



**Universidade Federal do Amazonas**

**Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação**

**Departamento de Apoio à Pesquisa**

**Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC**

**“Dermatoses em transplantados renais atendidos no Ambulatório Araújo**

**Lima: um estudo prospectivo na cidade de Manaus”**

**Manaus-AM**

**2012**



**Universidade Federal do Amazonas**

**Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação**

**Departamento de Apoio à Pesquisa**

**Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC**

**Relatório Final**

**PIB-S/0048/2011**

**“Dermatoses em transplantados renais atendidos no Ambulatório Araújo  
Lima: um estudo prospectivo na cidade de Manaus”**

**Orientadora: Msc. Patrícia Bandeira de Melo Akel**

**Acadêmica: Caroline Albuquerque Rodrigues Chirano**

**Manaus-AM**

**2012**

## Sumário

Resumo .....	4
Introdução .....	5
1. Objetivos .....	6
1.1 Objetivo geral .....	6
1.2 Objetivos específicos .....	6
2. Metodologia .....	6
2.1 Desenho do estudo .....	6
2.2 Procedimento de coleta de dados .....	7
2.3 Sujeitos da pesquisa .....	7
2.4 Critérios utilizados .....	8
2.5 Análise estatística .....	9
2.6 Aspectos éticos .....	9
2.7 Do uso e destinação dos dados coletados e dos resultados da pesquisa.....	10
2.8 Análise dos riscos e benefícios .....	10
2.9 Instituição envolvida .....	10
3. Revisão Bibliográfica .....	10
4. Resultados e Discussão .....	13
5. Conclusão .....	20
6. Recursos Humanos .....	21
7. Referência bibliográfica .....	21

## **Resumo**

**FUNDAMENTOS:** O transplante renal é, atualmente, a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica. Ele está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica. Com o advento das drogas imunossupressoras este procedimento evoluiu da condição de experimental à situação de tratamento consagrado. No entanto, o estado de imunossupressão que se instala favorece manifestações de dermatoses como infecções graves, raras ou oportunistas, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, e manifestações iatrogênicas que parecem agravar-se ao longo do tempo pós-transplante. **OBJETIVO:** Estabelecer os fatores de risco que favoreçam o desenvolvimento de dermatoses em pacientes transplantados renais, além de esclarecer a incidência e o comportamento das diferentes manifestações dermatológicas em indivíduos atendidos do Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima na cidade de Manaus- AM. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo descritivo prospectivo, que foi desenvolvido no período de oito meses, compreendido entre Agosto de 2011 e Abril de 2012, durante o qual foram coletados dados clínicos e epidemiológicos de pacientes transplantados renais da demanda espontânea ou encaminhados de outras instituições ao Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima. **RESULTADOS:** Foram inicialmente levantados dados de 34 pacientes, dos quais 64,7% do sexo feminino e 35,3% do sexo masculino. A idade média encontrada entre os sujeitos incluídos neste estudo foi de 39,2 anos. Dentre as lesões encontradas, as mais frequentes foram as de origem infecciosa, presentes em 24 indivíduos, sendo 21 pacientes portadores de infecções virais, 10 de infecções fúngicas, 2 diagnosticados com infecção bacteriana e 1 com infecção parasitária, seguindo as de etiologia infecciosa estão miscelânea (13), lesões iatrogênicas (9), lesões pré-neoplásicas (3) e neoplásicas (2). Verificou-se que um número igual de pacientes, 15 (44,1%) apresentaram tempo pós transplante maior que 60 meses e entre 12 e 60 meses de modo que não há um período mais prevalente. Quanto ao esquema terapêutico o mais observado foi Prednisona com Tacrolimus e Micofenolato de Sódio, utilizado por 11 pacientes. **CONCLUSÃO:** As lesões dermatológicas em transplantados renais são frequentes e este estudo aponta a necessidade de realizar mais pesquisas referentes a este assunto a fim de melhorar a qualidade de vida dessa população.

**Palavras-chave:** transplante renal; imunossupressão; dermatoses.

## **Introdução**

O transplante renal é, atualmente, a melhor opção terapêutica e de reabilitação para pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal, seja por origem congênita ou doenças infecciosas e/ou inflamatória crônico-degenerativas. <sup>1</sup>

A sobrevida do aloenxerto renal depende da melhor prevenção a partir do tratamento com imunossuppressores, que não são específicos, portanto a redução da resposta imune diminui também a imunidade às infecções e às neoplasias. <sup>2</sup>

Como mecanismo de proteção, a pele apresenta fatores inespecíficos, como a presença de ácidos graxos insaturados, produzidos pelas glândulas sebáceas, com atividade antibacteriana e antifúngica, e pH ácido, determinado pela excreção de eletrólitos por meio das glândulas sudoríparas, o que gera meio pouco apropriado para a proliferação de agentes microbianos. Quando a função de barreira química e orgânica da pele, não é suficiente para conter uma agressão externa, o sistema imune é acionado, envolvendo queratinócitos e células de Langerhans, e estas realizam a fagocitose, processam, apresentam antígenos, e produzem linfoquinas essenciais para a maturação e diferenciação de linfócitos T auxiliares e linfócitos T supressores. <sup>3</sup>

Nos transplantados renais, esses mecanismos de defesa são comprometidos pelo tipo de droga imunossupressora usada, pela duração da imunossupressão e pelas alterações metabólicas decorrentes do mau funcionamento do enxerto, o que ocasiona uremia, com conseqüente elevação da concentração de metilguanidina no plasma, levando à inibição da função dos linfócitos e favorecendo a instalação de infecções, sobretudo por microrganismos que dependem da imunidade celular. <sup>3</sup>

Desse modo, o estado de imunossupressão prolongada destes pacientes, assim como o ambiente hospitalar, procedimentos invasivos e rompimento da integridade cutânea, levam a um aumento significativo do número e da gravidade de infecções, além da ocorrência de manifestações atípicas. <sup>4</sup>

No que diz respeito as lesões neoplásicas, os imunossuppressores têm potencial oncogênico, e é sabido que eles contribuem sobremaneira para o aumento do câncer de pele nos

transplantados. Este fato ocorre pela diminuição da vigilância imune e pela ação oncogênica direta.<sup>4</sup>

Um fator relevante para a realização deste trabalho foi a verificação na literatura da necessidade de estudos das manifestações cutâneas nos transplantados renais em países tropicais, particularmente em uma região equatorial úmida, uma vez que fatores ambientais podem influir no aparecimento de diferentes dermatoses.

Esta população a ser apresentada poderá, portanto, servir como padrão de comparação para estudos futuros, especialmente no estado do Amazonas, onde há carência de informação a respeito desse tema.

## **1. Objetivos**

### **1.1 Objetivo geral**

- Estabelecer os fatores de risco que favoreçam o desenvolvimento de dermatoses em pacientes transplantados renais, além de esclarecer a incidência e o comportamento das diferentes manifestações dermatológicas em indivíduos atendidos do Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima na cidade de Manaus- AM.

### **1.2 Objetivos específicos**

- Verificar a incidência de dermatoses em indivíduos receptores de transplante renal
- Analisar o comportamento das manifestações cutâneas em pacientes transplantados renais.
- Firmar fatores de risco para o desenvolvimento de lesões de pele em pacientes transplantados renais.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo prospectivo, que foi desenvolvido no período de oito meses, compreendido entre Agosto de 2011 e Abril de 2012, durante o qual foram coletados

dados clínicos e epidemiológicos de pacientes transplantados renais da demanda espontânea ou encaminhados de outras instituições ao Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima.

## **2.2 Procedimento da coleta de dados**

Os pacientes transplantados renais apresentando dermatoses que se dirigiram ao Ambulatório Araújo Lima no período de realização da pesquisa tiveram seus dados da anamnese, exame físico e exame dermatológico colhidos.

Foi utilizado um formulário dirigido (Anexo) no atendimento inicial ao paciente, este, em seguida era apresentado a equipe médica para realização do diagnóstico clínico, bem como para solicitação de exames laboratoriais confirmatórios, estes foram pedidos por ocasião da consulta, quando haviam dúvidas acerca do diagnóstico clínico ou quando o exame laboratorial fazia parte do protocolo para realização diagnóstica.

As variáveis estudadas foram idade, sexo, raça, naturalidade, procedência, tempo de diálise, tipo de diálises realizadas antes do transplante, tempo pós-transplante, medicações imunossupressoras utilizadas no pós-transplante, história patológica pregressa de atopias e infecções, fatores de risco e características clínicas das lesões apresentadas.

Foram feitas fotografias de pacientes que apresentaram dermatoses de maior repercussão clínica antes do tratamento e após o mesmo para controle de cura. Não foram feitos filmes dos pacientes.

## **2.3 Sujeitos da pesquisa**

### **2.3.1 População de estudo**

Participaram desta pesquisa os pacientes transplantados renais que apresentaram lesões dermatológicas, consultados no serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas no período de Agosto de 2011 a Abril de 2012. Foram avaliados homens e mulheres, independente da raça e condição social.

A demanda do Ambulatório de Dermatologia corresponde a um número aproximado de dois pacientes transplantados renais apresentando manifestações dermatológicas por semana, sendo atendidos mensalmente entre cinco e dez pacientes, este número corresponde a demanda

espontânea ou encaminhada de outras instituições ao Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima.

### **2.3.2 Censo populacional**

Foram avaliados, no período de 01 de Agosto de 2011 a 30 de Abril de 2012, todos os pacientes transplantados renais atendidos no serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima e diagnosticados com dermatoses, dentre elas infecções oportunistas (virais, fúngicas e bacterianas), lesões pré-neoplásicas e neoplásias, manifestações iatrogênicas e miscelânea. Foram incluídos neste estudo 34 pacientes, de acordo com a demanda do Ambulatório de Dermatologia e com o tempo de realização da pesquisa.

## **2.4 Critérios utilizados**

### **2.4.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo:

- a) Pacientes de todas as idades, independentemente da raça, sexo ou condição social;
- b) Pacientes transplantados renais com manifestações dermatológicas admitidos no serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima que aceitaram participar do projeto através do preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo), no período de Agosto de 2011 a Abril de 2012.

### **2.4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo:

- a) Pacientes que não apresentaram adesão ao tratamento;
- b) Pacientes que apresentaram rejeição ao órgão transplantado;
- c) Pacientes que não fizeram o seguimento exigido para controle de cura;
- d) Pacientes transplantados renais que não fizeram uso de imunossuppressores.

e) Pacientes que não aceitaram participar do projeto através do não preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo).

f) Pacientes que, mesmo após terem concordado em participar da pesquisa, solicitaram o seu desligamento do referido estudo, sem qualquer prejuízo.

### **2.4.3 Critérios para suspensão da pesquisa**

As atividades de pesquisa seriam interrompidas se as condições para análise estatística inviabilizassem a obtenção de resultados fidedignos e, até mesmo, se as alternativas buscadas não fossem suficientes para a finalização do referido projeto;

A pesquisa seria suspensa se os questionários de alguma forma provocassem constrangimento aos participantes, com os mesmos se sentindo afetados de qualquer forma.

### **2.5 Análise Estatística**

O estudo refere-se a um censo com todos os pacientes que satisfazem os critérios de inclusão atendidos no serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima no período de Agosto de 2011 a Abril de 2012.

Os dados da pesquisa foram organizados em um banco de dados empregando-se o programa Epi-Info versão 3.4.3/2007 (CDC, Atlanta, Geórgia, EUA), e que também foi utilizado para a análise dos dados.

Foi realizada análise descritiva com apresentação dos dados em gráficos e tabelas de frequência. Para os dados quantitativos foi calculada a média e desvio padrão. Para a análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado.

### **2.6 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto apenas teve início após aprovação por esse comitê.

Ao início do estudo os pacientes tiveram que assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo).

## **2.7 Do uso e destinação dos dados coletados e dos resultados da pesquisa**

As informações obtidas através dos questionários aplicados aos sujeitos da pesquisa foram utilizadas para a obtenção de dados estatísticos sobre dermatoses em transplantados renais. As informações obtidas foram utilizadas exclusivamente na realização da presente pesquisa.

No final do projeto, os resultados da pesquisa serão divulgados, sejam favoráveis ou não, em publicações técnico-científicas de circulação nacional ou internacional e em outros veículos de divulgação de informação para a sociedade, a fim de que se possa, a partir dos resultados deste estudo, intervir no processo de evolução de manifestações cutâneas em pacientes receptores de transplante renal a partir da definição dos fatores de risco para tais lesões.

## **2.8 Análise dos riscos e benefícios**

A presente pesquisa não oferece nenhum risco aos sujeitos da pesquisa, aos pesquisadores, às instituições envolvidas ou à sociedade. Entretanto trará benefícios, pois objetiva fornecer informações sobre os fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de dermatoses em pacientes transplantados renais, além de esclarecer a incidência e o comportamento das diferentes manifestações dermatológicas

## **2.9 Instituição envolvida**

Os sujeitos da pesquisa foram atendidos no Serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima que se localiza na Avenida Apuriná, nº 4, Praça 14 de Janeiro CEP: 69020-170.

## **3. Revisão bibliográfica**

Na atualidade, o mundo está enfrentando uma epidemia de doença renal crônica (DRC). O Brasil possui a terceira maior população em diálise no mundo, e atualmente existem cerca de 680 centros de diálise distribuídos por todas as unidades da federação, atendendo a uma população estimada em quase 90.000 pacientes. Ao somar o número de pacientes com enxerto renal funcionante, extraoficialmente calculado pela ABTO como 27.500 indivíduos, aproximadamente 150 por milhão de habitantes, este total ajustado revela uma prevalência de doentes com Insuficiência Renal Crônica Terminal (IRCT), no Brasil, em janeiro de 2007, que chega a 540 por milhão de habitante. <sup>5,6</sup>

O transplante de rim é certamente a modalidade de tratamento capaz de assegurar o equilíbrio homeostático do paciente com doença renal em estágio terminal, melhorando o estado urêmico e conseqüentemente a qualidade de vida. Por outro lado, assegurar a sobrevivência do enxerto à custa de imunossupressão crônica faz com que o organismo se torne mais propenso aos efeitos adversos das drogas utilizadas devido a uma resposta imune cronicamente alterada. A pele torna-se um espelho para as mudanças sistêmicas, uma vez que reflete tanto a melhoria do estado urêmico quanto o surgimento de alterações cutâneas devido ao uso de imunossupressores.

6

Além de servir de interface entre o organismo e o meio ambiente, a pele é um elemento ativo do sistema imune.<sup>7</sup> Para proteger o microambiente cutâneo, ela funciona não somente como barreira física, mas como órgão imunológico, de modo que as respostas imunes na pele envolvem um arsenal de células imuno-competentes e modificadores da resposta biológica, incluindo citocinas solúveis. Atravessada por uma rede de vasos linfáticos e sanguíneos, a derme contém a maioria dos linfócitos encontrados na pele, além de leucócitos, mastócitos, macrófagos. Embora a epiderme não tenha acesso direto à circulação sanguínea ou linfática, também é equipada com células imuno-competentes.<sup>8</sup>

Mesmo com os inconvenientes do transplante renal, como é o caso das alterações cutâneas decorrentes da imunossupressão, em pesquisa realizada por Arredondo et al.<sup>9</sup>, na qual compararam-se o custo e efetividade da hemodiálise (HD), diálise peritoneal (CAPD) e transplante, constatou-se que o tratamento de menor custo é o transplante (US\$ 3 021,63), seguido pela diálise peritoneal (US\$ 5 643,07) e por último a hemodiálise (US\$ 9 631,60). Ao analisar a efetividade dos métodos, observou-se que a sobrevida foi maior no transplante, seguido pela CAPD e depois pela HD.<sup>10</sup> Dessa forma o transplante renal é, atualmente, continua sendo a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico, pois depois que ocorre o transplante o paciente não fica preso a máquina de hemodiálise e tem tempo disponível para trabalhar, viajar e ter uma vida social, além disso, os gastos com hemodiálise são muito grandes e depois do transplante os gastos são diminuídos.<sup>11</sup>

Os primeiros transplantes que obtiveram sucesso foram realizados na década de 50 em Boston, em indivíduos geneticamente idênticos. Na década de 60, após a compreensão preliminar da natureza imunológica da rejeição, iniciou-se o uso da imunossupressão. Nessa época muitos outros progressos foram alcançados e fundamentaram as bases para a prática moderna dos transplantes renais. Atualmente, os transplantes renais apresentam elevado índice de sucesso, sendo executados milhares de transplantes a cada ano no mundo todo. No Brasil, aproximadamente 150 centros realizam em torno de 3.000 transplantes por ano, número este ainda insuficiente para atender à crescente demanda de indivíduos com insuficiência renal crônica terminal, candidatos a transplante.<sup>12</sup>

A questão central no transplante renal continua a ser a supressão da rejeição do enxerto. Assim, a terapia com drogas imunossupressoras é a chave para o funcionamento bem sucedido do enxerto. Agentes imunossupressores são usados para a indução (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o transplante), manutenção e reversão da rejeição estabelecida.<sup>13</sup> A sobrevida do aloenxerto renal é de 80 a 90% na maioria dos centros. Isto decorre da melhor prevenção e do tratamento da rejeição aguda. Os agentes imunossupressores não são específicos: a redução na resposta imune ao enxerto diminui também a imunidade à infecção e às neoplasias.<sup>2</sup> Dessa forma se por um lado a imunossupressão prolongada tem aumentado a sobrevida de pacientes transplantados renais por outro ela influencia nos mecanismos de defesa imune do paciente, levando à diminuição da imunidade celular, promovendo um aumento da suscetibilidade a diversas dermatoses.<sup>14</sup>

O tratamento imunossupressor ideal deveria promover a aceitação do enxerto sem interferir nas outras ações do sistema imunológico, tais como a defesa contra as infecções e o patrulhamento anticâncer, as quais são funções da pele e estão comprometidas nesta situação. Apesar de não se ter chegado a este estágio, muito se avançou neste sentido. Assim, o tratamento imunossupressor busca primeiro, prevenir a rejeição do enxerto, e em segundo lugar, conter quando necessário o processo de rejeição já instalado.<sup>11</sup>

Apesar de todos os esforços para que a terapia imunossupressora seja cada vez melhor, o uso de imunossupressores por muito tempo tem aumentado a sobrevida dos pacientes transplantados renais. Em virtude dessa imunossupressão crônica que influencia os mecanismos

de defesa do paciente, acontece um aumento da suscetibilidade a diversas infecções oportunistas sejam elas de origem viral, bacteriana ou fúngica.<sup>10</sup>

No caso de dermatoses infecciosas, dentre todas as infecções vistas nos transplantados, estas são de extrema importância, pois podem indicar a presença de doenças infecciosas sistêmicas.<sup>15,16</sup>

Além de infecções oportunistas, devido ao uso crônico de agentes imunossupressores, há um aumento na incidência de uma grande variedade de lesões pré-malignas e malignas após o transplante, elas parecem ter um comportamento mais agressivo bem como pior prognóstico em comparação com a população em geral, de modo que representam importante causa de morbidade e mortalidade dentre esses pacientes.<sup>17,18</sup> O aumento do risco de desenvolvimento de uma neoplasia após o transplante renal pode primeiramente ser atribuído ao uso de medicação imunossupressora, a qual tem capacidade de danificar o DNA, levando a transformação maligna de células, além de interferir com a imunovigilância normal para células neoplásicas (permitindo o crescimento descontrolado). Já está bem estabelecido que a intensidade e a duração da terapia imunossupressora interfere de modo a aumentar o risco de câncer, no entanto há controversas quanto ao papel do agente especificamente utilizado no processo oncogênico.<sup>18</sup>

Com relação lesões dermatológicas em pacientes receptores de transplante renal somam-se ainda às de infecciosas, pré-neoplásicas e neoplásicas, as lesões iatrogênicas e miscelânea.<sup>19</sup> Estas lesões pela sua aparência, repercutem na vida pessoal, profissional e social do paciente levando ao prejuízo da qualidade de vida.<sup>20</sup> As lesões iatrogênicas são descritas em praticamente todos os estudos e são decorrentes principalmente da corticoterapia.<sup>21</sup> As desordens da pele que não estão relacionadas com a condição renal ou com o estado de imunossupressão são as que compõem a categoria miscelânea.<sup>17,22</sup>

#### **4. Resultados e Discussão**

No período de 01 de Agosto de 2011 a 30 de Abril de 2012, foram levantados dados de 34 pacientes, provenientes da demanda espontânea ou encaminhados de outras unidades de saúde, atendidos no serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

Primeiramente serão abordados os dados epidemiológicos. Com relação ao sexo, foram encontrados uma maioria de pacientes do sexo feminino (22), 64,7%, enquanto os indivíduos do sexo masculino (12) respondem por uma porcentagem menor de 35,3%, diferente do que foi descrito por Zamanian (2006) e Montenegro (1997) que encontraram respectivamente 50,6% e 70,7% sujeitos do sexo masculino e 49,4% e 29,3 % pacientes do sexo feminino, no entanto, esta diferença pode ser atribuída a pequena amostra de nosso estudo.

Quanto à idade, o paciente com idade máxima possuía 65 anos, enquanto o paciente mais jovem possuía 17 anos. A média encontrada foi de 39,2 anos, um pouco superior a que foi encontrada por George (2009) de 35,3 anos e semelhante a encontrada por Zamanian (2006) de 38,6 anos. Noorbala (2010) encontrou uma média um pouco inferior às anteriores, de 32 anos. Deve-se observar, entretanto, que todas as médias encontradas equivalem a adultos jovens cujas idades da maioria variam entre 30 e 40 anos.

No que se refere à raça/cor, prevaleceram os pardos, os quais respondem por 79,4% (27) do total, enquanto os brancos representaram 20,6% (7), não participaram do estudo, negros ou albinos. Os dados de nosso estudo diferem do que foi descrito por Issa (1995), o qual relatou em seu estudo a presença de 74,1% de brancos e 5% de pardos, além de 20,8% de negros. No entanto é importante constar que segundo o Censo demográfico de 2010, divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), 68,8% da população do Amazonas é parda, tendo uma das 10 maiores proporções de pardos do país. O Estado possui ainda uma das menores populações de brancos do Brasil (20,2%). Estes dados justificariam a discordância entre os resultados apresentados.

<b>Faixa etária</b>	<b>Número absoluto</b>	<b>Percentual</b>
<b>10 a 20</b>	<b>1</b>	<b>2,9%</b>
<b>21 a 30</b>	<b>7</b>	<b>20,6%</b>
<b>31 a 40</b>	<b>13</b>	<b>38,2%</b>
<b>41 a 50</b>	<b>7</b>	<b>20,6%</b>
<b>51 a 60</b>	<b>4</b>	<b>11,8%</b>
<b>61 a 70</b>	<b>2</b>	<b>5,9 %</b>
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0%</b>

Tabela 1: Faixa etária

De acordo com Lugo-Janer (1991) e Lesnoni (1992) as lesões de pele em pacientes receptores de transplante renal podem ser divididas em infecciosas, pré-neoplásicas, neoplásicas, iatrogênicas e miscelânea.

Bencini (1986) e Lugo-Janer *et al* (1991) reportaram que as lesões infecciosas são as manifestações cutâneas mais comuns em pacientes transplantados renais, nos resultados obtidos verificou-se que dentre os 34 pacientes incluídos nesta pesquisa, 24 apresentavam alguma lesão de caráter infeccioso.

<b>Manifestações cutâneas</b>	<b>Número de lesões</b>
<b>Infecção Viral</b>	<b>21</b>
<b>Infecção Fúngica</b>	<b>10</b>
<b>Infecção Parasitária</b>	<b>1</b>
<b>Infecção Bacteriana</b>	<b>2</b>
<b>Lesão pré-neoplásica</b>	<b>3</b>
<b>Lesão Neoplásica</b>	<b>2</b>
<b>Lesão Iatrogênica</b>	<b>10</b>
<b>Miscelânea</b>	<b>13</b>

Tabela 2. Manifestações Cutâneas

As lesões infecciosas virais foram as mais observadas e se encontraram presentes em 21 pacientes (61,7%), especialmente as verrugas virais, diagnosticadas em 15 pacientes (44,8%), seguidas por infecções por herpes simples (5; 17,6%) e por herpes zoster (1; 2,9%) em concordância com o que foi encontrado em dois estudos no Irã feitos por Noorbala (2010) e Zamanian (2006), nestes estudos as verrugas virais foram encontradas respectivamente em 40% e 37,3%. Em outros estudos mais antigos como os de Hepburn (1994) e Rudlinger (1986) a prevalência para verrugas virais foi de 43% e 48%, na devida ordem, números muitos similares aos encontrados em nossos estudos. Segundo Leigh (1995), 90% da população total de pacientes têm verrugas 5 anos após o transplante, muitas sendo atípicas e em locais expostos ao sol, nestes casos além da imunossupressão induzida por drogas há também a fotoimunossupressão relacionada a mutagênese induzida pelas radiações ultravioletas.

A manifestação infecciosa mais observada depois da viral foi a fúngica, encontrada em 10 pacientes (29,4%), sendo a onicomicose (8; 23,5%) mais prevalente que a pitiríase versicolor (3; 8,8%) e que as dermatofitoses (1; 2,9%). Neste aspecto, não foi encontrada nenhuma bibliografia com resultados condizentes aos alcançados neste estudo e isso se deve provavelmente ao pequeno tamanho da amostra. Segundo Vettorato, as manifestações fúngicas superficiais representam os quadros infecciosos mais frequentes, de forma que neste estudo 40,9% dos pacientes foram diagnosticados com esta enfermidade. Dentre as lesões infecciosas fúngicas, a pitiríase versicolor foi a mais frequente 17,8% (37).

No que se refere às manifestações infecciosas bacterianas, apenas dois pacientes (5,8%) apresentaram-nas, ambos foram diagnosticados com foliculite, dessa forma, assim como no estudo de Vettorato (2002), a foliculite foi a manifestação bacteriana mais comum (4,9%)

Foi diagnosticado um paciente com escabiose, essa é a expressão mais típica de infecção parasitária em imunossuprimidos transplantados renais segundo Manzoni (2005).

A única forma de lesão pré-neoplásica encontrada foi a ceratose actínica (3), esta foi observada em três pacientes e caracteriza-se por ser a lesão pré-neoplásica mais prevalente segundo Issa (1995) e Moraes (2010). De acordo com Mameri (1989), a incidência de ceratoses pré-malignas é alta e parecem evoluir mais rapidamente pelo espectro ceratose, ceratoacantoma e carcinoma, o que também foi constatado em nosso estudo.

Dentre as lesões neoplásicas foi encontrado um caso de carcinoma basocelular e um de carcinoma espinocelular, em discordância ao que sugere Issa (1995) que afirma que o carcinoma espinocelular é o mais encontrado (73,5%), sobrepujando o basocelular em até 5:1. Outros autores como Euvrard (1995) e Hepburn (1994) sugerem que esta relação seja de 2,37:1 e 1,2:1, respectivamente. Bordea (2004) relatou em seu estudo que a taxa de câncer de pele foi de 141 por 1.000 pessoas/ano em risco. O carcinoma espinocelular foi o câncer de pele mais comum e também primeiro a se apresentar. O tempo médio de apresentação do primeiro tumor foi de 8 anos.

De acordo com o que foi descrito por Bowes et al (1996) , a incidência cumulativa para se desenvolver câncer de pele aumenta progressivamente após 1 ano de imunossupressão de 7% para 45% após 11 anos e para 70% após 20 anos de imunossupressão. Este autor concluiu que é

o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pele esteja associado apenas à imunossupressão e seja independente do agente imunossupressor utilizado.

No que se refere às lesões iatrogênicas, dez foi o número de pacientes apresentando esta forma de manifestação cutânea, diferentemente dos estudos feitos por Correia *et al.* (1992) e Lesnoni *et al.* (1992) em que as lesões iatrogênicas foram as mais encontradas bem como no estudo feito por George *et al.* (2009), superando as lesões de origem infecciosa, neste estudo as lesões relacionadas aos efeitos das drogas utilizadas estiveram presentes em apenas 29,4% dos pacientes, dentre as diferentes lesões encontradas a mais prevalente foi a acne (5), seguida por alopecia (3) e, equimose (1), hirsutismo (1) e melanoníquea (1). De acordo com Morais (2010), as injúrias iatrogênicas, que comumente são resultado da corticoterapia, vêm sendo descritas na maioria dos estudos que tratam este tema. No geral são mais evidentes no primeiro ano de tratamento e mostram melhora progressiva de acordo com a diminuição das doses terapêuticas, relatos também observados nesta pesquisa.

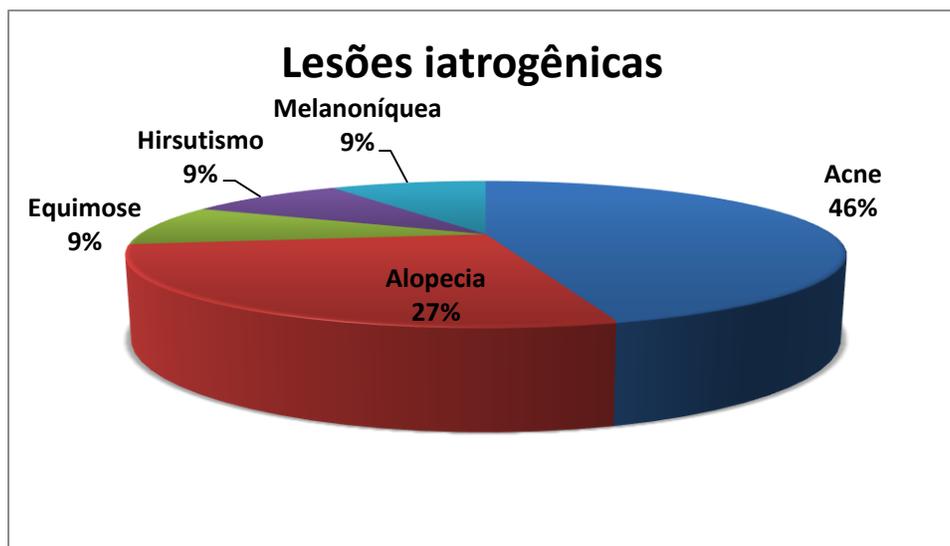


Gráfico 1: Lesões iatrogênicas

Dos 34 pacientes incluídos nesta pesquisa 13 apresentaram queixas referentes a outras manifestações que não se enquadraram em nenhum dos itens anteriores, dentre as dermatoses observadas as mais frequentes foram melasma (4), dermatite seborréica (3), xerodermia (3), além

de melanose solar (1), pele ictiosiforme (1) e quelóide (1), resultado semelhante ao que foi encontrado no estudo feito por Issa (1995), cujos achados mais frequentes foram dermatite seborreica (26,7%), pele ictiosiforme (5,0%), melanose solar (4,2%) e melasma (3,3%).

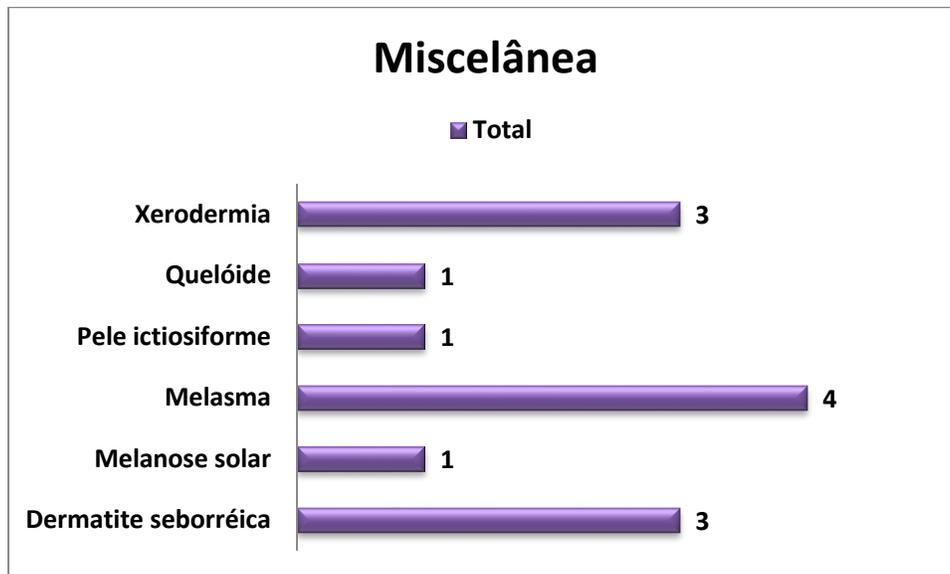


Gráfico 2: Miscelânea

No que diz respeito ao tempo pós-transplante, os pacientes foram divididos em três grupos, aqueles com um tempo pós-transplante menor que 12 meses, aqueles cujo tempo correspondia a um intervalo entre 12 e 60 meses, e aqueles com um tempo pós-transplante maior que 60 meses. Verificou-se que 44,1% dos pacientes (15) realizaram a cirurgia num período equivalente a um tempo pós-transplante estimado entre 12 e 60 meses, no entanto, o mesmo número de indivíduos (15; 44,1%) realizou a cirurgia com um tempo pós transplante maior que 60 meses, enquanto apenas 4 pacientes realizaram a cirurgia há menos de 12 meses, este resultado é diferente do que foi constatado por Issa (1995) em que 58,3% dos pacientes possuíam um tempo pós-transplante entre 12 e 60 meses, seguidos por 32 pacientes com menos de 12 meses um tempo menos que 12 meses e 18 cujo tempo foi maior que 60 meses.

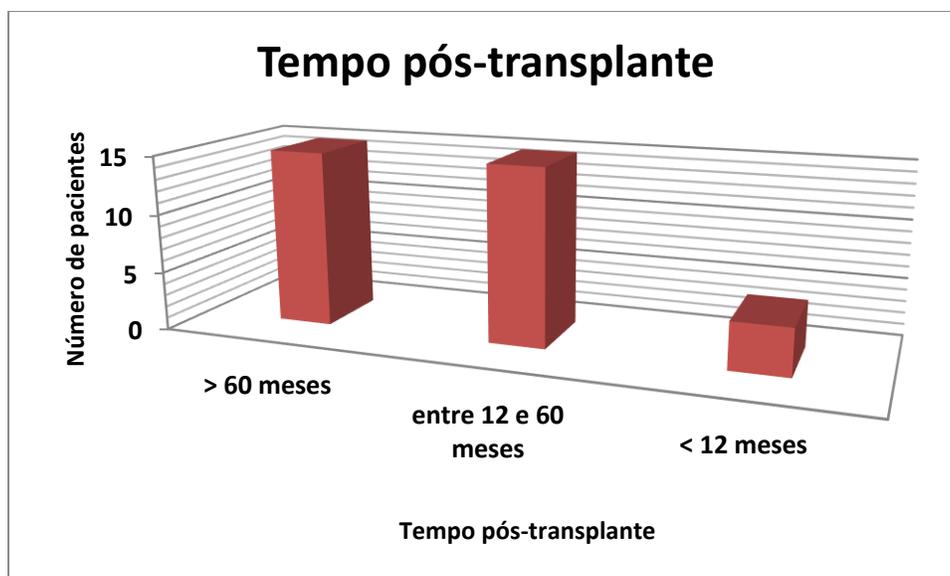


Gráfico 3: Intervalo dos anos de realização do transplante

Considerando a terapia imunossupressora utilizada, observou-se que foram utilizadas as seguintes drogas: Prednisona, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetil e Micofenolato de Sódio.

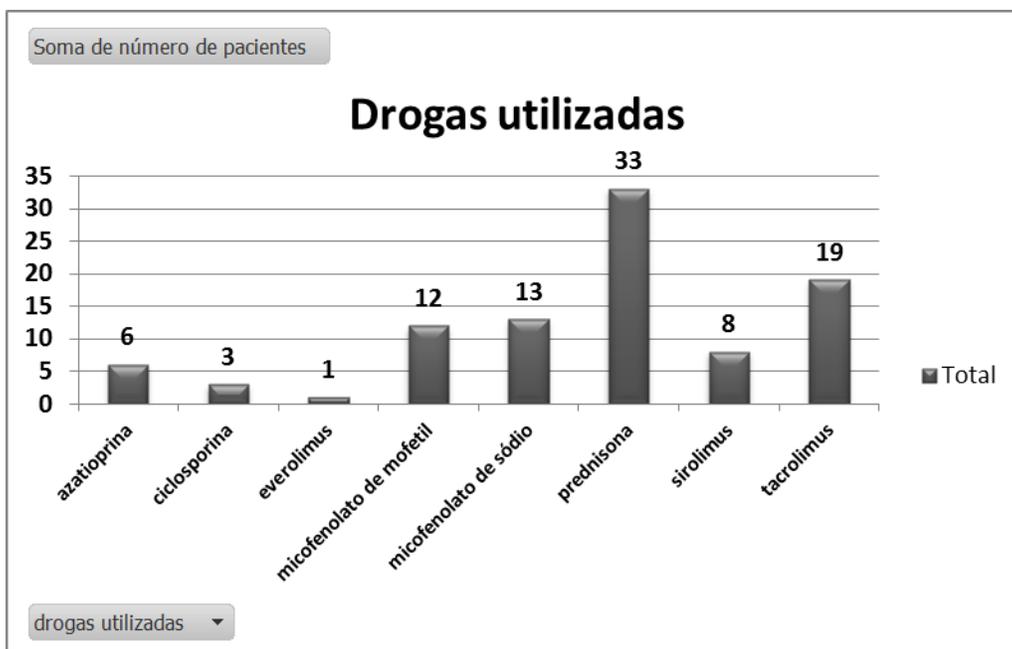


Gráfico 4 : Drogas imunossupressoras utilizadas

Como parte do esquema de imunossupressão foi verificado que 33 (97,0%) fizeram uso de corticosteróide (prednisona), semelhante ao que foi visto no estudo de Min *et al.* (2010) em que 100% dos pacientes fizeram uso dessa medicação. A terapia tripla de imunossupressão foi a mais observada, visto que 33 (88,2%) dos pacientes fizeram uso desta estrutura terapêutica, dado similar ao resultado da pesquisa de Correia *et al.* em que a terapia tripla também foi a mais utilizada (62,1%), bem como no estudo de Min *et al.* (2010) (68,8%). Os esquemas mais utilizados foram:

- Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato de Sódio: 11 pacientes
- Prednisona + Sirolimus + Micofenolato de Mofetil: 5 pacientes
- Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato de Mofetil: 4 pacientes

Poucas são as literaturas que fazem referência a esses esquemas terapêuticos. Segundo Min *et al.* (2010), Tacrolimus e Micofenolato de Mofetil ganharam aceitação rapidamente entre os médicos desde a sua introdução, em meados dos anos 1990, e têm sido amplamente utilizados atualmente. A combinação de Tacrolimus e Micofenolato de Mofetil é utilizada como substituta de Ciclosporina A e Azatioprina e é o regime imunossupressor mais prescrito nos Estados Unidos. No estudo de Moloney *et al.* (2005), constatou-se que a qualidade de vida é mais afetada, por diferentes causas, em terapia imunossupressora baseada em Ciclosporina se comparada a terapia baseada em Tacrolimus, a isto se deve a preferência por terapias baseadas nesta última droga.

## **5. Conclusão**

As lesões dermatológicas são frequentes nos pacientes transplantados renais, e sua ocorrência aumenta progressivamente conforme o tempo transcorrido a partir do transplante, desta forma é de importância indiscutível o acompanhamento dermatológico desses pacientes a fim de que as lesões cutâneas possam ser diagnosticadas e tratadas em estágios iniciais.

Percebeu-se, com os resultados obtidos, um número inferior ao esperado de lesões fúngicas e virais, isto pode se dever ao fato de muitos pacientes não estarem autorizados a usar algumas medicações antifúngicas e antivirais, de modo a perderem o interesse em consultar o dermatologista, na impossibilidade de tratarem suas lesões.

## **6. Recursos Humanos**

**Pesquisador responsável:** Msc. Patrícia Bandeira de Melo Akel

**Acadêmica responsável:** Ac. Caroline Albuquerque Rodrigues Chirano

**Colaboradores:** Prof Msc. Rolando Guillermo Vermehren Valenzuela

Ac. Thaiza Maria Oliveira da Câmara Lima

## **7. Referência bibliográfica**

1. Silva AAG, Figueiredo MAS de. Manifestações estomatológicas em pacientes receptores de transplante renal sob terapia imunossupressora – Avaliação clínica de um ano. Revista Odonto Ciência, 1998; 25: 49-75.
2. Salomão, A. Atualização em transplante renal. J Bras Nefrol 2000; 22 (4) 244-248
3. Montenegro, FF; Roselino AMF; Mazzocato, TS; Maffei, CML. Aspectos clínicos e micológicos de pele sã e lesada em transplantados renais. An Bras Dermatol 1997; 72 (3): 231-236
4. Manzoni, APDS; Cestari, TF. Alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos. 2005. 111f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.
5. Lugon, JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. J. Bras. Nefrol.. 2009; 31(Supl.1)(1):2-5.
6. Gerhardt, CMB et al . Alterações dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados. J. Bras. Nefrol., São Paulo, 2011; 33(2): 268-275.
7. Mameri, ACA; Delmaestro, D; BouHabib, JC. Manifestações cutâneas em transplantados renais. An Bras Dermatol 1989; 74 (3): 165-170.
8. Salmon JK, Armstrong CA, and Ansel JC. The skin as an immune organ. West J Med. 1994; 160(2): 146–152.

9. Arredondo A, Rangel R & Icasa E. Costo-efetividade de intervenciones para insuficiencia renal crónica terminal. *Revista de Saúde Pública* 1998; 32(6):556-565.
10. Terra, FS, 2007. Avaliação da Qualidade de Vida do Paciente Renal Crônico Submetido à Hemodiálise e sua Adesão ao Tratamento Farmacológico de uso Diário. Disponível em: [http://tede.unifenas.br/tde\\_arquivos/2/TDE-2007-11-19T073718Z-16/Publico/Dissertacao%20completa%20Fabio%20de%20Souza%20Terra.pdf](http://tede.unifenas.br/tde_arquivos/2/TDE-2007-11-19T073718Z-16/Publico/Dissertacao%20completa%20Fabio%20de%20Souza%20Terra.pdf) Acesso em: 18/06/2012.
11. Riella, MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2003. 4ed.
12. Manfro RC, Carvalho GF. Simpósio sobre transplantes: transplante renal. *Revista AMRIGS* 2003 jan-mar; 47(1): 14-19
13. Philip F. Halloran, M.D., Ph.D. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729
14. Vetoratto, G; Carvalho, AVE; Lecompte, SM; Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An. Bras. Dermatol.*,2003; 78(3): 283-288.
15. Barba A, Tessari G, Boschiero L, Chieragato GC. Renal transplantation and skin diseases: review of the literature and results of a 5-year follow-up of 285 patients. *Nephron* 1996; 73: 131-136.
16. Abel E. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:167-79.
17. Zamanian, A; Mahjub, H; Mehralian, A. Skins diseases in kidney transplant recipients. *Urology Journal* 2006; 3 (4); 230-233.
18. Vanacker, A; Maes, B. Malignancy Following Renal Transplantation. In book: *Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation*; Chapter: 02/2012; ISBN: 978-953-51-0003-4.

19. Lugo–Janer G; Sanchez JL; Santiago-Delpin E. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 410-4.
20. Taborda, ML; Weber, MB; Teixeira, KAM; Welter, EQ. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (1): 52-56.
21. Bencini PL, Montagnino G, Sala F et al. Cutaneous lesions in 67 ciclosporin-treated renal transplant recipients. *Dermatologia* 1986; 172: 24-30.
22. Noorbala MT; Kafaie P; Najafi F. Dermatological problems in kidney recipients in Yazd Province, Iran. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010; 20: 15-18.
23. Manzoni, APDS; Cunha, VS; Krusi, RL; Troian, C; Cestari, TF. Alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos: Casos clínicos e revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Transplantes*, 2005; 8 (3); 270- 276.
24. Issa, CMBM. Manifestações cutâneas em receptores de transplante renal: Estudo dos casos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. 1995. 69f. Tese (Mestrado em Clínica Médica)- Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.
25. Correia C, Sereijo M, Domingues JC, Couto JC, Martins R, Alves R, Borges L, Mota A. Skin pathology in kidney transplant recipients. *Acta Med Port.* 1992; 5(7): 359-64.
26. Lesnoni La Parola I, Citterio F, Nanni G, Serino F, Borzi MT, Rotoli M. Skin manifestations in 140 kidney transplants. *Recenti Prog Med.* 1992; 83(2): 61-3.
27. George L, John TG, Jacob CK, Eapen P, Pulimood S, George R. Skin lesions in renal transplant recipients: A single center analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75(3): 255-61.
28. Min SI, Park YJ, Ra W, Kim S-Y, Min S-K, Oh MD, Kim YS, Ahn C, Kim SJ, Ha J. Infectious Complications in Renal Transplant Recipients: Changing Epidemiology under Modern Immunosuppression. *J Korean Soc Transplant.* 2010; 24: 187-195.

29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), Censo 2010.
30. Hepburn DJ, Divakar D, Bayley RR, Macdonald KJ. Cutaneous manifestations of renal transplantation in a New Zealand population. *NZ Med J*; 1994; 107: 497-9.
31. Rudlinger R, Smith IW, Bunney MH, Hunter JA. Human Papillomavirus infections in a group of transplant renal recipients. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 881-92.
32. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*; 1995; 33: 222-9.
33. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation*. 2004; 77: 574-9.
34. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, Van Der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996; 6: 715-21.
35. Leigh IM, Glover MT. Skin cancer and warts in immunosuppressed renal transplant recipients. *Recent Results Cancer Res*. 1995; 139: 69-86.