



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP**

PROGRAMA DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

PIBIC-IMIP/CNPq- 2021/2022

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS PÓS TRANSPLANTE CARDÍACO EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Vulpian Novais Maia Neto

RECIFE

2022

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP**

PROGRAMA DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIC – FPS - 2021/2022

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS PÓS TRANSPLANTE CARDÍACO EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Projeto de pesquisa apresentado
Programa de Iniciação Científica do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP
Referente ao edital de seleção 2021/2022.

Autor: Vulpian Novais Maia Neto

Orientadora: Verônica Soares Monteiro

Co-orientador: Rodrigo Moreno Dias Carneiro

Co-autores: Estevão Daniel Nogueira Pereira Guerra, Gabriela Bacelar Gama Vieira,
Isabelle Lustosa de Paula Matos, João Victor de Albuquerque Muniz de Arruda Falcão,
Isadora Ayres de Melo Coelho da Costa, Maria Luisa Araújo Bourbon Vilaça.

RECIFE

2022

Autor:

Vulpian Novais Maia Neto

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.8316.5016 e-mail: maiavulpian@gmail.com

Co-autores:

Estevão Daniel Nogueira Pereira Guerra

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone.: (81) 9.9393.3333. E-mail: estevaodanielguerra@gmail.com

João Victor de Albuquerque Muniz de Arruda Falcão

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.9779.6810. E-mail: j_victoral@hotmail.com

Gabriela Bacelar Gama Vieira

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.9162.2030 E-mail: gabrielabacelarg@gmail.com

Isadora Ayres de Melo Coelho da Costa

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.9894.7753 E-mail: Isadoraayresmccosta@gmail.com

Isabelle Lustosa de Paula Matos

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.9920.2866. E-mail: isabellelustosap@gmail.com

Maria Luisa Araújo Bourbon Vilaça

Graduando do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Telefone: (81) 9.9649.4548 . E-mail: luisavilaca12@hotmail.com

Co-orientador

Rodrigo Moreno Dias Carneiro

Médico especialista em Insuficiência Cardíaca e Transplante pela Universidade de São Paulo

Telefone: (81) 9.9185.5423. E-mail: rodrigocarneiro@imip.br

Orientadora

Profa. Dra. Verônica Soares Monteiro

Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco. Residência Médica em Clínica Médica e Cardiologia. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco. Doutora em Medicina Translacional pela Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Coordenadora do Departamento de Cardiologia, Cirurgia Cardíaca e Hemodinâmica do Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira (IMIP). Coordenadora da UTI de Transplantes do IMIP. Gerente da Cardiologia do Real Hospital Português.

Telefone: (81) 2122-4100 Ramal: 4204. E-mail: veronica.monteiro@imip.org.br

Artigo:

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS PÓS TRANSPLANTE CARDÍACO EM UM HOSPITAL DO NORDESTE DO BRASIL: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AFTER HEART TRANSPLANTATION IN A HOSPITAL IN NORTHEASTERN BRAZIL: RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Autores:

Vulpian Novais Maia Neto¹

Estevão Daniel Nogueira Pereira Guerra¹

Gabriela Bacelar Gama Vieira¹

Isabelle Lustosa de Paula Matos¹

Isadora Ayres de Melo Coelho da Costa¹

João Victor de Alburquerque Muniz de Arruda Falcão¹

Maria Luísa Araújo Bourbon Vilaça¹

Rodrigo Morenos Dias Carneiro²

Verônica Soares Monteiro²

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife - PE, Brasil. CEP: 51150-000

² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300, Recife - PE, Brasil. CEP: 50070-550

Dedico este trabalho aos pacientes
submetidos a transplante cardíaco.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus amigos e parceiros de trabalho, em especial João e Isabelle que ajudaram a construir esse trabalho e que não mediram esforços para conclusão do mesmo.

RESUMO

Objetivo: descrever a ocorrência de diabetes melitus pós transplante cardíaco (DMPT) e os fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes transplantados cardíacos em um serviço de referência do Estado de Pernambuco. **Método:** foi realizado um estudo de coorte transversal com avaliação dos pacientes submetidos a transplante cardíaco, analisando a prevalência de DMPT e os fatores de risco associados a essa condição, no período de setembro de 2018 a agosto de 2021. A pesquisa seguiu a Resolução 510/16 para pesquisa em seres humanos e foi aprovada no Comitê de Ética do IMIP. **Resultados:** Observou-se que 21 dos 96 pacientes envolvidos no estudo desenvolveram diabetes mellitus pós transplante. O início da doença aconteceu em média 4,9 meses após o transplante. O principal tratamento utilizado foi a Metformina como monoterapia (N=16, 76%), seguido de insulina (N=4, 19%) e associação de hipoglicemiante oral (N=1, 5%). Alguns fatores tiveram importância para o acometimento da doença como o sexo ($p=0,046$) etilismo ($p=0,01$) e doença renal crônica prévia ($p=0,031$). O nível sérico de tacrolimus durante os seis primeiros meses do transplante também teve correlação positiva com a doença ($p=0,0389$). **Conclusão:** O estudo mostra elevada incidência de DMPT em nossa população, com início da doença em torno no quarto mês após o transplante. O nível sérico de tacrolimus, bem como etilismo e doença renal crônica prévia ao transplante são fatores correlatos ao desenvolvimento do diabetes pós transplante.

PALAVRAS-CHAVE (DeCS): Insuficiência Cardíaca, Transplante Cardíaco, Imunossupressão, Hiperglicemia, Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Objective: to describe the occurrence of DMPT and the factors associated with its development in heart transplant patients at a reference service in the State of Pernambuco.

Method: a cross-sectional cohort study was carried out with the evaluation of patients undergoing heart transplantation, analyzing the prevalence of PTSD and the risk factors associated with this condition, from September 2018 to August 2021. The research followed Resolution 510 /16 for research in human beings and was approved by the Ethics Committee of the IMIP. **Results:** It was observed that 21 of the 96 patients involved in the study developed post-transplant diabetes mellitus. The onset of the disease occurred on average 4.9 months after transplantation. The main treatment used was Metformin as monotherapy (N=16, 76%), followed by insulin (N=4, 19%) and association of oral hypoglycemic agent (N=1, 5%). Some factors were important for the disease, such as gender ($p=0.046$), alcohol consumption ($p=0.01$) and previous chronic kidney disease ($p=0.031$). The serum level of tacrolimus during the first six months of transplantation was also positively correlated with the disease ($p=0.0389$). **Conclusion:** The study shows a high incidence of PTSD in our population, with disease onset around the fourth month after transplantation. The serum level of tacrolimus, as well as alcoholism and pre-transplant chronic kidney disease as correlated factors for the development of post-transplant diabetes.

KEYWORDS (DeCS): Heart Failure, Heart Transplant, Immunosuppression, Hyperglycemia, Diabetes Mellitus.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do transplante de órgãos e com a evolução das terapias imunossupressoras possibilita sucesso em desfechos finais de transplante cardíaco. A consolidação da terapia do transplante cardíaco vem associado às complicações relacionados às tão efetivas terapias imunossupressoras. Dentre elas, a Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DTPT) se destaca pelo potencial de morbimortalidade.

A DTPT é uma doença grave, decorrente da complicação metabólica de transplantes de órgão sólidos, principalmente, o coração. A maioria dos casos se desenvolve dentro do primeiro ano após o transplante cardíaco. Alguns fatores de risco clínicos foram relatados na literatura, incluindo idade avançada, obesidade, sexo masculino, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). (1,2,3,4)

A DMPT é uma entidade diagnóstica própria, compartilhando muitas características com a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por exemplo, a resistência à insulina, obesidade, HAS e inflamação de baixo grau. No entanto, mesmo com características comuns entre as doenças, os mecanismos subjacentes podem ser diferentes. A captação prejudicada de glicose mediada pela insulina, liberação disfuncional da insulina e alterações no eixo incretina, são relatadas. Efeitos adversos de drogas imunossupressoras, são características particulares em receptores de transplantes de órgãos e todos esses efeitos podem levar o desenvolvimento da DMPT. (5,6,7,8)

A terapia pós transplante cardíaco, conhecida como Terapia de Manutenção (TM), leva uma menor incidência de rejeição e de desenvolvimento de infecções oportunistas. De acordo com a *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) o esquema mais utilizado é o de micofenolato e tacrolimus. Alguns esquemas diferentes podem ser usados em caso de falha no regime do tríplice, necessidade do uso de menor imunossupressão e toxicidade medicamentosa. (9,10)

Os Inibidores de Calcineurina (IN) foram introduzidos em meados de 1983 e desde então a ciclosporina e o tacrolimus são os mais utilizados. Um estudo sobre linhas celulares secretoras de insulina mostrou que a exposição a longo prazo relevante as concentrações de ciclosporina e tacrolimus. O tacrolimus é usado frequentemente em protocolos imunossupressores modernos em vez de ciclosporina, pois acredita-se que é superior para prevenção de rejeições agudas. No entanto, em ensaios clínicos randomizados, a incidência de DMPT foi relatada ser maior com o uso de tacrolimus em

relação a ciclosporina. Uma meta-análise indicou que o efeito do tacrolimus pode ser dependente da dose e bastante pronunciado em pacientes com histórico de hipertrigliceridemia e resistência à insulina. Em estudos recentes, não foi relatado um aumento ao risco de desenvolver DMPT em pacientes pós TxC relacionado ao uso do anti proliferativo micofenolato. (11,12,13)

Relatos científicos publicados indicam que a DMPT é fortemente associada a obesidade central (OC). A OC é o equivalente clínico da deposição de gordura ectópica e está associada a hipertrigliceridemia, derivadas de adipócitos, que liberam citocinas e causam inflamação de baixo grau. Níveis baixos de adiponectina estão associados à resistência insulínica e ao desenvolvimento de DMPT, independente de sexo, idade e da terapia imunossupressora. (14,6)

Aproximadamente 90% dos pacientes que recebem TxC exibem hiperglicemia nas primeiras semanas após o transplante. Essa hiperglicemia é induzida por estresse cirúrgico e/ou em resposta às altas doses de corticoesteroides utilizadas na terapia imunossupressora. A hiperglicemia persistente após transplante é responsável pelo risco aumentado de evolução para DMPT, devido a glicotoxicidade. (15)

O diagnóstico segue os mesmos critérios da DM2 na população, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes. Necessariamente, o diagnóstico de DMPT deve ser feito após a alta hospitalar, quando o paciente estiver com dose estável de droga imunossupressora. A glicohemoglobina (A1c) como um método isolado não é considerado confiável no primeiro ano após o transplante. Alguns fatores no pós transplante que podem interferir na A1c são transfusão sanguínea, uremia, anemia e a redução do tempo de sobrevivência das hemácias após o transplante. (15,16,17)

Os candidatos a TxC devem ser avaliados quanto a ocorrência de DM2 prévio não diagnosticado e também aos fatores de risco comuns a DM2 e DMPT como: idade maior que 40 anos, síndrome metabólica, obesidade e intolerância a glicose. O rastreio da DMPT deveria ser feito também no pós transplante através da dosagem de glicemia em jejum e/ou TOTG (75g) semanalmente no primeiro mês; a cada trimestre no primeiro ano e após, anualmente. Infelizmente a triagem de diabetes no pré e pós TxC não é feita de modo adequado e o conhecimento a respeito desta importante patologia é limitado em nosso meio. (18)

Diante do desconhecimento da magnitude da ocorrência de DMPT e dos fatores associados ao seu desenvolvimento em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Para isto o objetivo deste estudo foi descrever a ocorrência de DMPT os fatores associados ao seu desenvolvimento, respaldando intervenções que possam ocorrer.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de coorte transversal com avaliação dos pacientes submetidos a transplante cardíaco, analisando a prevalência de DMPT e os fatores de risco associados a essa condição, no período de janeiro de 2018 a agosto de 2022.

Os critérios de inclusão e elegibilidade do presente estudo foram: Pacientes maiores de 12 anos submetidos a transplante cardíaco no IMIP no período de janeiro de 2018 a agosto de 2021 que tiveram seguimento ambulatorial mínimo de três meses após o transplante cardíaco. Os critérios de exclusão foram: Pacientes que foram a óbito nos primeiros três meses após transplante; Pacientes que tiveram perda do seguimento ambulatorial por abandono do tratamento; Pacientes com dados insuficientes para a realização da pesquisa (com fichas pós transplantes parciais ou não disponíveis no serviço, no momento da coleta de dados).

O instrumento de coleta de dados contemplou variáveis demográficas, dados antropométricos, clínicos e laboratoriais do receptor como: idade ao transplante cardíaco, sexo, índice de massa corpórea, etiologia da miocardiopatia, presença de dislipidemias, HAS, uso de drogas imunossupressoras, dosagens de creatinina, colesterol total, triglicerídeos, LDL, HDL.

O IMC foi definido como peso (em quilogramas), dividido pela altura (em metros) ao quadrado – índice de Quetelet. As medidas da pressão arterial foram aferidas ambulatorialmente durante a consulta do paciente, com manguito adequado à circunferência do braço e com a técnica seguindo recomendações. O diagnóstico da HAS foi definido por pressão arterial quando a pressão arterial sistólica (PAS) do indivíduo aferida no consultório for ≥ 140 mmHg e/ou sua pressão arterial diastólica (PAD) for ≥ 90 mmHg após repetidas medidas. Também considerado HAS pacientes em uso de medicação anti hipertensiva e relato de prontuário de diagnóstico de HAS.

O diagnóstico de diabetes é dado por 2 dosagens de glicemia de jejum com valores ≥ 126 mg/dL; dosagem de glicemia ≥ 200 mg/dL medida 2 horas após a ingestão de 75 g

de glicose anidra dissolvida em água; medida de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ e/ou glicemia sérica aleatória $\geq 200\text{mg/dl}$ associada a sintomas de hiperglicemia (ADA, 2020).

Para o diagnóstico de DPMT foram utilizados os mesmos utilizados da ADA, retirando apenas a medida da hemoglobina glicada devido a estudos demonstrarem não ser um método confiável nos primeiros anos após o transplante devido a diminuição da sobrevivência das hemácias, anemia e uremia. A pré diabetes foi diagnosticada em pacientes que tinham glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dL.

O diagnóstico de síndrome metabólica foram os mesmos utilizados pela SBEM definida quando presentes três dos cinco critérios: circunferência da cintura > 88 cm em mulheres e > 102 em homens, hipertensão arterial, glicemia alterada (>110) ou diagnóstico de diabetes, Triglicérideo > 150 mg/dL e HDL > 40 mg/dL em homens e > 50 mg/dl em mulheres.

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário padronizado, com perguntas fechadas e pré-codificadas para entrada no computador, registrados em tabela construída no Excel para o Windows e posteriormente analisados pelo programa SPSS versão 25 (Statistical Package for the Social Sciences, versão 25). Os dados contínuos e semi contínuos foram analisados através do teste de Shapiro-Wilk para determinação da normalidade. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana e percentis (25; 75). As comparações e as correlações foram realizadas por testes paramétricos e não paramétricos, de acordo. Dados categóricos serão analisados pelo teste do Qui-quadrado com teste de significância. A análise estatística será realizada utilizando-se o programa SPSS. será considerado para todo estudo risco $\alpha \leq 0,05$ para erro Tipo I. A pesquisa seguiu a Resolução 510/16 para pesquisa em seres humanos e foi aprovada no Comitê de Ética do IMIP sob o número CAAE: 52175321700005201

RESULTADOS

O presente estudo envolveu 96 pacientes submetidos a transplante cardíaco entre janeiro de 2018 a agosto de 2021. A média de idade durante o transplante foi de 46,64 anos, variando entre 12 e 72 anos. Em sua totalidade, 64 pacientes (66,7%) eram do sexo masculino e 32 do sexo feminino. (Tabela 1)

Com relação a hábitos de vida, 44 pacientes (45,8%) eram tabagistas e 40 (41,7%) etilistas. Foi evidenciado 45,4% de prevalência de HAS pré transplante (44 pacientes), 8,3% de diabetes (8 pacientes) e 5,2% (5 pacientes) de doença renal crônica. Foi também avaliado o IMC e sua classificação nesta população (tabela 1)

Vinte e um pacientes (23,8%) tiveram o diagnóstico de DM no pós transplante cardíaco durante o período de *follow up* do estudo. Foram classificados como pré diabetes outros 23 pacientes, ou seja 34,3% desta população sendo que nenhum destes teve o início de medicação hipoglicemiante. Quarenta e quatro pacientes (65,6%) não tiveram alteração de glicemia pós transplante. Todos os pacientes diabéticos no pré transplante, permaneceram com o tratamento e diagnóstico prévio. (Figura 1)

Sobre o tratamento da diabetes pós transplante, metformina foi utilizada como único antidiabético oral em 16 pacientes (76,19%), 4 pacientes necessitaram de insulino terapia (19,04%) e apenas 1 paciente (4,76%) necessitou de associação de hipoglicemiantes orais (dapaglifozina e metformina).

O tempo médio de diagnóstico de diabetes pós transplante foi de 4,9 meses, mediana de 4 e desvio padrão $\pm 2,54$, variando entre 2 a 12 meses pós transplante cardíaco. Estudamos o comportamento da glicemia de jejum e também a hemoglobina glicada durante o follow up do estudo (tabela 2).

Foi observado que, dos 21 pacientes que se tornaram diabéticos após o transplante cardíaco, dez (47,6%) tornaram-se também hipertensos e oito (38%) tiveram também o diagnóstico de síndrome metabólica.

Ao estudarmos a possível influência das drogas imunossupressoras no desenvolvimento de diabetes, foi resgatado valores médios de tacrolinemia durante o follow up do estudo (tabela 3).

Identificamos que o nível sérico de tacrolimus nos primeiros 6 meses pós transplante tem correlação significativa com a incidência de diabetes ($p = 0,039$). A

dosagem sérica média de tacrolimus 30 dias pré diagnóstico do diabetes foi de $13,61 \pm 3,36$ (DP), com valor mínimo de 6,4 e máximo de 19,47 com mediana 13,97. (Tabela 4)

Ao analisar outros fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes pós transplante, identificamos que o sexo teve correlação positiva (valor $p=0,046$) na análise univariada que não foi confirmado na análise multivariada. O etilismo teve valor estatístico significativo ($p = 0,017$) além da doença renal crônica ($p = 0,031$). (Tabela 5)

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de diabetes mellitus pós transplante cardíaco foi evidenciado em 23,8% dos pacientes submetidos a esse procedimento e estudados em nosso projeto. Diversas pesquisas apontam uma elevada prevalência de diabetes em pacientes submetidos a transplante cardíaco, variando entre 20-40%, o que coloca o nosso estudo em concordância da média relatada. Os níveis glicêmicos em valores normais garantem a pacientes transplantados uma maior sobrevida do aloenxerto. Um estudo transversal feito pela Universidade de Stanford revelou que 95% dos pacientes com diabetes prévio ao transplante ou diabetes pós transplante tinham uma maior propensão a rejeição aguda do órgão receptor. Diante destes fatos, o diagnóstico precoce e intervenção podem mudar o prognóstico dos mesmos. (2,4,19,20)

O tacrolimus foi indicado em algumas pesquisas como preferível em relação a outros inibidores de calcineurina como a ciclosporina, por causar menos rejeição aguda além de uma melhor sobrevida do enxerto. Uma meta-análise incluindo doentes em uso de tacrolimus ou ciclosporina, a DMPT foi significativamente maior nos doentes medicados com tacrolimus ($P<0,00001$), efeito observado em receptores de transplante renal, cardíaco e pulmonar.(21) Esta droga vem sendo utilizada de rotina em nossa instituição e todos os pacientes do estudo receberam doses variadas de acordo com a tacrolinemia. Um estudo enfatiza também que a incidência do diabetes associado ao tacrolimus é dose dependente, evidenciando incidência inferior de DMPT em pacientes medicados com baixas doses de tacrolimus, comparativamente com os com dose standard (17% vs 31% $p = 0,02$). (22).

Diante destes fatos, estudamos a tacrolinemia e sua influência no desenvolvimento do diabetes e confirmamos que, nos primeiros 6 meses pós transplante, o nível de tacrolinemia tem correlação significativa com diabetes. Este fato corrobora com os achados de literatura já comentados anteriormente.

Nestes primeiros 6 meses pós transplante, os pacientes fazem o uso concomitante de corticosteroides. É sabido que essas drogas inibem o transporte de glicose estimulada por insulina nos músculos, prejudicando recrutamento de transportador da glicose sensível à insulina (GLUT4) para a superfície celular. Em nosso centro, usa-se o esquema adotado pela terceira Diretriz Brasileira de Transplante que seria prednisona 20mg/dia nos três primeiros meses. Após esse período há redução gradual até a retirada aos 6 meses após o transplante. Em nosso estudo a dose média administrada dos pacientes foi de 9,44 mg/dia na época ao diagnóstico da DMPT, ou seja, uma dose baixa em relação aos primeiros meses, o que minimiza a influência destas drogas no desenvolvimento do diabetes nesta população e torna maior a suspeita da influência da tacrolinemia no desenvolvimento da doença.

O tratamento da DMPT no nosso centro é realizado quase que na sua totalidade com a Metformina como primeira opção hipoglicemiante. Apenas quatro pacientes necessitaram de insulino terapia. Atualmente, não existem evidências suficientes para recomendar um agente anti-hipoglicemiante de primeira linha terapêutica da DMPT, e a escolha deve ter em conta o perfil de segurança de cada medicação, bem como possíveis interações com os imunossuppressores e com outros fármacos frequentemente utilizados nesta população. (22,23,24,25).

O difícil controle dos níveis glicêmicos após o transplante cardíaco é evidenciado em diversos estudos clínicos. (26) Publicações científicas apontam que diversos fatores podem influenciar esse controle como: etilismo, IMC elevado, hipertensão arterial sistêmica, distúrbios metabólicos e, principalmente, drogas imunossupressoras como elemento primordial para incidência de DMPT. (26) Em nossa população, não evidenciamos necessidade de associação de drogas ou insulina em um grande número de pacientes, sendo a Metformina uma boa droga utilizada para controle das glicemias.

Um estudo transversal realizado na Espanha apontou a prevalência de 28,6 a 63% no desenvolvimento de SM na população submetida a transplante cardíaco devido a condições pró inflamatórias e pró trombóticas. O estudo publicado enfatiza o maior desenvolvimento de hipertensão arterial, aumento do peso corporal e glicemias alteradas, fatores importantes para o diagnóstico de síndrome metabólica. (27) Em nosso estudo, evidenciamos que 38% dos pacientes com DMPT desenvolveram também SM e 47,6% desenvolveram HAS após o transplante, achado este de extrema relevância por tornar esta população ainda mais exposta ao risco cardiovascular.

Dentre as variáveis analisadas para o desenvolvimento de DMPT, chamamos atenção ao etilismo. Foi observado relevância estatística considerável ($p = 0,017$) dos pacientes etilistas prévios ao transplante e o desenvolvimento de diabetes pós transplante. Esse dado importante fica em concordância com a literatura que pontua o hábito crônico do consumo de álcool como importante no desenvolvimento de diabetes na população geral (28).

Sobre os pacientes doentes renais crônicos pré transplante que desenvolveram DMPT também foi encontrada relevância estatística considerável $p = 0,031$. Há escassez de estudos correlacionando doentes renais crônicos submetidos a transplante cardíaco com o desenvolvimento de diabetes.

O sexo teve correlação significativa na análise univariada, dado este não confirmado na análise multivariada. Um estudo realizado na Universidade de Belfast na Irlanda evidenciou a prevalência pelo sexo masculino em desenvolver a doença, 53% dos pacientes diabéticos pós transplante eram homens. Esse dado corrobora com a nossa pesquisa, visto que a prevalência por esse sexo foi maior. (28)

A partir dos dados analisados, percebe-se que inúmeros fatores influenciam no desenvolvimento de DMPT, principalmente a terapia de imunossupressão, como uso de tacrolimus, etilismo e doença renal crônica prévia e que demais enfermidades como HAS e síndrome metabólica podem estar concomitantemente associadas, aumentando ainda mais o perfil mórbido desta população.

CONCLUSÃO

O estudo mostra elevada incidência de DMPT em nossa população. O início da doença foi observado primordialmente no quarto mês após o transplante, período este em que as doses de corticoide estavam menores. Foi evidenciado correção significativa entre o nível sérico de tacrolimus e o desenvolvimento da doença, bem como etilismo e doença renal crônica prévia ao transplante como fatores correlatos ao desenvolvimento do diabetes pós transplante. Ainda é necessário maiores estudos para acompanhamento a longo prazo destes pacientes e confirmação destes achados.

REFERÊNCIAS

1. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018;93(12):1794–802. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.06.020>
2. Saigi-Morgui N, Quteineh L, Bochud PY, Crettol S, Kutalik Z, Mueller NJ, et al. Genetic and clinic predictors of new onset diabetes mellitus after transplantation. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2019;19(1):53–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41397-017-0001-5>
3. Castedal M, Skoglund C, Axelson C, Bennet W. Steroid-free immunosuppression with low-dose tacrolimus is safe and significantly reduces the incidence of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018;53(6):741–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1463390>
4. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, Yun TJ, Kim JB, Choo SJ, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation: Incidence, risk factors and impact on clinical outcome. *Circ J*. 2017;81(6):806–14.
5. Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, Judy R, Thomasson A, Kimmel SE, et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(1):207–15.
6. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, Hartmann A, Reisæter A V., Aukrust P, et al. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. *Transpl Int*. 2018;31(5):510–9.
7. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(8):465–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.59>
8. Racca V, Scaglione A, De Maria R, Panzarino C, Santangelo MA, Cipriani M. Hypomagnesemia after heart transplantation or left ventricular assist device implant for end-stage heart failure. *Clin Transplant*. 2020;34(8):0–2.
9. Neethling E, Moreno Garijo J, Mangalam TK, Badiwala M V., Billia P, Wasowicz M, et al. Intraoperative and Early Postoperative Management of Heart Transplantation: Anesthetic Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2020;34(8):2189–206. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.037>
10. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(10):1244–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.003>
11. Dai C, Walker JT, Shostak A, Padgett A, Spears E, Wisniewski S, et al. Tacrolimus- And sirolimus-induced human β cell dysfunction is reversible and preventable. *JCI Insight*. 2020;5(1).
12. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies). *Transplantation*. 2011;91(9):976–83.
13. Adachi H, Nakayama K, Hayashi N, Matsui Y, Fujimoto K, Yamaya H, et al. Adiponectin

- fractions influence the development of posttransplant diabetes mellitus and cardiovascular disease in Japanese renal transplant recipients. *PLoS One*. 2016;11(10):1–15.
14. Plötz T, Krümmel B, Laporte A, Pingitore A, Persaud SJ, Jörns A, et al. The monounsaturated fatty acid oleate is the major physiological toxic free fatty acid for human beta cells. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2017;7(12):0–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-017-0005-x>
 15. Cantarin MPM, Keith SW, Lin Z, Doria C, Frank AM, Maley WR, et al. Association of inflammation prior to kidney transplantation with post-transplant diabetes mellitus. *CardioRenal Med*. 2016;6(4):289–300.
 16. Sharif A, Cohn S. Post-transplantation diabetes-state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):337–49.
 17. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
 18. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28.
 19. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(3):172–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
 20. Pinheiro IDO, Gadelha DD, Carvalho MMD de, Queiroz PC de, Fernandes VO, Montenegro Junior RM. Diabetes Mellitus Pós-transplante (DMPT). *Rev Med da UFC*. 2019;59(1):77.
 21. Chan L, Andres A, Bunnapradist S, Gugliuzza K, Parasuraman R, Peddi VR, et al. Renal Function and NODM in De Novo Renal Transplant Recipients Treated with Standard and Reduced Levels of Tacrolimus in Combination with EC-MPS. *Journal of Transplantation*. 2012.
 22. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am*. 2016 May; 100(3): 535-50.
 23. Kurian B, Joshi R, Helmuth a. Effectiveness and Long-Term Safety of Thiazolidinediones and Metformin in Renal Transplant Recipients. *Endocrine Practice*. November 2008; 14(8): 979- 984.
 24. Soliman AR, Fathy A, Khashab S, Shaheen N, Soliman MA. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp Clin Transplant*. 2013 Dec; 11(6): 494-8.
 25. Baldwin D, Duffin K. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2004; 77: 1009-1014.
 26. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016; 37: 37.
 27. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)* 2014; 28: 37.

28. Feng KY, Henricksen EJ, Wayda B, Moayed Y, Lee R, Han J, Multani A, Yang W, Purewal S, Puig AG, Basina M, Teuteberg JJ, Khush KK. Impact of Diabetes Mellitus on Clinical Outcomes after Heart Transplantation 2020.

ANEXO I

Tabela 1 – Hábitos de vida e características dos pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Variável	n (%)
Idade	
Média	46,64 (DP 15,32)
Mediana	50,50
Sexo	
Masculino	64 (66,7)
Feminino	32 (33,3)
Tabagismo	44 (45,8)
Etilismo	40 (41,7)
HAS pré transplante	28 (29,2)
Diabetes	8 (8,3)
DRC dialítico prévio	5 (5,2)
Classificação do IMC	
Magreza	4 (4,2)
Normal	70 (72,9)
Sobrepeso	20 (20,8)
Obesidade	2 (2,1)

Tabela 2 – Glicemias de Jejum e Hemoglobina Glicada dos pacientes pós transplante cardíaco.

Variável	n	Média ± DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo
GJ (1 a 6 meses)	72	107,83 ± 60,73	39,00	74,85	89,83	108,70	467,50
GJ (7 a 12 meses)	56	100,64 ± 34,20	65,67	83,55	89,88	105,03	260,00
GJ (ano 2)	37	97,43 ± 27,22	65,00	80,50	92,00	101,50	181,00
GJ (ano 3)	25	103,72 ± 43,56	73,00	81,00	90,00	112,00	291,00
HbA1C (1 a 6 meses)	37	6,96 ± 2,03	4,60	5,65	6,60	7,40	13,70
HbA1C (7 a 12 meses)	37	6,11 ± 1,22	4,40	5,30	5,70	6,73	10,50
HbA1C (ano 2)	14	6,04 ± 1,11	4,70	5,48	5,75	6,55	8,70
HbA1C (ano 3)	11	5,71 ± 0,64	4,30	5,50	5,70	5,90	6,70

Tabela 3 – Níveis séricos de tacrolimus pós transplante cardíaco.

Variável	n	Média ± DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo
Tacrolimus (1 a 6 meses)	84	12,52 ± 3,89	3,20	9,88	12,24	14,31	28,60
Tacrolimus (7 a 12 meses)	58	11,48 ± 4,08	5,20	8,63	11,48	13,01	31,05
Tacrolimus (ano 2)	36	9,57 ± 3,64	4,90	7,10	8,85	10,08	19,60
tacrolimus (ano 3)	26	9,02 ± 3,41	4,90	6,38	8,40	11,00	18,00

Tabela 4 –Nível de tacrolimus sérico segundo a ocorrência de diabetes após transplante.

Variável	n S / N	Diabetes pós transplante		Valor de p
		Sim	Não	
		Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Traculimus (1 a 6 meses)	21 / 63	13,88 ± 3,37 13,88 (10,69; 16,56)	12,07 ± 3,97 12,03 (9,60; 13,90)	p ⁽¹⁾ = 0,039*
Traculimus (7 a 12 meses)	17 / 41	12,10 ± 5,72 12,13 (8,64; 13,06)	11,22 ± 3,21 10,30 (8,55; 13,02)	p ⁽¹⁾ = 0,682
Traculimus (ano 2)	9 / 27	10,43 ± 5,25 9,40 (6,05; 15,25)	9,28 ± 3,00 8,80 (7,40; 10,00)	p ⁽¹⁾ = 0,936
Traculimus (ano 3)	6 / 20	7,85 ± 1,91 8,45 (5,63; 9,53)	9,38 ± 3,71 8,35 (6,43; 11,53)	p ⁽¹⁾ = 0,430

(* Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Mann-Whitney.

Tabela 5: Resultados de regressões logísticas univariada e multivariadas para a prevalência de diabetes pós transplante segundo as variáveis epidemiológicas e clínicas:

Variável	DM pós TX n (%)	Univariada		Multivariada	
		Valor p	OR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)
Hábito etilismo		0,01*		0,017*	
Sim	14 (35,0)		3,8 (1,3 a 10,5)		3,8 (1,3 a 11,3)
Não	7 (12,5)		1,0		1,0
DCR prévio		0,057		0,031*	
Sim	3 (60,0)		6,1 (0,9 a 39,1)		9,7 (1,3 a 76,3)
Não	18 (19,8)		1,0		1,0
Sexo		0,046*		0,060	
Masculino	18 (28,1)		3,8 (1,0 a 14,0)		4,0 (0,9 a 16,7)
Feminino	3 (9,4)		1,0		

(* Significativa a 5,0%.

ANEXO II

Figura 1 – Classificação do diabetes antes e após o transplante cardíaco.

