

Outcomes do Transplante Pancreático na Diabetes Tipo 2

Catarina Patrícia Alves de Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof^a. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

Maio de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Catarina Patrícia Alves de Oliveira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39302 de/o Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 29 /05 / 2023



Catarina Patrícia ALVES de
Oliveira

Dedicatória

Ao meu avô, que teria o maior orgulho em presenciar esta conquista.

Agradecimentos

Um enorme obrigado,

À minha orientadora, Professora Elisa Cairrão, por toda a sua disponibilidade e apoio prestado. A sua orientação foi fundamental neste processo, pois sem ela nunca teria sido alcançado.

À Universidade da Beira Interior, que me deu as ferramentas e aprendizagens necessárias para o meu percurso académico e profissional.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e por sempre me apoiaram e estarem presentes em todos os momentos da minha vida. Pela paciência nos momentos difíceis e pelo incentivo quando me faltava a força para continuar. Sem eles não chegaria até aqui.

Ao meu melhor amigo e namorado, por ser o meu pilar. Pelo amor, apoio e paciência. Por ter partilhado comigo esta bonita aventura e ter tornado os maus momentos menos amargos. Por acreditar sempre em mim e nas minhas capacidades.

Aos meus amigos, que fizeram com que este percurso fosse mais fácil e bonito. Por estarem ao meu lado ao longo destes 6 anos e por me fazerem crescer enquanto pessoa.

Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica com elevada prevalência mundial, caracterizada pela insuficiente produção pancreática de insulina ou pela incapacidade de o organismo utilizar esta hormona, levando a um estado hiperglicêmico persistente. A DM Tipo 2 (DMT2) é um dos principais tipos de diabetes, acometendo 90-95% dos casos.

A hiperglicemia persistente a que estes pacientes estão sujeitos resulta em inúmeros efeitos lesivos, originando complicações das quais se destacam a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia diabéticas.

A nefropatia diabética é a principal causa de Doença Renal Crônica Terminal (DRCT), correspondendo a uma diminuição progressiva da função renal. Assim, pacientes selecionados, com DRCT e diabetes concomitante, podem beneficiar de transplante simultâneo do pâncreas e do rim [SPKT] restabelecendo eficazmente a função endócrina e renal.

Para além deste tipo de transplante, esta revisão também abordará os seguintes, menos comuns: PBKT [Transplante Pancreático Prévio ao Renal], PTA [Transplante Isolado do Pâncreas], SPLKT [Transplante Simultâneo de Pâncreas, Fígado e Rim], PAKT [Transplante Pancreático Após Transplante Renal], PALT [Transplante Pancreático Após Transplante Hepático] e FPSCT [Transplante de Células-Tronco Pancreáticas Fetais].

Se, por um lado, é consensual a realização criteriosa do transplante pancreático em diabéticos tipo 1, o mesmo não se verifica ainda na diabetes tipo 2, onde a sua aplicabilidade ainda é questionada. Deste modo, esta revisão tem como objetivo analisar quais os outcomes principais associados ao transplante pancreático nos diabéticos tipo 2 e aferir a sua viabilidade. Para isso, realizamos uma pesquisa bibliográfica na PubMed, Scopus e ISI Web of Science, da qual resultaram 17 artigos posteriormente incluídos nesta revisão.

Estes artigos descrevem transplantes realizados entre 1995 e 2020, em pacientes com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, onde se verificou uma notória discrepância geográfica da intervenção em causa, sendo que 53% dos estudos são referentes aos Estados Unidos da América.

Nesta revisão de literatura, inferiu-se ainda que o transplante pancreático em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 é uma prática em expansão contínua e que o SPKT é o mais comumente realizado.

Em relação aos outcomes, verificou-se que o nível de HbA1c, a glicose média e a necessidade diária de insulina sofreram uma evolução positiva significativa após o transplante. O nível de péptido-C subiu na maioria dos estudos, demonstrando a evolução positiva da produção endógena de insulina.

Quanto às complicações associadas ao transplante, as taxas de rejeição variaram entre os 10% e os 36%, e as restantes complicações cirúrgicas (tais como infeções, abscessos, hemorragias e *leaks* pancreáticos) variaram de 0% a 83%.

A taxa de sobrevivência dos pacientes foi superior a 90%, 1 ano após o transplante, mas com posterior decréscimo para 75%-90% 5 anos após o procedimento. Em relação aos enxertos, estes apresentaram uma taxa de sobrevivência inferior, variando de 80% a 90% após 1 ano de transplante e, posteriormente, de 60% a 70% aquando dos 5 anos pós-intervenção.

Concluindo, verificou-se uma tendência positiva nos outcomes do transplante pancreático em diabéticos tipo 2, com taxas de sobrevivência e indicadores analíticos de manutenção da doença a demonstrarem o sucesso da abordagem. Assim, demonstrou-se a necessidade de ponderar o transplante pancreático como um novo método terapêutico, e eventual cura, de uma das mais preponderantes epidemias do século XXI.

Palavras-chave

Diabetes Tipo 2; Transplante pancreático; HbA1c; Insulina; Péptido-C

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease with a high worldwide prevalence, characterized by insufficient pancreatic insulin production or by the body's inability to use the hormone, leading to a persistent hyperglycaemic state. Type 2 DM is responsible for most of the cases, affecting 90-95% of diabetes' patients.

The persistent hyperglycaemia to which these patients are subject results in numerous harmful effects, leading to complications such as nephropathy, neuropathy, and diabetic retinopathy.

Diabetic nephropathy is the main cause of end-stage Chronic Kidney Disease (CKD) and is characterised as a progressive decrease in kidney function. Thus, selected patients with concurrent end-stage CKD and diabetes may benefit from simultaneous pancreas and kidney transplantation [SPKT] by effectively restoring endocrine and renal function.

In addition to this type of pancreatic transplant, others are addressed in this review: PBKT [Pancreas Before Kidney Transplantation], PTA (Pancreas Transplantation Alone), SPLKT [Simultaneous Pancreas, Liver and Kidney Transplantation], PAKT [Pancreas After Kidney Transplantation], PALT [Pancreas After Liver Transplantation] and FPSCT [Fetal Pancreatic Stem Cell Transplantation].

If, on the one hand, the judicious performance of pancreatic transplantation in type 1 diabetics is consensual, the same does not yet apply to type 2 diabetes, where its appliance is still questioned. Thus, this review aims to analyse what are the main outcomes associated with pancreatic transplantation in type 2 diabetics and to assess its viability. For this, we performed a literature search in PubMed, Scopus and ISI Web of Science, resulting in 17 articles later included in this review which described pancreatic transplantations from 1995 to 2020 in diabetic patients aged 18-65 years old.

This study confirms that Pancreatic Transplantation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus is a continually expanding practice and that SPKT is the most commonly performed. The geographic discrepancy of this practice is also notorious, with 53% of the studies referring to the United States of America.

Regarding outcomes, HbA_{1c} level, average glycaemia and daily insulin requirements had a significant positive evolution post-transplantation when compared with pre-transplantation values. As for C-peptide, its levels either increased or remained constant in most studies, serving as a positive proxy for endogenous production of insulin.

As for complications associated with the transplant, rejection rates ranged from 10 to 36%, and the remaining surgical complications (such as infections, abscesses, bleeding and pancreatic leaks) ranged from 0 to 83%.

The patient survival rate 1 year post transplant was higher than 90%, decreasing to 75-90% after 5 years. Regarding the grafts viability, these had a lower survival rate, ranging 80-90% after 1 year of transplantation and later, from 60 to 70% at 5 years post-intervention.

In conclusion, a positive trend in pancreatic transplantation in type 2 diabetes patients was verified, with survival rates and disease management analytical markers' showing the intervention's success. Thus, the need to equate pancreatic transplantation as a new viable therapy, and eventual cure, for one of the most preponderant 21st Century epidemics is demonstrated.

Keywords

Type 2 diabetes; Pancreatic transplant; HbA1c; Insulin; C-peptide

Índice

1. Introdução	1
1.1. Diabetes Mellitus – Definição e Epidemiologia	1
1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2	1
1.2.1. Fisiopatologia.....	1
1.2.2. Sintomatologia.....	4
1.2.3. Diagnóstico	4
1.2.4. Complicações	5
1.2.5. Tratamento	7
1.3. Transplante Pancreático.....	9
1.4. Diabetes tipo 2 e o Transplante.....	10
2. Métodos	12
3. Resultados	14
4. Discussão	31
5. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	34
6. Bibliografia	35
[Anexo 1].....	38

Lista de Figuras

Figura 1 – Fisiopatologia da DMT2

Figura 2 - Metodologia de Inclusão/Exclusão dos artigos

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Sintomas da Diabetes

Tabela 2 – Diagnóstico da Diabetes

Tabela 3 – Terapêutica Farmacológica usada na DM

Tabela 4 – Descrição dos Artigos Abordados

Tabela 5 – Comparação entre Parâmetros Pré Transplante e Outcomes Pós Transplante

Tabela 6 – Principais Conclusões a Retirar de Cada Artigo Analisado

Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
LADA	Diabetes Latente Autoimune do Adulto
RE	Reticulo Endoplasmático
GLUT2	Transportador de Glicose 2
ATP/ADP	Adenosina Trifosfato/Adenosina Difosfato
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
HbA1c	Hemoglobina Glicada
EUA	Estados Unidos da América
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
GI	Gastrointestinal
IC	Insuficiência Cardíaca
EHNA	Esteatose Hepática Não Alcoólica
DCV	Doença Cardiovascular
SPKT	Transplante Simultâneo de Pâncreas e Rim
PAKT	Transplante Pancreático Após Transplante Renal
PTA	Transplante Pancreático Isolado
SPLKT	Transplante Simultâneo de Pâncreas, Fígado e Rim
PBKT	Transplante Pancreático Prévio ao Renal
PALT	Transplante Pancreático Após Transplante Hepático
FPSCT	Transplante de Células-Tronco Pancreáticas Fetais
DRC	Doença Renal Crónica
DRCT	Doença Renal Crónica Terminal
DTP	Doença Terminal Pancreática
ND	Não disponível
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
OMS	Organização Mundial de Saúde
UNOS	United Network for Organ Sharing (Organização Unida para o Compartilhamento de Órgãos)

1. Introdução

1.1. Diabetes Mellitus – Definição e Epidemiologia

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica muito prevalente a nível mundial, caracterizada pela produção pancreática insuficiente de insulina ou pela incapacidade do organismo utilizar a insulina produzida, o que se traduz em níveis elevados de glicose na corrente sanguínea, estado denominado de hiperglicemia.(1) Segundo a Organização Mundial de Saúde, a prevalência da diabetes está a aumentar exponencialmente a nível mundial, sendo que, em 1980, 108 milhões (4.7%) de pessoas sofriam da doença, enquanto que, em 2017, este número aumentou para 425 milhões. Estima-se ainda que, em 2045, 629 milhões de pessoas serão portadoras de diabetes.(2)(3)

Posto isto, mediante as alterações verificadas ao nível da insulina, podem existir dois tipos principais de DM: a DM Tipo 1 (DMT1), responsável por 5–10% da prevalência da diabetes e a DM Tipo 2 (DMT2) que acomete cerca de 90-95% dos casos.(1,4)

Para além destes, existem ainda outros tipos de diabetes, nomeadamente a diabetes monogénica, a diabetes gestacional e a Diabetes Latente Autoimune do Adulto (LADA).(5)

1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2

1.2.1. Fisiopatologia

As células- β são células localizadas no pâncreas responsáveis pela produção de insulina. Esta hormona é inicialmente sintetizada como pré-pró-insulina e posteriormente sofre uma modificação conformacional, realizada com o auxílio de várias proteínas do retículo endoplasmático (RE) produzindo pró-insulina. De seguida, a pró-insulina é transportada do RE para o aparelho de Golgi, onde é clivada em péptido-C e insulina. (6)

Com o aumento da glicemia, as células absorvem glicose, principalmente através do Transportador de Glicose 2 (GLUT2).(6) As células- β pancreáticas, em particular, são extremamente sensíveis às alterações da glicemia, tendo capacidade de responder a variações extremamente diminutas desta, resultando em alterações significativas na secreção de insulina.(7)

Assim, o catabolismo da glicose é ativado, aumentando a relação ATP/ADP intracelular, induzindo o encerramento dos Canais de Potássio (K^+) sensíveis a ATP na membrana plasmática. Esta alteração leva à despolarização da membrana e consequente abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem, permitindo que o Ca^{2+} entre na célula. O aumento da concentração intracelular deste ião desencadeia a fusão dos

grânulos secretores de insulina com a membrana plasmática, resultando na exocitose desta hormona.(6)

Uma desregulação do ciclo de feedback entre a absorção de glicose e a secreção de insulina resulta em níveis anormalmente altos de glicose no sangue.(6)

Na DM2, as células- β perdem a sua capacidade de secretar adequadamente esta hormona através de um processo não imunomediado, o que resulta num déficit relativo de insulina, limitando a capacidade do organismo de manter níveis adequados de glicose.(5,6)

Esta doença está frequentemente associada a outras doenças tais como o síndrome metabólico.(3,4) Apesar da etiologia específica da diabetes tipo 2 ainda não ser conhecida, sabe-se que o risco do seu desenvolvimento aumenta com a idade, obesidade e falta de atividade física.(5)

A lipotoxicidade, a glicotoxicidade e a glicolipotoxicidade que ocorrem na obesidade induzem stress metabólico e oxidativo nas células- β .(6)

Como a célula- β tem como função reconhecer oscilações agudas nas concentrações de nutrientes, a exposição crónica a hiperglicemia persistente resulta na deterioração do funcionamento destas células e posterior adaptação progressiva a este novo perfil glicémico. Numa fase inicial, há uma resposta adaptativa fisiológica através do aumento da quantidade e função das células- β , com o objetivo de melhorar a sua capacidade funcional, na tentativa de otimizar a secreção de insulina para atender à elevada demanda metabólica; contudo, com o decorrer dos anos, esta adaptação deixa de conseguir responder à hiperglicemia persistente, podendo resultar em 2 mecanismos patológicos distintos(7):

- Por um lado, determinados indivíduos desenvolvem resistência periférica à insulina, resultante da sua **hipersecreção pancreática** que culmina na perda progressiva do número de células- β e conseqüente deterioração da função metabólica das mesmas;
- Por outro lado, em alguns indivíduos, são a **hiperglicemia persistente** e o **estado de dislipidemia** que comprometem a utilização da insulina por parte das células dos tecidos periféricos que induzem uma resposta compensatória das células- β . Esta resposta exagerada irá novamente resultar no comprometimento destas células.

O porquê destes cenários distintos serem iniciados não é bem compreendido, mas depende parcialmente das diferenças genéticas entre os indivíduos. Muitas vezes, a diabetes está associada a uma forte predisposição genética ou história familiar em parentes de primeiro grau. Antecedentes de diabetes mellitus gestacional ou Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) são também fatores de risco conhecidos. Esta doença é também mais comum em pessoas com hipertensão ou dislipidemia e em certos subgrupos raciais/étnicos

tais como afro-americanos, indígenas americanos, hispânicos/latinos e asiático-americanos.(5)

Independentemente do *trigger* inicial, a transição de uma resposta adaptativa das células β para uma resposta patológica representa uma etapa crítica na progressão para diabetes.(7)

A progressão destes mecanismos para DMT2 está descrita na Figura 1.

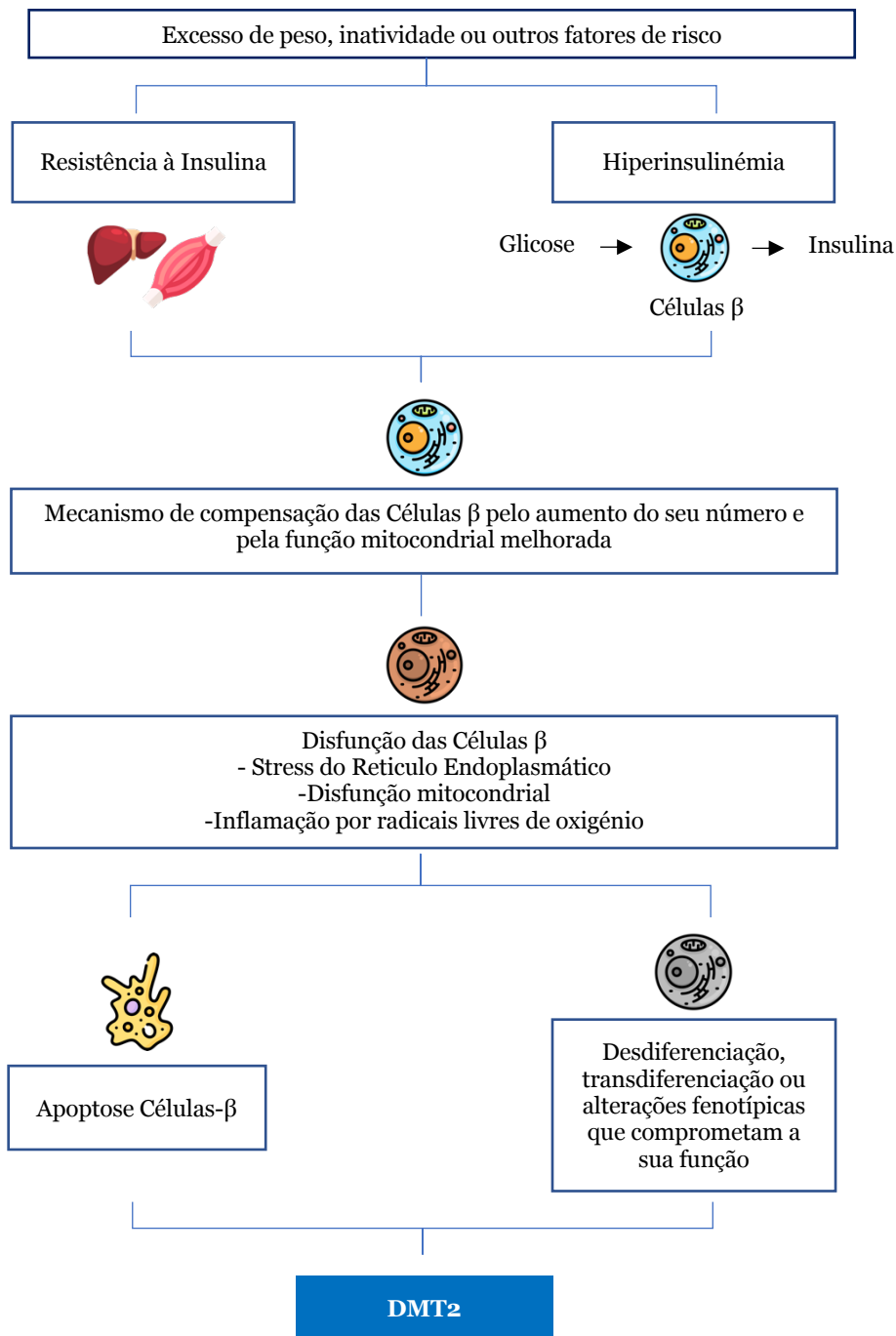


Figura 1. Fisiopatologia da DMT2. Adaptada de “ *β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes*”(7)
Imagens: Flaticon.com

1.2.2. Sintomatologia

No que diz respeito à sintomatologia da diabetes [Tabela 1], se, por um lado, na DMT1 há maior probabilidade da presença de sintomas inaugurais e de se desenvolver em crianças e adultos jovens, a diabetes tipo 2 tem um início mais insidioso, dificultando a sua identificação por parte dos pacientes, o que se traduz numa percentagem significativa de subdiagnóstico (30% a 80%, dependendo do país).(8)

Tabela 1. Sintomas da Diabetes - Adaptada de “Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes – WHO”(8)

Sintomas da Diabetes	Sinais da Diabetes
Polidipsia	Perda ponderal não intencional
Poliúria	Sinais de deterioração metabólica aguda (sinais de desidratação, vômitos, alteração do nível de consciência...)
Distúrbios da visão	Sinais clínicos de complicações crónicas (doença aguda coronária, doença renal, pé diabético, perda de visão...)
Fadiga	

Esta sintomatologia corresponde à tradução clínica da elevação persistente da glicose sérica.

1.2.3. Diagnóstico

A diabetes mellitus pode ser detetada através das provas de diagnóstico da diabetes baseadas na avaliação dos níveis de glicemia. Estes são estimados com base na glicemia em jejum, na glicemia 2h após a ingestão de 75g de glicose (Prova de Tolerância à Glicose Oral [PTGO]) ou nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), conforme exposto no [Quadro 1]. O diagnóstico requer 2 testes com resultados anormais, seja da mesma amostra ou de amostras diferentes.(5,9)

Para além das provas diagnósticas é também relevante analisar os sintomas do paciente. Caso se verifique um diagnóstico claro de uma crise hiperglicémica e caso o doente apresente uma medição da glicemia plasmática de ≥ 200 mg/dl, não é necessária uma segunda prova para detetar a doença.(5)

Tabela 2. Diagnóstico da Diabetes - Adaptada de “Standards of Care – American Diabetes Association”(5)

<p>Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL</p> <p>(A definição utilizada de jejum é a abstenção de ingestão calórica por pelo menos 8h)</p> <p>OU</p> <p>PTGO ≥ 200 mg/dl</p> <p>O teste deve ser realizado conforme descrito pela OMS, usando 75g de glicose dissolvidos em água</p> <p>OU</p> <p>HbA1c $\geq 6,5\%$</p> <p>OU</p> <p>Sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicémica, e uma medição aleatória da glicose ≥ 200 mg/dL</p>
--

1.2.4. Complicações

A diabetes foi a causa direta de 1,5 milhões de mortes em 2019, tendo 48% destas ocorrido antes dos 70 anos.(1)

A hiperglicemia a que estes pacientes estão sujeitos apresenta inúmeros efeitos lesivos, principalmente a nível nervoso e vascular, através do aumento das espécies reativas de oxigénio e de outros mecanismos ainda não completamente esclarecidos.(1,10)

Estas lesões vasculares são responsáveis por grande parte das complicações da diabetes.(10)

Os pequenos vasos sanguíneos são os mais frequentemente afetados. Estes são a unidade funcional do sistema cardiovascular e regulam a pressão sanguínea e o suprimento nutricional aos órgãos de todo o corpo. Para além disso, regulam também a permeabilidade vascular e a resposta miogénica que adapta o fluxo sanguíneo de acordo com as necessidades metabólicas. Assim, a diabetes induz alterações patognomónicas na microvasculatura originando complicações, das quais se destacam a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia diabéticas.(11,12)

Por outro lado, as complicações macrovasculares resultam do dano dos grandes vasos sanguíneos (nomeadamente das artérias cerebrovasculares e coronárias), e apesar de menos prevalentes, são as principais causas de morte em indivíduos diabéticos, devido à doença arterial coronária, doença arterial periférica e doença cerebrovascular.(11)

Devido ao facto de as complicações microvasculares supracitadas possuírem a maior prevalência, merecem uma explicação teórica mais aprofundada.

a) Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética resulta da lesão dos vasos sanguíneos da retina. A sua prevalência está diretamente relacionada com a duração da diabetes e com o controlo glicémico do paciente.(5)

Para além de ser a complicação mais frequente, afetando cerca de 35% dos doentes, é também a principal causa de cegueira em adultos de vários países, como os Estados Unidos da América (EUA) e a Inglaterra.(10)

Subdivide-se em Retinopatia Diabética Não Proliferativa, mais precoce e prevalente, decorrente da lesão progressiva dos vasos da retina, e Retinopatia Diabética Proliferativa, mais severa e tardia, caracterizada pela deficiente neovascularização da retina. A primeira é mais comum e corresponde aos estádios mais iniciais, caracterizando-se por vasos sanguíneos mais enfraquecidos. Por outro lado, na Retinopatia Diabética Proliferativa existe a formação de novos vasos sanguíneos mais frouxos na retina.(10)

Pacientes tardiamente diagnosticados com diabetes tipo 2 têm risco acrescido de retinopatia aquando do diagnóstico e, portanto, devem ser submetidos a um exame ocular nessa mesma ocasião.(5)

b) Neuropatia Diabética

Na neuropatia diabética, os sintomas associados variam consoante o tipo de fibras sensitivas que estão envolvidas. Os primeiros sintomas provêm normalmente do envolvimento das pequenas fibras e são a dor e a disestesia (sensação desagradável de ardor e formigueiro). Quando as grandes fibras são envolvidas, os pacientes experienciam dormência e perda da sensação protetora (LOPS), sendo incapazes de sentir pequenos traumas de fontes mecânicas, térmicas ou químicas.(5)

Tendo em conta o seu impacto a nível da qualidade de vida dos doentes, resultante da dor neuropática dos territórios afetados e aumento da probabilidade de desenvolver úlceras periféricas, com conseqüente risco acrescido de amputação, todos os diabéticos tipo 2 devem ser rastreados anualmente para a neuropatia diabética periférica.(5,10)

c) Nefropatia Diabética

Por último, a nefropatia diabética é a principal causa de Doença Renal Crónica Terminal (DRCT) e corresponde a uma diminuição progressiva da função renal devido aos efeitos deletérios da hiperglicemia. Nos EUA, o número de pacientes diabéticos que necessitou de iniciar tratamento especializado para DRC terminal aumentou significativamente de mais de 40.000 no ano 2000 para mais de 50.000 em 2014.(13)

Esta condição é diagnosticada através da avaliação do aumento da albuminúria e da diminuição da taxa de filtração glomerular. Sendo a DRCT irreversível, o tratamento e prevenção baseia-se no controlo da glicemia e da proteinúria e, eventualmente, diálise ou transplante renal.(10)

1.2.5. Tratamento

A adoção de comportamentos de estilo de vida saudável, a educação e incentivo para a autonomia e autogestão dos pacientes são pilares essenciais para prevenir as complicações acima referidas e respetiva progressão da doença.(5)

O tratamento farmacológico da diabetes tipo 2 deve ser iniciado após estabelecer-se o diagnóstico e terá como pilar os antidiabéticos orais e, caso necessário, insulina.(5)

Tabela 3. Terapêutica Farmacológica usada na DM(5,14,15) – Adaptada de “Standards of Care – American Diabetes Association”

Fármacos	Eficácia	Hipoglicemia	Efeito Peso	Considerações Clínicas
Metformina	Alta	Não	Neutro (com algum potencial para perda moderada)	Contraindicada se TFG < 30mL/min Potenciais efeitos GI
Inibidores SGLT-2	Intermédia a Alta	Não	Perda de peso	Aumento do risco de infeções micóticas genitais Risco de amputação dos membros inferiores (+++ Canagliflozina) Potencial efeito protetor cardiovascular (Canagliflozina e Empagliflozina)
Agonista Recetores GLP-1	Alta / Muito alta	Não	Perda de peso intermédia a grande	Potenciais efeitos GI
GIP e GLP-1 RA	Muito Alta	Não	Perda de peso (Muito alta)	Potenciais efeitos GI
Inibidores DPP-4	Intermédia	Não	Neutro	Possíveis dores articulares
Tiazolidinediona	Alta	Não	Aumento	IC congestiva Retenção de líquidos Possível benefício em EHNA Risco de fraturas ósseas
Sulfoniloreias	Alta	Sim	Aumento de peso	Aumento de risco cardiovascular
Insulina	Alta/Muito alta	Sim	Aumento de peso	Maior risco de hipoglicémias

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; GLP-1: Péptido semelhante ao Glucagon 1; GI: Gastrointestinais; DPP-4 : Dipeptidil Peptidase 4; IC: Insuficiência Cardíaca ; EHNA: Esteato-Hepatite Não Alcoólica

A Metformina é o tratamento farmacológico de eleição como primeira linha em diabéticos tipo 2 e é o fármaco mais prescrito em todo o mundo para este mesmo efeito. Atua no fígado de modo a inibir a gliconeogénese e é prescrita em associação com medidas não farmacológicas, como um regime alimentar adequado e exercício físico.(15,16) A dose deve ser titulada até se obter a dose ideal que concilie eficácia terapêutica e minimização de efeitos adversos.(15,16)

No caso de intolerância ou contraindicação à metformina, um dos restantes antidiabéticos deverá ser escolhido.

No caso de HbA1c \geq 9%, mas \leq 10% ao diagnóstico, deve-se optar por dois agentes antidiabéticos, um deles oral, a metformina e, eventualmente, insulina basal. No caso da insulina, após a compensação metabólica, devemos retirá-la e, se necessário, adicionar outro antidiabético não insulínico.(15)

No caso de HbA1c $>$ 10%, ou com hiperglicemia marcadamente sintomática ou valores entre 300 e 350 mg/dl, deve-se iniciar insulina em regime combinado (insulina basal + insulina em bólus) e, depois da compensação, optar por insulina basal (associada a metformina) ou equacionar a substituição de insulina por outros antidiabéticos.(15)

A escolha da terapêutica suplementar à metformina deve ser, não só individualizada e ajustada a cada doente, como orientada por diversos vetores(15)

1. A presença de doença cardiovascular (DCV) aterotrombótica ou insuficiência cardíaca (IC) crónica
2. A expectativa de benefício microvascular e macrovascular
3. A eficácia hipoglicemiante (diminuição HbA1c)
4. A segurança cardiovascular
5. O risco hipoglicémico
6. Alterações esperadas de peso
7. Outros riscos associados aos fármacos tais como fraturas, infeções, alterações da volémia, desequilíbrios hidro-eletrolíticos, etc
8. O custo-efetividade

Em doentes com risco estabelecido de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca e/ou doença renal crónica, o regime de tratamento deve incluir também fármacos que reduzam o risco cardiorrenal.(5)

Quando o tratamento conservador não é eficaz e não evita o aparecimento de determinadas complicações, atualmente, existem opções cirúrgicas, tal como o transplante pancreático.

1.3. Transplante Pancreático

O primeiro transplante pancreático realizado com sucesso em humanos, foi realizado em 1966 nos Estados Unidos por R. Lillehei e W. Kelly. A partir daí o número de transplantes pancreáticos aumentou mundialmente.(17)

A incidência de complicações cirúrgicas do transplante pancreático diminuiu significativamente. No entanto, esta incidência continua a ser superior à de outros transplantes e continua a estar associada a uma maior taxa de inviabilidade do enxerto.(18)

O transplante pancreático pode ser realizado em 3 principais abordagens distintas:

- **Transplante Simultâneo de Pâncreas e Rim (SPKT)**

Geralmente utilizado em pacientes diabéticos insulino dependentes portadores de doença renal crônica, sendo que, normalmente ambos os órgãos vêm do mesmo dador cadavérico. Em alternativa, os órgãos podem ser provenientes de dois dadores cadáveres distintos ou, ainda mais raramente, apenas 1 ou ambos os órgãos de dadores vivos.(17,19)

- **Transplante Pancreático Após Transplante Renal (PAKT)**

Para doentes com diabetes e insuficiência renal, apresenta a vantagem de minimizar, ou até mesmo evitar, a morbidade e mortalidade associadas à terapia de diálise; é o segundo tipo de transplante mais utilizado nestas situações e consiste em transplantar um rim de dador vivo e, num segundo tempo, realizar o transplante pancreático de um dador cadáver; apesar de no passado se ter demonstrado que esta técnica apresentava uma taxa relativamente elevada de rejeição precoce do enxerto pancreático (com taxas de sobrevivência do enxerto a longo prazo inferiores às do transplante simultâneo de pâncreas e rim), atualmente estes dados conseguiram ser melhorados, com as duas opções de transplante a ter taxas semelhantes.(17)

- **Transplante Pancreático Isolado (PTA)**

É a principal indicação para pacientes que, apesar da terapia intensiva com insulina, apresentam complicações metabólicas graves frequentes (hipoglicémia, cetoacidose diabética ou hiperglicemia grave), requerendo múltiplas intervenções e hospitalizações; o objetivo do transplante nestes pacientes é restabelecer a homeostase da glicose e evitar as hipoglicémias e demais complicações. As desvantagens relativas que se podem apontar a esta opção de transplante são as taxas de rejeição (a curto e longo prazo) do enxerto, em comparação com as outras duas opções apresentadas e os potenciais efeitos nocivos na função renal nativa do recetor.(17)

Para além destes 3 tipos de transplante, existem ainda outras modalidades de transplante pancreático abordadas nesta revisão, tais como SPLKT [Transplante

Simultâneo de Pâncreas, Fígado e Rim], PBKT [Transplante Pancreático Prévio ao Renal], PALT [Transplante Pancreático Após Transplante Hepático] e FPSCT [Transplante de Células-Tronco Pancreáticas Fetais].

O Transplante de Células-Tronco Pancreáticas Fetais merece uma referência individualizada, pois ao contrário dos restantes procedimentos abordados nesta revisão, onde a intervenção envolve o transplante do pâncreas como um todo, no FPSCT, ao invés da totalidade do órgão, procede-se ao transplante de células-tronco fetais pancreáticas. Estas, sendo indiferenciadas, têm a capacidade de se proliferarem e posteriormente sofrerem diferenciação nas diversas células pancreáticas especializadas, nomeadamente em células- β .(20)

Como tal, este tipo de transplante tem vindo a ser alvo de crescente investigação pelo seu potencial regenerativo das células das ilhotas pancreáticas.(20,21)

A escolha do tratamento mais apropriado para cada doente diabético depende de vários fatores, dos quais se destacam a disponibilidade de um dador compatível, a função renal aquando da referenciação para o centro de transplante e o tempo de espera para o transplante.(17)

1.4. Diabetes tipo 2 e o Transplante Pancreático

No passado, entendia-se que os pacientes diabéticos urémicos, devido ao elevado risco, não eram candidatos a nenhum tipo de transplante. Devido a este facto, estes pacientes eram apenas referenciados para a realização de diálise e insulina exógena. No entanto, atualmente, depois de se conseguir aperfeiçoar o transplante pancreático e comprovar o sucesso do transplante renal em doentes diabéticos, várias opções de diferentes transplantes começaram a ser consideradas para aqueles com insuficiência renal.(22)

Assim, é consensual que o transplante pancreático é a melhor opção de tratamento a longo prazo para alcançar a euglicemia fisiológica e a independência de insulina em pacientes com diabetes mellitus (DM) instável.(23)

Posto isto, os grupos de doentes diabéticos com indicação para transplante pancreático são aqueles que têm insuficiência renal crónica associada e os que desenvolvem complicações ameaçadoras da vida, tais como hipoglicemias graves.(24) Este procedimento é amplamente aceite como um procedimento ideal para a DMT1, mas a sua aplicação na DMT2 ainda não é consensual.(23)

Na verdade, a maioria dos doentes com diabetes tipo 2 não beneficiará do transplante pancreático, isto porque a DRC afeta apenas 38% da total população portadora de diabetes tipo 2. Destes 38%, a maioria toma medicamentos antidiabéticos (dos quais 18%

insulina e 75% agentes orais) e agentes anti-hipertensivos. Assim, apenas uma minoria dos pacientes com DMT2 necessitará de transplante.(25)

Para além disso, o transplante isolado de pâncreas na DMT2 é raro, já que o aparecimento súbito de hipoglicemias graves não é comum nestes pacientes.(25)

Apesar de não existir evidência completamente comprovada, o que está descrito na literatura como o diabético tipo 2 ideal para transplante, é o doente dependente de insulina, com nefropatia, magro e com poucas ou nenhuma comorbilidade, semelhante à DMT1.(25)

Ainda assim, de acordo com o relatório do Registo Científico de Recetores de Transplantes (SRTR), a proporção de candidatos com DMT2 em lista de espera para transplante SPK aumentou de 10,5% em 2015 para 11,7% e a proporção de candidatos em lista de espera para PAK aumentou de 6,8% para 8,3% em 2016. Por outro lado, a lista de espera de PTA diminuiu de 3,9% para 2,9%.(23)

Posto isto, embora a popularidade do transplante pancreático em pacientes com DMT2 seja ainda desproporcionalmente menor do que na DMT1, a evidência mostra que o resultado endócrino tem vindo a aumentar nos primeiros, podendo vir a igualar os resultados do transplante em diabético tipo 1.(23)

Deste modo, esta revisão pretende identificar os outcomes do transplante pancreático nos diabéticos tipo 2 e aferir a sua viabilidade.

2. Métodos

Para a realização desta dissertação, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais publicados nos últimos 15 anos, entre 2008 e 2023, na PubMed, Scopus e na ISI Web of Science.

A estratégia de pesquisa foi inicialmente desenvolvida para a PubMed utilizando as palavras-chave “Type 2 diabetes mellitus” e “Pancreas Transplantation” com o operador booleano “AND”.

Posteriormente esta pesquisa foi adaptada para as restantes bases de dados (Scopus e ISI Web Of Science), expandindo os termos Mesh utilizados na PubMed, de modo a poder encontrar todos os sinónimos equivalentes:

- Type 2 Diabetes Mellitus: “Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus”, “Non-Insulin-Dependent Diabetes”, “Stable Diabetes Mellitus”, NIDDM, “Maturity-Onset Diabetes”, “Maturity Onset Diabetes”, MODY, “Slow-Onset Diabetes”, “Type 2 Diabetes”, “Noninsulin-Dependent Diabetes”, “Noninsulin Dependent Diabetes”, “Adult-Onset Diabetes”, “Type II Diabetes”, T2DM, TIIDM, “Insulin-resistant diabetes”.
- Pancreas transplantation: “Pancreas transplant”, “Pancreatic transplant”, “Pancreas transplantation”, “Pancreatic transplantation”, “Pancreas transplantations”, “Pancreatic transplantations”, “Pancreas transplanted”, “Pancreas grafting”, “Pancreas graftings”, “Pancreatic grafting”, “Pancreatic graftings”, “Pancreas graft”, “Pancreatic graft”.

Para cada um dos termos Mesh, os seus sinónimos foram agrupados através do operador Booleano “OR” e para a combinação dos mesmos utilizou-se o operador “AND”.

A estratégia de pesquisa utilizada encontra-se compilada no [Anexo 1].

Deste modo, os critérios de inclusão para admissão neste estudo foram:

- Artigos originais
- Artigos em inglês
- Artigos publicados nos últimos 15 anos (entre 2008 e 2023)
- População do estudo contendo indivíduos adultos com diabetes tipo 2 que realizaram transplante pancreático
- Artigos com descrição dos outcomes dos respetivos transplantes realizados na população alvo

Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes:

- Artigos escritos em língua não inglesa
- População do estudo contém grávidas ou crianças
- Artigos publicados fora do intervalo temporal de pesquisa

- Artigos não originais
- Artigos acerca de outra patologia que não a diabetes tipo 2
- Artigos que não visem outcomes de transplantes pancreáticos em diabéticos tipo 2

Os artigos duplicados foram identificados com o auxílio da ferramenta “Rayyan”, onde se procedeu também à seleção dos artigos de acordo com a sua relevância em relação ao tema [Figura 2].

Depois de selecionados, estes artigos foram compilados numa tabela com o objetivo de extração dos seguintes dados: duração da diabetes, tipo de transplante realizado, parâmetros clínicos (HbA1C (%) / Glicose Média, Necessidades Diárias de Insulina e Nível de Peptido-C) pré-transplante e pós-transplante, complicações da cirurgia, sobrevivência do paciente e dos respetivos enxertos e principais conclusões.

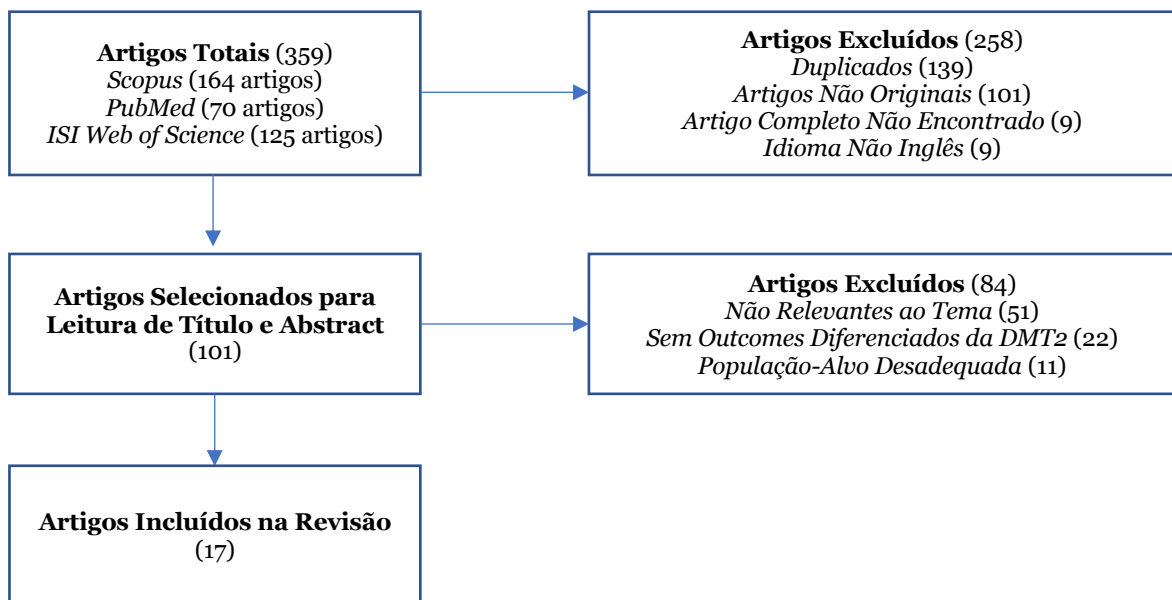


Figura 2. Metodologia de Inclusão/Exclusão dos artigos

3. Resultados

Dos 17 artigos incluídos na revisão, relativamente ao design do estudo, 15 são Cohorts Retrospectivos, 1 é Cohort Prospetivo e 1 é estudo de caso.

A maioria dos estudos (9 artigos) ocorreram nos Estados Unidos da América. Outros países mencionados incluíram Taiwan, Coreia do Sul, Argentina, Alemanha, Cazaquistão, Áustria, China e Colômbia, com 1 estudo proveniente de cada.

Relativamente ao período temporal da realização dos transplantes, os resultados obtidos decorrem entre 1995 e 2020.

A nível da população, o transplante pancreático foi realizado em pacientes com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos.

A definição de diabetes utilizada foi variável, no entanto, verificaram-se alguns critérios comuns à maioria dos artigos: a) Pacientes com Péptido-C detetável, b) Início da diabetes tardio (>30-40 anos de idade), c) IMC alto e d) Baixa a nenhuma necessidade diária de insulina. A maioria dos artigos refere-se a pacientes com duração da doença de aproximadamente 20 anos.

Para além da definição da diabetes utilizada, foram ainda registados os critérios de seleção e exclusão para transplante pancreático em cada artigo. Os critérios mais reportados nos doentes diabéticos tipo 2 foram o uso de insulina de <1 U/kg/dia, um IMC <30-32 kg/m², portadores de DRC/DRCT, pacientes com < 60 anos de idade e ausência de doença vascular grave e função cardíaca preservada.

Quanto ao procedimento cirúrgico em si, o tipo de transplante mais reportado foi o SPKT [Transplante Simultâneo de Pâncreas e Rim] tendo sido realizado em 16 dos 17 estudos. Outros transplantes abordados incluíram o PAKT [Transplante Pancreático Após Transplante Renal] abordado por 4 estudos, o PTA [Transplante Pancreático Isolado] por 3 estudos, o SPLKT [Transplante Simultâneo de Pâncreas, Fígado e Rim] por 2 estudos e o PBKT [Transplante Pancreático Prévio ao Renal], o PALT [Transplante Pancreático Após Transplante Hepático] e o FPSCT [Transplante Fetal de Células Tronco Pancreáticas] por 1 estudo cada.

Estas características são referidas em detalhe para cada estudo na Tabela 4.

Tabela 4. Descrição dos Artigos Abordados

Autor (Referência)	Características do Estudo					Características da Intervenção			
	Design	Ano	País	População	Idade	Duração Média da Diabetes/anos	Definição de Diabetes Utilizada	Crítérios Seleção Transplante	Transplante Realizado (Número de pacientes)
Rohan et al (26)	Cohort Retrospectivo	2000-2012	EUA	49 Adultos 12 Mulheres 37 Homens	39.9 ± 8.1	ND	Pacientes com Péptido-C detetável	Uso de Insulina (necessidades diária <1 U/kg) IMC < 28 kg/m ²	SPKT (38) PAKT (11)
Shyr et al (23)	Cohort Retrospectivo	2003-2018	Taiwan	31 Adultos 10 Mulheres 21 Homens	40 anos (Média)	20 [7-25]	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes de início tardio • Péptido-C em jejum detetável (>0,8ng/mL) • Sem necessidade imediata de insulina há pelo menos 2 anos 	Doença Renal Terminal Uso de Insulina (necessidade diária < 1,5 U/kg)	SPKT (10) PAKT (6) PTA (1) PBKT (13) PALT (1)
Andacoglu et al (27)	Cohort Retrospectivo	2013-2016	EUA	11 Adultos 6 Mulheres 5 Homens	48 [44, 53]	20	<ul style="list-style-type: none"> • Detecção de Péptido-C • Idade de diagnóstico (utentes mais velhos) • IMC (Alto) • Fatores clínicos (Ex: Necessidade de insulina) 	<55 anos IMC <30 kg/m ² Uso de Insulina (necessidades diárias < 1U/kg) Péptido-C em jejum <10 ng/mL	SPKT (9) PAKT (2)
Shin et al (28)	Cohort Retrospectivo	2004-2015	Coreia do Sul	42 Adultos 16 Mulheres 26 Homens	48 Anos (Média)	10	<ul style="list-style-type: none"> • Início da diabetes ≥ 40 anos, sem história de cetoacidose e com pelo menos 1 dos seguintes: • Peso ao diagnóstico e/ou peso máximo > 115% do peso ideal • Sem terapêutica consistente de insulina nos primeiros 2 anos após diagnóstico • Início da diabetes 30-39 anos, sem história de cetoacidose e com ambas as alíneas acima 	<60 anos IMC < 32 kg/m ² Necessidades diárias de insulina (≥5 anos) <1 µ/kg Péptido-C em jejum < 10 ng/mL Ausência de doença vascular grave Não fumadores Função cardíaca adequada	SPKT (16) SPLKT (6) PAKT (17) PTA (3)

Outcomes do Transplante Pancreático em Diabéticos Tipo 2

Gondolesi et al (29)	Cohort Retrospectivo	2008-2016	Argentina	11 Adultos	53,7 Anos (Média)	6.5	• Idade de início da diabetes ≥ 30 anos, com eventual aumento de peso, pressão alta e/ou níveis de colesterol elevados	ND Todos portadores de nefropatia	SPKT e PTA (Número ND)
Alhamad et al (30)	Cohort Retrospectivo	2000-2016	EUA	669 Adultos	ND	ND	Definido pelo UNOS	≥ 18 anos DRCT por DMT2	SPKT (669)
Gurram et al (31)	Cohort Retrospectivo	2002-2020	EUA	46 Adultos	44.0 \pm 9.0	17 \pm 7.4	Péptido-C em jejum detetável $\geq 2,0$ ng/mL	Uso de insulina (Necessidades diárias <1 U/kg) DRC Estádio 4/5 ou DRCT e ausência de contraindicações ¹	SPKT (46)
Hau et al (32)	Cohort Retrospectivo	2001-2013	Alemanha	12 Adultos	48.7 \pm 10.6	18.7 \pm 9.8	• Início da diabetes ≥ 40 anos, sem história de cetoacidose e com pelo menos 1 dos seguintes: -Peso ao diagnóstico e/ou peso máximo $> 115\%$ do peso ideal -Sem terapêutica consistente de insulina nos primeiros 2 anos após diagnóstico • Início da diabetes 30-39 anos, sem história de cetoacidose e com ambas as alíneas acima	60 anos IMC < 30 kg/m ² Péptido C <10 ng/ml Necessidades diárias de insulina (≥ 5 anos) <1 U/kg Ausência de anticorpos pancreáticos ³ , anticorpos anti-ilhotas, antitirosina fosfatase e ausência de lesão vascular grave	SPKT (12)
Gruessner et al (33)	Cohort Retrospectivo	1995-2001 2002-2008 2009-2015	EUA	298 Adultos 482 Adultos 542 Adultos	44.5 (8.4) 47.8 (8.0) 46.3 (8.2)	22 (7) 21 (8) 21 (8)	ND	ND	SPKT (1322)
Pham et al (34)	Cohort Retrospectivo	2006-2017	EUA	39 Adultos	ND	ND	Os seguintes critérios foram considerados num sistema de pontos: Pacientes com >30 anos, sem uso imediato de insulina, peptídeo C em jejum $>2,0$ ng/ml e com história familiar de diabetes	ND	SPKT (39)

Outcomes do Transplante Pancreático em Diabéticos Tipo 2

Wiseman et al (35)	Cohort Retrospectivo	2000 - 2008	EUA	424 Adultos 132 Mulheres 292 Homens	18-59 Anos	ND	ND	Exclusão <18 ou >59 anos Transplante prévio IMC <18 ou >30 kg/m ² DRC que não por DMT2	SPKT (424)
Ulyanova et al (21)	Cohort Prospetivo	ND	Cazaquistão	5 Adultos	41-65 anos	ND	ND	ND	FPSCT (5)
Sampaio et al (36)	Cohort Retrospectivo	2000 -2007	EUA	582 Adultos	ND	21 (16-27)	Diagnóstico DTP	ND	SPKT (582)
Chakkera et al (37)	Cohort Retrospectivo	2003-2008	EUA	10 Adultos 1 Mulher 9 Homens	ND	19 ± 10	Peptídeo C detetável; Anticorpo GAD65 negativo; Ausência de cetoacidose diabética; uso de antidiabéticos orais; IMC de 30 kg/m ² ou uso de 1 u/kg de insulina por dia	IMC < 30 kg/m ² Uso de insulina (Necessidades diárias <1 U/kg)	SPKT (10)
Margreiter et al (38)	Cohort Retrospectivo	2000 -2009	Áustria	21 Adultos	53.6 Anos (Média)	ND	• Péptido-C em jejum detetável • Ausência de autoanticorpos	Baixo Risco Cardiovascular ² Exclusão IMC > 32 kg/m ² DRCT e <60 anos	SPKT (21)
Fu et al (39)	Cohort Retrospectivo	2015-2020	China	71 Adultos	49.0 (8.0)	15.26 (5.26)	• Diretrizes da OMS de 1999 • Diretrizes para a prevenção e controle do diabetes tipo 2 de 2013 na China	IMC <30 kg/m ² Uso de insulina Baixo Risco Cardiovascular Boa adesão ao tratamento e dieta	SPKT (71)
Caicedo et al (40)	Estudo de Caso	2015	Colômbia	1 Adulto	48 anos	≥ 30	ND	Portador de DRC e Cirrose Hepática	SPLKT (1)

ND [Não Disponível]; PTA [Transplante Pancreático Isolado]; SPKT [Transplante Simultâneo de Pâncreas e Rim]; SPLKT [Transplante Simultâneo de Pâncreas, Fígado e Rim]; PAKT [Transplante Pancreático Após Transplante Renal]; PBKT [Transplante Pancreático Prévio ao Renal]; PALT [Transplante Pancreático Após Transplante Hepático]; FPSCT [Transplante de Células-Tronco Pancreáticas Fetais]; DTP [Doença Terminal Pancreática]; DRCT [Doença Crônica Renal Terminal]; DRC [Doença Renal Crônica]; DTP [Doença Terminal Pancreática]; OMS [Organização Mundial de Saúde]; UNOS [United Network for Organ Sharing-Organização Unida para o Compartilhamento de Órgãos]

¹ >65 anos; Reserva Cardiovascular Insuficiente; Abuso atual de substâncias; Infecção ativa ou malignidade recente; Doença psiquiátrica grave; Falta de suporte social adequado; IMC > 32 kg/m²; doença vascular; incapacidade para cumprir o acompanhamento

² Sem história de angina pectoris ou tabagismo; sem anormalidades discinesias no ecocardiograma; fração de ejeção >50%; sem anterior amputação de membros; e IMC<32

³Anti-ácido glutâmico descarboxilase (GAD)

Tabela 5. Comparação entre parâmetros pré transplante e outcomes pós transplante

Autor (Referência)	Parâmetros Pré Transplante			Outcomes Pós-Transplante				
	HbA1c Média (%) / Glicose Média (mg/dL)	Necessidade Diária de Insulina (U/dia)	Nível de Péptido-C (ng/mL)	HbA1c Média (%) / Glicose Média (mg/dL)	Necessidade Diária de Insulina (U/dia)	Nível de Péptido-C (ng/mL)	Complicações % (Nº de Pacientes)	Taxa Sobrevivência e Taxa Mortalidade Pacientes e Enxertos Pancreáticos % (Nº de Pacientes)
Rohan et al (26)	HbA1c 8.52 ± 2.27	37.1 ± 22.7	1.57 ± 1.73	HbA1c 6.75 ± 2.23	12 U/dia	<i>1 ano pós transplante</i> 6.50 ± 2.46 <i>5 anos pós transplante</i> 6.75 ± 2.23	Rejeição Aguda – 18.4% (9) Crônica – 0% Reintervenção 21.9% (7) Outras Complicações Cirúrgicas* – 18.4% (9) *Abscesso, <i>Leak</i> Pancreático, Hemorragia	Taxa Mortalidade 0% Taxa Perda Enxerto 8.2% (4)
Shyr et al (23)	ND	⁴⁰ [20–120]	3.35	ND	0 U/dia	<i>1 ano pós transplante</i> 5.01 <i>5 anos pós transplante</i> 5.01	Rejeição Aguda – 10% (3) Crônica – 3% (1) Outras – 74% (23) Hemorragia GI, Hemorragia Pancreática Aguda, Hemorragia IA, Abscesso IA, entre outras.	Taxa Mortalidade Cirúrgica – 3% (1) Taxa Sobrevivência Enxerto 5 Anos Pós Transplante – 100% Taxa Perda Enxerto – 39% (12) <i>Rejeição Crônica</i> – 3% (1) <i>Falha Técnica Cirúrgica</i> – 13% (4) <i>Morte Enxerto Viável</i> – 23% (7)
Andacoglu et al (27)	HbA1c 8 Glicose Média 126	ND	4.11 [2.27, 5.23]	Glicose Média 9 Meses Pós Transplante 87	<i>2 Anos Pós-Transplante</i> 2 Pacientes Mantiveram Necessidade de Insulina	ND	Rejeição – 36% (4) Reintervenção –9% (1) Outras [2 Anos Pós Transplante] Infeção – 45% (5) Infeção Fúngica– 9% (1)	Taxa Mortalidade 2 Anos Pós Transplante – 0% Taxa Perda/Inviabilidade do Enxerto¹ – 18% (2)

Outcomes do Transplante Pancreático em Diabéticos Tipo 2

Shin et al (28)	HbA1c 7.8 ± 1.6	33	3.49	HbA1c 5 Anos Pós Transplante < 6	~15 U/dia (5 anos pós- transplante)	~4	ND	Taxa Sobrevivência (Curvas de Kaplan-Meier) Próximos 10 anos – ~100% Taxa Sobrevivência Enxerto (Curvas de Kaplan-Meier) Próximos 10 anos – 100%
Gondolesi et al (29)	HbA1c 6.5 ± 0.7 Glicose Média 123.6 ± 37.7	30,5	2.1 ± 1.5	HbA1c 1 Ano Pós Transplante 5.8 ± 0,5 3 Anos Pós Transplante 5.6 ± 0.3 Glicémia Média 1 Ano Pós Transplante 95.3 ± 7.3 3 Anos Pós Transplante 90.4 ± 7.1	0 U/dia (6 dias pós- transplante)	ND	Outras Complicações Major – 18% (2)	Taxa Sobrevivência (Curvas de Kaplan-Meier) 1 Ano Pós Transplante – 100% 5 Anos Pós Transplante – 74.1% Taxa Sobrevivência Enxerto (Curvas de Kaplan-Meier) 1 Ano Pós Transplante – 100% 5 Anos Pós Transplante – ~75%
Alhamad et al (30)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Taxa Sobrevivência 3 Meses Pós Transplante – 96% (641) Taxa Sobrevivência Enxerto – 90% (601) Taxa de Inviabilidade do Enxerto [3 meses pós transplante] – 6% (40)

Gurram et al (31)	HbA1c 8.0 ± 2.0	40 ± 26	5.4 ± 2.7	HbA1c 1 Ano Pós Transplante 5.0 ± 0.8	ND	1 ano pós transplante 5.0 ± 1.9	<p>Outras Morte prematura (<6 meses) por infecção – 1 Trombose Pancreática – 1 Complicações Vasculares – 6 Pancreatite – 6 Vazamento Pancreático – 2 Obstrução Intestinal – 2</p>	<p>Taxa Sobrevivência 1 Ano Pós Transplante – 97.8% (44/45) 5 Anos Pós Transplante – 91.4% (32/35) Global – 71.7% (33/46)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto 1 Ano Pós Transplante – 91.1% (41/45) 5 Anos Pós Transplante – 60% (21/35) Global – 45.7% (21/46)</p> <p>Taxa Mortalidade Morte com Enxerto Ainda Viável – 15.2% (7)</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto Inviabilidade Técnica Prematura – 4% (2) Trombose Pancreática – 2% (1)</p> <p>Taxa Perda Enxerto Por Morte – 17.4% (8 Enxertos) Por Resistência à Insulina – 13% (6)</p>
Hau et al (32)	HbA1c 6.6 ± 1.4	37.1 ± 18.1	3.2 ± 1.1	HbA1c 5 Anos Pós Transplante <6%	ND	3.19	<p>Outras Infecção – 33.3% (4) Trombose do enxerto – 9.1% (1) Abscessos/infecções locais – 8.3% (1) Pancreatite – 18.2% (2) Hemorragia – 16.7% (2)</p>	<p>Taxa Sobrevivência 1 Ano Pós Transplante – 91.7% 5 Anos Pós Transplante – 83.3%</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto 1 Ano Pós Transplante – 91.7% 5 Anos Pós Transplante – 83.3%</p>

Gruessner et al (33)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<p>Taxa Sobrevivência (1995-2001) 1 Ano Pós Transplante – 91.4% 3 Anos Pós Transplante – 86.5%</p> <p>(2009-2015) 1 Ano Pós Transplante – 97.6% 3 Anos Pós Transplante – 95.8%</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto (1995-2001) Inviabilidade Técnica Prematura – 8.9%</p> <p>(2009-2015) Inviabilidade Técnica Prematura – 5.6%</p> <p>Taxa Perda Enxerto Por Morte com Enxerto Funcionante – 40%</p> <p>(1995-2001) 1 Anos Pós Transplante – 3.1% 3 Anos Pós Transplante – 5.8%</p> <p>(2009-2015) 1 Anos Pós Transplante – 1.0% 3 Anos Pós Transplante – 2.9%</p>
Pham et al (34)	HbA1c 7.6 ± 1.4	42.4 ± 23.8	3.32 ± 3.02	HbA1c 3 Anos Pós Transplante <6%	ND	Permanece estável ou aumentado	Recidiva de DM – 10% (4)	<p>Taxa Sobrevivência (Sem Desenvolver DM) 1 Ano Pós Transplante – 94.7% 5 Anos Pós Transplante – 88.1%</p> <p>Taxa Insucesso Enxerto 10% (4) Por Necessidade Insulínica – 7.7% (3) Por Remoção – 2.6% (1)</p>
Wiseman et al (35)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<p>Taxa Sobrevivência (Curvas de Kaplan-Meier) 1 Ano Pós-Transplante – 94.3% 5 Anos Pós-Transplante – 82%</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto 1 Ano Pós Transplante – 90.8% 5 Anos Pós Transplante – 75.2%</p>

Outcomes do Transplante Pancreático em Diabéticos Tipo 2

Ulyanova et al (21)	HbA1c 7.96 ± 0.75	ND	4.42 ± 0.97	HbA1c 3 Meses Pós Transplante 6.98 ± 0.71	ND	3.28 ± 0.61	Sem Complicações	ND
Sampaio et al (36)	ND	30 [17.5-45]	ND	ND	ND	ND	Rejeição Pâncreas e Rim [1 Ano Pós Transplante] – 14.7% Outras Infecções Locais/Abcessos- 2.95% (17) Leak Pancreático – 1.91% (11) Pancreatite – 1.56% (9)	Taxa Sobrevida 1 Ano Pós Transplante – ~95% 5 Anos Pós Transplante – ~85% Taxa Sobrevida Enxerto 1 Ano Pós-Transplante – ~84% 5 Anos Pós-Transplante – ~70%
Chakkera et al (37)	ND	ND	ND	HbA1c 1 Ano Pós Transplante <6%	ND	ND	Rejeição Aguda – 10%	ND
Margreiter et al (38)	HbA1c 8.6	ND	ND	ND	ND	No dia da Alta 4.2	Rejeição Aguda – 10% (2) Outras Complicações cirúrgicas – 33.3% (7) Infecção – 19% (4)	Taxa Sobrevida 1 Ano Pós Transplante – 90.5% 5 Anos Pós Transplante – 80.1% Taxa Sobrevida Enxerto 1 Ano Pós Transplante – 81% 5 Anos Pós Transplante – 75.9% Razões Perda Enxerto (Morte, Rejeição, Trombose, Infecção, Pancreatite)

Fu et al (39)	HbA1c 6.83 ± 1.52	25.51 [19–29]	12.4	HbA1c 3 Anos Pós Transplante <6%	ND	ND	Rejeição 8.5% (6) Outras Complicações cirúrgicas – 4.2% (3) Infeção – 38% (27)	Taxa Sobrevivência: 1 Ano Pós Transplante – 98.6% 3 Anos Pós Transplante – 98.6% Taxa Mortalidade Por EAM 1 Semana Pós Transplante – 1 Taxa Sobrevivência Enxerto 1 Ano Pós Transplante – 95.8% 3 Anos Pós Transplante – 95.8% Taxa Perda Enxerto – 4.2% (3) (Morte, Trombose e Disfunção Crônica)
Caicedo et al (40)	ND	ND	ND	ND	o U/dia (Dia da alta)	ND	Sem Complicações	ND

¹ [definida como retorno a 0,5 U/kg/dia de insulina por 90 dias consecutivos, nova inscrição em lista de espera ou pancreatectomia de enxerto]

IA: Intrabdominal; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

Tabela 6. Principais conclusões a retirar de cada artigo analisado

Autor (Referência)	Principais Conclusões
Rohan et al (26)	<p>Intervenção Maioria por SPK.</p> <p>HbA1c ↓ (8.52% → 6.75%, 5 anos após o transplante)</p> <p>Necessidade Diária Insulina ↓ (37 U/dia → 12 U/dia.)</p> <p>Níveis Péptido-C ↑ (1.57 ng/mL pré transplante → 6.75 ng/mL após 5 anos.)</p> <p>Rejeição Aguda Enxertos 9 doentes (18.4%)</p> <p>Complicações Cirúrgicas 18.4% (9 pacientes)</p> <p>Enxertos Perdidos 4</p> <p>Mortalidade 0%</p>
Shyr et al (23)	<p>Intervenção Maioria por PBKT ou SPK.</p> <p>Necessidade Diária Insulina ↓ (40 U/dia pré transplante → 0 U/dia.)</p> <p>Níveis Péptido-C ↑ (3.35 ng/mL → 5.01 ng/mL, 5 anos pós transplante.)</p> <p>Complicações Cirúrgicas 23 doentes (74%) Rejeição de enxerto: 4 (12.9%)</p> <p>Mortalidade 1 doente (3%)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxertos 100% (5 anos pós transplante)</p> <p>Taxa Perda Enxerto Pancreático 39% (12 pacientes)</p>
Andacoglu et al (27)	<p>Intervenção Maioria por SPKT (82%)</p> <p>Glicose Média ↓ (126mg/dL pré transplante → 87mg/dL, 9 meses pós transplante.)</p> <p>Necessidade Diária Insulina 2 dos pacientes mantiveram necessidade de insulina 2 anos pós transplante</p> <p>Reintervensões 1 / Rejeições de pâncreas: 4 (36%)</p> <p>Infeção 45% / Infeção fúngica: 9%.</p> <p>Mortalidade 0% (2 anos pós transplante)</p> <p>Falha Enxerto 2 pacientes (18%).</p>
Shin et al (28)	<p>Intervenção Maioria por SPKT e PAKT</p> <p>HbA1c ↓ (7.8% → <6% 5 anos pós transplante.)</p> <p>Necessidade Diária Insulina ↓ (33 U/dia → 15 U/dia)</p> <p>Níveis Péptido-C ↑ (3.49 ng/mL → 4 ng/mL.)</p> <p>Taxa Sobrevivência (Pacientes e Enxertos) ~100%</p>
Gondolesi et al (29)	<p>Intervenção Maioria por SPKT.</p> <p>HbA1c ↓ (6.5% → 5.6% 3 anos pós transplante.)</p> <p>Necessidade Diária Insulina ↓ (30.5 U → 0 U em 6 dias.)</p> <p>Complicações Major 2 doentes (18%)</p> <p>Taxa Sobrevivência (Pacientes e Enxertos) ~ 100% (após 1 ano) e ~75% (após 5 anos)</p>

Alhamad et al (30)	<p style="text-align: center;">Intervenção SPKT</p> <p>Taxa Sobrevivência 96% (641 pacientes) 3 meses pós transplante</p> <p>Mortalidade 28 pacientes (4%)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxertos 90% (601 pacientes)</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto 6% (40 pacientes 3 meses pós o transplante)</p>
Gurram et al (31)	<p style="text-align: center;">Intervenção SPKT</p> <p>HbA1c ↓ (8% → 5% 1 ano pós transplante)</p> <p>Níveis Péptido-C ↓ (5.4ng/mL → 5ng/mL)</p> <p>Morte prematura (<6 meses) 1 doente</p> <p>Complicações Cirúrgicas 17 doentes (37%)</p> <p>Taxa Sobrevivência 97.8% (44) (após 1 ano) e 91.4% (32) (após 5 anos)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto 91.1% (41/45) (após 1 ano) e 60% (21/35) (após 5 anos)</p> <p>Mortalidade com Enxerto Ainda Viável 7 doentes</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto 4% (Inviabilidade Técnica) e 2% (Trombose Pancreática)</p> <p>Taxa de Perda do Enxerto 17.4% (morte) e 12% (resistência à insulina)</p>
Hau et al (32)	<p style="text-align: center;">Intervenção SPKT</p> <p>HbA1c ↓ (6.6% → <6% 5 anos pós transplante)</p> <p>Níveis Péptido-C Constantes</p> <p>Complicações Cirúrgicas 10 pacientes (83%)</p> <p>Taxa Sobrevivência (Pacientes e Enxertos) 91.7% (após 1 ano) e 83.3% (após 5 anos)</p>
Gruessner et al (33)	<p>Taxa Infecção Enxerto ↓ (3.2% no período de 1996-2001 → 0.9% em 2009-2015)</p> <p>Recidiva de DM <1%</p> <p>Taxa Sobrevivência (após 1 ano) ↑ 91.4% (1995-2011) → 97.6% (2009-2015)</p> <p>Taxa Sobrevivência (após 3 anos) ↑ 86.5% (1995-2011) → 95.8% (2009-2015)</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto ↓ 8.9% (1995-2011) → 5.6% (2009-2015)</p> <p>Taxa Perda Enxerto (após 1 ano) ↓ 3.1% (1995-2001) → 1% (2009-2015)</p> <p>Taxa de Perda Enxerto (após 3 anos) ↓ 5.8% (1995-2001) → 2.9% (2009-2015)</p>
Pham et al (34)	<p style="text-align: center;">Intervenção SPKT</p> <p>HbA1C ↓ (7.6% → <6%, 3 anos pós transplante)</p> <p>Níveis Péptido-C Estáveis (3.32 ng/mL)</p> <p>Recidiva DM 4 doentes</p> <p>Taxa Sobrevivência (Sem Recidiva) 94.7% (após 1 ano) e 88.1% (após 5 anos)</p> <p>Taxa Inviabilidade Enxerto 10% (4 pacientes)</p>
Wiseman et al (35)	<p style="text-align: center;">Intervenção SPKT</p> <p>Taxa Sobrevivência ~94.3% (após 1 ano) e 82% (após 5 anos)</p> <p>Taxas Sobrevivência Enxerto ~83,7% (após 1 ano) e 71,0% (após 5 anos)</p>

	Intervenção FPSCT
Ulyanova et al (21)	<p>HbA1c ↓ (7.96% → 6.98% 3 meses após o transplante)</p> <p>Níveis Péptido-C ↓ (4.42 ng/mL → 3.28 ng/mL)</p> <p>Não foram registadas complicações cirúrgicas associadas</p>
	Intervenção SPKT
Sampaio et al (36)	<p>Rejeição Combinada Pâncreas-Rim 14.7% (após 1 ano)</p> <p>Complicações Cirúrgicas 37 pacientes</p> <p>Taxa Sobrevivência ~95% (após 1 ano) e ~85% (após 5 anos)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto ~ 84% (após 1 ano) e 70% (após 5 anos)</p>
	Intervenção SPKT.
Chakker a et al (37)	<p>HbA1c 1 ano pós transplante nenhum doente registou > 6%</p> <p>Rejeição Aguda Enxerto 10% (1 paciente)</p>
	Intervenção SPKT
Margreiter et al (38)	<p>Complicações Cirúrgicas 7 doentes (33.3%)</p> <p>Rejeição Aguda Enxerto: 2 (10%)</p> <p>Infeção 4 (19%)</p> <p>Taxa de Sobrevivência 90.5 % (após 1 ano) e 80.1% (após 5 anos)</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto 81% (após 1 ano) e 75.9% (após 5 anos)</p>
	Intervenção SPKT.
Fu et al (39)	<p>HbA1c ↓ (6.83% → <6% 3 anos pós transplante)</p> <p>Rejeição de enxerto 6 (8.5%)</p> <p>Complicações Cirúrgicas 3 doentes (4.2%)</p> <p>Infeção 27 doentes (38%).</p> <p>Taxa Sobrevivência: 98.6 %</p> <p>Taxa Sobrevivência Enxerto: 95.8%</p>
	Intervenção SPLKT.
Caicedo et al (40)	<p>Necessidade Diária Insulina 0 U/dia no dia da alta</p> <p>Sem complicações relacionadas com o transplante pancreático</p>

De seguida são detalhados os outcomes e principais conclusões de cada estudo, acima compilados nas tabelas 5 e 6.

Rohan et al(26) descreveu um estudo realizado nos EUA, com 49 adultos de idade média de 39,9 anos. A maioria dos doentes (38) foi intervencionada por SPKT e 11 por PAKT. A HbA1c destes pacientes diminuiu de 8.52% para 6.75%, 5 anos após o transplante, e a necessidade diária de insulina diminuiu de 37 U/dia para 12 U/dia.

Verificou-se também uma descida dos níveis de Péptido-C, de 1.57 ng/mL pré transplante para 6.75 ng/mL, após 5 anos. Foram registadas 9 rejeições agudas de enxerto

pancreático e 7 reintervenções cirúrgicas. 9 pacientes sofreram complicações associadas à cirurgia e 4 doentes perderam os enxertos pancreáticos. A mortalidade registada foi de 0%.

Segundo **Shyr et al(23)**, a maioria dos doentes incluídos no seu estudo, com idade média de 40 anos, foi intervencionada por PBKT ou SPK. As necessidades de insulina pré-transplante dos pacientes eram de 40 U/dia e após o transplante adquiriram independência insulínica. Foi ainda referido o aumento dos níveis de péptido-C de 3.35 ng/mL para 5.01 ng/mL, 5 anos após o transplante. Em relação às complicações cirúrgicas, 23 doentes (74%) experienciaram complicações, 4 (12.9%) rejeição de enxerto e 1 doente (3%) morreu. A taxa de perda de enxerto pancreático foi de 39% (12 pacientes). É ainda de referir que a taxa de sobrevivência dos enxertos viáveis, 5 anos após o transplante foi de 100%.

Andacoglu et al(27), no seu Cohort retrospectivo, avaliou 11 adultos submetidos a PAKT e SPKT, sendo que a cirurgia mais comum foi SPKT (82%). A idade média da população aquando do transplante era de 48 anos e a diabetes dos pacientes tinha uma duração média de 20 anos. Neste estudo, foi notória a descida brusca nos níveis de glicose passando de 126mg/dL pré-transplante para 87mg/dL, 9 meses pós-transplante. Foram registadas 1 reintervenção e 4 rejeições de pâncreas. A taxa de infeção atingiu os 45% e a taxa de complicações fúngicas foi de 9%. A taxa de mortalidade 2 anos após transplante foi de 0%. A falha do enxerto, definida como retorno a 0,5 U/kg/dia de insulina por 90 dias consecutivos, nova inscrição em lista de espera para pâncreas ou pancreatectomia de enxerto, foi também contabilizada e verificada em 2 pacientes (18%).

Shin et al(28) abordou vários tipos de intervenções cirúrgicas: SPKT, SPLKT, PAKT e PTA. No entanto, as cirurgias mais realizadas foram SPKT e PAKT. Neste estudo é de destacar a descida da HbA_{1c} de 7.8% para menos de 6%, 5 anos pós-transplante. A necessidade diária de insulina também sofreu uma redução para cerca de metade. Os níveis de Péptido-C aumentaram ligeiramente, passando de 3.49 ng/mL para aproximadamente 4 ng/mL. A taxa de sobrevivência estimada pelas curvas de Kaplan-Meier foi próxima de 100% tanto para pacientes, como para os enxertos pancreáticos.

Segundo **Gondolesi et al(29)**, os 11 doentes estudados por este, com idade média de 53,7 anos, foram intervencionados por SPKT (a maioria) e PTA. Deste estudo é importante referir que a HbA_{1c} desceu de 6.5% para 5.6% 3 anos após o transplante. Para além disso, é de destacar o alcance de independência insulínica após prévia necessidade de 30.5 U/dia. 2 dos doentes (18%) sofreram complicações major associadas à cirurgia. Após 1 ano, a taxa de sobrevivência tanto dos pacientes, como dos enxertos, estimada pelas curvas de Kaplan-Meier, foram de aproximadamente 100% e após 5 anos de 75%.

No artigo de **Alhamad et al(30)**, a intervenção realizada nos 669 doentes foi SPKT. A taxa de sobrevivência dos pacientes 3 meses após o transplante foi de 96% (641 pacientes), perfazendo 28 mortes. Já a taxa de sobrevivência do enxerto pancreático foi de 90%, ou

seja, o enxerto foi viável em cerca de 601 pacientes. Assim, a taxa de inviabilidade do enxerto registada 3 meses pós-transplante foi de 6% (40 pacientes).

Gurram et al(31) descreveu a intervenção cirúrgica em 46 adultos com idade média de 44 anos, submetidos a SPKT. Neste estudo verificou-se que a HbA1c desceu de 8% para 5%, 1 ano pós-transplante, e que os níveis de Péptido-C se mantiveram relativamente estáveis, sofrendo uma pequena descida de 5.4ng/mL para 5ng/mL. Registou-se uma morte prematura (<6 meses) por infeção e 17 doentes sofreram complicações cirúrgicas, tais como trombose pancreática, complicações vasculares, pancreatite, *leak* pancreático e obstrução intestinal. A taxa de sobrevivência 1 ano após transplante foi de 97.8% (44/45) e após 5 anos foi de 91.4% (32/35), tendo-se calculado uma taxa global de sobrevivência de 71.7% (33/46). No que diz respeito ao enxerto, a taxa de sobrevivência 1 ano pós-transplante rondou os 91.1% (41/45) e após 5 anos foi de 60% (21/35). Neste caso, a taxa global calculada foi de 45.7% (21/46). A taxa de inviabilidade do enxerto foi de 4% por inviabilidade técnica prematura e de 2% por trombose pancreática. A taxa de perda do enxerto foi de 17.4% por morte e 12% por resistência à insulina. Registraram-se 7 mortes com enxertos ainda viáveis.

Segundo **Hau et al(32)**, 12 adultos, de idades médias de 48.7 anos, foram intervencionados por SPKT. A HbA1c dos pacientes intervencionados baixou de 6.6% para <6%, 5 anos pós-transplante, e os níveis de Péptido-C mantiveram-se constantes. Aferiu-se também que 10 doentes sofreram complicações cirúrgicas e que as taxas de sobrevivência tanto dos pacientes, como dos enxertos, 1 e 5 anos pós-transplante, foram respetivamente 91.7% e 83.3%.

Gruessner et al(33) abordou 1322 SPKT realizados nos EUA em 3 épocas temporais consecutivas: 1995-2001; 2002-2008 e 2009-2015. Os principais outcomes a registar deste estudo, a nível das complicações associadas ao transplante, foram a diminuição da taxa de infeção do enxerto 3.2% no período de 1996-2001 para 0.9% em 2009-2015 e que a taxa de recidiva de DM foi inferior a 1%. No que diz respeito à taxa de sobrevivência dos pacientes, entre 1995 e 2001, aferiu-se que foi de 91.4% 1 ano pós-transplante e, 3 anos após o transplante, foi de 86.5%. Nos transplantes realizados entre 2009 e 2015, esta taxa aumentou para 97.6% após 1 ano de transplante e 95.8% após 3 anos. A taxa de inviabilidade do enxerto sofreu também uma descida, passando de 8.9% na primeira época temporal para 5.6% em 2009-2015. A causa mais frequente para a inviabilidade do enxerto foi a trombose do mesmo. A taxa de perda do enxerto foi de 3.1% 1 ano pós transplante e 5.8% 3 anos após o mesmo, no período de 1995-2001. Já em 2009-2015 esta taxa desceu para 1% e 2.9% respetivamente.

No estudo de **Pham et al(34)**, os 39 pacientes foram intervencionados por SPKT. A HbA1c destes doentes desceu de 7.6% para <6% 3 anos pós transplante e os níveis de Péptido-C permaneceram estáveis antes e após o transplante, rondando os valores de 3.32

ng/mL. 4 dos pacientes sofreram recidiva de DM pós transplante. No que diz respeito às taxas de sobrevivência sem recidiva de DM, após 1 ano, foram de 94.7 e após 5 anos de 88.1%. A taxa de insucesso do enxerto pancreático foi de 10% (4 pacientes).

424 adultos intervencionados por SPKT foram estudados por **Wiseman et al**(35). A taxa de sobrevivência destes pacientes, estimada pelas curvas de Kaplan-Meier, 1 ano após transplante foi de 94.3%, enquanto que, 5 anos pós-transplante, foi de 82%. A taxa de sobrevivência do enxerto, também estimada pelas curvas de Kaplan-Meier, correspondeu a 83,7% e 71,0% 1 e 5 anos após o transplante, respetivamente.

O artigo de **Ulyanova et al**(21) retrata o FPSCT em 5 adultos no Cazaquistão. Foi relatada uma descida da HbA1c de 7.96% para 6.98% 3 meses após o transplante e os níveis de Péptido-C registaram também uma descida de 4.42 ng/mL para 3.28 ng/mL. Não foram registadas complicações cirúrgicas associadas.

Sampaio et al(36) avaliou o transplante SPKT em 582 adultos. Cerca de 37 dos pacientes sofreram complicações cirúrgicas tais como infeções locais/abcesso, *leak* da anastomose e pancreatite. A taxa de rejeição combinada de pâncreas e rim após 1 ano foi de 14.7%. A taxa de sobrevivência, estimada pelas curvas de Kaplan-Meier, 1 ano após transplante foi de cerca de 95% e após 5 anos foi de aproximadamente 85%. Já a taxa de sobrevivência do enxerto, 1 ano pós-transplante indicava uma probabilidade de sobrevivência de aproximadamente 84% e após 5 anos de 70%.

Chakkeri et al (37) avaliou 10 pacientes submetidos a SPKT. As principais informações retiradas deste artigo foram que, após 1 ano do transplante, nenhum doente registou HbA1c > 6% e 10% (1 paciente) dos doentes sofreram rejeição aguda do enxerto.

Margreiter et al (38), no seu Cohort retrospectivo, abordou 21 adultos intervencionados por SPKT. 7 destes doentes experienciaram complicações cirúrgicas (33.3%), 2 doentes sofreram rejeição aguda do enxerto (10%) e 4 doentes apresentaram infeção. A taxa de sobrevivência 1 ano após o transplante foi de 90.5 % e após 5 anos de 80.1%. Em relação à taxa de sobrevivência do enxerto 1 ano pós-transplante esta foi de 81% e após 5 anos foi de 75.9%.

71 adultos na China foram intervencionados por SPKT entre 2015 e 2020. **Fu et al**(39) avaliou estes doentes, concluindo que a sua HbA1c desceu de 6.83% para <6% 3 anos após transplante. Para além disso, 6 dos pacientes sofreram rejeição de enxerto (8.5%), 3 doentes (4.2%) experienciaram complicações cirúrgicas e 27 doentes desenvolveram infeção (38%). A taxa de sobrevivência, aos 1 e 3 anos pós-transplante foi 98.6 %. 1 paciente morreu por EAM 1 semana após o transplante. A taxa de sobrevivência do enxerto, 1 e 3 anos após transplante foi de 95.8%. 3 enxertos foram perdidos por morte do paciente, trombose de enxerto e disfunção crônica do enxerto.

Caicedo et al(40), num estudo de caso, relata a experiência de 1 paciente submetido a SPLKT. No dia da alta, o paciente obteve independência insulínica e não foram registadas complicações relacionadas com o transplante pancreático.

4. Discussão

O presente estudo forneceu uma perspectiva atualizada dos outcomes de transplante pancreático reportados em diabéticos tipo 2 nos últimos anos.

Os resultados acima apresentados foram comparados com estudos prévios sobre esta mesma temática efetuados ao longo dos anos, com o mesmo objetivo de aferir a viabilidade do transplante pancreático como tratamento para pacientes com DMT2.

Os outcomes analisados, e de seguida discutidos, foram a HbA1c / níveis de glicemia média, as necessidades diárias insulínicas e os níveis de Péptido-C pré e pós-transplante, as complicações cirúrgicas associadas e a taxa de sobrevivência quer dos indivíduos, quer dos enxertos pancreáticos.

Esta revisão de literatura deteve algumas limitações devido principalmente à heterogeneidade das informações contidas em cada artigo analisado, visto que nem sempre foi possível aferir todos os valores dos parâmetros pretendidos relativos ao pré e pós-transplante. Para além disso, o estudo foi também limitado pela falta de dados comparativos entre os diferentes tipos de transplante, visto que seria interessante fazer uma análise comparativa da eficiência de cada tipo. Por último, uma das limitações importantes deste estudo é a variabilidade de definições usadas para definir DMT2 o que torna a comparação entre outcomes de pacientes menos rigorosa. Para além disso, nem todos os artigos definiram quais os critérios de seleção de pacientes para o transplante.

Posto isto, e passando a analisar os resultados obtidos, este estudo sugere que o transplante pancreático em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 é uma prática em expansão contínua globalmente. Tal é notado na quantidade de transplantes referidos nos estudos incluídos nesta revisão. São referidos transplantes pancreáticos antes do ano 2000 apenas num único estudo, que aborda 298 pacientes, enquanto que todos os restantes estudos analisados abordam transplantes efetuados após este ano, com um número aproximado de 2950 transplantes referidos. Este achado corrobora o que foi referido por Weems et al(41), onde é mencionado que desde o primeiro transplante pancreático realizado, a tendência tem sido o aumento desta prática clínica.

Foi também possível aferir que o SPKT foi o tipo de transplante mais comumente realizado, tal como já referido por Larsen et al(42) na sua revisão acerca de transplantes de pâncreas e rim. É também notória a discrepância geográfica desta prática, sendo que 53% dos estudos são referentes aos Estados Unidos da América.

Uma outra ilação importante a reter é que a amostra destes estudos não se trata apenas de diabéticos tipo 2, mas sim de diabéticos tipo 2 prévia e rigorosamente selecionados. Assim, a maioria dos doentes abordados nesta revisão de literatura eram

insulinodependentes (<1 U/kg/dia), eram portadores de Doença Renal Crônica, IMC < 30-32 kg/m², ausência de doença vascular grave e função cardíaca preservada.

No que diz respeito aos objetivos principais desta revisão, verificou-se que os outcomes abordados são maioritariamente favoráveis.

Focando no parâmetro relativo à HbA_{1c} ou à glicose média pré e pós-transplante, verificou-se, em todos os estudos onde esta foi abordada, uma descida significativa. Esta tendência estendeu-se ainda às necessidades de insulina diárias com igual decréscimo ou até mesmo através do alcance de independência insulínica.

Em relação ao Péptido-C este subiu ou manteve-se contante na maioria dos estudos, o que nos indica que a produção endógena de insulina destes doentes evoluiu positivamente após o transplante.

Quanto às complicações associadas ao transplante, as taxas de rejeição variaram entre os 10% e os 36%, nunca ultrapassando este valor. No que diz respeito às restantes complicações advindas da cirurgia, este valor foi muito mais heterogêneo, variando de 0 a 83%, sendo que as complicações referidas mais frequentemente foram as infeções, abscessos, hemorragias e *leaks* pancreáticos.

No entanto, o artigo de Gruessner et al(33), sendo o único que faz uma comparação direta entre intervalos temporais, demonstra uma diminuição temporal da incidência de complicações cirúrgicas. Estes achados vão ao encontro da análise de Laftavi et al(18) que referiu que a incidência de complicações cirúrgicas do transplante pancreático foi diminuindo ao longo do tempo, mas permanecendo alta.

Um dos pontos mais importantes a abordar nesta revisão é a taxa de sobrevivência dos enxertos pancreáticos e, principalmente, dos pacientes. Assim sendo, é mandatório referir que, 1 ano após o transplante pancreático, a sobrevivência dos pacientes variou entre os 90 e os 100%, com posterior decréscimo para 75%-90%, 5 anos após o procedimento. Em relação aos enxertos, estes apresentaram uma taxa de sobrevivência inferior, variando de 80 a 90% após 1 ano de transplante e posteriormente, de 60% a 70% aquando dos 5 anos pós-intervenção.

Para além disto, é importante fazer uma análise diferenciada do FPSCT, abordado por Ulyanova et al(22), visto ser o único com uma modalidade de transplante mais recente e singular das restantes abordadas. Apesar dos outcomes serem escassos, foi possível aferir que não foram registadas complicações cirúrgicas associadas e que os parâmetros de HbA_{1c} desceram cerca de 1%, 3 meses após o transplante. No entanto, os níveis de Péptido-C subiram, o que provoca alguma discordância nas conclusões a retirar deste estudo. Assim, pela escassa informação obtida acerca deste tipo de transplante e pela discordância nos outcomes encontrados, não é possível obter uma conclusão clara em relação ao mesmo. No

entanto, parece ser uma opção promissora com potencial curativo pendente de mais investigação.

Numa análise mais aprofundada, apesar de não ser o objetivo principal desta revisão de literatura, constatou-se que os artigos de *Shin et al*, *Shyr et al*, *Andacoglu et al*, *Rohan et al*, *Gondolesi et al*, *Hau et al* e *Chakkerla et al* comparam os parâmetros obtidos em diabéticos tipo 2 com os obtidos em diabéticos tipo 1, mostrando que os outcomes na DMT2 se equiparam aos da DMT1, e em alguns deles são até melhores, particularmente a taxa de mortalidade cirúrgica e as taxas de rejeição de enxerto.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

O transplante pancreático em diabéticos tipo 2 é ainda um tratamento pouco consensual na prática clínica. No entanto, com o aumento crescente da prevalência da doença e das consequências nefastas desta na vida dos doentes, impõe-se a necessidade de aprofundar novas abordagens terapêuticas nestes doentes, nas quais deve constar o transplante.

Esta revisão surge como uma análise do estado da arte desta intervenção terapêutica, consolidando os outcomes dos transplantes realizados nas últimas décadas. Como tal, verificamos uma tendência positiva nos outcomes do transplante pancreático em diabéticos tipo 2, com taxas de sobrevivência e indicadores analíticos de manutenção da doença a demonstrarem o sucesso da abordagem.

A maioria dos estudos aborda o SPKT, como principal e único tipo de intervenção utilizada, inviabilizando uma comparação entre a eficácia de cada tipo de transplante. Deste modo, podemos apenas inferir que o SPKT se apresenta como uma técnica de transplante eficiente e outcomes favoráveis, restaurando a função pancreática e renal com sucesso, e consolidando-se como a abordagem mais requisitada na atualidade.

Observou-se também uma tendência positiva da evolução da taxa de sobrevivência, tanto dos pacientes, como dos enxertos, resultante da evolução das técnicas cirúrgicas e regimes de imunossupressão e conseqüente diminuição de complicações associadas.

Assim, esta revisão veio demonstrar, tendo em conta os resultados obtidos, a necessidade de ponderar o transplante pancreático como um novo método terapêutico, e eventual cura, duma das mais preponderantes epidemias do século XXI.

Para tal, são ainda necessários estudos adicionais para obter uma maior amostragem de pacientes e outcomes de cada tipo de transplante pancreático para viabilizar uma análise comparativa entre eles. Esta informação possibilitará deduzir se alguma das técnicas se demonstra mais eficaz ou se determinados subtipos da população de diabéticos de tipo 2 beneficiarão de um determinado transplante em detrimento dos restantes, consoante as suas características clínicas.

Para além disso, é necessária a obtenção de resultados em países menos desenvolvidos, uma vez que a maioria dos estudos reportados foram realizados em centros de excelência e os doentes submetidos a transplante tinham características previamente definidas com base em *guidelines* atualizadas (tais como valores de IMC definidos, limites de idade e ausência de complicações cardiovasculares ou de outras comorbilidades à exceção de doença renal crónica), de modo a poder aferir a globalidade da sua aplicação.

6. Bibliografia

1. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1513–30.
3. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Apr 1;21(4).
4. American Diabetes Association. Insulin Basics | ADA [Internet]. [cited 2023 May 12]. Available from: <https://diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics>
5. American Diabetes Association. Diabetes Care- Standarts of Care in Diabetes 2023. Kahn S, editor. Vol. 46. 2023. 1–301 p.
6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 1;21(17):1–34.
7. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Oct 1;129(10):4001–8.
8. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes (HEARTS-D). Geneva; 2020:1-35
9. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2019;127:S1–7.
10. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jul 1;16(7):377–90.
11. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications Diabetes Special Issue. *Phys Ther*. 2008;88:1254–64.
12. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul 1;20(4):546–53.
13. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1–17.
14. INFARMED. Circular Informativa Assunto: Inibidores SGLT2-Recomendações para minimizar o risco de amputação [Internet]. Lisboa; 2017 Feb. Available from: www.infarmed.pt
15. INFARMED. Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2. 2022 Mar:1-8
16. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019 May 21;321(19):1926–7.
17. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *BMJ (Online)*. 2017;357:1–11.
18. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Aug 1;22(4):389–97.
19. Gibbons A, Cinnirella M, Bayfield J, Watson CJE, Oniscu GC, Draper H, et al. Changes in quality of life, health status and other patient-reported outcomes following simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPKT): a quantitative and qualitative analysis within a UK-wide programme. *Transplant International*. 2020 Oct 1;33(10):1230–43.
20. Lanzoni G, Oikawa T, Wang Y, Cui C Bin, Carpino G, Cardinale V, et al. Concise review: Clinical programs of stem cell therapies for liver and pancreas. *Stem Cells*. 2013 Oct;31(10):2047–60.

21. Ulyanova O, Baigenzhin A, Doskaliyev Z, Karibekov T, Kozina L, Saparbayev S, et al. Transforming growth factor β 1 in patients with type 2 diabetes mellitus after fetal pancreatic stem cell transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2018 Mar 1;16:168–70.
22. Farney AC, Rogers J, Orlando G, Stratta RJ. Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Feb 21;20(1):103–7.
23. Shyr BS, Shyr BU, Chen SC, Loong CC, Shyr YM, Wang SE. A comparative study of pancreas transplantation between type 1 and 2 diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021 Aug;10(4):443–53.
24. National Health Service. Pancreas transplant - Who can have one - NHS [Internet]. 2022 [cited 2023 May 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pancreas-transplant/why-its-done/>
25. Al-Qaoud TM, Odorico JS, Redfield RR. Pancreas transplantation in type 2 diabetes: Expanding the criteria. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Aug 1;23(4):454–60.
26. Rohan V, Taber D, Palanisamy A, McGillicuddy J, Chavin K, Baliga P, et al. Impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus on pancreas transplant outcomes. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2019 Dec 1;17(6):796–802.
27. Andacoglu OM, Himmler A, Geng X, Ahn J, Ghasemian S, Cooper M, et al. Comparison of glycemic control after pancreas transplantation for Type 1 and Type 2 diabetic recipients at a high volume center. *Clin Transplant*. 2019;33(8):1–15.
28. Shin S, Jung CH, Choi JY, Kwon HW, Jung JH, Kim YH, et al. Long-term metabolic outcomes of functioning pancreas transplants in Type 2 diabetic recipients. *Transplantation*. 2017;101(6):1254–60.
29. Gondolesi GE, Aguirre NF, Ramisch DA, Mos FA, Pedraza NF, Fortunato MR, et al. Pancreas Transplantation at a Single Latin-American Center; Overall Results with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Transplant Proc*. 2018 Jun 1;50(5):1475–81.
30. Alhamad T, Kunjal R, Wellen J, Brennan DC, Wiseman A, Ruano K, et al. Three-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetes patients. *American Journal of Transplantation*. 2020 Mar 1;20(3):788–96.
31. Gurram V, Gurung K, Rogers J, Farney AC, Orlando G, Jay C, et al. Do pretransplant C-peptide levels predict outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation? A matched case-control study. *Clin Transplant*. 2022 Jan 1;36(1):1–12.
32. Hau HM, Jahn N, Brunotte M, Lederer AA, Sucher E, Rasche FM, et al. Short and long-term metabolic outcomes in patients with type 1 and type 2 diabetes receiving a simultaneous pancreas kidney allograft. *BMC Endocr Disord*. 2020 Feb 27;20(1):1–13.
33. Gruessner AC, Laftavi MR, Pankewycz O, Gruessner RWG. Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation—Is It a Treatment Option for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? An Analysis of the International Pancreas Transplant Registry. *Curr Diab Rep*. 2017 Jun 1;17(6):1–9.
34. Pham PH, Stalter LN, Martinez EJ, Wang JF, Welch BM, Levenson G, et al. Single center results of simultaneous pancreas-kidney transplantation in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Transplantation*. 2021 Aug 1;21(8):2810–23.
35. Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Apr 1;7(4):656–64.
36. Sampaio MS, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetic recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 May 1;6(5):1198–206.
37. Chakkera HA, Bodner JK, Heilman RL, Mulligan DC, Moss AA, Mekeel KL, et al. Outcomes after simultaneous pancreas and kidney transplantation and the

- discriminative ability of the c-peptide measurement pretransplant among type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 2010 Sep;42(7):2650–2.
38. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier H, Sucher R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation.* 2013 Apr 27;95(8):1030–6.
 39. Fu Y, Cao Y, Wang H, Zhao J, Wang Z, Mo C, et al. Metabolic outcomes and renal function after simultaneous kidney/pancreas transplantation compared with kidney transplantation alone for type 2 diabetes mellitus patients. *Transplant International.* 2021 Jul 1;34(7):1198–211.
 40. Caicedo LA, Villegas JI, Serrano O, Millán M, Sepúlveda M, Jiménez D, et al. En-bloc transplant of the liver, kidney and pancreas: Experience from a Latin American transplant center. *American Journal of Case Reports.* 2017 Feb 2;18:114–8.
 41. Weems P. Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus. *World J Transplant.* 2014;4(4):216–21.
 42. Larsen J, Lane J, Mack-Shipman L. Pancreas and Kidney Transplantation. *Curr Diab Rep.* 2002;2:359–64.

[Anexo 1]

PubMed

1.	(Diabetes mellitus, type 2) [MeSH Major Topic]
2.	(Pancreas transplantation) [MeSH Major Topic]
3.	1 AND 2

Scopus

1.	TITLE-ABS-KEY({Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus})
2.	TITLE-ABS-KEY({Non-Insulin-Dependent Diabetes})
3.	TITLE-ABS-KEY({Stable Diabetes Mellitus})
4.	TITLE-ABS-KEY(NIDDM)
5.	TITLE-ABS-KEY({Maturity-Onset Diabetes})
6.	TITLE-ABS-KEY({Maturity Onset Diabetes})
7.	TITLE-ABS-KEY({Slow-Onset Diabetes})
8.	TITLE-ABS-KEY({Noninsulin-Dependent Diabetes})
9.	TITLE-ABS-KEY({Noninsulin Dependent Diabetes})
10.	TITLE-ABS-KEY({Type 2 Diabetes})
11.	TITLE-ABS-KEY({Type II Diabetes})
12.	TITLE-ABS-KEY(TIIDM)
13.	TITLE-ABS-KEY(T2DM)
14.	TITLE-ABS-KEY({Insulin-resistant diabetes})
15.	TITLE-ABS-KEY(MODY)
16.	TITLE-ABS-KEY({Adult-Onset Diabetes})
17.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
18.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas transplant})
19.	TITLE-ABS-KEY({Pancreatic transplant})
20.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas transplantation})
21.	TITLE-ABS-KEY({Pancreatic transplantation})
22.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas Transplantations})
23.	TITLE-ABS-KEY({PancreaticTransplantations})
24.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas transplanted})
25.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas Grafting})
26.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas Graftings})
27.	TITLE-ABS-KEY({Pancreatic Grafting})
28.	TITLE-ABS-KEY({Pancreatic Graftings})
29.	TITLE-ABS-KEY({Pancreas Graft})
30.	TITLE-ABS-KEY({Pancreatic Graft})
31.	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30
32.	17 AND 31

ISI Web of Science

1.	TS=("Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus")
2.	TS =("Non-Insulin-Dependent Diabetes")
3.	TS=("Stable Diabetes Mellitus")
4.	TS=(NIDDM)
5.	TS=("Maturity-Onset Diabetes")
6.	TS=("Maturity Onset Diabetes")
7.	TS=(MODY)
8.	TS=("Slow-Onset Diabetes")
9.	TS=("Type 2 Diabetes")
10.	TS=("Noninsulin-Dependent Diabetes")
11.	TS=("Noninsulin Dependent Diabetes")
12.	TS=("Adult-Onset Diabetes")
13.	TS=("Type II Diabetes")
14.	TS=(T2DM)
15.	TS=(TIIDM)
16.	TS=("Insulin-resistant diabetes")

Outcomes do Transplante Pancreático em Diabéticos Tipo 2

17. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
18. TS=("Pancr* transplant*")
19. TS=("Pancr* graft*")
20. #18 OR #19
21. #17 AND #20