1999).

As alterações dos lípides séricos se relacionam ao desenvolvimento de doença isquêmica do coração (WILSON, 1998). O tratamento com drogas hipo-lipemiantes diminui o risco de eventos coronarianos (RUBINS, 1999 e SACKS, 2000). Pelo fato dos diabéticos serem considerados pacientes candidatos à prevenção secundária para esses eventos, recomendam-se controle estrito dos seus lípides séricos (NATIONAL CHOLESTEROL

EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS - ADULT TREATMENT PANEL III, 2002).

A melhora do controle glicêmico do paciente com DM1 é capaz de prevenir, retardar ou estabilizar as complicações crônicas micro-vasculares (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993) e também traz benefícios a longo prazo na diminuição de eventos cardio-vasculares (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS GROUP, 2005). Todavia, o tratamento intensivo do DM1 utilizado nesses estudos, com múltiplas injeções de insulina ou bomba de infusão subcutânea de insulina, aumentou a frequência e a gravidade dos episódios de hipoglicemia e promoveu ganho de peso nos pacientes, além de baixa aderência ao tratamento a longo prazo.

O transplante de pâncreas representa uma alternativa para o controle intensivo da glicemia em pacientes com DM1 e naqueles com DM2 e falência pancreática comprovada. Requer, todavia, o uso prolongado de drogas imunossupressoras, para prevenção de rejeição, com efeitos colaterais importantes. A grande discussão do tema é a respeito do risco versus benefício quando comparado ao tratamento conservador do DM. A melhora da técnica cirúrgica e o surgimento de novos esquemas imunossupressores vêm repercutindo de maneira positiva, causando diminuição nas taxas de perda de enxertos (GRUESSNER, A.C., 2005). Como consequência, aumenta-se a probabilidade do surgimento das alterações metabólicas decorrentes do uso prolongado dos imunossupressores. O reconhecimento precoce dessas

alterações é fundamental e ainda se discute qual a melhor forma de diagnóstico e tratamento (LARSEN, 2004).

Os pacientes submetidos a transplante de pâncreas, ainda que bem sucedido, estão sob risco de desenvolver doenças cardio-vasculares, sobretudo isquêmicas. Essas doenças são as principais responsáveis pela morbi-mortalidade desses pacientes no seguimento a longo prazo, ressaltando-se, então, a importância do controle pós-operatório dos fatores de risco, como os lípides séricos. (NÓRDEN, 2004)

A prevalência de dislipidemias após os transplantes em geral é elevada, acometendo, por exemplo, mais de 60% dos pacientes com transplantes renais (ONG, 1994). Em transplante de pâncreas ainda existem poucos dados sobre a sua frequência, sobretudo após a introdução de novos esquemas de imunossupressão com, teoricamente, menores efeitos deletérios quando comparados a esquemas anteriores (LARSEN, 2004). Diversos fatores podem influenciar na evolução dos lípides séricos após o transplante, destacando-se o tipo de transplante, a população estudada, os níveis basais dos lípides, a idade e o peso dos pacientes, o esquema imunossupressor utilizado, as complicações pós-operatórias e o funcionamento dos órgãos transplantados. (KOBASHIGAWA, 1997).

Uma maneira de se balancear o risco x benefício dos transplantes de pâncreas sobre o risco de doenças cardio-vasculares nesses pacientes é analisar a evolução dos lípides após o transplante (LARSEN, 1992).

Com o presente estudo, especificamente planejado para se avaliar a evolução dos lípides séricos de pacientes submetidos a transplante de rim-pâncreas ou pâncreas isolado funcionantes, questiona-se qual é o resultado

final da multiplicidade de fatores influentes no metabolismo lipídico desses pacientes. Houve melhora, piora ou, até mesmo, estabilidade dos lípides após os transplantes de pâncreas?

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O Transplante de Pâncreas

2.1.1 Histórico

Antes mesmo da descoberta da insulina, já havia relatos que relacionavam o DM com disfunção pancreática. Em 1893, foi realizado o enxerto de três fragmentos do pâncreas de uma ovelha no sub-cutâneo de um menino com ceto-acidose diabética. O receptor sobreviveu apenas três dias, falecendo de ceto-acidose (WUILLIAMS, 1894). O primeiro transplante bem sucedido é datado de 1966, na Universidade de Minnesota nos Estados Unidos da América (KELLY, 1967). Todavia, pelas deficiências técnicas e medicamentosas da época, os resultados não foram favoráveis, com o falecimento da paciente cerca de cinco meses após o transplante e em uso de insulina exógena. Dentre os transplantes realizados entre 1966 e 1990, a sobrevida de um ano do enxerto pancreático foi de 25% (SUTHERLAND, 1995). No início da década de 90, a introdução de novos imunossuppressores (sobretudo os inibidores da Calcineurina), a padronização das técnicas operatórias e o uso de soluções de preservação dos órgãos levaram a considerável melhora dos resultados dos transplantes pancreáticos, propiciando também expansão do número de centros transplantadores pelo mundo (SUDAN, 2000; GRUESSNER, A.C., 2005). No Brasil, os transplantes pancreáticos começaram a ser realizados ainda na década de 1990 no Rio

Grande do Sul e em São Paulo (MIRANDA, 1995 e PEROSA, 1999), embora tenham se intensificado na década atual. O primeiro transplante de pâncreas do Hospital Felício Rocho (HFR) foi realizado em 2001, sendo esse o único centro mineiro a realizá-lo até o ano de 2005, quando o Hospital das Clínicas da UFMG realizou o seu primeiro transplante de pâncreas.

2.1.2 Tipos

2.1.2.1 Quanto ao(s) órgão (s) transplantado (s)

2.1.2.1.1 Transplante Duplo Rim Pâncreas (TDRP)

Realizam-se os transplantes, renal e pancreático, em um mesmo procedimento cirúrgico. Deve ser considerado como alternativa para todo paciente diabético com comprovada falência pancreática em que se planeje realizar um transplante renal. A adição do enxerto pancreático não piora a sobrevida do paciente, pode aumentar o tempo de sobrevida do enxerto renal e melhora a qualidade de vida do paciente, restaurando a normo-glicemia (ROBERTSON, 2000). Deve-se considerar, no entanto, que o TDRP, quando comparado ao transplante renal isolado, apresenta tempo operatório maior, exige o uso de esquema imunossupressor com doses mais elevadas e, ainda, existe uma menor experiência dos centros transplantadores. Para os pacientes com risco cirúrgico aumentado, pacientes acima dos 60 anos ou pacientes obesos é considerado mais prudente a indicação do transplante renal isolado (PAVLAKIS, 2007).

2.1.2.1.2 Transplante de Pâncreas Após Rim (TPAR)

Realiza-se esse tipo de transplante em pacientes diabéticos, com comprovada falência pancreática, que já foram submetidos previamente ao transplante renal, que se encontrem com função renal estável e que estejam evoluindo com labilidade glicêmica (ROBERTSON, 2000).

2.1.2.1.3 Transplante de Pâncreas Isolado (TPI)

É o tipo de transplante mais controverso. Realiza-se esse procedimento em pacientes com função renal estável (geralmente com clearance de creatinina superior a 60 ml/min) no intuito exclusivo de controle do DM em pacientes com falência pancreática comprovada. Na ausência de indicações para o transplante renal, o transplante pancreático somente deve ser considerado nas seguintes situações: 1) história de freqüentes e graves episódios de descontrole glicêmico (hiperglicemias, hipoglicemias com perda de consciência e cetoacidoses), necessitando de cuidados médicos, 2) problemas clínicos e emocionais com a terapia insulínica exógena, graves o suficiente para causarem incapacidades, 3) falência consistente do manejo com insulina exógena em prevenir ou estabilizar as complicações do diabetes. Recomenda-se que a indicação do TPI seja feita, discutindo-se cada caso em seus aspectos particulares (ROBERTSON, 2000).

2.1.2.1.4 Transplante de Ilhotas Pancreáticas (TIP)

Representa o transplante apenas do componente endócrino do pâncreas, que produz a insulina. Quando comparado com o transplante de órgão total, o seu procedimento é bem mais simples, podendo inclusive ser realizado através

de punção venosa. Além disso, preconizam-se esquemas com imunossupressores em doses mais baixas e muitas vezes sem o uso concomitante de glico-corticóides. Geralmente são implantadas no fígado. Todavia, existe uma série de dificuldades que ainda têm limitado o seu sucesso (ROBERTSON, 2004). A primeira dificuldade relaciona-se ao número de doadores, já que para que se atinja um número suficiente de ilhotas faz-se necessário um 'pool' de ilhotas oriundas de vários doadores. Outro problema enfrentado é a alta sensibilidade das ilhotas à destruição auto-imune ou tóxica por medicamentos imunossupressores, o que tem produzido taxas de sobrevida do enxerto em um ano inferiores se comparadas ao transplante de órgão total (PAVLAKIS, 2007). Ainda é considerado um procedimento experimental (ROBERTSON, 2000).

2.1.2.2 Quanto ao tipo de doador

O doador do transplante pode ser um paciente com morte encefálica, onde é retirado o pâncreas por inteiro, ou, por questões técnicas, apenas o corpo e a cauda do pâncreas. Esse é o tipo de doador mais utilizado em todo o mundo. O transplante de pâncreas também pode ser realizado, utilizando-se doador vivo relacionado com compatibilidade de antígenos-HLA, onde é realizada hemi-pancreatectomia distal. As vantagens desse procedimento são o menor risco de rejeição em virtude da maior semelhança antigênica e a melhor programação do ato cirúrgico, minimizando-se o tempo de isquemia fria do órgão a ser transplantado. Todavia, esse é um procedimento ainda pouco utilizado, tendo sido realizados pouco mais de 150 transplantes desse tipo no mundo todo. Atualmente, indica-se esse procedimento somente se o receptor

apresenta um painel de antígenos reativos muito positivo, limitando o transplante cadavérico, ou se o mesmo não puder receber doses elevadas de imunossupressores, ou ainda no caso de possuir um irmão gêmeo idêntico não diabético (GRUESSNER, 2004).

2.1.2.3 Quanto à drenagem exócrina

O local de drenagem do ducto pancreático é uma das variáveis técnicas do transplante de pâncreas. Fisiologicamente, esse ducto drena as secreções exócrinas do pâncreas para o duodeno. Todavia, no transplante de pâncreas isso representaria uma complexidade cirúrgica. Na denominada drenagem vesical, o ducto pancreático drena para a bexiga. A dosagem das enzimas pancreáticas na urina, em particular a amilase, pode ser utilizada como marcador de rejeição do órgão, o que é particularmente interessante para o acompanhamento do TPI. A drenagem intestinal é um outro tipo de técnica, quando então o ducto pancreático é conectado ao intestino delgado. Na drenagem vesical, ocorre perda considerável de bicarbonato de sódio e de maior volume de líquido pela urina. As repercussões dessas perdas são a acidose metabólica e a hipotensão arterial. Na drenagem intestinal, isso geralmente não ocorre, pela maior reabsorção de líquidos. A drenagem intestinal é tecnicamente mais complexa, sendo realizada geralmente em centros já com experiência acumulada em transplantes pancreáticos. Não há diferenças entre as duas no que concerne a sobrevida do enxerto pancreático (MAI, 2006). A drenagem vesical está associada a maior número de complicações urológicas, metabólicas e infecções oportunistas. A drenagem intestinal se relaciona a maior incidência de hipertensão arterial e infecções

intra-abdominais. Em relação ao metabolismo lipídico não são descritas alterações relacionadas ao tipo de drenagem. Em uma revisão baseada em evidências científicas, Demartines e colaboradores recomendam o uso da drenagem intestinal como primeira escolha (DEMARTINES, 2005).

2.1.2.4 Quanto à drenagem endócrina

A drenagem venosa do enxerto pancreático transplantado pode ser feita através da conexão das veias esplênica e mesentérica superior à veia ilíaca comum ou externa interna ou ao sistema porta do receptor. A drenagem para o sistema porta é mais fisiológica, pois mimetiza o que acontece no indivíduo normal. Através da drenagem para a veia ilíaca, a insulina produzida pelo enxerto entra na circulação sistêmica sem passagem pela circulação porta. Com isso, não ocorre a primeira passagem desse hormônio pelo fígado, onde ele normalmente já seria parcialmente metabolizado. O resultado é o aumento de sua concentração plasmática. A drenagem para a circulação sistêmica é tecnicamente mais fácil de ser realizada e a maioria dos centros possui maior experiência com esse tipo de drenagem. Além disso, ela é a única que permite a conexão do enxerto à bexiga, para drenagem exócrina vesical. Em termos de sobrevida do enxerto, parecem não haver diferenças entre os tipos de drenagens (MAI, 2006). Os efeitos no metabolismo lipídico da hiperinsulinemia prolongada são controversos (MAI, 2006). A maioria dos estudos que compararam esses tipos de drenagem apresenta fatores de confusão, como as doses dos imunossupressores. Hughes e colaboradores demonstraram diferenças nas composições das lipoproteínas quando se comparavam os dois

tipos de drenagens, particularmente uma queda do conteúdo de Apo B nas partículas de VLDL e LDL e queda no colesterol livre em pacientes submetidos a drenagem portal (HUGHES, 1995). Todavia, a dose dos imunossupressores e o nível de creatinina sérica não foram iguais entre os grupos (LARSEN, 2004). Lo e colaboradores não encontraram diferenças quando compararam os lípides séricos em jejum de acordo com o tipo de drenagem endócrina (LO, 2001). Petruzzo e colaboradores encontraram níveis de colesterol LDL e triglicérides mais baixos nos pacientes submetidos a transplante com drenagem endócrina sistêmica (PETRUZZO, 2004).

2.1.3 Esquemas de Imunossupressão

O princípio da terapia imunossupressora para o transplante de pâncreas é o mesmo dos outros transplantes de órgãos sólidos, ou seja, usar o esquema mais efetivo e menos tóxico possível. Todavia, por causa da grande imunogenicidade do transplante de pâncreas, particularmente do TPI, a quantidade cumulativa de imunossupressores necessária é maior quando comparada com a dos transplantes de coração, rim e fígado (GRUESSNER RW, 2005). Além disso, o risco de rejeição pancreática varia de acordo com o tipo de transplante, sendo mais elevada no TPI, seguida pelo TPAR e mais baixa no TDRP (GRUESSNER AC, 2005). Como consequência, o esquema imunossupressor de indução e manutenção varia de acordo com o tipo de transplante.

Os primeiros transplantes foram realizados com esquema imunossupressor que consistia no uso de azatioprina, prednisona em doses elevadas (dose inicial de 150 mg/dia) e irradiação com cobalto⁶⁰ no intuito de suprimir a função

exócrina do pâncreas. O objetivo da irradiação não foi atingido e ainda propiciou o surgimento de fístulas pancreáticas, tendo sido logo abandonada (SUTHERLAND, 2004). Sutherland e colaboradores (2001), relatando a experiência da Universidade de Minnesota entre dezembro de 1966 a março de 2000, dividiu em 5 fases a terapia imunossupressora, com progressiva melhora dos resultados dos transplantes: fase 0- histórica (1966-1973), fase 1- transição para ciclosporina (1978-1986), fase 2- esquema triplice ciclosporina + azatioprina + glico-corticóide (1986-1994), fase 3- terapia com tacrolimus + micofenolato mofetil + glico-corticóide (1994-1998), fase 4- uso de terapia de indução com anticorpos monoclonais (1998-2000).

Demartines e colaboradores concluíram em sua revisão que a escolha da terapia imunossupressora é a chave para o sucesso do transplante de pâncreas e que, com base nas evidências atuais, ela deve incluir terapia de indução com anticorpos mono ou policlonais, seguida do uso de um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) associado a um derivado do micofenolato (mofetil ou sódico) e glico-corticóide (DEMARTINES, 2005).

Existe uma crescente preocupação com os efeitos adversos do uso prolongado desses medicamentos. Além da imunossupressão, glico-corticóides e inibidores da calcineurina são drogas capazes de causar hiperglicemia, por ações inibitórias na secreção de insulina, por resistência periférica à ação da insulina e por toxicidade direta à célula beta pancreática (DAVIDSON, 2003). Além disso, os inibidores da calcineurina são drogas potencialmente nefrotóxicas (FIORETTO, 1995). Estratégias mais recentes visam diminuir o tempo de uso de glico-corticóide, sendo que alguns trabalhos demonstraram eficácia e segurança com a sua retirada após os primeiros

meses do transplante e manutenção com tacrolimus e micofenolato mofetil (MALAISE, 2005). No entanto, essa estratégia requer a manutenção de níveis mais elevados de tacrolimus, com potenciais riscos de toxicidade renal e pancreática (SCHIMED, 2006). Outro imunossupressor mais recentemente utilizado é o sirolimus. Esse medicamento pertence a uma nova classe de agentes imunossupressores, não sendo considerado um inibidor de calcineurina. Existem poucos estudos relativos a seu uso no transplante de pâncreas. Pode ser utilizado em associação com o tacrolimus (McALISTER, 2000), visando a diminuição de sua dose ou então substituir o micofenolato (HAVRDOVA, 2005). Além disso, tem sido proposto o seu uso em terapias de manutenção sem o uso de inibidores de calcineurina (SCHIMED, 2006).

2.1.4 Epidemiologia

O *International Pancreas and Islet Transplant Registry* (IPTR), fundado em 1980, fornece dados sobre o transplante de pâncreas no mundo. Em sua última publicação, foram relatados mais de 23 mil transplantes de pâncreas entre dezembro de 1966 a dezembro de 2004 (GRUESSNER, A.C., 2005). Desse total de transplantes, cerca de 17 mil foram realizados nos Estados Unidos da América e os 6 mil restantes, no resto do mundo. O TDRP correspondeu a cerca de 71% dos casos, seguido pelo TPAR com cerca de 21% e, por fim, o TPI, com 8%. Historicamente, vêm ocorrendo um aumento proporcional do número desse último procedimento.

Considerando apenas os casos norte-americanos realizados entre 2000 e 2004, a sobrevida do enxerto pancreático após um ano foi de cerca de 85% para o TDRP, 78% para o TPAR e 76% para o TPI. A drenagem exócrina

intestinal foi a mais utilizada para todos os tipos de transplantes pancreáticos nesse período- 81% no TDRP; 67%, no TPAR e 56%, no TPI. Dos casos de drenagem entérica, cerca de 30% realizou drenagem venosa portal. Utilizando-se modelos estatísticos de análise multi-variada, o fator mais influente na sobrevida do paciente foi a funcionalidade do(s) órgão(s) transplantado(s), com exceção do TPI, onde ocorreu a menor taxa de mortalidade dos pacientes. Pacientes acima dos 45 anos apresentaram mortalidade mais elevada quando comparados com os mais jovens, embora tenham apresentado taxas de rejeição menores. Nesse período estudado, o esquema imunossupressor de manutenção com tacrolimus + micofenolato foi o esquema de escolha em dois terços dos casos, em todos os tipos de transplantes. Cerca de 10% dos pacientes utilizou sirolimus, em esquemas variados.

Analisando-se os casos realizados fora dos Estados Unidos, percebe-se um predomínio absoluto do TDRP, correspondendo a cerca de 90% dos casos. A maioria dos casos (cerca de 90%) é proveniente de centros europeus. Vale ressaltar que esses dados são relatados de maneira voluntária e, portanto, podem sofrer uma série de vieses, como a sub-notificação.

2.2 Metabolismo Lipídico

2.2.1 Lípidos e as Lipoproteínas Plasmáticas

O colesterol é uma substância lipídica que está presente nas membranas celulares e é precursora dos sais biliares e dos hormônios esteróides. O colesterol também é componente fundamental da placa aterosclerótica em artérias, substrato anátomo-patológico das doenças vasculares isquêmicas. O colesterol circula no sangue através de partículas distintas constituídas de

lípidos e proteínas e denominadas lipoproteínas. As três principais classes de lipoproteínas encontradas no plasma de um indivíduo em jejum são as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). O conteúdo de colesterol de LDL (LDL-c) corresponde a cerca de 70% de todo o colesterol total circulante no plasma (CT). Por isso, é considerado o alvo principal da terapia da hipercolesterolemia (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS - ADULT TREATMENT PANEL III, 2002). O conteúdo de colesterol das partículas HDL (HDL-c) corresponde a cerca de 20% do CT. O HDL é considerado uma partícula protetora contra a formação da placa aterosclerótica, sendo a responsável pelo transporte reverso do colesterol ao fígado. O restante do colesterol plasmático circula em partículas de VLDL (VLDL-c), ricas em triglicérides, e em partículas remanescentes do metabolismo de outras lipoproteínas.

Os triglicérides (TG) são substâncias lipídicas cuja função básica é o armazenamento de energia. Concentram-se em vários tecidos, sobretudo o adiposo e no fígado. No plasma sanguíneo, eles são transportados também por proteínas, sobretudo quilomicrons (QM) e VLDL. O acúmulo plasmático de TG pode ser visto em uma série de distúrbios metabólicos e pode acarretar, nos casos mais graves, quadros de pancreatite, hepatite e neuropatias. Os TG influenciam de maneira indireta o metabolismo do colesterol plasmático, tornando as lipoproteínas mais aterogênicas e diminuindo os níveis de HDL-c. Em pacientes com hipertrigliceridemia, orienta-se analisar o valor do CT

diminuído do valor do HDL-c. Essa medida é chamada de colesterol não HDL (NHDL-c) e permite estimar a repercussão do aumento das partículas ricas em TG no metabolismo do colesterol. Em pacientes que não apresentam hipertrigliceridemia, o valor de NHDL-c correlaciona-se diretamente ao valor de LDL-c.

2.2.2 Avaliação Laboratorial

Em geral, utilizam-se como parâmetros do metabolismo lipídeo as dosagens dos lípides e lipoproteínas plasmáticas. Dosa-se de rotina a concentração sérica de CT e TG, além da dosagem de HDL-c através de métodos imunoenzimáticos. O método considerado de referência para dosagem de LDL-c é a β quantificação (BACHORIK, 1997). Todavia, esse procedimento requer ultracentrifugação das amostras, o que o torna inviável para a maioria dos laboratórios de rotina. Como alternativa, os laboratórios utilizam uma estimativa do LDL-c calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD, 1972). Nessa fórmula, a estimativa de LDL-c é obtida subtraindo-se do valor do CT o valor de HDL-c mais um quinto do valor de TG. Embora conveniente, o uso dessa fórmula sofre restrições importantes em determinadas situações. Não se recomenda o seu uso quando o valor de TG for superior a 400 mg/dl, quando a amostra tiver a presença de QM ou quando o paciente for portador de disbeta-lipoproteinemia (CORDOVA, 2004). Em pacientes diabéticos e em portadores de insuficiência renal crônica, alguns estudos atestam a confiabilidade do uso da fórmula, quando comparada com a dosagem direta de LDL-c (WINOCOUR, 1989 e JOHNSON, 1997).

Alguns cuidados devem ser tomados para obtenção de uma análise mais confiável do perfil lipídico, tais como jejum de 12 horas, abstinência alcoólica por 72 horas e a realização da dosagem na ausência de enfermidades agudas. Os coeficientes de variação intra-individual considerados aceitáveis em determinações próximas, em um mesmo laboratório, são 5% para CT, 10% para HDL-c e 20% para TG (SANTOS, 2006).

2.2.3 Critérios Para Diagnóstico de Dislipidemias

A terceira publicação do Painel de Experts na Detecção, Avaliação e Tratamento do Colesterol Sérico Elevado em adultos (ATP III) realizada pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América (NIH) consiste em uma referência internacional para a abordagem diagnóstica e terapêutica das dislipidemias em adultos (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS - ADULT TREATMENT PANEL III, 2002). Ela enfatiza o LDL-c como alvo terapêutico primário na abordagem das dislipidemias, além de propor níveis desejáveis de LDL-c de acordo com os outros fatores de risco do paciente para doença coronariana. Os pacientes diabéticos são considerados nesse painel como equivalentes de pacientes com história prévia de doença coronariana, sendo candidatos à prevenção secundária. Por isso, os níveis recomendados de LDL-c são mais baixos, devendo ser inferiores a 100 mg/dl. O painel também propõe níveis desejados para CT inferiores a 200 mg/dl; para TG, inferiores a 150 mg/dl e para HDL-c, superiores a 40 mg/dl. Sempre que houver hipertrigliceridemia, recomenda-se

como segundo alvo terapêutico o cálculo do NHDL-c, sendo seu alvo 130 mg/dl.

Mais recentemente, avaliando-se os mais recentes estudos no assunto, Grundy e colaboradores sugeriram diminuir os níveis-alvo do LDL-c para 70 mg/dl em pacientes com risco cardio-vascular muito elevado, definido pela presença de história prévia de coronariopatia somada a mais um equivalente de doença coronariana (GRUNDY, 2004).

Recomenda-se que diabéticos transplantados de pâncreas, pelo seu risco cardio-vascular aumentado, permaneçam com os alvos terapêuticos para o tratamento das dislipidemias como quaisquer outros diabéticos (LARSEN, 2004).

2.3 Transplante de Pâncreas e Metabolismo Lipídico

2.3.1 Fatores de Influência no Período Pré-Transplante

Os níveis circulantes dos lípides séricos são dependentes de níveis normais de insulina plasmática e de sua ação. Quando pacientes portadores de DM1 apresentam glicemia controlada com múltiplas injeções de insulina, os níveis de LDL-c, em geral, não estão elevados; os níveis de TG geralmente são baixos ou normais e o HDL-c é alto (HOWARD, 1987). O controle moderado da glicemia está associado apenas a discreta elevação do LDL-c e de TG e a pequenas mudanças no HDL-C. O descontrole do DM eleva TG por aumento de sua produção hepática aliada à diminuição da atividade da lipase lipoprotéica. Como consequência, ocorre queda dos níveis de HDL-c (REAVEN, 1989). Em pacientes portadores de nefropatia com proteinúria maciça, ocorre outro tipo de dislipidemia (MALLOY, 2001). Geralmente ocorre

aumento de LDL-c devido ao aumento da síntese hepática de proteínas, para se tentar compensar a sua perda urinária. Em situações de níveis muito baixos de albumina sérica, ocorre também aumento de TG. Quando a função renal deteriora, ocorre aumento de TG e queda de HDL-c. (GRUTZMACHER, 1988).

Os pacientes candidatos a TDRP geralmente são portadores de DM1 descontrolado e com nefropatia avançada. Por sua vez, o paciente candidato a TPI, por definição, apresenta descontrole glicêmico e, muitas vezes, a síndrome nefrótica da nefropatia diabética. Pelo exposto, percebe-se que esses pacientes possuem risco aumentado para alterações lipídicas na avaliação pré-transplante. Além disso, muitos desses pacientes estão em uso de medicamentos capazes de causar dislipidemia secundária, como diuréticos e beta-bloqueadores (LARDINOIS, 1988). Hughes e colaboradores, estudando a composição das lipoproteínas em pacientes candidatos a transplante renal e/ou pancreático, concluíram que o paciente com DM1 sem IRC, em geral, não apresenta alterações nas lipoproteínas plasmáticas dosadas rotineiramente, já os portadores de DM1 associado a IRC apresentam uma alteração significativa de CT, TG e HDL-c (HUGHES, 1994). Estima-se que cerca de 60% dos pacientes candidatos a transplante de rim ou rim pâncreas apresentem hipercolesterolemia definida como colesterol total superior a 240 mg/dl. (BOSTOM, 2002).

2.3.2 Fatores de Influência no Período Pós-Transplante

2.3.2.1 Fatores Benéficos

O transplante de pâncreas bem sucedido restaura o bom controle glicêmico do indivíduo. Além disso, observa-se resolução da IRC nos pacientes

submetidos a transplante renal. Pacientes submetidos ao TDRP, comparados a pacientes submetidos ao transplante renal isolado, apresentam melhora significativa do controle pressórico e diminuição da utilização de drogas anti-hipertensivas (ELLIOT, 2001). O efeito benéfico do TPI sobre a nefropatia diabética tem sido relatado em algumas séries com poucos casos. Fioretto e colaboradores relataram reversão da nefropatia em biópsias de oito pacientes após 10 anos do transplante (FIORETTO, 1988). Coppelli e colaboradores descreveram os casos de seis pacientes com melhora clínica e laboratorial da síndrome nefrótica em um seguimento de 3 a 36 meses (COPPELLI, 2006).

2.3.2.2 Imunossupressores

A maioria dos imunossupressores utilizados de rotina: glico-corticóide, tacrolimus, ciclosporina e sirolimus; pode trazer efeitos adversos para o perfil lipídico desses pacientes, sobretudo em indivíduos com predisposição genética a dislipidemias (LARSEN, 2004). Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento dessas dislipidemias são idade mais avançada, sexo masculino, presença de obesidade, diabetes, alterações da função renal ou proteinúria, história de dislipidemia antes do transplante e esquema imunossupressor utilizado (KOBASHIGAWA, 1997 e FELLSTROM, 2000). Diferenças genéticas também contribuem para essa susceptibilidade. Balakrishnan e colaboradores encontraram associação entre presença do genótipo E4 de um ou mais alelos para a apoproteína E e níveis mais baixos de HDL-c com TG mais elevados após o transplante de pâncreas. (BALAKRISHNAN, 2002).

O efeito deletério do uso prolongado dos glico-corticóides é multi-fatorial. Eles induzem resistência à insulina, promovem ganho de peso, aumentam a produção hepática de TG, diminuem a concentração sérica de HDL-c e elevam os níveis de CT e de LDL-c. A dose cumulativa de glico-corticóides parece ser o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de dislipidemia após o transplante (MILLER, 2002). A sua retirada do esquema imunossupressor, após os primeiros meses do transplante, é aventada como benéfica para o metabolismo lipídico. Mark e colaboradores, analisando retrospectivamente os dados de 112 pacientes submetidos a transplante de pâncreas, evidenciaram níveis mais baixos de CT após um ano de transplante no grupo de pacientes (25%) que não estava em uso de glico-corticóide (MARK, 2005). Kahl e colaboradores, no entanto, analisando os dados de 32 pacientes após um ano de TDRP, não perceberam diferenças quando compararam os lípides dos pacientes que não estavam usando glico-corticóides (72% dos casos) com os dos pacientes que estavam em uso de baixas doses de prednisona (KAHL, 2001).

A ciclosporina pode causar alterações nos lípides séricos ao se ligar a receptores de LDL-c e alterar sua atividade, podendo também diminuir a síntese de ácidos biliares (DONAHOO, 1998). O tacrolimus também pode apresentar efeito deletério para o metabolismo lipídico. Todavia, a maioria dos estudos que compararam o uso do tacrolimus com a ciclosporina evidenciou resultados mais favoráveis nos lípides séricos do grupo que usou tacrolimus (HENLEY, 1995; BURKE, 1998; McCUNE, 1998; MALAISE, 2005 b; VINCENTI, 2007). No entanto, Woodside e colaboradores relataram melhora de função renal, todavia sem melhora nos lípides séricos quando era feita a

conversão de ciclosporina para tacrolimus (WOODSIDE, 2005). Geralmente, os esquemas que utilizam tacrolimus permitem o uso seguro de doses menores de glico-corticóide, o que pode atuar como fator de confusão (MILLER, 2002).

O uso de sirolimus tem sido associado ao maior aumento dos níveis de CT e TG em transplantados renais quando comparado com outros esquemas de imunossupressão, sendo que pacientes diabéticos podem ser mais susceptíveis a essa dislipidemia induzida por sirolimus (GONWA, 2003 ; CHUEK, 2003).

Os agentes com menor impacto no metabolismo lipídico são a azatioprina e o micofenolato (SHAPIRO, 1999 e MILLER, 2002).

2.3.2.3 Outros Fatores Após o Transplante

Os pacientes transplantados podem apresentar ganho de peso após o transplante, o que pode influenciar o metabolismo lipídico (GONEYA, 1992). A causa desse aumento de peso é multifatorial, destacando-se o uso de glico-corticóide, o controle do DM e a resolução da insuficiência renal crônica (IRC). A mudança do padrão alimentar também pode contribuir para o ganho de peso e para as alterações lipídicas, uma vez que o paciente aumenta a ingestão de calorias, gorduras saturadas e carboidratos (HUGHES, 1995). Todavia, Markowski e colaboradores, estudando o diário alimentar de 11 pacientes antes e após 6 meses do transplante, não encontraram alterações significativas no total de calorias ingeridas e na percentagem de gordura saturada da dieta (MARKOWSKI, 1996).

Embora seja um assunto controverso, a hiperinsulinemia dos pacientes transplantados de pâncreas pode alterar a composição das lipoproteínas plasmáticas. Foger e colaboradores demonstraram um aumento da atividade plasmática da lipase lipoprotéica e conseqüente enriquecimento do conteúdo de colesterol não esterificado das partículas de LDL-c e HDL-c em 14 pacientes submetidos a TDRP, quando comparados a pacientes não diabéticos e submetidos a transplante renal e a indivíduos saudáveis (FOGER, 1996). O significado dessas alterações ainda não é conhecido.

Os pacientes submetidos a TPI podem apresentar piora da função renal após o transplante, sobretudo pelo uso prolongado de imunossupressores com potencial nefrotoxicidade. Essa piora pode contribuir para alterações desfavoráveis no metabolismo lipídico (HENLEY, 1999).

Smith e colaboradores demonstraram que dentre os pacientes submetidos a TDRP, somente aqueles que apresentavam normo-glicemia e funcionamento normal dos enxertos obtiveram melhora dos lipídes séricos após o transplante (SMITH, 1992).

2.3.3 Estudos Sobre o Metabolismo Lipídico e o Transplante de Pâncreas

Conforme podemos observar, múltiplas variáveis podem influenciar os lípides séricos antes e após o transplante de pâncreas (Quadro 1), dificultando a interpretação dos resultados dos estudos e, por vezes, produzindo resultados discrepantes entre os mesmos.

Analisando os trabalhos sobre o assunto, percebe-se que grande parte deles não objetivou primariamente a avaliação do metabolismo lipídico e quase sua totalidade foi observacional. Muitos estudos não compararam os dados pré-

transplante com aqueles após o transplante, mas apenas descreveram os resultados obtidos após o procedimento. Além disso, os estudos utilizaram métodos diversos, incluindo diferentes critérios de exclusão e incluindo pacientes em uso de drogas hipolipemiantes durante o estudo. Os dados de pacientes que apresentaram rejeição ou óbito não foram incluídos na maioria dos estudos.

O quadro 2 compila uma série de estudos que compararam os lípides séricos antes e depois do transplante e demonstra as diversidades existentes entre eles.

Quadro 1: Fatores Influentes nos Lipídes Séricos em Estudos Comparativos de Pacientes com Transplantes de Pâncreas.

Antes do Transplante	Após o Transplante
DM descontrolado	Controle DM +
IRC (TDRP)	Melhora da IRC (TDRP) +
Síndrome Nefrótica	Melhora da Síndrome Nefrótica ? +
Hipertensão	Melhora da Hipertensão +
Medicamentos	Imunossupressores -
	Ganho de Peso -
	Hiperinsulinemia ? -
	Piora da Função Renal (TPAR e TPI) -

DM, Diabetes Mellitus; IRC, Insuficiência Renal Crônica; TDRP, Transplante Duplo Rim Pâncreas; TPAR, Transplante Pâncreas Após Rim; TPI, Transplante de Pâncreas Isolado; ?, efeito questionável; +, efeito positivo; -, efeito negativo.

Quadro 2: Principais Estudos Comparativos dos Lípides Séricos em Pacientes Transplantados de Pâncreas.

Referência	País	N	Tipo TX	Inibidor Calcineurina	Tempo de Seguimento	Drenagem
DAFOE, 1987	EUA	6	TDRP	Ciclosporina	6 meses	Sistêmica
LARSEN, 1992	EUA	30	TDRP	Ciclosporina	2 anos	Sistêmica
BURKE, 1995	EUA	24	TDRP	Ambos	1 ano	Sistêmica
HENLEY, 1995	EUA	15	TPI	Tacrolimus	2 anos	Sistêmica
HUGHES, 1995	EUA	31	TDRP	Ciclosporina	1 ano	Ambas
HENLEY, 1999	EUA	21	TPI	Ciclosporina	2 anos	Sistêmica
NANKIVELL, 2000	Austrália	82	TDRP	Tacrolimus	5 anos	Sistêmica
SUDAN, 2000	EUA	61	TDRP	Ambos	5 anos	Sistêmica
McCULEY, 2001	EUA	150	TDRP	Tacrolimus	5 anos	Sistêmica
COPPELLI, 2003	Itália	13	TPI	Tacrolimus	6 meses	Portal
BOGGI, 2005	EUA	38	TPI	Tacrolimus	3 anos	Portal
COPPELLI, 2005	Itália	32	TPI	Tacrolimus	1 ano	Portal
GONZÁLEZ-POSADA, 2005	Espanha	9	TDRP	Tacrolimus	6 meses	Sistêmica
TAMAJÓN, 2005	Espanha	13	TDRP	Tacrolimus	1 ano	Sistêmica

EUA, Estados Unidos da América; N, Número de Pacientes; TX, Transplante de Pâncreas; TDRP, Transplante Duplo Rim Pâncreas; TPI, Transplante de Pâncreas Isolado.

Através do quadro 2, nota-se que houve modificação do esquema imunossupressor a partir de 2000, quando o tacrolimus tornou-se o inibidor de calcineurina mais utilizado. Além disso, nota-se a expansão do transplante de pâncreas pelo mundo com a inclusão de estudos oriundos de centros não norte-americanos.

A maioria dos estudos com TDRP descreveu evolução favorável do perfil lipídico após o transplante, com melhora ou estabilidade dos lípides séricos. (Quadro 3). A melhora de TG foi descrita na quase totalidade dos estudos, com exceção do trabalho de Hughes e colaboradores (1995). Nesse estudo, houve um ganho de peso considerável na maioria dos pacientes, em média 10%, o que pode ter contribuído para o resultado discrepante. O CT apresentou resposta variável, sendo que alguns estudos mostraram queda significativa e outros não. O LDL-c, quando descrito, geralmente foi calculado utilizando-se a fórmula de Friedewald e geralmente acompanhou o resultado do CT, pois o HDL-c em geral pouco se modificou. Alguns autores, entretanto, não descreveram o LDL-c, considerando que a fórmula não foi validada para esse tipo de paciente (LARSEN 1992).

Em relação ao TPI, os resultados dos estudos foram bastante diversos, tendo sido descritas melhora, piora ou estabilidade dos lípides séricos (Quadro 3). O estudo de Henley e colaboradores (1999) destacou-se por demonstrar piora do perfil lipídico, com significativa elevação de TG. Nesse estudo houve, entretanto, significativa piora da função renal dos pacientes. Coppelli e colaboradores (2003), utilizando tacrolimus, doses mais baixas de glicocorticóide e sem piora da função renal, descreveram um perfil lipídico favorável com queda de CT e LDL-c, sem alterações significativas de TG.

Quadro 3: Significância Estatística e Variação Percentual dos Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a TDRP ou TPI em Comparação com os Dados Pré-Transplante.

	N	Tipo TX	CT (%)	TG (%)	HDL-c (%)	LDL-c (%)
DAFOE, 1987	6	TDRP	NS	↓ 31	X	X
LARSEN, 1992	30	TDRP	NS	↓ 22	↑ 23	X
BURKE, 1995	24	TDRP	↓27	↓50	NS	NS
HENLEY, 1995	15	TPI	NS	NS	NS	NS
HUGHES, 1995	31	TDRP	NS	NS	NS	X
HENLEY, 1999	21	TPI	NS	↑ 31	↑ 12	NS
NANKIVELL, 2000	82	TDRP	NS	↓ 20	X	X
SUDAN, 2000	61	TDRP	↓ 18	X	X	X
McCULEY, 2001	150	TDRP	↓ 15	↓ 40	X	X
COPPELLI, 2003	13	TPI	↓ 20	NS	NS	↓ 28
BOGGI, 2005	38	TPI	↓ 20	X	X	↓ 20
COPPELLI, 2005	32	TPI	↓ 12	NS	NS	↓ 13
GONZÁLEZ-POSADA, 2005	9	TDRP	NS	↓ 32	NS	NS
TAMAJÓN, 2005	13	TDRP	NS	↓ 44	NS	NS

N, Número de Pacientes; TX, Transplante de Pâncreas; NS= Sem Diferença Estatística ($p>0,05$); X= Variável Não Descrita no Estudo; CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; TDRP, Transplante Duplo Rim Pâncreas; TPI, Transplante de Pâncreas Isolado.

OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIO

- Avaliar o impacto do TDRP e do TPI, com enxertos funcionantes, nos lípides séricos (CT, TG, HDL-c, LDL-c e NHDL-c), comparando os dados obtidos após um e dois anos do procedimento, com aqueles anteriores ao transplante.

3.2 SECUNDÁRIOS

- Descrever as diferenças observadas anteriormente ao transplante entre o grupo de pacientes submetidos a TDRP e o grupo submetido a TPI.
- Comparar os resultados dos lípides séricos obtidos após um ano, com aqueles após dois anos de transplante.
- Comparar os dados relativos à função renal, ao peso corporal, à frequência de hipertensão arterial sistêmica e ao uso de diuréticos e beta-bloqueadores após um e dois anos do procedimento, com aqueles anteriores ao transplante.

4- MÉTODOS

4.1 População do Estudo

Os indivíduos da pesquisa foram submetidos a TDRP ou TPI em Belo Horizonte, no HFR, entre os anos de 2002 e 2005.

Esses pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião principal e receberam assistência no pré, peri e pós operatório pela mesma equipe da Unidade de Transplante do hospital (UT-HFR), composta por três cirurgiões gerais, dois nefrologistas, um endocrinologista, duas enfermeiras, uma psicóloga e uma nutricionista.

Em todos os transplantes apresentados foi realizada drenagem venosa para a veia ilíaca, portanto para a circulação sistêmica. A drenagem exócrina foi variável, tendo sido utilizadas tanto a vesical como a entérica.

4.2 Protocolo de Imunossupressão

Todos os pacientes foram inicialmente submetidos ao mesmo protocolo de imunossupressão. Eles receberam terapia de indução nos primeiros sete dias com timoglobulina. A seguir, foram mantidos em terapia com tacrolimus, micofenolato (mofetil ou sódico) e prednisona. A dose do glico-corticóide foi sendo escalonadamente reduzida até 2,5 mg/dia e, em casos selecionados, foi suspensa após 6 meses do transplante. A dose de tacrolimus foi ajustada de acordo com a sua dosagem sérica, procurando-se manter níveis séricos entre 10 a 15 ng/ml nos primeiros três meses e a seguir entre 5 a 10 ng/ml. Excepcionalmente, foi introduzido o sirolimus em alguns pacientes. As principais indicações para o seu uso foram a intolerância ao micofenolato, sobretudo devido a sintomas gastro-intestinais e a substituição do tacrolimus

em casos de toxicidade renal. O monitoramento da função renal, através da dosagem plasmática de uréia e creatinina; a dosagem da glicemia, da lipase e da amilase foram utilizados como parâmetros para o diagnóstico de rejeição. Além disso, nos casos em que se utilizou a drenagem vesical, foi dosada a amilase em urina de 24 horas.

4.3 Planejamento do Ensaio

4.3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo observacional e que utiliza dados clínicos e laboratoriais dos pacientes que foram transplantados de pâncreas no HFR. Foram analisados dados em três momentos distintos: a) período pré-operatório (T0)= lípidos obtidos no máximo 6 meses antes do transplante, b) período após um ano de transplante (T1)= lípidos obtidos no máximo 3 meses após o paciente ter completado um ano de transplante, c) período após dois anos de transplante (T2)= lípidos obtidos no máximo 3 meses após o paciente ter completado dois anos de transplante.

Esses dados foram analisados comparando-se as variações intra-individuais ocorridas durante esse período de observação.

4.3.2 Coleta de Dados

A coleta de dados para esta pesquisa foi feita pelo endocrinologista da UT-HFR. Foi criado um protocolo de avaliação dos pacientes para esta pesquisa, sendo preenchido para os três momentos de análise de cada paciente (ANEXO I). Os dados foram colhidos durante a avaliação endocrinológica entre abril de 2004 a julho de 2006.

4.3.3 Captação de Pacientes para o Estudo

Optou-se por incluir no estudo somente pacientes em seguimento periódico na UT-HFR. Rotineiramente esses pacientes foram avaliados semanalmente nos primeiros dois a três meses após o transplante, mensalmente após esse período até terem completado um ano de transplante; quando então passam a ser avaliados a cada dois a três meses.

Foi feita uma pré seleção de pacientes através de análise do banco de dados da unidade. A seguir foi feita uma lista de pacientes candidatos à pesquisa e entregue à secretária do serviço. Durante as consultas periódicas, a secretária sinalizava ao médico assistente sobre os possíveis candidatos. O médico, durante sua consulta de rotina, explicava a pesquisa ao paciente e solicitava a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido para que seus dados pudessem ser incluídos. Era então preenchido o protocolo de pesquisa, utilizando-se dados clínicos e laboratoriais atuais obtidos durante a entrevista. Para dados anteriores aos da entrevista, utilizaram-se informações obtidas dos prontuários dos pacientes. Nesses casos, era solicitado aos pacientes que trouxessem, para a próxima consulta, os exames prévios para confirmação de dados dos prontuários. Para esta pesquisa, nenhum exame adicional foi necessário, além dos exames periódicos já realizados de rotina no seguimento desses pacientes.

4.4 Aspectos Éticos

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. (ANEXO II).

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (Protocolo: 124-04, aprovado em dezembro de 2004) e da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo: ETIC 587-04, aprovado em fevereiro de 2005) (ANEXO IV).

4.5 Cálculo Amostral

Foi feito cálculo da amostra de acordo com o intervalo de confiança da média (SAMPAIO, 2002), utilizando-se como base os dados do estudo de Henley e colaboradores (HENLEY, 1999). Considerando-se as quatro variáveis-resposta do estudo, permitindo-se uma variação de 15% em torno da média, a amostra mínima seria de 16 pacientes para análise do CT; 62, para TG; 8, para HDL-c e 34, para LDL-c.

O presente estudo utilizou um número de pacientes acima do valor mínimo pelo fato de ser uma pesquisa inócua para o paciente e sem custos adicionais para a instituição.

4.6 Critérios de Inclusão

- Pacientes submetidos a TDRP ou TPI entre os anos de 2002 e 2005, que completaram um ano de transplante com enxerto pancreático funcionante, que não estava em uso de insulina e/ou medicamentos secretagogos de insulina após o transplante de pâncreas e que não apresentavam critérios de diabetes após o transplante, definido por: Glicemia de jejum >125 ou duas horas após 75 gramas de dextrosol >199 mg/dl. (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997).

4.7 Critérios de Exclusão

- Dados de prontuários incompletos ou duvidosos.
- Uso de drogas que interfiram no metabolismo lipídico antes ou após o transplante, com exceção dos imunossuppressores, diuréticos e beta-bloqueadores.
- Uso de estatinas ou qualquer outro tipo de droga hipolipemiante, antes ou após o transplante.
- Insuficiência renal avançada após o transplante, definida por: creatinina sérica > 2,0 mg/dl ou clearance de creatinina <30 ml/min.
- Hipotireoidismo descontrolado, definido por TSH concomitante a dosagem dos lipídeos séricos maior que > 5 µUI/ml.
- Lipídeos avaliados na vigência de enfermidades agudas ou com passado recente (menos de seis semanas) de internação hospitalar.
- Uso de metformina ou glitazonas
- Transplante de Pâncreas Após Rim.

4.8 Perdas e Amostra Final do Estudo

Durante período compreendido entre 2002-2005, foram realizados 201 transplantes de pâncreas no HFR, sendo 143 TDRP, 48 TPI e 10 TPAR. 48 pacientes não foram acompanhados no pós-operatório, ou porque faleceram no peri-operatório ou porque apresentaram rejeição do órgão e sofreram retirada do órgão transplantado ainda durante o período de internação hospitalar. Foram avaliados, portanto, os dados de 153 pacientes, sendo 105 TDRP, 42 TPI e 6 TPAR.

Dos dados de 153 pacientes transplantados de pâncreas em seguimento no HFR, 113 preencheram o critério de inclusão adotado como definição de enxerto pancreático funcionante, sendo 88 com TDRP e 25 com TPI.

Em relação aos 88 pacientes com TDRP funcionantes, 26 foram excluídos: por ainda não terem completado um ano de seguimento após o transplante no momento da coleta de dados (17), por apresentarem dados insuficientes no prontuário (7), hipotireoidismo descontrolado (1) e clearance de creatinina < 30 ml/min (1). Portanto, foram incluídos os dados de 62 pacientes. Desse grupo, 20 pacientes foram excluídos da análise do segundo ano: por ainda não terem completado dois anos (17), pelo uso de estatina (1) e clearance de creatinina < 30 ml/min (2).

Dos 25 pacientes com TPI funcionante, foram excluídos 8 pelos seguintes motivos: por ainda não terem completado um ano de seguimento após o transplante no momento da coleta de dados (2), pelo uso de estatinas (3, sendo 2 antes do transplante e 1 após o transplante), ou apresentarem clearance de creatinina < 30 ml/min (2) ou dados insuficientes no prontuário (1). Portanto, foram incluídos os dados de 17 pacientes. Desse grupo, 6

pacientes foram excluídos da análise do segundo ano após o transplante pelos seguintes motivos: por ainda não terem completado dois anos (3), por ter apresentado rejeição do enxerto entre um e dois anos (1), pelo uso de estatina (1) e por ter clearance de creatinina < 30 ml/min (1).

A população final para esse estudo, por tudo acima exposto, foi de 79 pacientes, sendo 62 pacientes com TDRP e 17 com TPI. A análise de segundo ano após o transplante foi feita com os 53 pacientes, sendo 42 com TDRP e 11 com TPI.

4.9 Métodos de Análises Clínicas

A definição da presença de hipertensão arterial sistêmica foi feita pela medida de pressão arterial do paciente assentado $> 130 \times 85$ mmHg ou pela história do uso de medicamentos anti-hipertensivos (CHOBANIAN, 2003).

A medida do peso corporal foi feita durante as consultas, utilizando-se balança de precisão da marca Filizola[®]. Para os pacientes em diálise, não foi feita a distinção de acordo com o fato do paciente ter feito ou não a hemodiálise no dia da consulta. O índice de massa corporal foi obtido através da razão entre o peso corporal em Kg e o quadrado da altura em m².

4.10 Métodos de Análises Químicas

Seguindo o protocolo desta pesquisa (ANEXO I), os exames laboratoriais analisados foram a dosagem da glicemia e creatinina plasmáticas e as dosagens dos lípides. O Clearance de Creatinina foi calculado a partir da creatinina sérica, utilizando-se a fórmula de Cockcroft (COCKCROFT, 1976).

4.10.1 Determinação da Glicose e Creatinina Plasmáticas

A glicose plasmática foi determinada pelo método de glicose-oxidase, utilizando-se amostras em duplicatas, com equipamento semi-automático (LABTEST DIAGNÓSTICA, BRASIL).

A creatinina sérica foi determinada pelo método cinético colorimétrico, utilizando o ácido pícrico como reagente em equipamento semi-automático (LABTEST DIAGNÓSTICA, BRASIL).

4.10.2 Determinação dos Lípides Séricos

Foram dosados TG, CT e HDL-c por método enzimático colorimétrico com equipamento semi-automático (LABTEST DIAGNÓSTICA, BRASIL). Os TG foram mensurados a partir de uma quinineimina formada pela ação de enzimas como a lipase lipoprotéica. O HDL-c foi determinado no sobrenadante após o tratamento da amostra com ácido fosfogústico e cloreto de magnésio, que precipitam seletiva e quantitativamente as VLDL-c e LDL-c. A dosagem de CT foi feita pela mensuração de uma quinidina formada pelos ésteres de colesterol com a ajuda da colesterol estearase, da colesterol oxidase e da peroxidase. Por meio da equação de Friedewald puderam-se calcular os níveis de LDL-c e VLDL-c, somente nos pacientes que apresentaram TG com níveis inferiores a 400mg/dl (FRIEDEWALD,1972). O NHDL-c foi calculado, subtraindo-se o valor do HDL-c do valor do CT. O laboratório do HFR utiliza as recomendações do Painel de Padronização Laboratorial do NCEP. O erro total analítico sugerido para um intervalo de confiança de 95% é de 8,9% para CT, 13% para o HDL-c e 15% para TG (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF

HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS - ADULT TREATMENT PANEL III, 2002).

4.11 Tratamento estatístico

As variáveis deste estudo foram: CT, TG, HDL-c, LDL-c e NHDL-c. Todas estas, quantitativas contínuas, foram descritas utilizando-se média e erro-padrão, após verificação de sua distribuição normal.

As co-variáveis quantitativas do estudo foram: idade, peso, índice de massa corporal (IMC), creatinina e clearance de creatinina. Estas também foram descritas utilizando-se média e erro-padrão, após verificação de sua distribuição normal.

As co-variáveis categóricas do estudo foram descritas utilizando-se as categorias do protocolo de avaliação dos pacientes (ANEXO I).

A comparação entre variáveis categóricas foi feita utilizando-se o teste do Qui-Quadrado (χ^2).

As comparações das variáveis quantitativas entre tipos diferentes de transplante foram realizadas apenas no período pré-transplante, utilizando-se o teste t. de Student para amostras independentes.

A comparação dos resultados das variáveis quantitativas de cada paciente, obtidos antes, após um e dois anos de transplante (T1 x T0, T2 x T0 e T2 x T1) foi feita utilizando-se o teste t. de Student para amostras dependentes.

Foi feita, também, uma comparação em T0 e T1 entre o grupo que completou dois anos e o grupo total de pacientes, utilizando o teste t. de Student para amostras independentes e o teste do (χ^2), confirmando que o sub-grupo que completou dois anos era uma amostra representativa do total de pacientes.

Foi testado o princípio da homocedasticidade entre as variáveis a serem estudadas, sendo que, quando essa condição não foi observada, foi realizado o teste para amostras heterocedásticas.

Em todas essas comparações foi tomado, no máximo, o valor $p < 0,05$ como índice de significância estatística.

Para análises desses resultados foi criado um banco de dados utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2003[®] e a seguir analisados utilizando-se os programas estatísticos SAS 9.0[®] e BioESTAT 3.0[®].

5-RESULTADOS

5.1 Características dos Pacientes Antes do Transplante de Pâncreas

A Tab.1 sumariza os principais dados coletados em T0. Existiam diferenças significativas entre os pacientes que receberam TDRP e aqueles que receberam TPI nas variáveis analisadas.

Na comparação TDRP x TPI, os pacientes com TPI possuíam melhor função renal, avaliada pelo clearance de creatinina e pela dosagem de creatinina sérica. Vale ressaltar, no entanto, que dois terços desses pacientes já apresentavam sinais de nefropatia diabética no exame de urina de 24 horas, sendo que 6 pacientes (35,3%) já apresentavam proteinúria. Os pacientes com TDRP possuíam menor peso e IMC. A frequência de hipertensão arterial sistêmica foi maior nos que receberam TDRP, assim como o uso de diuréticos e beta-bloqueadores. Não houve diferenças significativas entre esses dois grupos quanto a idade, distribuição por sexo, tempo de diabetes e tipo de drenagem exócrina dos pâncreas transplantados.

Tabela 1: Características dos Pacientes no Período Pré-Operatório.

Variável	Transplante de Pâncreas Isolado (n=17)	Transplante Rim- Pâncreas (n=62)	P
Idade (anos) $\bar{x} \pm SE$	34,88 $\pm$ 2,4	36,66 $\pm$ 1,21	NS
Sexo (%)	F= 47,06 M= 52,94	F= 45,16 M= 54,84	NS
Tempo Diabetes (anos- %)	< 15 = 11,76 15-30 = 76,47 > 30 = 11,76	< 15 = 12,90 15-30 = 70,97 > 30 = 16,13	NS
Nefropatia Diabética (%)	Não= 29,40 Microalbuminúria=35,30 Proteinúria= 35,30	Terminal= 100	NA
Tempo de Hemodiálise (anos- %)	Não Fez = 100	Não Fez= 30,65 < 1 = 22,58 > 1 = 46,77	NA
Hipertensão Arterial (%)	Sim= 17,65 Não= 82,35	Sim= 93,55 Não= 6,45	0,00001
Uso de Beta-Bloqueador (%)	Não= 100	Sim= 16,13 Não= 83,87	NA
Uso de Diuréticos (%)	Sim= 11,76 Não= 88,24	Sim= 62,90 Não= 37,10	0,0005
Tipo de Drenagem Exócrina (%)	Vesical= 58,82 Intestinal= 41,18	Vesical= 40,32 Intestinal= 59,68	NS
Peso (Kg) $\bar{x} \pm SE$	63,34 $\pm$ 3,15	57,30 $\pm$ 1,43	0,048
IMC (Kg-m2) $\bar{x} \pm SE$	23,42 $\pm$ 0,61	21,42 $\pm$ 0,35	0,006
Creatinina (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	0,97 $\pm$ 0,05	6,57 $\pm$ 0,36	0,00001
Clearence de Creatinina(ml-min) $\bar{x} \pm SE$	91,82 $\pm$ 5,57	15,21 $\pm$ 0,90	0,00001

NS, sem significância estatística; NA, não se aplica por não haver variação dentro de um dos grupos; IMC, Índice de Massa Corporal; $\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; n, número de pacientes; F, sexo feminino; M, sexo masculino; p, probabilidade.

Testes estatísticos utilizados: teste t. de Student para amostras independentes e teste do (χ^2)

Em relação aos lípides séricos basais, percebe-se que os pacientes com TDRP, quando comparados aos com TPI, apresentavam níveis superiores de TG ($142,08 \pm 8,70$ versus $93,52 \pm 13,45$ mg-dl, $p= 0,004$) e inferiores de HDL-c ($46,53 \pm 1,06$ versus $52,36 \pm 2,71$ mg-dl, $p=0,001$). Não foram encontradas diferenças em relação à CT, LDL-c e NHDL-c entre os grupos na avaliação basal (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos Lípides Séricos Pré Operatórios entre TPI e TDRP

Variável	Transplante de Pâncreas Isolado (n=17)	Transplante Rim- Pâncreas (n=62)	p
CT (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	$196,94 \pm 6,64$	$208,18 \pm 7,53$	NS
TG (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	$93,52 \pm 13,45$	$142,08 \pm 8,70$	0,004
HDL-c (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	$52,36 \pm 2,71$	$46,53 \pm 1,06$	0,01
LDL- c (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	$125,70 \pm 6,08$	$131,19 \pm 6,86$	NS
NHDL-c (mg-dl) $\bar{x} \pm SE$	$144,64 \pm 7,54$	$161,46 \pm 7,05$	NS

TPI, transplante isolado de pâncreas; TDRP, transplante duplo rim-pâncreas; NS, sem significância estatística; CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL; $\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; n, número de pacientes; p, probabilidade.

Testes estatísticos utilizados: teste t. de Student para amostras independentes e teste do (χ^2)

5.2 Comparação dos Lípides Séricos

5.2.1 Comparação T1 x T0

Para o TDRP, as médias dos lípides séricos dos pacientes que completaram um ano (n=62) foram menores que as anteriores ao procedimento, com exceção do HDL-c: CT= 208,1±7,5 versus 176,4±5,0 mg/dl, p=0,0002; TG=142,0±8,0 versus 110,8±7,6 mg/dl, p=0,003; LDL-c=131,1±6,8 versus 106,7±4,6 mg/dl, p=0,0004; NHDL-c=161,4±7,0 versus 129,0±4,8 mg/dl, p=0,0002; HDL-c=46,5±1,064 versus 46,8±1 mg/dl, p=0,75 (Figura 1).

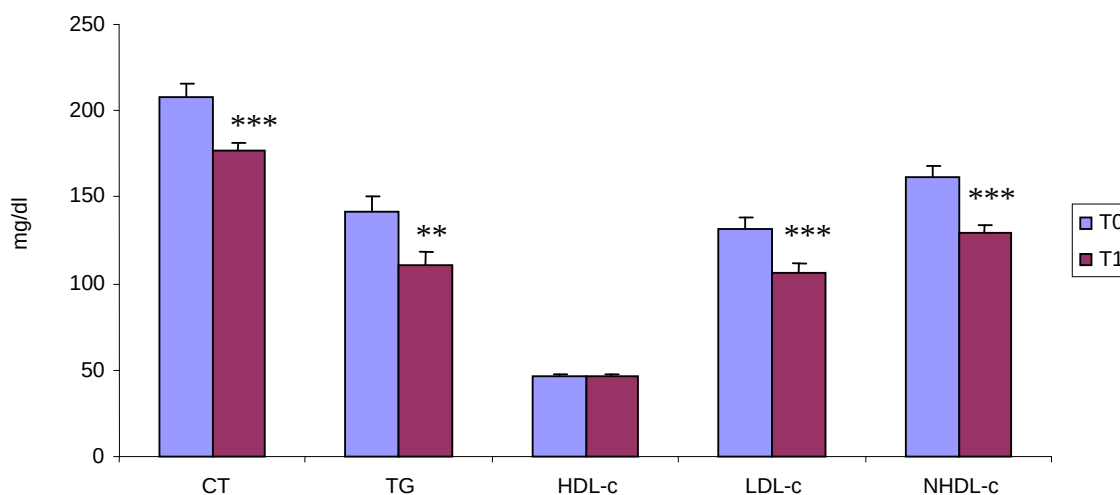


Figura 1: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Rim-Pâncreas antes e após um ano de procedimento(n=62).

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHDL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; p, probabilidade;

, * - p < 0,01 e p < 0,001, respectivamente na comparação da variável em T1 x T0

Testes estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes

Não foram encontradas diferenças significativas quando se compararam as médias dos lípides séricos dos pacientes com transplante de pâncreas isolado que completaram um ano (n=17) com aquelas anteriores ao transplante, com exceção de queda nos níveis de HDL-c após o transplante: Colesterol total=196,9±6,6 versus 182,2±13,4 mg/dl, p=0,29; Triglicérides= 93,5± 13,4 versus 92,4±9,9 mg/dl, p=0,94; LDL-c=125,7±6,0 versus 114,6±12,2 mg/dl, p=0,34; Não HDL-c=144,6±7,5 versus 133,1±13,6 mg/dl, p=0,4; HDL-c=52,6±2,7 versus 49,0±1,7 mg/dl, p=0,04 (Figura 2).

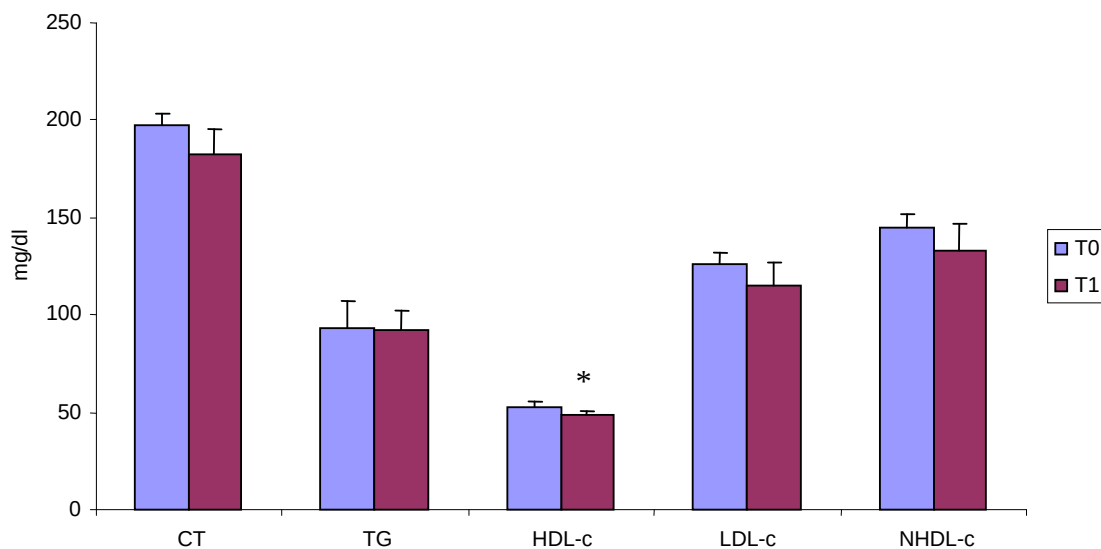


Figura 2: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado antes e após um ano de Procedimento (n=17).

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHDL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; p, probabilidade; *, p < 0,05, na comparação da variável em T1 x T0

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes

5.2.2 Comparação T2 X T0

Diferenças semelhantes às encontradas na comparação T1 x T0 foram observadas em pacientes com TDRP quando comparados os dados no segundo ano (n=42) em relação aos dados desses pacientes nos pré-operatórios: CT=215,5±9,6 versus 169,9±5,3 mg/dl, p=0,0001; TG=153,5±9,4 versus 102,3±15,2 mg/dl, p=0,01; LDL-c=136,9±9,2 versus 100,3±4,1 mg/dl, p=0,0002; NHDL-c=170,3±9,1 versus 121,9±5,3 mg/dl, p=0,0001; HDL-c=47,1±1,4 versus 49,1±1,7 mg/dl, p=0,1 (Figura 3).

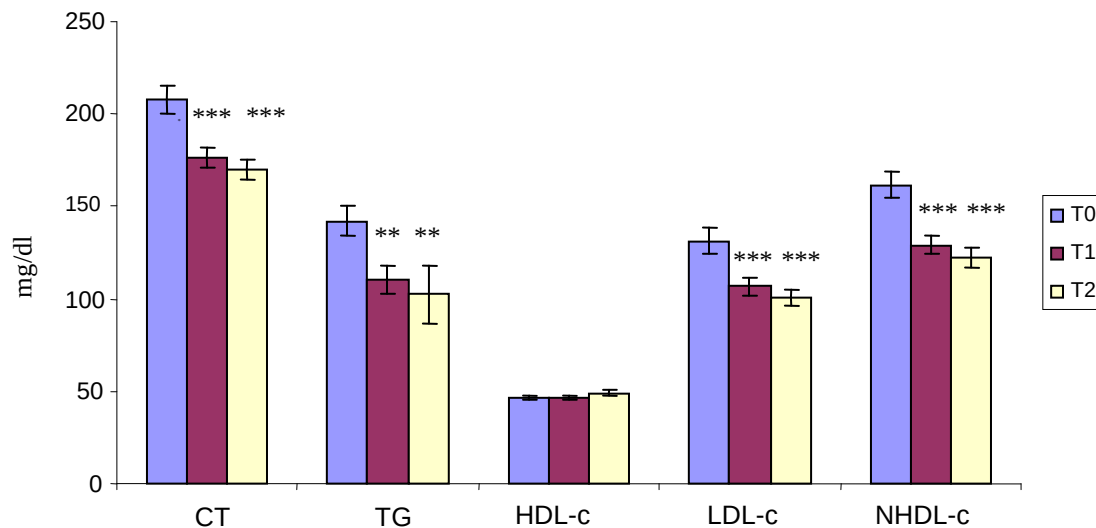


Figura 3: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Rim-Pâncreas antes e após um e dois anos de Procedimento (n=42).

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHDL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; T2, Após dois anos de transplante; p, probabilidade; **, *** p < 0,01 e p < 0,001, respectivamente

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

Quando se compararam os dados dos pacientes com TPI no segundo ano (n=11) em relação aos seus dados pré-operatórios não foram encontradas diferenças significativas, inclusive para HDL-c. CT=197,3 ± 9,0 x 187,0±15,0 mg/dl, p=0,86; TG=90,3±8,5 x 91,9±11,4 mg/dl, p=0,86; LDL-c=127,2±8,9 x 117,3±13,6 mg/dl, p=0,35; NHDL-c=145,5±10,0 x 137,5±15,3 mg/dl, p=0,45; HDL-c=52,3±3,0 x 50,2±2,5 mg/dl, p=0,27 (Figura 4).

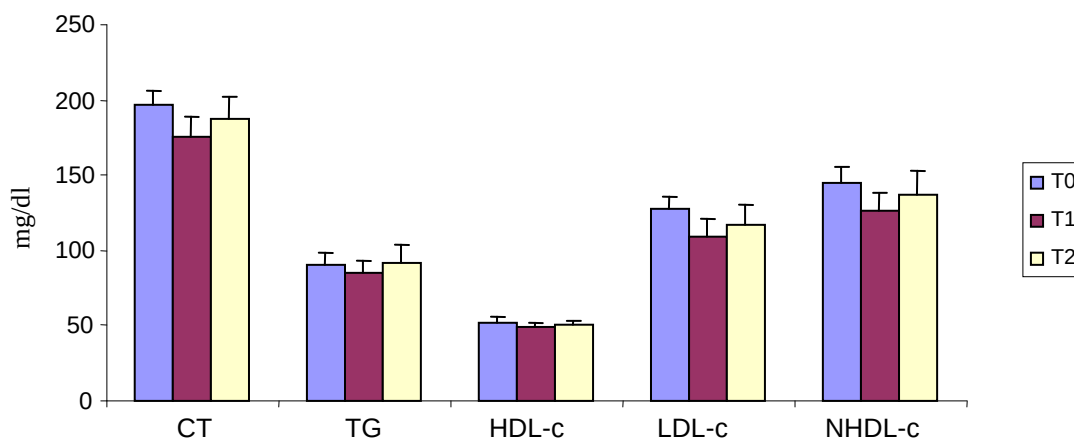


Figura 4: Comparação entre os Lípides Séricos de Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado antes e após um e dois anos de Procedimento (n=11).

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHDL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; T2, Após dois anos de transplante; p, probabilidade. (p>0,05 para todas as comparações)

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

5.2.3 Comparação T1 X T2

Não foram encontradas diferenças significativas entre os lípides obtidos após o primeiro e o segundo ano de transplante no grupo de pacientes com TDRP (n=42) que completou dois anos de seguimento: CT=176,95±6,32 x 169,9±5,3 mg/dl, p=0,22; TG=110,28±8,52 x 102,3±15,2 mg/dl, p=1; LDL-c=106,11±5,85 x 100,3±4,1 mg/dl, p=0,34; NHDL-c=128,16±5,98 x 121,9±5,3 mg/dl, p=0,35; HDL-c=47,8±1,45 x 49,1±1,7 mg/dl, p=0,45 (Figura 3). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças significativas entre os lípides obtidos após o primeiro e o segundo ano no grupo de pacientes com TPI que completou dois anos de seguimento (n=11): CT=175,81± 13,54 x 187,0±15,0 mg/dl, p=1; TG=85,63±7,51 x 91,9±11,4 mg/dl, p=0,96; LDL-c=109,03±12,42 x 117,3±13,6 mg/dl, p=0,55; NHDL-c=126,18±12,63 x 137,5±15,3 mg/dl, p=0,25; HDL-c=49,63±2,26 x 50,2±2,5 mg/dl, p=0,33 (Figura 4).

5.2.4 Modificações Percentuais Após o Transplante

A Figura 5 mostra as diminuições percentuais médias dos lípides séricos após o TDRP. Em relação a T0, houve redução de cerca de 15% de CT, 22% de TG, 19% de LDL-c e 20% de NHDL-c em T1, enquanto que em T2 as reduções foram de , respectivamente, cerca de 19% de CT, 33% de TG, 27% de LDL-c e 29% de NHDL-c em T2 . Esta figura também mostra as discretas variações de HDL-c, com aumento de cerca de 0,5 % em T1 e 3 % em T2.

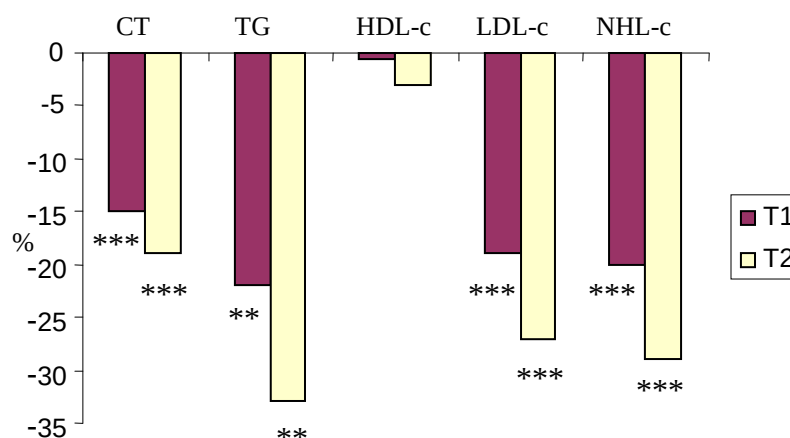


Figura 5: Modificações Percentuais no Intervalo de Dois Anos em Pacientes Submetidos a Transplante Rim-Pâncreas.

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; T2, Após dois anos de transplante; p, probabilidade; **, *** $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente na comparação da variável em T1 x T0 e T2 x T0.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

A Figura 6 mostra, por outro lado, as pequenas variações observadas durante o estudo no grupo de pacientes com TPI. Em relação a T0, houve redução de cerca de 7% de CT, 1% de TG, 7% de HDL-c, 9% de LDL-c e 8% de NHL-c em T1 e de cerca de 5% de CT, 8% de LDL-c, 5% de NHL-c, 4% de HDL-c e aumento de 2% de TG em T2.

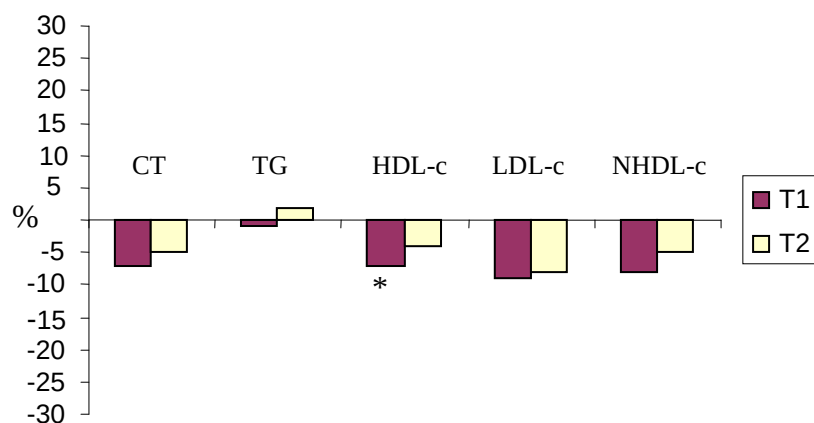


Figura 6: Modificações Percentuais no Intervalo de Dois Anos em Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado.

CT, Colesterol Total; TG, Triglicérides; HDL-c, Colesterol HDL; LDL-c, Colesterol LDL; NHDL-c, Colesterol Não HDL; T0, Antes do Transplante; T1, Após um ano de transplante; T2, Após dois anos de transplante; p, probabilidade; * $p < 0,05$ na comparação da variável em T1 x T0.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

5.3 Modificações de Co-Variáveis após o Transplante

5.3.1 Função Renal

Ocorreu melhora da função renal após o transplante em pacientes que foram submetidos a TDRP. Não há diferenças em relação ao primeiro e segundo ano de seguimento nesse grupo (Tabela 3).

Em relação aos pacientes que realizaram TPI, ocorreu piora da função renal no primeiro ano após o transplante. Não há diferenças em relação ao primeiro e segundo ano de seguimento nesse grupo (Tabela 4).

Tabela 3: Evolução da Função Renal em Pacientes com Transplante Rim-Pâncreas no Intervalo de Dois Anos.

Variável	T0	T1	T2
Creatinina (mg/dl) $\bar{x} \pm SE$	6,57 $\pm$ 0,36	1,11 $\pm$ 0,04 #	1,10 $\pm$ 0,05 #
Clearence de Creatinina(ml/min) $\bar{x} \pm SE$	15,21 $\pm$ 0,90	76,07 $\pm$ 5,31 #	73,62 $\pm$ 3,44 #

#, $p < 0,05$ para comparações T1 x T0 e T2 x T0

$\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; T0, período pré-operatório; T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; p, probabilidade.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

Tabela 4: Evolução da Função Renal em Pacientes com Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Intervalo de Dois Anos.

Variável	T0	T1	T2
Creatinina (mg/dl) $\bar{x} \pm SE$	0,97 $\pm$ 0,05	1,11 $\pm$ 0,05 #	1,10 $\pm$ 0,08 #
Clearence de Creatinina(ml/min) $\bar{x} \pm SE$	91,82 $\pm$ 5,57	75,41 $\pm$ 5,31 #	81,11 $\pm$ 6,88 #

#, $p < 0,05$ para comparações T1 x T0 e T2 x T0.

$\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; T0, período pré-operatório; T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; p, probabilidade.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

5.3.2 Alterações do Peso

Os pacientes submetidos a TDRP apresentaram ganho de peso após o primeiro ano de transplante o que se manteve após dois anos, refletindo inclusive sobre o IMC (Tabela 5).

Tabela 5: Evolução do Peso em Pacientes com Transplante Duplo Rim-Pâncreas Durante o Intervalo de Dois Anos.

Variável	T0	T1	T 2
Peso (kg) $\bar{x} \pm SE$	57,30 $\pm$ 1,43	60,29 $\pm$ 1,58 #	60,59 $\pm$ 1,62 #
IMC (Kg-m ²) $\bar{x} \pm SE$	21,42 $\pm$ 0,35	22,54 $\pm$ 0,37 #	22,59 $\pm$ 0,41 #

#, $p < 0,05$ para comparações T1 x T0 e T2 x T0.

$\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; IMC, índice de massa corporal; T0, período pré-operatório;

T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; p, probabilidade.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

Os pacientes submetidos a TPI, ao contrário, apresentaram perda de peso na avaliação após um ano de transplante, mas não após o segundo ano, indicando uma recuperação do mesmo. Essas alterações foram discretas e não refletiram em alterações no IMC (Tabela 6).

Tabela 6: Evolução do Peso em Pacientes com Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Intervalo de Dois Anos.

Variável	T0	T1	T 2
Peso (kg) $\bar{x} \pm SE$	63,34 $\pm$ 3,15	60,68 $\pm$ 3,23 #	63,4 $\pm$ 3,44
IMC (Kg/m ²) $\bar{x} \pm SE$	23,42 $\pm$ 0,61	22,48 $\pm$ 0,65	23,49 $\pm$ 0,69

#, p < 0,05 para comparações T1 x T0 e T2 x T0

$\bar{x} \pm SE$, média $\pm$ erro-padrão; IMC, índice de massa corporal; T0, período pré-operatório; T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; p, probabilidade.

Teste estatístico utilizado: teste t. de Student para amostras dependentes para as variáveis em T1 x T0, T2 x T0 e T1 x T2.

5.3.3 Alterações da Frequência de Hipertensão Arterial Sistêmica, Uso de Diuréticos e de Beta-Bloqueadores

Os pacientes com TDRP apresentaram redução na frequência de hipertensão arterial sistêmica e do uso de diuréticos quando comparados os dados de um e dois anos após o transplante aos dados pré-operatórios. Não houve alterações quanto ao uso de beta-bloqueadores. Não houve quaisquer diferenças quando se comparou o primeiro ao segundo ano de avaliação após o transplante (Tabela 7).

Tabela 7: Frequência (%) de Hipertensão Arterial Sistêmica, Uso de Diuréticos e de Beta-Bloqueadores em Pacientes Submetidos a Transplante Rim-Pâncreas Durante o Período de Dois Anos.

Variável (%)	T0	T1	T 2
HAS	93,55	27,42 #	35,71 #
Uso de Beta Bloqueadores	16,13	14,52	14,29
Uso de Diuréticos	61,9	4,84 #	4,76 #

#, $p < 0,05$ para comparações T1 x T0 e T2 x T0.

T0, período pré-operatório; T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; HAS, hipertensão arterial sistêmica; p, probabilidade.

Teste estatístico utilizado: teste do (χ^2)

Em relação aos pacientes submetidos à TPI, não se perceberam diferenças quanto à frequência de hipertensão durante o período de dois anos. Os testes estatísticos para o uso de beta-bloqueadores e diuréticos neste grupo não foram aplicados em virtude do fato de que, em alguns momentos, 100% dos indivíduos não usavam esses medicamentos, portanto, não ocorrendo variação alguma. (Tabela 8).

Tabela 8: Frequência (%) de Hipertensão Arterial Sistêmica, Uso de Diuréticos e de Beta-Bloqueadores em Pacientes Submetidos a Transplante de Pâncreas Isolado Durante o Período de Dois Anos.

Variável (%)	T0	T1	T 2
HAS	17,65	11,76	11,76
Uso de Beta Bloqueadores	0	5,88	0
Uso de Diuréticos	11,76	0	0

T0, período pré-operatório; T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; HAS, hipertensão arterial sistêmica; p; probabilidade; $p > 0,05$ para todas as comparações.

Teste estatístico utilizado: teste do (χ^2)

5.3.4 Uso de Imunossupressores

Embora todos os pacientes tenham sido inicialmente submetidos ao mesmo protocolo de imunossupressão, ocorreram modificações durante o período do estudo. As principais modificações foram a suspensão do glico-corticóide e a troca do micofenolato ou tacrolimus por sirolimus, geralmente devido a efeitos colaterais importantes. Quando se compararam os grupos de pacientes, não foram observadas diferenças significativas nas percentagens de uso de imunossupressores entre T1 e T2 e entre TDRP e TPI (Tabela 9). Vale ressaltar, no entanto, que não foram analisadas as doses de cada imunossupressor neste estudo.

Tabela 9: Comparação da Frequência (%) do Uso de Imunossupressores entre T1 e T2 e entre TDRP e TPI.

Variável (%)	Ano	TPI	TDRP
Glico-Corticóide	T 1	82,35	79,03
	T 2	72,73	61,09
Tacrolimus	T 1	100	95,16
	T 2	81,82	90,48
Micofenolato	T 1	88,24	88,71
	T 2	90,91	90,48
Sirolimus	T 1	11,76	16,13
	T 2	27,27	19,05

T1, Após um ano de transplante; T2, Após dois anos de transplante; TDRP, transplante duplo rim-pâncreas; TPI, transplante de pâncreas isolado; p, probabilidade.

p> 0,05 para todas as comparações entre T1 e T2

Teste estatístico utilizado: teste do (χ^2)

6- DISCUSSÃO

6.1 Diferenças entre TDRP e TPI Anteriores ao Transplante

O presente estudo evidenciou diferenças significativas entre a evolução dos lípides séricos de pacientes submetidos a TDRP e aqueles submetidos a TPI. Já existiam, entretanto, diferenças nos lípides séricos entre esses grupos de pacientes no período pré-operatório, determinando que a análise dos dados evolutivos fosse feita separada pelo tipo de transplante. Os pacientes com TDRP apresentavam níveis mais elevados de TG e menores de HDL-c quando comparados aos com TPI. Por outro lado, não foram percebidas diferenças significativas de CT e LDL-c entre esses grupos antes do transplante. Os pacientes com TDRP, em contraste com aqueles com TPI, estavam sob as influências da IRC, da uremia e, muitas vezes, da terapia dialítica no metabolismo lipídico. A hipertrigliceridemia e a diminuição de HDL-c são as principais alterações lipídicas descritas em pacientes portadores de IRC avançada, sendo encontradas em até 70% dos casos, enquanto que a hipercolesterolemia ocorre em cerca de 25% (CHAN, 1981). Portanto, as diferenças dos lípides basais do presente estudo foram condizentes com as alterações lipídicas relacionadas a IRC mais freqüentes.

6.2 Alterações dos Lípides Séricos Após o TDRP

No seguimento de dois anos de pacientes submetidos a TDRP com enxertos funcionantes, observou-se melhora global dos lípides séricos quando comparados com os dados pré-operatórios, resultado este já observado após um ano do procedimento. Para esse grupo de pacientes, os efeitos benéficos

da resolução da IRC e da melhora do controle glicêmico sobre o metabolismo lipídico superaram os efeitos adversos do uso crônico de imunossupressores.

Ocorreu diminuição dos níveis de CT. Esses achado não foi observado em alguns outros estudos (DAFOE, 1987; LARSEN, 1992; HUGHES, 1995; NANKIVELL, 2000). A explicação para um resultado mais favorável no presente estudo foi a adoção de um esquema imunossupressor com menor efeito deletério ao metabolismo lipídico. Os estudos mais antigos utilizaram a ciclosporina como base da imunossupressão, além do uso de glico-corticóides em doses elevadas. Utilizando-se um esquema imunossupressor que incluía tacrolimus e glico-corticóide na grande maioria dos casos, os efeitos adversos do uso crônico dos imunossupressores sobre o metabolismo lipídico foram menos pronunciados, algo também observado por McCauley e colaboradores, analisando retrospectivamente os dados de 150 pacientes submetidos a TDRP na Universidade de Pittsburgh em um seguimento de 5 anos (McCAULEY, 2001).

A estabilidade do HDL-c observada durante o estudo aliada à diminuição do CT representa um indicativo de melhora global do perfil lipídico desses pacientes. Consequentemente, a relação CT/HDL-c e o NHDL-c também diminuem. Não foi percebida a elevação do HDL-c, descrita no estudo de Larsen e colaboradores (LARSEN, 1992) e que geralmente acompanha a diminuição de TG. Entretanto, outros autores também não encontraram alterações nos níveis de HDL-c após TDRP, a despeito de diminuição de TG (BURKE, 1995; GONZÁLEZ-POSADA, 2005; TAMAJÓN, 2005). Atribuem-se essas discrepâncias aos diferentes níveis basais de TG e HDL-c e aos diferentes esquemas imunossupressores utilizados entre os estudos.

Os TG foram os lípides mais sensíveis às modificações acarretadas pelo TDRP no metabolismo lipídico, apresentando as maiores quedas em termos percentuais. A diminuição do TG é descrita em praticamente todos os estudos analisados. A magnitude dessa diminuição foi semelhante a de outros estudos (McCULEY, 2001; GONZÁLEZ-POSADA, 2005; TAMAJÓN, 2005).

O LDL-c apresentou diminuição média de cerca de 30% durante o estudo. A redução de LDL-c foi um reflexo da queda de CT e TG com estabilidade de HDL-c, tendo em vista que ele foi calculado. Sendo o LDL-c o principal alvo na avaliação dos lípides séricos, essa redução observada é considerada o resultado mais significativo do estudo. Interessantemente, esse percentual de redução foi semelhante ao observado em terapias com estatinas em uma meta-análise que concluiu que esse tipo de medicamento foi capaz de reduzir em a incidência de eventos cardio-vasculares (GORDON, 2000).

O presente estudo também demonstrou a estabilidade dos lípides séricos entre T1 e T2 descrita anteriormente em estudos semelhantes (ONG, 1994; McCAULEY, 2001). A semelhança dos lípides nesses dois momentos é reflexo da estabilidade clínica dos pacientes após o primeiro ano do transplante bem sucedido. Ocorreram poucas mudanças no esquema de imunossupressores e poucos pacientes foram retirados do estudo por perda de enxerto ou complicações clínicas após um ano de transplante, reforçando a hipótese de que passado o primeiro ano de transplante as complicações decorrentes do mesmo diminuem significativamente (McCAULEY, 2001).

Os resultados de melhora da função renal observados nos pacientes com TDRP eram previsíveis, à medida que se compararam dados de pacientes com IRC e que posteriormente estavam com transplantes renais funcionantes.

Como consequência, os efeitos adversos da uremia sobre o metabolismo lipídico desapareceram. Outros fatores que poderiam interferir de modo negativo nos lípides séricos também se modificaram após a melhora da função renal, sendo observada diminuição na frequência de HAS de cerca de 90 para cerca de 30% e diminuição no uso de diuréticos de cerca de 60 para cerca de 5%. Diversas outras variáveis podem afetar o curso da HAS após o TDRP, destacando o tipo de drenagem exócrina, a escolha do esquema imunossupressor e o tempo de HAS, todavia a resolução da IRC merece destaque (LARSEN, 2004). Naf e colaboradores relataram queda da frequência de HAS de 88% para 49% em 146 pacientes submetidos ao TDRP, em seguimento médio de cerca de 5 anos (NAF, 2003). Fiorina e colaboradores, em estudo de quatro anos de evolução, notaram semelhante queda da frequência de HAS após transplante em 42 pacientes com TDRP e 28 com transplante renal isolado (FIORINA, 2000). Entretanto, Elliot e colaboradores, comparando 111 pacientes DM1 submetidos a TDRP (97 receberam drenagem vesical) com 28 pacientes submetidos a transplante renal isolado em um seguimento de 18 meses, descreveram queda da frequência de HAS somente no grupo submetido a TDRP, sugerindo que o controle do diabetes e de suas complicações também podem influenciar na melhora da HAS após o TDRP (ELLIOT, 2001).

A melhora do controle glicêmico alcançada com a presença de um enxerto pancreático funcional é evidente nesse grupo de pacientes, pois os mesmos já não possuíam mais os critérios para DM de acordo com suas glicemias (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997). A melhora do controle glicêmico influencia

positivamente o metabolismo lipídico de pacientes diabéticos (HOWARD, 1987). Para se ter a real dimensão de sua contribuição para os resultados do presente estudo, deveria se ter um grupo de diabéticos com IRC, com as mesmas características dos pacientes do estudo, sendo submetidos a transplante renal isolado. Na UT-HFR, o transplante renal isolado em pacientes com DM1 somente é realizado em casos excepcionais, sobretudo em pacientes com risco cirúrgico aumentado. Essa é uma dificuldade também encontrada na literatura quando se compara esses dois tipos de procedimento. Os pacientes com DM1 que recebem transplante renal isolado geralmente possuem maior risco cirúrgico, ou recebem órgãos com maior tempo de isquemia, ou, ainda, são transplantados em centros com pouca experiência em transplantes pancreáticos (LARSEN, 2004). Larsen e colaboradores compararam dados em um mesmo serviço, todavia em épocas diferentes, encontrando efeitos favoráveis ao TDRP, ocorrendo queda de CT e TG somente nesse grupo (LARSEN, 1992b). Biesenbach e colaboradores, comparando dados de pacientes transplantados em serviços diferentes, descreveram níveis mais baixos de TG no grupo TDRP, com níveis semelhantes de CT (BIESENBACH, 2000). Fiorina e colaboradores, comparando dados entre pacientes que receberam TDRP e aqueles que receberam somente o transplante renal devido a alterações macroscópicas no pâncreas do doador ou aqueles que apresentaram perda precoce do enxerto pancreático, também encontraram resultados semelhantes ao de Biesenbach e colaboradores (FIORINA, 2001).

Os pacientes submetidos a TDRP ganharam em média cerca de 3 kg durante o estudo, sendo esse ganho já percebido em T1. O ganho de peso que ocorreu no estudo ainda manteve o IMC médio na faixa considerada normal. Os

estudos que abordaram essa variável mostram resultados discordantes. Hughes e colaboradores descreveram aumento importante de peso, em média 8 kg, tanto em pacientes submetidos à TDRP como a transplante renal isolado (HUGHES, 1994). Todavia, outros estudos mostraram ganhos discretos, cerca de 0 a 1 kg ano, após TDRP (MARKOWSKI, 1996; NANKIVELL, 2000). Ressalta-se que as doses dos imunossupressores e glico-corticóides utilizadas nos estudos foram diferentes.

6.3 Alterações dos Lípides Séricos Após o TPI

No seguimento de dois anos de pacientes submetidos ao TPI, percebeu-se estabilidade dos lípides séricos, sendo a diminuição no nível médio de HDL-c em T1 a única modificação encontrada. Essa alteração ficou bem próxima do valor de significância estatística adotado no estudo, com um $p=0,045$. Esse achado não foi relatado previamente na literatura em relação aos transplantes pancreáticos. Há relato semelhante, todavia com maior magnitude, em pacientes transplantados de coração, sendo relacionada ao uso dos imunossupressores, sobretudo dos glico-corticóides, acarretando insulino-resistência (BALLANTYNE, 1992). Quando se analisam os dados dos pacientes que completaram dois anos de seguimento, essa queda não foi percebida, sugerindo transitoriedade desse processo. O fato dessa alteração não ter sido observada nos pacientes com TDRP pode estar relacionada ao fato desse grupo ter partido de um nível basal médio de HDL-c inferior quando comparado aos pacientes com TPI.

Traçando-se um paralelo com os dados do grupo de TDRP, percebe-se que os resultados de evolução dos lípides séricos de pacientes com TPI durante o

estudo foram diferentes. Este último grupo não obteve os benefícios da melhora da função renal. Apesar do perfil lipídico não apresentar melhora nesse grupo de pacientes, é notável o fato de que também não houve piora do mesmo, a despeito dos pacientes terem sido submetidos a tratamento crônico com imunossupressores potencialmente nocivos ao metabolismo lipídico. A estabilidade dos lípides séricos dos pacientes submetidos a TPI sugere a existência de equilíbrio entre os fatores que pioram e melhoram os lípides séricos após o transplante, fortalecendo a idéia que o controle glicêmico influencia positivamente o metabolismo lipídico. Assim como no grupo de TDRP, não ocorreram alterações significativas nos lípides entre T1 e T2, retratando a estabilidade que ocorre no perfil lipídico durante esse período de análise.

Os resultados do presente estudo são discordantes daqueles de Henley e colaboradores que descreveram aumento dos lípides séricos, sobretudo TG e HDL-c, após o TPI (HENLEY, 1999). Nesse estudo, no entanto, houve expressiva piora da função renal e ganho de peso após o TPI, atribuídos ao esquema imunossupressor com ciclosporina. Em um estudo mais recente e utilizando o tacrolimus, Coppelli e colaboradores relataram estabilidade de TG e HDL-c após TPI (COPPELLI, 2003).

No presente estudo, a despeito de terem sido excluídos os pacientes com disfunção renal avançada após o transplante, ocorreu piora relativa da função renal no grupo de pacientes com TPI. Essa piora da função renal é atribuída aos efeitos nefrotóxicos dos inibidores de calcineurina. Sutherland e colaboradores, analisando os dados de 233 pacientes submetidos ao TPI na Universidade de Minnesota, observaram que 15,4% necessitaram de um

posterior transplante renal (SUTHERLAND, 2001). Stratta e colaboradores descreveram queda de cerca de 25% do clearance de creatinina em pacientes em uso de inibidores de calcineurina, sendo essa importante questão a ser considerada no momento da indicação do TPI (STRATTA, 1993).

Em relação à evolução do peso nos pacientes submetidos a TPI, houve perda de peso no primeiro ano após o transplante, podendo estar relacionada a complicações clínicas ocorridas, como re-internações, infecções oportunistas e novos procedimentos cirúrgicos, que são freqüentes no primeiro ano após o transplante (LARSEN, 2004). Essa perda de peso não foi percebida no grupo com TDRP, pois estes pacientes apresentavam um peso médio inferior aos com TPI no pré-operatório, sobretudo pelo estado consuptivo da IRC. Com a maior estabilidade clínica dos pacientes, ocorreu recuperação desse peso, que ao final do estudo foi semelhante ao inicial. Henley e colaboradores, utilizando esquema de imunossupressão com ciclosporina, relataram aumento de IMC (HENLEY, 1999). Por outro lado, Coppelli e colaboradores observaram manutenção do peso em pacientes após TPI, utilizando o tacrolimus (COPPELLI, 2003). Os esquemas de imunossupressão com tacrolimus permitem o uso de menores doses de glico-corticóide, promovendo alterações de peso mais discretas e conseqüentemente menor influência no metabolismo lipídico.

6.4 Limitações do Estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações inerentes ao fato de ser um estudo observacional, não se podendo controlar todas as co-variáveis. Um exemplo dessa limitação foram as variações ao esquema imunossupressor

padrão em alguns poucos casos durante o estudo. Além disso, as doses dos imunossupressores utilizadas não foram analisadas, tomando-se do princípio de que todos os pacientes estavam com as doses de acordo com o protocolo de imunossupressão adotado no HFR.

Outro problema observado foi a conduta frente aos exames laboratoriais alterados. A recomendação para o achado de um perfil lipídico alterado é de se repetir o exame num intervalo entre 1 e 8 semanas e verificar se houve variações maiores do que as variações intra-individuais permitidas, reduzindo assim a variabilidade entre ensaios e aumentando a precisão diagnóstica (SANTOS, 2006). Frequentemente não foi tomada essa conduta, sobretudo no período pré-operatório. Optou-se por incluir neste estudo apenas o último perfil lipídico anterior ao transplante e o primeiro perfil lipídico obtido após o paciente ter completado um e dois anos de transplante.

A última consideração a respeito de limitações do estudo se refere ao número de pacientes com TPI incluídos no estudo. Embora a proporção entre TDRP e TPI esteja de acordo com o que acontece normalmente na UT-HFR e em vários outros centros, o número absoluto de pacientes ainda foi pequeno.

6.5 Considerações Finais

Após análise do presente estudo, percebe-se ainda a necessidade de novos estudos no campo do metabolismo lipídico e transplante pancreático.

Com relação ao TDRP, é necessário um estudo comparando a evolução desses pacientes com um grupo semelhante que foi submetido apenas a transplante renal isolado. Idealmente deveria haver uma randomização de modo que a chance do indivíduo ser submetido a cada um desses transplantes

fosse a mesma. Todavia, do ponto de vista ético, esse seria um trabalho questionável, tendo em vista os outros benefícios da adição do transplante pancreático ao procedimento.

O estudo do perfil lipídico em pacientes com TPI possui um número maior de lacunas a serem preenchidas. Uma questão crucial é a inclusão de um maior número de pacientes no estudo, na tentativa de se minimizar o grande número de co-variáveis existentes.

Existe ainda a possibilidade da realização de estudos comparativos entre esquemas imunossupressores, sobretudo com a inclusão de um maior número de pacientes com esquemas mais novos, que utilizam o sirolimus e a retirada precoce de glico-corticóides.

Por fim, são necessários estudos que analisem desfechos clínicos, ou seja, morbi-mortalidade cardio-vascular, de acordo com a prevalência das alterações nos lípides séricos desses pacientes e a capacidade do seu tratamento medicamentoso com drogas hipolipemiantes em preveni-los.

7.0 – CONCLUSÕES

No seguimento de dois anos de pacientes submetidos a transplante rim-pâncreas com enxertos funcionantes, observou-se melhora dos lípides séricos quando comparados com os dados pré-operatórios, com diminuição de CT, TG, LDL-c, NHDL-c e estabilidade de HDL-c, resultado este já observado após um ano do procedimento.

No seguimento de dois anos de pacientes submetidos a transplante de pâncreas isolado, observou-se estabilidade dos lípides séricos quando comparados com os dados pré-operatórios, sendo uma transitória diminuição de HDL-c no primeiro ano após o transplante, a única alteração significativa observada durante o estudo.

Os pacientes submetidos a transplante rim-pâncreas apresentavam no período pré-operatório níveis de TG mais elevados e níveis de HDL-c mais baixos em relação aos pacientes submetidos a transplante de pâncreas isolado.

Não houve alterações significativas em ambos os grupos de pacientes entre os lípides séricos obtidos após um e dois anos de transplante.

8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACHORIK, P.S. Measurement of low density lipoprotein cholesterol. In: Rifal, N.; Warnick, G.R.; Dominiczak, M.H. ed. Handbook of Lipoprotein Testing. **Washington DC: AACC Co.** p.145-160, 1997.

BALAKRISHNAN, S.; COLLING, C.; BURKMAN, T.; *et al.* Apolipoprotein E gene polymorphism alters lipids before pancreas transplantation. **Transplantation** v.74, p.974-977, 2002.

BALLANTYNE, C.M.; RADOVANCEVIC, B.; FARMER, J.A; *et al.* Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience, with treatment recommendations. **J Am Coll Cardiol.**v.19, p.1315-1321, 1992.

BOGGI, U.; MOSCA, F.; VISTOLI, F.; *et al.* Ninety-five percent insulin independence rate 3 years after pancreas transplantation alone with portal-enteric drainage. **Transplant Proc.** v.37, p.1274-1277, 2005.

BIESENBACH, G.; MARGREITER, R.; KONIGSRAINER, A.; *et al.* Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. **Diabetologia** v.43, p. 231-234, 2000.

BOSTOM, D.A.; BROWN Jr, R.S.; CHAVERS, B.M.; *et al.* Prevention of post-transplant cardiovascular disease- report and recommendations of an Ad Hoc Group. **American J Transplantation** v.2, p.491-500, 2002.

BURKE, G.W.; ALEJANDRO, R.; ROTH, D.; *et al.* Use of FK506 in simultaneous pancreas-kidney transplantation: lack of impairment of glycemic or lipid metabolism. **Transplant Proc.** v.27, p.3119-3120, 1995.

BURKE, G.W.; CIANCIO, G.; ALEJANDRO, R.; *et al.* Cholesterol control- long-term benefit of pancreas kidney transplantation with FK 506 Immunosuppression. **Transplant Proc.** v.30, p.513-514, 1998.

CHAN, M.K.; VARGHESE, Z.; MOORHEAD, J.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. **Kidney Int.** v.19, p.625-633, 1981.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. **JAMA** v.289, p.2560 – 2571, 2003.

CHUEK, S.C., KAHAN, B.D. Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus and cyclosporine based immunosuppressive regimen- incidence, risk factors, progression and prognosis. **Transplantation** v.76, p.375-382, 2003.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** v.16, p.31–41, 1976.

COPPELLI, A.; GIANNARELLI, R.; BOGGI, U.; *et al.* Disappearance of nephrotic syndrome in type I diabetes following pancreas transplant alone. **Transplantation** v.81, p.1067-1068, 2006.

COPPELLI, A.; GIANNARELLI, R.; MARIOTTI, R.; *et al.* Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type I diabetic patients. **Transplantation** v.76, p. 974-976, 2003.

COPPELLI, A.; GIANNARELLI, R.; VISTOLI, F.; *et al.* The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. **Diabetes Care** v.28, p.1366-1370, 2005.

CORDOVA, C.M.; SCHNEIDER, C.R.; JUTTEL, I.D.; *et al.* Avaliação da dosagem direta do colesterol-LDL em amostras de sangue de 10664 pacientes em comparação com o uso da fórmula de Friedewald. **Arq Bras Cardio.** v.83, p.476-481, 2004.

DAFOE, D.C.; CAMPBELL, D.A.; MERION, R.M; *et al.* Pancreas transplantation: University of Michigan. **Transplant Proc.** v.19 (s4), p.55-62, 1987.

DAVIDSON, J.A.; WILKINSON, A. New onset diabetes after transplantation 2003 International Consensus Guidelines- an endocrinologist' s view. **Diabetes Care** v.27, p.805-812, 2003.

DEMARTINES, N.; SCHIESSER, M.; CLAVIEN, P.A. An evidence-based analysis of simultaneous pancreas-kidney and pancreas alone transplantation. **American J Transplantation** v.5, p.2688-2697, 2005.

DONAHOO, W.T.; KOSMISKI, L.A.; ECKEL, R.H. Drugs causing dyslipoproteinemia. **Endocrinol Metab Cli North Am.** v.27, p.677-697, 1998.

ELLIOT, M.D.; KAPOOR, A.; PARKER, M.A.; *et al.* Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney-pancreas transplantation. **Circulation** v.104, p. 563-569, 2001.

FELLSTROM, B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. **Transplantation** v.70, p.SS51-SS57, 2000.

FIORETTO, P.; STEFFES, M.W.; MIHATSCH, M.J.; *et al.* Cyclosporine associated lesion in native kidneys of diabetic pancreas transplant recipients. **Kidney Int.** v.48, p.489-495, 1995.

FIORETTO, P.; STEFFES, M.W.; SUTHERLAND, D.E.R.; *et al.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. **New England J Med.** v.339, p.69-75, 1998.

FIORINA, P.; LA ROCCA, E.; VENTURINI, M.; *et al.* Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type I diabetes. **Diabetes** v.50, p.496-501, 2001.

FOGER, B.; KONIGSRAINER, A.; PALOS, G.; *et al.* Effects of pancreas transplantation on distribution and composition of plasma lipoproteins.

Metabolism v.45, p.856-861, 1996.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.** v.18, p.499-502, 1972.

GONEYA, J.; ANDERSON, C. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. **Mayo Clin Proc.** v.67, p.653, 1992.

GONWA, T.; MENDEZ, R.; YANG, H.C.; *et al.* Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation-results at 6 months. **Transplantation** v.75, p.1213-1220, 2003.

GONZÁLEZ-POSADA, J.M.; TAMAJÓN, L.P.; CABALLERO, A.; *et al.* Evolución a corto plazo de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante reno-pancreático. **Nefrología** v.25, p.315-321, 2005.

GORDON, D.J. Cholesterol-lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy S.M.ed. Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. **New York: Marcel Dekker Co.**, p.299-311, 2000.

GRUESSNER, A.C.; SUTHERLAND D.E.R. Transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Registry (IPTR) as of june 2004. **Clin Transpl.** v.19, p.433-455, 2005.

GRUESSNER, R.W.G. Living donor pancreas transplantation. In: Gruessner, R.W..G and Sutherland, D.E.R. ed. Transplantation of the Pancreas. 1st ed. **New York: Springer-Verlag Co.**, p.423-440, 2004.

GRUESSNER, R.W.G. Immunosuppression after pancreas transplantation. **Transplant Proc.** v.37, p.1663-1666, 2005.

GRUNDY, S.M.; BENJAMIN, I.J.; BURKE, G.L.; *et al.* Diabetes and cardiovascular disease-a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation** v.100, p.1134-1146, 1999.

GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; BAIREY, M.; *et al.*; for the Coordinating Committee of NCEP. Implications of recent clinical trials for the NCEP-ATP III Guidelines. **Circulation** v.110, p.227-239, 2004.

GRUTZMACHER, P.; MARZ, W.; PESCHKE B.; *et al.* Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. **Nephron** v.50, p.103-111, 1988.

HAFFNER, S.M.; LEHTO, S.; RONNEMAA, T.; *et al* .Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **New England J Med.** v.339, p.229-234, 1998.

HAVRDOVA, T.; SAUDEK, F.; BOUCEK, P.; *et al*. Metabolic effects of sirolimus vs mycophenolate mofetil on pancreas graft function in the early posttransplant period. **Transplant Proc.** v.37, p.3544, 2005.

HENLEY, S.A.; AKHTER, J.; STRATTA, R.J; *et al*. Lipids increase after solitary pancreas transplantation. **Diabetes Care** v.22, p.320-327, 1999.

HENLEY, S.E.; LARSEN, J.L.; MACK-SHIPMAN, L.; *et al*. Lipids following pancreas transplantation in recipients receiving FK 506. **Transplant Proc.** v.27, p.2997, 1995.

HOWARD, B.V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. **J. Lipid Res.**v.28, p.613-628, 1987.

HUGHES, T.A.; GABER, O.; AMIRI, H.S.; *et al*. Lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus with chronic renal failure: effect of kidney and pancreas transplantation. **Metabolism** v.43, p.333-347, 1994.

HUGHES, T.A.; GABER, A.O.; AMIRI, H.S.; *et al*. Kidney pancreas transplantation- the effect of portal vs systemic venous drainage of the pancreas on the lipoprotein composition. **Transplantation** v.60, p. 1406-1412, 1995.

JOHNSON, R.; McNUTT, P.; MacMAHON S. Use of the Friedewald Formula to estimate LDL-cholesterol in patients with chronic renal failure on dialysis. **Clin Chem.** v.43, p.2183-2184, 1997.

KAHL, A.; BECHSTEIN, F.; LORENZ, F.; *et al*. Long-term prednisolone withdrawal after pancreas and kidney transplantation in patients treated with ATG, tacrolimus and mycophenolate mofetil. **Transplant Proc.** v.33, p.1694-1695, 2001.

KELLY, K.D.; LILLEHEI, R.C.; MERKEL, F. K.; *et al*. Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with kidney in diabetic nephropathy. **Surgery** v.61, p.827-837, 1967.

KOBASHIGAWA, J.A.; KASISKE, B.L. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. **Transplantation** v.63, p. 331-338, 1997.

LARDINOIS, C.K.; NEUMAN, S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. **Arch Inter Med.** v.148, p.1280-1288, 1988.

LARSEN, J.L. Pancreas transplantation-indications and consequences. **Endocrine Reviews** v.25, p. 919-946, 2004.

LARSEN, J.L.; STRATTA, R.J.; MILLER, S.; *et al.* Lipid status after pancreas kidney transplantation. **Diabetes Care** v.15, p.35-42, 1992.

LARSEN, J.L.; LARSON, C.E.; HIRST, K.; *et al.* Lipid status after combined pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone. **Transplantation** v.54, p.992-996, 1992 b.

LO, A.; STRATTA, R.J.; HATHAWAY, D.H.; *et al.* Long-term outcomes in simultaneous kidney pancreas transplant recipients with portal-enteric vs systemic-bladder drainage. **Am. J. Kidney Dis.** v.38, p.132-143, 2001.

MAI, M.L.; AHSAN, N.; GONWAS T. The Long-term management of pancreas transplantation. **Transplantation** v.82, p. 991-1003, 2006.

MALAISE, J.; NAKACHE, R.; KAHL, A.; *et al.* Corticosteroid Withdrawal in Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation- a 3 year report. **Transplant Proc.** v.37, p.2853, 2005.

MALAISE, J.; SECCHI, A.; CALDARA, R.; *et al.* Metabolic assessment after simultaneous pancreas kidney transplantation. **Transplant Proc.** v.37, p.2851-2852, 2005 b.

MALLOY, M.J.; KANE, J.P. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan, F.S., Gardner, D.G.ed. Basic & Clinical Endocrinology. 6th ed. **New York: McGraw-Hill & Lange Co.** p.716-744, 2001.

MARK, W.; BERGER, N.; LECHLEITNER, M.; *et al.* Impact of steroid withdrawal on metabolic parameters in a serie of 112 enteric-systemic-drained pancreatic transplants. **Transplant Proc.** v.37, p.1821-1825, 2005.

MARKOWSKI, D.M.; LARSEN, J.L; McELLIGOTT, M.C.; *et al.* Diet after pancreas transplantation. **Diabetes Care** v.19, p.735-738, 1996.

McALISTER, V.C.; GAO, Z.; PELTEKIAN, K.; *et al.* Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. **Lancet** v.355, p.376, 2000.

MILLER, L.W. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. **American J Transplantation** v.2, p.807-818, 2002.

McCAULEY, J.; SHAPIRO, R.; JORDAN, M.L.; *et al.* Long-term lipid metabolism in combined kidney-pancreas transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. **Transplant Proc.** v.33, p.1698-1699, 2001.

McCUNE, T.R.; THACKER II, L.R.; PETERS, T.G.; *et al.* Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. **Transplantation** v.65, p.87-92, 1998.

MIRANDA, V.; KEITE, E.; BITTAR, A.E.; *et al.* Combined kidney and pancreas transplantation: a Latin America center experience. **Transplant Proc.** v.2, p.1827, 1995.

NANKIVELL, B.J.; LAU, S.G.; CHAPMAN, J.R.; *et al.* Progression of macrovascular disease after transplantation. **Transplantation** v.69, p.574-581, 2000.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS - ADULT TREATMENT PANEL III. **Circulation** v. 106, p.3143-3421, 2002.

NÓRDEN, G.; CARLSTRON, J.; WRAMNER, L.; *et al.* Macrovascular disease after simultaneous pancreas and kidney transplantation. **Clin Transpl.** v.18, p.372-376, 2004.

ONG, C.S.; POLLOCK, C.A.; CATERSON, R.J.; *et al.* Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. **Medicine** v.73, p.215-223, 1994.

PAVLAKIS, M.; KHWAJA, K. Pancreas and islet cell transplantation in diabetes. **Curr. Opin Endocrinol Diabetes Obes.** v.14, p.146-150, 2007.

PEROSA, M.; GENZINI, T.; GIL, A.O.; *et al.* Transplante de pâncreas isolado (órgão total) com drenagem vesical. Relato do primeiro caso no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.43 p. 393-398, 1999

PETRUZZO, P.; LAVILLE, P.; BADET, L.; *et al.* Effect of venous drainage site on insulin action after simultaneous pancreas kidney transplantation. **Transplantation** v.77, p.1875, 2004.

REAVEN, G.M.; GREENFIELD, M.S. Diabetic hypertriglyceridemia- evidence for three clinical syndromes. **Diabetes** v. 30, p.66-75, 1981.

ROBERTSON, R.P. Islet transplantation as a treatment for diabetes-work in progress. **New England J Med.** v.350, p.694-705, 2004.

ROBERTSON, R.P.; DAVIS, C.; LARSEN, J.; *et al.* Pancreas and islet cell transplantation for patients with diabetes (technical review). **Diabetes Care** v.23, p.112-116, 2000.

RUBINS, H.B.; ROBINS, S.J.; COLLINS, D.; *et al.* Genfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. **New England J Med.** v.341, p.410-418, 1999.

SACKS, F.M.; TONKIN, A.M.; SHEPHERD, J.; *et al.* Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors-The Prospective Pravastatin Pooling Project. **Circulation** v. 102, p.1893-1900, 2000.

SAMPAIO, I.B.M. Intervalo de confiança de uma média. In: Santos, I.B.M.ed. Estatística Aplicada a Experimentação Animal. 2ª Ed. **Belo Horizonte: FEPMVZ-Editora**, p.30-37, 2002.

SANTOS, V.; CANADAS, V.; GUSMÃO, A.; *et al.* Investigação diagnóstica das dislipidemias. In: Villar, L. ed. Endocrinologia Clínica 3ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan Co.** p.733-747, 2006.

SCHIMED, B.M.; MULLER, S.A.; MEHRABI, A. *et al.* Immunosuppressive standards in simultaneous kidney pancreas transplantation. **Clin Transpl.** v.20(s17), p.44-50, 2006.

SHAPIRO, R.; JORDAN, M.L.; SCANTLEBURY, V.P. *et al.* A prospective randomized trial of tacrolimus + prednisone vs tacrolimus + prednisone + mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. **Transplantation** v.67, p.411, 1999.

SMITH, J.L.; REYNOLDS, L.; CORRY, R.J. Long-term lipid metabolism in recipients of whole organ pancreas transplants with normal glucose tolerance. **Transplant Proc.** v.24, p.843-845, 1992.

SUDAN, D.; SUDAN, R.; STRATTA, R. Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation. **Transplantation** v.69, p. 550-555, 2000.

SUTHERLAND, D.E.R.; GRUESSNER, A. C. Long-term function of pancreas grafts from the International Pancreas Transplant Registry database. **Transplant Proc.** v.27, p.2977, 1995.

SUTHERLAND, D.E.R.; GRUESSNER, R.W.G. History of Pancreas Transplantation. In: Gruessner, R.W..G and Sutherland, D.E.R. ed. Transplantation of the Pancreas. 1st ed. **New York: Springer-Verlag Co.**, p.39-68, 2004.

SUTHERLAND, D.E.R.; GRUESSNER, R.W.G.; DUNN, D.L.; *et al.* Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. **Ann Surg.** v.233, p.463, 2001.

TAMAJÓN, L.P.; MIRANDA, D.M.; FIGUEROA, A.C.; *et al.* Improved cardiovascular risk profile of patients with type I diabetes and renal failure after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Transplant Proc.** v.37, p.3979-3980, 2005.

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. **New England J Med.** v.329, p.977-986, 1993.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP / EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS GROUP. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **New England J Med.** v.353, p.2643-2653, 2005.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** v. 20, p.1183-1197,1997.

VINCENTI, F.;FRIMAN, S.; SCHEUERMANN, E.; *et al.* Results of an international , randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. **American J Transplantation** v.7, p.1506-1514, 2007.

WILSON, P.W.F.; D'AGOSTINO, R.B.; LEVY, D.; *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation** v. 97, p.1837-1847, 1998.

WINOCOUR, P.H.; ISHOLA, M.; DURRINGHTON, P.N. Validation of the Friedewald Formula for measurement of low density lipoprotein cholesterol in insulin dependent diabetes mellitus. **Clin Chem Acta**. V.179, p.79-83, 1989.

WOODSIDE, K.J.; NICHOLS, S.D.; HUNTER, G.C.; *et al.* Conversion from cyclosporine to tacrolimus results in improved creatinine but does not alter lipid profile. **Transplant Proc.** v.37, p.1887-1889, 2005.

WUILLIAMS, P.W. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. **British Medical Journal** v.2, p.1303-1304, 1894.

.

ANEXO I – Protocolo de Avaliação dos Pacientes

(Preencher uma folha para cada tempo de transplante= T0, T1 e T2)

Número do Paciente=

Tipo Transplante = 1-Isolado 2-Rim-Pâncreas

Tempo de Transplante em anos = 0 (Pré) 1 2

Idade em anos=

Sexo: 1-fem 2-masc

Tempo de DM em anos= 1- <15 2- 15-30 3- >30

Tempo HD em meses= 0- não 1- < 3 2- 3-12 3- >12

Hipertensão Arterial= 1- sim 2- não

Uso de Beta-bloqueador = 1-sim 2-não

Uso de Diuréticos= 1-sim 2-não

Drenagem exócrina= 1- vesical 2- intestinal

Peso em Kg =

IMC em Kg-m²=

Glicemia de Jejum em mg-dl=

Creatinina sérica em mg-dl=

Clearence de Creatinina Calculado em ml-min=

Colesterol total em mg-dl =

Triglicérides em mg-dl=

HDL-colesterol em mg-dl=

LDL-colesterol em mg-dl=

Colesterol Não HDL em mg-dl=

Uso de Corticoide= 1- sim 2- não

Uso de Tacrolimus= 1- sim 2- não

Uso de Sirolimus= 1- sim 2 –não

Uso de Micofenolato= 1- sim 2 -não

Outros medicamentos em uso:

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TÍTULO DA PESQUISA: AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICÊMICO, LIPÍDICO E FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE PÂNCREAS COM ENXERTO FUNCIONANTE

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: DR. MÁRCIO WEISSHEIMER LAURIA
DR. ANTÔNIO RIBEIRO OLIVEIRA JR.

O transplante de pâncreas ainda é considerado um procedimento novo e ainda existem muitas dúvidas a seu respeito. O esclarecimento dessas dúvidas pode ajudar na indicação de novos transplantes e no acompanhamento dos pacientes que foram transplantados.

Estamos convidando pacientes como você, que recebeu transplante de pâncreas, a participar de uma nova pesquisa.

O objetivo dessa pesquisa é estudar possíveis alterações de glicose e de gorduras em seu sangue, além de avaliar como está o funcionamento de seus rins.

Para isso estamos fazendo uma consulta ao seu prontuário, avaliando exames que você realizou recentemente e os comparando com os exames que você fizera antes do transplante. Colheremos, também, dados a respeito de sua idade, sexo, profissão, tempo de diabetes e complicações do diabetes, data e tipo de transplante realizado, medicamentos em uso e complicações que ocorreram após o seu transplante.

Esses dados serão analisados em conjunto com os de outros pacientes posteriormente e está prevista sua publicação em revista médica científica. Seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa.

Não há riscos para você, tendo em vista que a pesquisa envolve apenas a coleta de dados do seu prontuário e sua identidade não será revelada.

Sua participação é voluntária.

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência que recebe normalmente.

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

Eu, -----, portador do RG: -----

afirmo que estou de acordo com a pesquisa de dados referentes a minha glicose, minhas gorduras no sangue e o funcionamento de meus rins em meu prontuário. Fui informado sobre a forma como a pesquisa será feita e sobre o fato de minha participação ser voluntária e sem riscos para minha pessoa. As minhas dúvidas foram esclarecidas e a preservação do sigilo de minha identidade me foi garantida. Por isso, abaixo assino:

Data:

Unidade de Transplantes Hospital Felício Rocho
Avenida do Contorno 9530. Barro Preto
Belo Horizonte-MG. CEP: 30110908
Telefone: (31)- 33397179

Comitê de Ética em Pesquisa Científica do Hospital Felício Rocho
Rua Timbiras 3642 sala 803. Barro Preto
Belo Horizonte-MG. CEP= 30140062
Telefone: (31)- 32953795

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
Prédio da Reitoria- 7º andar – sala 7018- Campus- Pampulha- UFMG
Belo Horizonte- MG .
Telefone: (31)- 34994592

Anexo III- Planilhas dos Dados Utilizados

Tabela 10: Comparação T1 x T0 para TDRP (figura 1, 62 pacientes)

Pacientes	CT-T0	CT-T1	TG-T0	TG-T1	HDL T0	HDL T1	LDL T0	LDL T1	NHDL T0	NHDL T1
RP1	200	172	78	128	54	61	130	85	146	111
RP2	181	176	109	150	38	41	121	97	143	135
RP3	228	136	269	91	40	41	134	79	229	97
RP4	213	124	89	88	41	41	154	65	172	84
RP5	195	173	95	80	46	48	130	111	149	125
RP6	248	173	117	83	48	41	177	115	200	132
RP7	165	160	109	74	68	60	75	85	97	100
RP8	184	188	46	54	42	41	113	62	132	75
RP9	227	228	91	56	50	51	159	166	177	177
RP10	366	191	146	96	57	54	286	118	309	137
RP11	203	211	81	95	39	42	148	150	164	169
RP12	237	251	195	78	46	45	142	190	191	205
RP13	281	141	170	126	40	32	206	74	241	96
RP14	215	205	113	56	64	66	128	128	151	139
RP15	104	134	199	47	31	39	33	85	73	95
RP16	166	114	214	77	34	32	89	67	180	82
RP17	216	190	181	191	41	40	132	112	175	151
RP18	315	194	205	96	40	41	234	134	275	153
RP19	138	136	87	117	42	44	79	69	96	92
RP20	209	170	102	118	50	52	132	95	159	118
RP21	178	159	256	71	41	49	86	96	215	110
RP22	231	164	263	164	47	60	131	92	216	104
RP23	205	237	115	91	61	55	121	164	144	182
RP24	149	158	136	130	44	47	78	85	105	111
RP25	188	186	165	53	54	58	101	117	134	128
RP26	161	155	83	71	46	47	98	94	115	108
RP27	221	183	239	148	39	37	134	116	182	146
RP28	164	182	90	80	38	58	95	108	126	124
RP29	301	233	131	131	50	51	220	156	249	182
RP30	284	137	101	67	48	49	216	73	236	90
RP31	176	248	256	320	37	34	88	150	139	214
RP32	198	178	213	92	42	63	113	97	156	86
RP33	203	78	120	37	64	41	115	30	90	82
RP34	167	161	158	154	45	48	90	82	122	113
RP35	158	134	92	47	56	50	84	72	102	82
RP36	157	130	96	64	37	35	101	82	120	95
RP37	195	169	109	55	35	30	138	128	159	139
RP38	311	200	131	104	42	40	243	139	263	160
RP39	124	185	91	225	35	27	71	122	89	158
RP40	98	135	66	327	32	31	53	39	66	104

RP41	230	188	156	114	55	56	144	79	175	132
RP42	278	161	141	74	47	42	203	104	231	119
RP43	142	181	23	164	45	47	92	101	97	134
RP44	200	179	275	230	54	40	91	93	146	139
RP45	173	144	90	175	42	40	113	69	131	104
RP46	171	183	124	99	37	38	109	125	134	145
RP47	187	180	34	73	46	45	134	120	141	135
RP48	207	164	88	60	61	60	128	92	146	104
RP49	165	188	80	209	41	42	108	104	124	146
RP50	234	268	85	82	52	55	165	197	182	213
RP51	166	197	192	117	42	44	86	129	124	154
RP52	297	137	163	95	43	47	221	75	254	90
RP53	316	159	226	100	40	47	141	92	186	112
RP54	138	175	91	116	46	51	74	100	92	124
RP55	128	114	207	106	52	55	35	38	76	59
RP56	193	265	49	96	62	62	121	184	131	203
RP57	328	237	225	240	54	45	229	143	274	192
RP58	249	173	175	48	47	44	167	120	202	129
RP59	195	263	148	126	55	62	110	178	140	201
RP60	245	222	262	104	51	60	142	141	193	162
RP61	161	163	121	108	53	53	84	75	108	110
RP62	344	191	196	92	46	44	259	129	298	147
$\bar{x}$	208,1	176,4	142	110,8	46,5	46,8	131,1	106,7	161,4	129
SE	7,5	5	8	7,6	1,1	1,1	6,8	4,6	7	4,8

TDRP, transplante duplo rim-pâncreas; RP, pacientes submetidos a TDRP; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T0, antes do transplante; T1, após um ano de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão.

Tabela 11: Comparação T1 x T0 para TPI (figura 2, 17 pacientes)

Pacientes	CT-T0	CT-T1	TG-T0	TG-T1	HDL-T0	HDL-T1	LDL-T0	LDL-T1	NHDL-T0	NHDL-T1
ISO1	174	126	59	81	49	53	113	57	125	73
ISO2	205	158	70	53	70	52	121	95	135	106
ISO3	196	339	97	227	42	40	134	253	154	299
ISO4	184	188	46	54	42	41	132	136	142	147
ISO5	195	224	55	63	49	49	135	162	146	175
ISO6	207	104	139	69	42	41	137	49	165	63
ISO7	221	212	92	69	52	49	150	149	169	163
ISO8	240	172	137	129	43	41	170	105	203	131
ISO9	174	191	95	105	62	60	93	110	112	131
ISO10	196	192	64	62	47	52	136	128	149	140
ISO11	176	190	49	94	70	56	96	115	106	134
ISO12	230	255	105	120	52	55	157	176	178	200
ISO13	209	166	65	74	72	55	124	96	137	111
ISO14	158	137	80	89	38	38	96	81	120	99
ISO15	238	155	280	99	44	43	138	92	194	112
ISO16	205	165	95	91	65	61	133	86	140	104
ISO17	140	124	62	92	56	48	72	58	84	76
$\bar{x}$	196,9	182,2	93,5	92,4	52,6	49	125,7	114,6	144,6	133,1
SE	6,6	13,4	13,4	9,9	2,7	1,7	6	12,2	7,5	13,6

TPI, transplante isolado de pâncreas; ISO, pacientes submetidos a TPI; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T0, antes do transplante; T1, após um ano de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão.

Tabela 12: Comparação T2 x T0 para TDRP (figura 3, 42 pacientes)

Pacientes	CT-T0	CT-T2	TG-T0	TG-T2	HDL T0	HDL T2	LDL T0	LDL T2	NHDL T0	NHDL T2
RP1	200	178	78	98	54	67	130	98	146	111
RP2	181	166	109	96	38	42	121	105	143	124
RP3	228	155	269	80	40	41	134	98	229	114
RP4	213	122	89	127	41	41	154	56	172	81
RP5	195	182	95	74	46	51	130	116	149	131
RP6	248	164	117	78	48	42	177	115	200	122
RP7	165	147	109	38	68	66	75	73	97	81
RP10	366	167	146	70	57	51	286	102	309	116
RP11	203	248	81	175	39	49	148	164	164	199
RP12	237	129	195	67	46	37	142	79	191	92
RP13	281	116	170	109	40	28	206	66	241	88
RP14	215	187	113	40	64	70	128	109	151	147
RP15	104	142	199	28	31	43	33	93	73	99
RP16	166	108	214	56	34	29	89	67	180	79
RP17	216	202	181	157	41	43	132	128	175	159
RP18	315	176	205	66	40	40	234	123	275	136
RP21	178	167	256	41	41	48	86	110	215	119
RP22	231	177	263	177	47	55	131	107	216	122
RP23	205	213	115	80	61	59	121	138	144	154
RP24	149	148	136	176	44	49	78	89	105	99
RP26	161	155	83	69	46	48	98	93	115	107
RP28	164	177	90	34	38	52	95	118	126	124
RP29	301	163	131	37	50	55	220	97	249	126
RP32	198	155	213	70	42	61	113	80	156	94
RP33	203	120	120	38	64	47	115	65	90	86
RP34	167	157	158	124	45	46	90	86	122	111
RP38	311	182	131	90	42	39	243	132	263	143
RP40	98	249	66	340	32	30	53	91	66	219
RP41	230	165	156	60	55	73	144	76	175	92
RP42	278	235	141	184	47	44	203	154	231	191
RP44	200	209	275	288	54	41	91	110	146	168
RP45	173	133	90	90	42	40	113	75	131	93
RP46	171	175	124	89	37	39	109	118	134	136
RP48	207	150	88	75	61	65	128	60	146	85
RP51	166	157	192	75	42	43	86	75	124	113
RP52	297	141	163	57	43	48	221	81	254	93
RP55	128	120	207	80	52	58	35	46	76	62
RP56	193	226	49	99	62	65	121	141	131	161
RP57	328	202	225	167	54	50	229	119	274	152
RP59	195	208	148	87	55	60	110	130	140	148
RP60	245	190	262	64	51	62	142	115	193	128
RP62	344	175	196	51	46	46	259	119	298	129
$\bar{x}$	215,5	169,9	153,5	102,3	47,1	49,1	136,9	100,3	170,3	121,9
SE	9,6	5,3	9,4	15,2	1,4	1,7	9,2	4,1	9,1	5,3

TDRP, transplante duplo rim-pâncreas; RP, pacientes submetidos a TDRP; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T0, antes do transplante; T2, após dois anos de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão. (os números de pacientes que não apareceram são os daqueles que não completaram dois anos de seguimento)

Tabela 13: Comparação T2 x T0 para TPI (figura 3, 11pacientes)

Pacientes	CT-T0	CT-T2	TG-T0	TG-T2	HDL-T0	HDL-T2	LDL-T0	LDL-T2	NHDL-T0	NHDL-T2
ISO2	205	163	70	65	70	51	121	99	135	112
ISO5	195	217	55	131	49	47	135	144	146	170
ISO6	207	256	139	157	42	40	137	185	165	216
ISO7	221	205	92	88	52	51	150	136	169	163
ISO8	240	201	137	140	43	42	170	131	203	159
ISO9	174	192	95	69	62	63	93	115	112	129
ISO10	196	136	64	60	47	51	136	64	149	85
ISO12	230	254	105	121	52	54	157	176	178	200
ISO14	158	139	80	50	38	38	96	89	120	101
ISO16	205	199	95	73	65	64	133	120	140	135
ISO17	140	95	62	57	56	52	72	32	84	43
$\bar{x}$	197,3	187	90,3	91,9	52,3	50,2	127,2	117,3	145,5	137,5
SE	9	15	8,5	11,4	3	2,5	8,9	13,6	10	15,3

TPI, transplante isolado de pâncreas; ISO, pacientes submetidos a TPI; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T0, antes do transplante; T2, após dois anos de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão (os números de pacientes que não apareceram são os daqueles que não completaram dois anos de seguimento).

Tabela 14: Comparação T2 x T1 para TDRP (figura 3, 42 pacientes)

Pacientes	CT-T1	CT-T2	TG-T1	TG-T2	HDL-T1	HDL-T2	LDL-T1	LDL-T2	NHDL-T1	NHDL-T2
RP1	172	178	128	98	61	67	85	98	111	111
RP2	176	166	150	96	41	42	97	105	135	124
RP3	136	155	91	80	41	41	79	98	97	114
RP4	124	122	88	127	41	41	65	56	84	81
RP5	173	182	80	74	48	51	111	116	125	131
RP6	173	164	83	78	41	42	115	115	132	122
RP7	160	147	74	38	60	66	85	73	100	81
RP10	191	167	96	70	54	51	118	102	137	116
RP11	211	248	95	175	42	49	150	164	169	199
RP12	251	129	78	67	45	37	190	79	205	92
RP13	141	116	126	109	32	28	74	66	96	88
RP14	205	187	56	40	66	70	128	109	139	147
RP15	134	142	47	28	39	43	85	93	95	99
RP16	114	108	77	56	32	29	67	67	82	79
RP17	190	202	191	157	40	43	112	128	151	159
RP18	194	176	96	66	41	40	134	123	153	136
RP21	159	167	71	41	49	48	96	110	151	159
RP22	164	177	164	177	60	55	92	107	153	136
RP23	237	213	91	80	55	59	164	138	110	119
RP24	158	148	130	176	47	49	85	89	104	122
RP26	155	155	71	69	47	48	94	93	182	154
RP28	182	177	80	34	58	52	108	118	111	99
RP29	233	163	131	37	51	55	156	97	108	107
RP32	178	155	92	70	63	61	97	80	124	124
RP33	78	120	37	38	41	47	30	65	182	126
RP34	161	157	154	124	48	46	82	86	86	94
RP38	200	182	104	90	40	39	139	132	160	143
RP40	135	249	327	340	31	30	39	91	104	219
RP41	188	165	114	60	56	73	79	76	132	92
RP42	161	235	74	184	42	44	104	154	119	191
RP44	179	209	230	288	40	41	93	110	139	168
RP45	144	133	175	90	40	40	69	75	104	93
RP46	183	175	99	89	38	39	125	118	145	136
RP48	164	150	60	75	60	65	92	60	104	85
RP51	197	157	117	75	44	43	129	75	154	113
RP52	137	141	95	57	47	48	75	81	90	93
RP55	114	120	106	80	55	58	38	46	59	62
RP56	265	226	96	99	62	65	184	141	203	161
RP57	237	202	240	167	45	50	143	119	192	152
RP59	263	208	126	87	62	60	178	130	201	148
RP60	222	190	104	64	60	62	141	115	162	128
RP62	191	175	92	51	44	46	129	119	147	129
$\bar{x}$	176,4	169,9	110,8	102,3	46,8	49,1	106,7	100,3	129	121,9
SE	5	5,3	7,6	15,2	1,1	1,7	4,6	4,1	4,9	5,3

TDRP, transplante duplo rim-pâncreas; RP, pacientes submetidos a TDRP; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão. (os números de pacientes que não apareceram são os daqueles que não completaram dois anos de seguimento)

Tabela 15: Comparação T2 x T1 para TPI (figura 4, 11 pacientes)

Pacientes	CT-T1	CT-T2	TG-T1	TG-T2	HDL-T1	HDL-T2	LDL-T1	LDL-T2	NHDL-T1	NHDL-T2
ISO2	158	163	53	65	52	51	95	99	106	112
ISO5	224	217	63	131	49	47	162	144	175	170
ISO6	104	256	69	157	41	40	49	185	63	216
ISO7	212	205	69	88	49	51	149	136	163	163
ISO8	172	201	129	140	41	42	105	131	131	159
ISO9	191	192	105	69	60	63	110	115	131	129
ISO10	192	136	62	60	52	51	128	64	140	85
ISO12	255	254	120	121	55	54	176	176	200	200
ISO14	137	139	89	50	38	38	81	89	99	101
ISO16	165	199	91	73	61	64	86	120	104	135
ISO17	124	95	92	57	48	52	58	32	76	43
$\bar{x}$	182,2	187	92,4	91,9	49	50,2	114,6	117,3	133,2	137,5
SE	13,4	15	9,9	11,4	1,8	2,5	12,3	13,6	13,6	15,3

TPI, transplante isolado de pâncreas; ISO, pacientes submetidos a TPI; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol HDL; LDL-c, colesterol LDL; NHDL-c, colesterol não HDL, T1, após um ano de transplante; T2, após dois anos de transplante; $\bar{x}$, média aritmética; SE; erro padrão (os números de pacientes que não apareceram são os daqueles que não completaram dois anos de seguimento).

Anexo IV- Cartas de Aprovação nos Comitês de Ética em pesquisa