

TRANSPLANTAÇÃO RENAL EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO I E TIPO II

CARLA BAPTISTA, MARGARIDA BASTOS, LEONOR GOMES, FERNANDO MACÁRIO, LUÍSA RUAS, DÍRCEA RODRIGUES, RUI ALVES, HENRIQUE GOMES, CARLOS FERREIRA, ANTÓNIO ROSEIRO, SANDRA PAIVA, LUÍSA BARROS, MANUELA CARVALHARO, ALFREDO MOTA, A. LINHARES FURTADO, M.M. ALMEIDA RUAS

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Serviço de Nefrologia. Serviço de Urologia e Transplantação. Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

RESUMO

Entre 1980 e Setembro de 1996, foram efectuados, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, 618 transplantes renais. Em 28 casos os doentes eram diabéticos. Obtiveram-se melhores resultados nos diabéticos tipo 1 do que nos diabéticos tipo 2 (mortalidade: 5,9% vs 27,3%; enxertos funcionantes 88,2% vs 72,7%). Nestes, a morbilidade foi também maior (infecções: 81,8% vs 29,4%; complicações vasculares 45,5% vs 17,6%). Nos doentes diabéticos tipo 2, a sobrevida actuarial do doente e do enxerto é menor do que nos não diabéticos. Nos diabéticos tipo 1, os resultados são semelhantes aos da população não diabética. Em relação aos diabéticos tipo 2, obtêm-se melhores resultados, provavelmente, com o estabelecimento de critérios de selecção mais apertados. A decisão de transplantar os doentes com diabetes mellitus complicada deve ser individualizada e decidida por um grupo multidisciplinar.

SUMMARY

Kidney Transplantation in Patients with Type I and Type II Diabetes Mellitus

A total of 618 patients with end-stage renal disease received kidney transplants between 1980 and September 1996. Twenty eight of them were diabetics. Better results were achieved for type 1 diabetic patients than for type 2 (mortality: 5.9% vs 27.3%; functioning graft: 88.2% vs 72.7%). The morbidity was also higher in those patients (infections: 81.8% vs 29.4%; vascular complications: 45.5% vs 17.6%). Actuarial patient and graft survival were lower for type 2 than for non diabetic patients. For type 1 diabetics the results are similar to those for non diabetics. Better results can probably be achieved by restricting the selection criteria. The decision to transplant or maintain on dialysis should be made on a case by case basis.

INTRODUÇÃO

Nos E.U.A., Japão e na maior parte dos países europeus, a nefropatia diabética é, actualmente, a principal causa de insuficiência renal terminal^{1,2}. Nos E.U.A., um terço dos doentes que estão em terapêutica renal substitutiva são diabéticos^{1,3}. Na Europa, a prevalência de doentes diabéticos em diálise varia de país para país (Finlândia: 34%; França: 6,8%)⁴. Em relação a Portugal, não há dados precisos. No entanto, nos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.), 21% dos doentes que iniciaram diálise, em 1995, eram diabéticos.

No início da transplantação, a diabetes mellitus (DM) era considerada contra-indicação absoluta para o transplante renal. Posteriormente, verificou-se que estes doentes podiam ser transplantados com sucesso^{4,5}. No início dos anos 80, com a introdução da ciclosporina A, os resultados melhoraram substancialmente⁶. Em 1986, foi transplantado, nos H.U.C., o primeiro doente com DM. Mas, foi sobretudo nos últimos anos, coincidindo com a criação, em 1992, da consulta de Transplantação e Diabetes que um maior número de doentes diabéticos tem sido transplantado (figura 1).

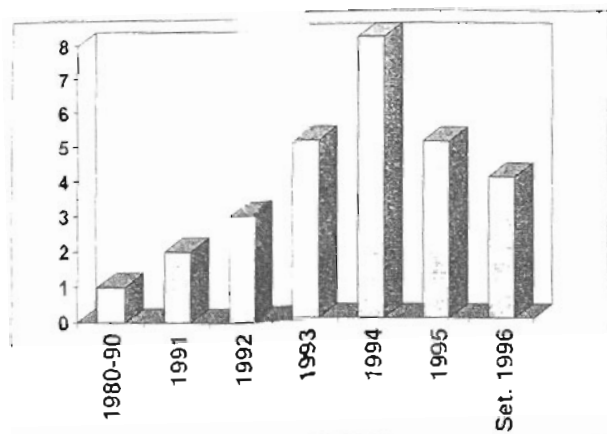


Figura 1 - Diabéticos transplantados nos H.U.C.

Com este trabalho, pretendemos avaliar os resultados obtidos com o transplante renal em doentes diabéticos tipo I (DM tipo I) e tipo II (DM tipo II).

DOENTES E MÉTODOS

Entre Junho de 1980 e Setembro de 1996, foram efectuados, nos H.U.C., 618 transplantes renais. Em 28 casos (4,5%) os doentes eram DM tipo I ou tipo II.

Estes doentes foram divididos em dois grupos:

GRUPO I - Dezassete doentes com DM tipo I foram transplantados (2,75%). Destes, 11 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 22 e os 48 anos (média $33,2 \pm SD 8,2$). A duração da DM variou entre os 13 e os 34 anos ($21,8 \pm 5,3$). O tempo durante o qual permaneceram em diálise variou entre os 10 e os 93 meses ($2,6 \pm 2$ anos). Todos os doentes apresentavam retinopatia proliferativa e neuropatia sensitiva e/ou sensorio-motora (em 4 doentes coexistia neuropatia autonómica). A macroangiopatia estava presente em 63,6% dos doentes do sexo masculino e 33,3% dos do sexo feminino (Quadro I).

GRUPO II - Foram efectuados 11 transplantes renais (1,78%) em doentes com DM tipo I. Nove eram do sexo masculino e 2 do feminino, com idades compreendidas entre os 44 e os 67 anos ($53 \pm 7,3$). A duração conhecida da doença variou entre os 0 meses e os 26 anos ($14,1 \pm 8,5$). O tempo que permaneceram em diálise variou entre os 12 e os 77 meses ($2,7 \pm 2$ anos). Todos os doentes apresentavam retinopatia proliferativa, macroangiopatia e neuropatia sensitiva e/ou sensorio-motora (em 2 doentes coexistia neuropatia autonómica) (Quadro I).

Todos os doentes tinham sido previamente estudados segundo um protocolo que incluiu, entre outros, observação oftalmológica, ecocardiograma, cintigrama cardíaco com tálio, doppler dos membros inferiores e carotídeo, electromiograma e arteriografia aorto-iliaca e

Quadro I - Características dos doentes diabéticos transplantados.

	Grupo I (DM tipo I)	Grupo II (DM tipo II)
nº de doentes	17	11
idade média	33,2	53
duração média da DM (anos)	21,8	14,1
duração média da diálise (anos)	2,6	2,7
retinopatia proliferativa	100%	100%
neuropatia	100%	100%
macroangiopatia	63,6% M; 33,3% F	100%

F - Feminino; M - masculino

dos membros inferiores. Isto permitiu identificar e quantificar a presença de outras complicações da DM e, conseqüentemente, se o doente tinha ou não condições de ser transplantado.

Todos os doentes transplantados receberam um rim de cadáver. Três doentes com DM tipo I foram submetidos a um duplo transplante: rim e pâncreas. Em 92,9% dos casos foi utilizada imunossupressão tripla (azatioprina + prednisona + ciclosporina). Nos restantes casos, os doentes receberam imunossupressão quádrupla sequencial (AZA + P + CsA + anticorpo anti-linfocitário ou anticorpo monoclonal anti-CD3).

Efectuou-se o cálculo da sobrevivência actuarial (tabelas de vida) em relação ao doente e ao enxerto (dados de 1995). Os resultados obtidos foram comparados através do teste de Wilcoxon. Consideramos como perda de enxerto a necessidade de voltar à diálise ou a morte com enxerto funcionante.

A HbA_{1c} foi determinada pelo método HPLC (v.r.: 4,2-6,4%).

RESULTADOS

GRUPO I (DM tipo I) - A mortalidade global foi de 5,9% (1/17). A única morte verificou-se em uma doente submetida a um duplo transplante. A causa exacta da morte ficou por esclarecer uma vez que os familiares recusaram a autópsia. Registaram-se duas perdas de enxerto: uma por morte da doente e a outra por rejeição crónica do rim (45 meses após o transplante). Os 15 enxertos (88,2%) funcionantes têm um tempo de seguimento entre os 7 e os 65 meses (média $32,9 \pm 18,4$). Estes doentes têm níveis de HbA_{1c} que variam entre os 6,4 e os 9,9% (média $8,3 \pm 1,3$) (Quadro II).

As complicações mais frequentes que se verificaram foram: infecções (5/17), rejeições agudas (7/17) e doenças vasculares (duas amputações maior e uma menor). Houve dois casos de tumores (figura 2): um carcinoma espinho-celular da laringe e um tumor filóide da mama (com características histológicas de benignidade).

As figuras 3 e 4 mostram, respectivamente, a sobrevi-

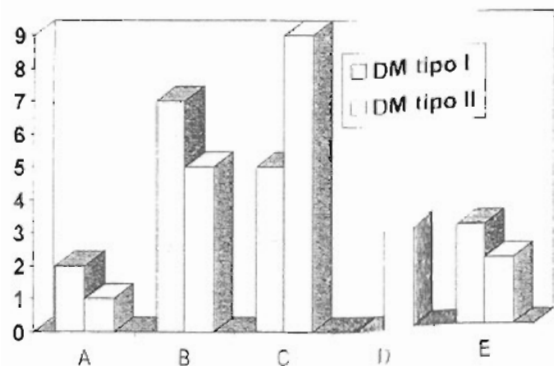


Figura 2 - Complicações mais frequentes após o transplante renal. A- tumores; B- rejeições agudas; C- infecções; D- acidente vascular cerebral; E- amputações maior e menor.

da actuarial do doente e do enxerto. A sobrevida actuarial do doente no 1º e no 5º ano foi de 92,86%. A sobrevida do enxerto foi, no 1º e no 5º ano, de 86,2%. Não houve diferenças significativas entre estes resultados e os obtidos nos doentes não diabéticos.

GRUPO II (DM tipo I) - A mortalidade global foi de 27,3% (3/11). Todos os casos ocorreram durante o primeiro ano após a transplantação e deveram-se a sepsis. Em dois casos houve, também, A.V.C. Actualmente, oito enxertos (72,7%) estão a funcionar. O tempo de seguimento situa-se entre os 5 e os 125 meses (média 40,9 ± 39,7). Os níveis de HbA1c variam entre os 5,5 e os 10,9% (média 8,2 ± 2,1) (Quadro II).

Quadro II- Resultados obtidos após o transplante renal.

	Grupo I (DM tipo I)	Grupo II (DM tipo II)
tempo médio de hospitalização (dias)	20,9	28,8
sobrevida média do enxerto (meses)	32,9	40,9
enxertos funcionantes	88,2%	72,7%
mortalidade	5,9%	27,3%
HbA1c	8,3%	8,2%

As complicações mais frequentes que se verificaram foram: infecções (9/11), rejeições agudas (5/11) e doenças vasculares (três A.V.C. e duas amputações menor). Registou-se um caso de melanoma (Figura 2).

A sobrevida actuarial do doente nos 1º, 5º e 10º anos foi de 60% (Figura 3). A sobrevida do enxerto foi, igualmente, de 60% (Figura 4). Estes resultados são significativamente inferiores aos obtidos nos doentes não diabéticos (sobrevida actuarial do doente: $p=0,001$; sobrevida actuarial do enxerto: $p=0,0091$).

CONCLUSÕES

As doenças cardio-vasculares são a principal causa de morte nos doentes diabéticos em terapêutica renal substitutiva^{1,2}. A mortalidade nestes doentes é muito elevada. Nos E.U.A., aproximadamente 50% dos diabéticos que

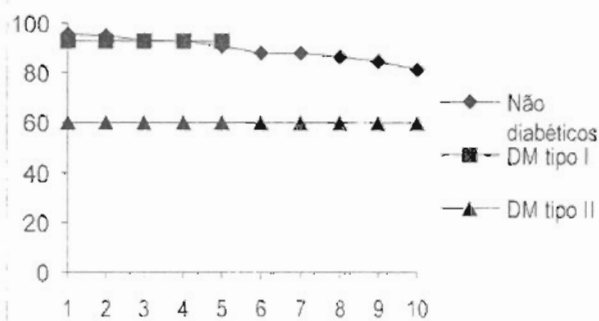


Figura 3 - Sobrevida actuarial do doente (dados de 1995).

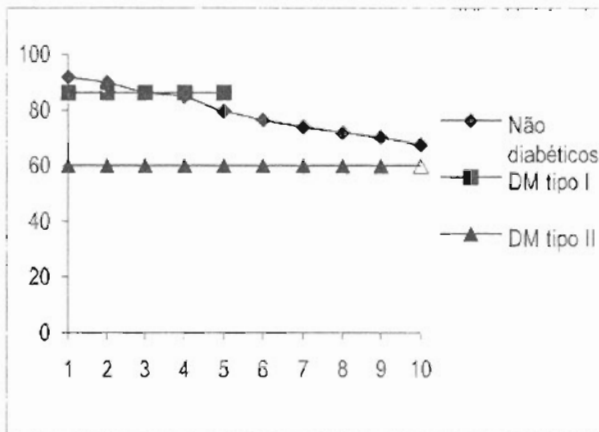


Figura 4 - Sobrevida actuarial do enxerto (dados de 1995).

iniciam hemodiálise morrem nos primeiros dois anos de tratamento^{1,2}. O transplante renal implica não só uma melhoria na qualidade de vida mas também um aumento significativo da sobrevida do doente^{1,7}.

Embora seja ainda controverso^{7,8}, estudos retrospectivos recentes revelam que os resultados obtidos com a transplantação renal nos doentes diabéticos serão, globalmente, semelhantes aos dos não diabéticos^{2,3}. Shaffer et al não encontraram diferenças significativas na sobrevida, no 1º e no 5º ano, quer dos enxertos e quer dos doentes⁶. No entanto, para outros autores, a sobrevida dos enxertos será ligeiramente inferior à dos não diabéticos¹.

No nosso trabalho não encontramos diferenças significativas, na sobrevida do doente e do enxerto, entre os doentes DM tipo I e os não diabéticos. Estes resultados estão de acordo com o conceito de que a transplantação renal é a principal forma de tratamento dos doentes DM tipo I com insuficiência renal terminal. Nos DM tipo II, a sobrevida do doente ($p=0,001$) e do enxerto ($p=0,0091$) é menor do que as encontradas nos não diabéticos. Se os compararmos com os DM tipo I, verificamos que apresentam maior mortalidade (27,3% vs 5,9%), maior perda

de enxertos (27,3% vs 11,8%) e, também, maior morbidade, sobretudo a nível das infecções (81,8% vs 29,4%) e das complicações vasculares (45,5% vs 17,6%). Nos doentes DM tipo II, provavelmente atingem-se melhores resultados quando se estabelecem critérios mais apertados de selecção para o transplante renal nomeadamente, em relação à idade do doente (< 60 anos) e à existência de complicações vasculares. De realçar que os doentes DM tipo II que faleceram, um deles tinha 67 anos na altura do transplante e outro tinha antecedentes de enfarte do miocárdio não recente (foi transplantado por não ter acesso vascular). Hirsche recomenda o transplante renal em DM tipo II sem complicações vasculares graves pois a sobrevida aumenta significativamente em relação aos que permanecem em diálise. A presença destas complicações antes do transplante diminui, significativamente, a sobrevida dos doentes⁵.

A prevalência que encontramos de neoplasias (7%) é semelhante à verificada em outros centros de transplantação renal^{9,10}.

A decisão de transplantar doentes com idades \geq 60 anos (problema da idade real vs idade fisiológica), com DM tipo II complicada ou DM tipo I muito complicada

deve ser individualizada e decidida por um grupo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFIA

1. FRIEDMAN EA: Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 293-324.
2. MARKELL MS, FRIEDMAN EA: Diabetic nephropathy- management of the end-stage patient. *Diabetes Care* 1992; 15:1226-38.
3. VIBERTI G, WISEMAN M, PINTO J, MESSENT J: Diabetic nephropathy. In Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Pennsylvania: Lea & Febiger 1994, 691-737.
4. NOSADINI R: Symposium on diabetic nephropathy. *Diab Nutr Metab* 1995; 8: 129-133.
5. BRYNGER H: Transplantation of the diabetic in 1994. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (supl.7): 56-7.
6. SILAFFER D, SIMPSON MA, MADRAS PN et al: Kidney transplantation in diabetic patients using cyclosporine. *Arch Surg* 1995; 130: 283-88.
7. HIRSCHL MM: Kidney transplantation in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (supl.7): 58-60.
8. LENISA L, CASTOLDI R, MOTTA F et al: Cost-effective treatment for diabetic end-stage renal disease: dialysis, kidney or kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 3108-13.
9. JACOBS U, PAAR D, BUSZELLO H, KLEHR HU: Tumors after transplantation: are there associated factors?. *Transplant Proc* 1996; 28: 3248.
10. MIHALOV ML, GATTUSO P, ABRAHAM K, HOLMES EW, REDDY V: Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplantation* 1996; 10: 248-255.