

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Juliana Fonte de Souza Bedin

**Fatores Relacionados às
Dermatoses Não-Neoplásicas em
Pacientes Transplantados Renais de
um Hospital Terciário.**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2015**

Juliana Fonte de Souza Bedin

Fatores Relacionados às Dermatoses Não-Neoplásicas em Pacientes Transplantados Renais de um Hospital Terciário.

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Dr. Renan Rangel Bonamigo
Co-orientador: Dr. Rodrigo Pereira Duquia

**Porto Alegre
2015**

Catalogação na Publicação

Bedin, Juliana Fonte de Souza

Fatores relacionados às dermatoses não-neoplásicas em
pacientes transplantados renais de um hospital terciário
/ Juliana Fonte de Souza Bedin. -- 2015.

54 p. : tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências
da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em
Patologia, 2015.

Orientador(a): Prof Dr Renan Rangel Bonamigo ;
coorientador(a): Prof Dr Rodrigo Pereira Duquia.

1. Dermatoses não neoplásicas. 2. Transplante renal.
3. Imunossupressão. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao Dr. Renan Rangel Bonamigo, que foi meu orientador neste trabalho, por ter aceitado me orientar, por dedicar parte do seu tempo a me transmitir, pacientemente, muito conhecimento e tornar o que parecia muito complicado algo facilmente compreensível.

Ao Dr Rodrigo Pereira Duquia, que foi meu coorientador neste trabalho, por ser incansável em esclarecer a importância da estatística, mostrando muitos detalhes fundamentais para qualificação do trabalho, além de ter ajudado na realização das análises estatísticas.

À Dra Elizete Keitel por fornecer informações fundamentais para elaboração desse trabalho e facilitar o acesso ao ambulatório de Nefrologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

À Dra Leandra Ferreira Marques, mestranda em Patologia, que fez em conjunto comigo esse trabalho, porém avaliando as dermatoses neoplásicas nos transplantados renais.

A todos que de alguma forma me apoiaram para a realização de trabalho.

Sumário

1. Introdução	6
2. Revisão da literatura: dermatoses não neoplásicas em pacientes transplantados renais	7
3. Referências bibliográficas	14
4. Justificativa	16
5. Objetivos	17
5. Objetivo Geral	17
5. Objetivos Específicos	17
6. Artigo científico redigido em português	19
7. Artigo científico redigido em inglês	28
8. Considerações finais	39
9. Anexos	40

Lista de abreviaturas utilizadas

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

HLA: *Human Leukocyte Antigen* (Antígeno Leucocitário Humano)

HPV: *Human Papiloma Virus* (Papiloma vírus humano)

Resumo da Dissertação

Introdução:

Com o passar dos anos tem-se observado um crescimento no número de pacientes com doença renal crônica, sendo o transplante renal uma importante opção de tratamento para aqueles que estão em estágio terminal. Com o aumento do número de indivíduos transplantados renais, tornou-se necessário estudar um conjunto peculiar de doenças dermatológicas, tanto pela frequência, como pelo nível de modificação na saúde que induz. O conhecimento dos fatores que se relacionam a estas dermatoses, incluindo o provável papel dos imunossupressores, parece ser relevante para melhor manter um ótimo nível de assistência aos pacientes.

Objetivos:

Verificar as prevalências das dermatoses não-neoplásicas em pacientes submetidos a transplante renal atendidos no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Avaliar a associação entre determinadas dermatoses com medicamentos imunossupressores e com outros fatores.

Material e Métodos:

Estudo transversal realizado entre fevereiro de 2013 e outubro de 2014, no qual os pacientes transplantados renais foram convidados a responder um questionário e passar por um exame físico dermatológico completo, a fim de diagnosticar a presença de dermatoses não neoplásicas.

Resultados:

Foram avaliados 790 pacientes transplantados renais, 60% do sexo masculino, entre 19-88 anos, 16,2% foram encaminhados pelo nefrologista, os demais foram avaliados rotineiramente após sua consulta nefrológica. As dermatoses mais prevalentes foram: onicomicose (21,6%), hiperplasia sebácea (18,7%), queratose actínica (15,4%), acne (13,5%) e verruga viral (12,4%). Houve associação positiva entre a presença de *diabetes mellitus* e a onicomicose $p < 0,0001$; o uso de azatioprina $p < 0,0001$ e de ciclosporina $p < 0,007$ e a maior frequência de verrugas virais; o uso de ciclosporina e a presença de hiperplasia sebácea $p < 0,001$, de hipertricose $p < 0,0001$ e de hirsutismo $p < 0,003$. A prevalência de acne diminuiu conforme aumentou o tempo de transplante renal $p < 0,0001$.

Conclusão:

As dermatoses não neoplásicas são frequentes em transplantados renais ocasionando alta taxa de morbidade. Nosso estudo mostra que é fundamental que os pacientes sejam submetidos a avaliações dermatológicas periódicas de rastreamento para dermatoses e orientados quanto aos cuidados em relação a sua saúde cutânea.

1. Introdução

Com o passar dos anos tem-se observado um crescimento no número de pacientes com doença renal crônica e o transplante renal é uma importante opção de tratamento para aqueles que estão em estágio terminal (Sulowicz, Wojas-Pelc et al. 2013). Diante dessa realidade, tem crescido o número de transplantes renais e se estima que há cerca de 90.000 pacientes em diálise no Brasil (Gerhardt, Gussao et al. 2011). Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 2014, foram realizados 5639 transplantes renais no Brasil, sendo 1384 de doador vivo e 4255 de doador cadáver. No Rio Grande do Sul, que é o terceiro estado brasileiro em número de transplantes renais, foram 555 (79 de doador vivo e 476 de doador cadáver) (Registro Brasileiro de Transplantes, 2014).

O envolvimento cutâneo é frequente na insuficiência renal crônica, devido às funções complementares da pele e dos rins na excreção, equilíbrio hidro-eletrolítico e na homeostase. Cerca de 50-100% dos pacientes com insuficiência renal em estágio terminal tem ao menos uma doença de pele, mas a maioria delas desaparece após a realização do transplante renal. No entanto, doenças infecciosas, queratoses actínicas e carcinomas cutâneos ocorrem com muita frequência em transplantados, principalmente como consequência do tratamento imunossupressor a longo prazo (Savoia, Stroppiana et al. 2011).

A terapia imunossupressora intensiva após o transplante renal é utilizada para prevenir rejeição e promover sobrevida do enxerto. Essa terapêutica bloqueia o mais importante estágio na defesa imune que é a resposta citotóxica do linfócito-T HLA dependente, que compromete as respostas imunitárias às

bactérias, aos fungos e aos tumores (Gerhardt, Gussao et al. 2011; Savoia, Stroppiana et al. 2011). Além disso, a imunossupressão medicamentosa favorece reativação de infecções latentes (Gerhardt, Gussao et al. 2011).

Vários tipos de lesões cutâneas são mais comuns em transplantados renais quando comparados com a população geral, o que é atribuído principalmente a imunossupressão pós-transplante. Entretanto, a avaliação dermatológica destes pacientes é frequentemente comprometida devido à falta de dermatologistas trabalhando junto aos centros de transplante renal (Castello, Gregorini et al. 2013).

O estudo atual é produto de uma atuação conjunta das equipes dermatológica e nefrológica relacionadas a transplante renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre / Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e pretende demonstrar a realidade deste centro brasileiro de transplante renal, situado no sul do Brasil, no que concerne à presença de dermatoses não-neoplásicas e relacionando-as ao uso de imunossupressores e outros fatores.

2. Revisão da literatura: dermatoses não neoplásicas em transplantados renais

A prevalência mundial de pacientes com doença renal terminal vem aumentando progressivamente e o maior potencial de crescimento se encontra nos países em desenvolvimento (Gerhardt, Gussao et al. 2011).

Existem trabalhos na literatura que mostram as dermatoses mais prevalentes em transplantados renais, porém a grande maioria é composta por estudos pequenos.

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, as principais causas de insuficiência renal terminal são: hipertensão arterial e *diabetes mellitus* (Turner, Bauer et al. 2012).

Com o surgimento das técnicas de terapia substitutiva do rim (diálise e transplante), houve grandes avanços, concomitante a um aumento na sobrevida dos pacientes com doença renal terminal e a uma mudança no perfil das manifestações cutâneas dos pacientes submetidos a esses tratamentos. Assim, algumas das manifestações cutâneas dos pacientes em terapia renal substitutiva podem também ser resultantes do próprio tratamento imunossupressor instituído após o transplante renal (Gerhardt, Gussao et al. 2011).

As dermatoses não-neoplásicas mais comumente observadas em pacientes submetidos ao transplante renal em estudos prévios foram: hiperplasia sebácea, dermatite seborréica, queratose seborréica, nevos melanocíticos, infecções virais (as verrugas são as mais comuns e de surgimento mais tardio, e cuja topografia preferencial são as áreas fotoexpostas), herpes simples (seguem as verrugas em frequência, na maioria dos estudos, e são de surgimento precoce), infecções fúngicas (mais comum: pitíriase versicolor), infecções bacterianas, angioma, dermatofibroma e queratose actínica (Zamanian, Mahjub et al. 2006; Dicle, Parmaksizoglu et al. 2008; George, John et al. 2009; Gerhardt, Gussao et al. 2011; Sharquie, Noaimi et al. 2014).

Alguns estudos mostram que as dermatoses não-neoplásicas em transplantados renais podem variar de acordo com o sexo, idade, etnia, tipo de pele e localização geográfica (Chen and Aw 2010).

Apesar dos transplantados e dos não transplantados apresentarem alterações ungueais de maneira semelhante, os primeiros apresentam onicomicose com mais frequência (Abdelaziz, Mahmoud et al. 2010).

Um estudo retrospectivo desenvolvido em Singapura com 143 transplantados renais, diagnosticou hiperplasia sebácea em 56,6% dos pacientes, queratose seborreica em 60,8%, nevo melanocítico em 76,9%, infecção viral em 29,4%, infecção fúngica em 20,3%, infecção bacteriana em 3,5%. Enquanto isso, os efeitos colaterais aos imunossupressores foram observados em 51,7%. Além disso, foi identificada uma associação da variável sexo masculino com hiperplasia sebácea, infecção viral e infecção bacteriana. Foi observado, também, uma associação positiva de infecção viral com tempo de transplante (Chen and Aw 2010).

Foi realizado um estudo observacional em Oxford com 308 pacientes transplantados renais, verificando que as verrugas virais foram as infecções cutâneas mais prevalentemente diagnosticadas em 38% dos indivíduos, sendo a maioria delas em áreas fotoexpostas 73%, neste estudo os autores não encontraram associação com nenhum imunossupressor. Além disso, as infecções cutâneas fúngicas estavam presentes em 18%, hiperplasia sebácea em 25%, ambas sem associação com terapia imunossupressora. Já a hipertricose observada em 67% dos pacientes e a hiperplasia gengival em 27%, estavam associadas ao uso de ciclosporina (Lally, Casabonne et al. 2011).

Na Turquia foi realizado um estudo retrospectivo com 328 pacientes transplantados renais, no qual observaram presença de verrugas virais em 11,9%, sendo que a maioria se localizava em áreas fotoexpostas e 20,6% estavam associadas ao uso de azatioprina (Dicle, Parmaksizoglu et al. 2008).

Um estudo egípcio, de casos e controles, comparou 302 indivíduos transplantados renais com 300 indivíduos sadios demonstrando que entre as infecções bacterianas a mais frequente foi a foliculite (10,3% casos e 1,7% controles) com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, entre as infecções fúngicas, pitíriase versicolor foi a mais frequente (30,1% casos e 3% controles) também com diferença estatisticamente significativa, entre as infecções virais a mais frequente foi a verruga viral (10,9% casos e 7% controles), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Bakr, El-Sawy et al. 2011).

Em um estudo italiano com 282 pacientes que receberam transplante renal foi observado que as dermatoses não neoplásicas mais frequentes eram as infecções virais 16,7% e entre elas a mais prevalente foi a verruga viral em 10,3% dos pacientes (Savoia, Stroppiana et al. 2011).

Um estudo retrospectivo realizado no Irã com 681 pacientes verificou que entre eles, 7,9% apresentavam alguma dermatose, sendo 2,6% herpes zoster, 2,2% herpes simples, 0,9% varicela, 0,7% sarcoma de kaposi e 0,5% verruga viral (Alimagham, Amini-Afshar et al. 2005).

Outro estudo egípcio de casos e controles comparou 302 pacientes transplantados renais com 302 pacientes sadios em relação a alterações ungueais e mostrou que 56,6% dos transplantados apresentavam pelo menos uma alteração ungueal, sendo onicomicose a mais frequente e com diferença

estatisticamente significativa entre os grupos, presente em 7,6% dos transplantados e em 2,3% dos não transplantados. O agente mais frequente em ambos os grupos foi o *Trichophyton rubrum*. Não observaram diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, ao tempo de transplante e ao tratamento imunossupressor entre os pacientes transplantados com e sem onicomicose (Abdelaziz, Mahmoud et al. 2010).

Um estudo observacional, retrospectivo avaliou 183 pacientes transplantados renais que faziam acompanhamento quanto à presença de lesões cutâneas. As dermatoses mais frequentes foram os efeitos adversos aos imunossupressores presente em 92 (53,1%) pacientes; entre esses pacientes, 30 apresentavam foliculite (30,9%) e 29 apresentavam hiperplasia gengival (30%). Lesões virais foram observadas em 88 (50,81%) pacientes e, entre essas, o herpes simples ocorreu em 47 (51%) pacientes, o herpes zoster em 27 (29%) pacientes e a verruga em 16 (17%) pacientes. Ainda nesse estudo, os tumores benignos foram diagnosticados em 28 (16,4%) pacientes, sendo 24 pacientes com queratose seborreica (85%), lesões pré-malignas e malignas foram diagnosticadas em 26 (15,3%) pacientes, as micoses em 24 (14,2%) pacientes, a xerose em 16 (19,3%) pacientes e as dermatites 15 (8,74%) pacientes. Além disso, herpes e verrugas tiveram associação com o uso de micofenolato e a hiperplasia gengival com o uso de ciclosporina (Castello, Gregorini et al. 2013).

Um estudo polonês, que avaliou 486 pacientes transplantados renais quanto à presença de doenças dermatológicas infecciosas observou que 53,9% apresentavam alguma dermatose infecciosa, sendo 38,9% de origem viral. As verrugas foram as mais prevalentes em 38,5% dos pacientes e 15%

deles apresentavam múltiplas lesões. Além disso, constataram associação positiva entre a presença de verrugas virais e o uso de ciclosporina e azatioprina (Sulowicz, Wojas-Pelc et al. 2013).

Um estudo realizado no Irã, com 100 pacientes transplantados renais, avaliou a presença de lesões orais. Dos pacientes avaliados, 97% estavam com terapia imunossupressora tríplice (ciclosporina, prednisolona e micofenolato), 24% dos pacientes apresentavam pelo menos uma lesão oral, sendo que a mais comum foi a candidíase presente em 16%. Não encontraram associação com idade, tempo de transplante ou tempo de diálise pré-transplante (Sahebamee, Shakur Shahabi et al. 2010).

Um estudo brasileiro realizado no estado de Sergipe com 21 pacientes transplantados renais publicou os seguintes dados: 71,5% dos pacientes estava recebendo terapia imunossupressora tríplice (ciclosporina, azatioprina e prednisona), 81% dos pacientes tinha lesão oral, sendo 60,9% hiperplasia gengival e 13,1% candidíase. Daqueles pacientes com hiperplasia gengival 80% usavam ciclosporina (da Silva, de Almeida Freitas et al. 2012).

Um estudo de casos e controles desenvolvido em Madri, analisou a prevalência e os fatores de risco para candidíase oral em 500 pacientes transplantados renais e 501 pacientes saudáveis, e mostrou uma maior prevalência de candidíase oral em transplantados renais e candidíase severa mais frequente logo após o transplante, entretanto, não encontrou associação entre a presença de candidíase oral e o tipo de terapia imunossupressora (Lopez-Pintor, Hernandez et al. 2013).

Em um estudo realizado no Irã que acompanhou 100 pacientes transplantados renais entre 2000 e 2002 com consultas nefrológicas trimestrais

e dermatológicas semestrais, foi observado que os efeitos colaterais foram as dermatoses mais prevalentes, presentes em 98% dos indivíduos sendo os mais frequentes a hipertricose 91%, face cushingóide 70% e acne 60%. Além disso, foi constatado que 83% pacientes apresentaram pelo menos um episódio de infecção viral, bacteriana ou fúngica, sendo que as infecções virais foram as mais frequentes e as verrugas estavam presentes em 40 (40%) pacientes, desses 33 usavam esquema imunossupressor triplice (prednisolona, ciclosporina e azatioprina) e sete usavam esquema duplo (prednisolona e ciclosporina), sendo que a maioria dos casos 22% foram observados em transplantados após três anos do transplante. Já pitíriase versicolor foi observada em 35% dos pacientes, geralmente entre o primeiro e terceiro ano após o transplante, enquanto a candidíase foi mais comum no primeiro mês pós transplante e observada em 34% dos pacientes (Ghaninejad, Ehsani et al. 2009).

No Uruguai foi publicado um trabalho com 100 pacientes transplantados renais e de rim e pâncreas no qual demonstraram que 68% desses pacientes tinham pelo menos uma dermatose, sendo que as mais prevalentes foram os efeitos adversos (Dufrechou, Larre Borges et al. 2011).

As alterações orais mais frequentemente observadas em pacientes transplantados renais são a hiperplasia gengival, que está diretamente relacionada com o uso de ciclosporina (Popovska, Spasovski et al. 2013) e a candidíase oral, cuja gravidade está associada ao período pós transplante imediato. O principal fator de risco para o surgimento da candidíase oral é o uso de próteses dentárias (Lopez-Pintor, Hernandez et al. 2013).

As infecções cutâneas virais são as dermatoses não-neoplásicas mais frequentemente observadas nos pacientes após o transplante renal e, comumente, resultam da reativação de infecções prévias (Sulowicz, Wojas-Pelc et al. 2013). Sabe-se que a azatioprina é responsável pelo aumento da incidência de infecções pelo *human papiloma virus* (HPV) em pacientes transplantados renais (Dicle, Parmaksizoglu et al. 2008).

Em relação às dermatoses iatrogênicas que estão relacionadas diretamente às drogas imunossupressoras, observa-se as seguintes relações, entre outras: - corticoesteróides: telangiectasias, hipertricose, estrias, petéquias, eritema facial, “giba” por redistribuição de gordura corporal, face tipo “Cushing” e acne; - ciclosporina: hipertricose, hiperplasia sebácea, dermatite seborreica, hiperplasia gengival; azatioprina: alopecia, displasias; - tacrolimus: alopecia; micofenolato: úlcera oral; sirolimus: infecção pelo vírus herpes simples e dermatite seborreica (Ozcan, Seckin et al. 2013). Muitas destas dermatoses são mais evidentes no primeiro ano de tratamento, com melhora progressiva à medida que a dose dos imunossupressores é diminuída (Gerhardt, Gussao et al. 2011).

Alguns estudos sugerem que algumas medicações de uso frequente na terapia após o transplante, como azatioprina e a ciclosporina, tem ação mutagênica e grande influência imunossupressora sobre a pele (Moore, Sik et al. 1994; Hojo, Morimoto et al. 1999), mas ainda há controvérsias se a medicação por si só aumentaria o risco de dermatoses ou se o seu efeito cumulativo é que teria este efeito danoso (Kovach and Stasko 2009).

Verifica-se nestes estudos que muitas das conclusões estão baseadas em amostras pequenas, em particular nos poucos estudos sul-americanos.

3. Referências Bibliográficas

- Abdelaziz, A. M., K. M. Mahmoud, et al. (2010). "Nail changes in kidney transplant recipients." *Nephrol Dial Transplant* **25**(1): 274-277.
- Alimagham, M., S. Amini-Afshar, et al. (2005). "Frequency of infectious skin lesions in kidney transplant recipients." *Urol J* **2**(4): 193-196.
- Bakr, N. I., E. El-Sawy, et al. (2011). "Skin infections in Egyptian renal transplant recipients." *Transpl Infect Dis* **13**(2): 131-135.
- Castello, M., M. Gregorini, et al. (2013). "A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients." *Indian J Med Res* **137**(6): 1188-1192.
- Chen, Q. P. and D. C. Aw (2010). "Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital." *Ann Acad Med Singapore* **39**(12): 904-905.
- da Silva, L. C., R. de Almeida Freitas, et al. (2012). "Oral lesions in renal transplant." *J Craniofac Surg* **23**(3): e214-218.
- Dicle, O., B. Parmaksizoglu, et al. (2008). "Choice of immunosuppressants and the risk of warts in renal transplant recipients." *Acta Derm Venereol* **88**(3): 294-295.
- Dufrechou, L., A. Larre Borges, et al. (2011). "Cutaneous manifestations in 100 renal and reno-pancreatic recipients of Uruguay." *Transplant Proc* **43**(9): 3377-3379.
- George, L., G. T. John, et al. (2009). "Skin lesions in renal transplant recipients: a single center analysis." *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **75**(3): 255-261.
- Gerhardt, C. M., B. C. Gussao, et al. (2011). "[Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients]." *J Bras Nefrol* **33**(2): 268-275.
- Ghaninejad, H., A. H. Ehsani, et al. (2009). "Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients." *Indian J Dermatol* **54**(3): 247-250.
- Hojo, M., T. Morimoto, et al. (1999). "Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism." *Nature* **397**(6719): 530-534.
- Kovach, B. T. and T. Stasko (2009). "Skin cancer after transplantation." *Transplant Rev (Orlando)* **23**(3): 178-189.
- Lally, A., D. Casabonne, et al. (2011). "Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients." *J Eur Acad Dermatol Venereol* **25**(4): 462-470.

Lopez-Pintor, R. M., G. Hernandez, et al. (2013). "Oral candidiasis in patients with renal transplants." *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **18**(3): e381-387.

Moore, D. E., R. H. Sik, et al. (1994). "Photochemical sensitization by azathioprine and its metabolites. Part 3. A direct EPR and spin-trapping study of light-induced free radicals from 6-mercaptopurine and its oxidation products." *Photochem Photobiol* **60**(6): 574-581.

Ozcan, D., D. Seckin, et al. (2013). "Mucocutaneous disorders in renal transplant recipients receiving sirolimus-based immunosuppressive therapy: a prospective, case-control study." *Clin Transplant* **27**(5): 742-748.

Popovska, M., G. Spasovski, et al. (2013). "Oral findings in end-stage renal disease." *Prilozi* **34**(3): 85-92.

Sahebamee, M., M. Shakur Shahabi, et al. (2010). "Oral lesions in kidney transplant patients." *Iran J Kidney Dis* **4**(3): 232-236.

Savoia, P., E. Stroppiana, et al. (2011). "Skin cancers and other cutaneous diseases in renal transplant recipients: a single Italian center observational study." *Eur J Dermatol* **21**(2): 242-247.

Sharquie, K. E., A. A. Noaimi, et al. (2014). "Skin tumors and skin infections in kidney transplant recipients vs. patients with pemphigus vulgaris." *Int J Dermatol* **53**(3): 288-293.

Sulowicz, J., A. Wojas-Pelc, et al. (2013). "Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors." *Pol Arch Med Wewn* **123**(12): 686-692.

Turner, J. M., C. Bauer, et al. (2012). "Treatment of chronic kidney disease." *Kidney Int* **81**(4): 351-362.

Zamanian, A., H. Mahjub, et al. (2006). "Skin diseases in kidney transplant recipients." *Urol J* **3**(4): 230-233.

Registro Brasileiro de Transplantes. Janeiro/Dezembro – 2014. Ano XX. Número 4.

4. Justificativa

As dermatoses são altamente prevalentes em transplantados renais e podem acarretar grande impacto na qualidade de vida dos referidos pacientes.

Diante dessa realidade, é provável que revista-se de importância exames dermatológicos completos e com regularidade, a fim de se fazer o diagnóstico e o tratamento precoce das dermatoses que possam estar se manifestando.

Somado a isso, uma vez que ocorra a possibilidade de reconhecimento de quais medicações estão relacionadas ao surgimento ou ao agravamento de determinadas doenças dermatológicas, será possível considerar o ajuste dos esquemas imunossupressores.

São necessários estudos sobre o tema, com um número maior de pacientes, para que os resultados possam ser utilizados na prática clínica com segurança.

5. Objetivos

5.1. Objetivo Geral

Descrever as prevalências de dermatoses não-neoplásicas em pacientes submetidos a transplante renal atendidos no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

5.2. Objetivos Específicos

5.2.1 Descrever as seguintes variáveis na amostra dos pacientes submetidos a transplante renal atendidos no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre:

- a) Idade
- b) Sexo
- c) Fototipo
- d) Dermatoses não neoplásicas presentes nos pacientes após o transplante renal
- e) Tempo desde o transplante
- f) Esquema imunossupressor: medicamentos, doses, tempo e associações
- g) Marcadores de exposição solar
- h) Comorbidades associadas

5.2.2 Verificar a existência de associação entre as dermatoses não-neoplásicas e os medicamentos imunossupressores.

6. Artigo científico redigido em português

“Check-up” dermatológico após transplante renal: dermatoses não-neoplásicas
em 790 pacientes

Juliana Fonte de Souza Bedin

Leandra Ferreira Marques

Rodrigo Pereira Duquia

Elizete Keitel

Renan Rangel Bonamigo

Enviado para publicação na Revista Journal of Nephrology

Introdução

A terapia imunossupressora intensiva após o transplante renal é utilizada para prevenir rejeição e promover sobrevida do enxerto a longo prazo. Essa terapêutica bloqueia o mais importante estágio na defesa imune que é a resposta citotóxica do linfócito-T HLA dependente, que compromete as respostas imunitárias às bactérias, aos fungos e aos tumores^{1,2}. Além disso, a imunossupressão medicamentosa favorece reativação de infecções latentes¹.

Vários tipos de lesões cutâneas são mais comuns em transplantados renais quando comparados com a população geral, o que é atribuído principalmente a imunossupressão pós-transplante. Entretanto, a avaliação dermatológica destes pacientes é frequentemente comprometida devido à falta de dermatologistas trabalhando junto aos centros de transplante renal³.

A maioria dos estudos sobre o tema não apresenta dados de pacientes transplantados renais que tenham sido examinados sistematicamente por dermatologistas, mas somente dados de pacientes encaminhados para o dermatologista pelo nefrologista.

O estudo atual é produto de uma atuação conjunta de equipes (dermatológica e nefrológica) que examinaram os pacientes transplantados renais de um determinado período, com ou sem queixas dermatológicas, e pretende demonstrar a realidade de um importante centro brasileiro de transplantes de rim, situado no sul do país, no que concerne à presença de dermatoses não-neoplásicas após o início do uso de imunossupressores, relacionando fatores associados às presenças destas dermatoses.

Materiais e métodos

Estudo transversal realizado nos ambulatórios de Dermatologia e Nefrologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, entre fevereiro de 2013 e outubro de 2014, no qual os pacientes eram convidados a responder um questionário e passar por um exame físico dermatológico completo, a fim de diagnosticar doenças de pele. Sendo o público alvo pacientes adultos, de ambos os sexos, encaminhados pelo ambulatório de Nefrologia para o ambulatório de Dermatologia, por suspeita de alguma dermatose e todos os pacientes que, a princípio, não tinham nenhuma queixa dermatológica e que consultaram no ambulatório de nefrologia rotineiramente durante o período do estudo, portanto uma amostra de conveniência. Caso apresentasse alguma lesão dermatológica que necessitasse tratamento ou exames complementares, o paciente seguia acompanhamento no ambulatório de Dermatologia; caso contrário, era orientado quanto aos cuidados preventivos necessários com a saúde cutânea. Participaram do estudo 790 pacientes de um total de 2395 transplantados renais da instituição (33%). Após esclarecimento sobre o estudo, todos os pacientes assinavam o termo de consentimento. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UFCSPA.

Análise Estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa Stata 14.0 e os seguintes testes estatísticos:

- Teste de tendência linear: para avaliar a associação entre prevalência de acne e tempo de transplante.

- Teste exato de Fisher: para verificar associação entre as dermatoses e os imunossupressores e associação entre onicomicose e *diabete mellitus*.
- Regressão de Poisson: confirmar associação entre as dermatoses e os imunossupressores.

Resultados

Foram diagnosticadas 1126 dermatoses entre os 790 pacientes transplantados renais avaliados. Entre os participantes, 60% eram do sexo masculino e 16,2% haviam sido encaminhados pelo nefrologista e 83,8%, não. Em relação à idade, os pacientes tinham entre 19-88 anos. As características dos pacientes são apresentadas na tabela 1.

As dermatoses foram agrupadas em infecciosas, efeito colateral medicamentoso, dermatose pré-maligna e miscelânea e suas prevalências são apresentadas na Tabela 2. As dermatoses não-neoplásicas mais prevalentes foram: onicomicose (21,6%), hiperplasia sebácea (18,7%), queratose actínica (15,4%), acne (13,5%) e verruga (12,4%).

Quanto às comorbidades, 66,6% tinham hipertensão e 24,8% tinham *diabetes mellitus*. Houve associação positiva entre a presença de *diabetes mellitus* e onicomicose ($p < 0,0001$). Porém, não se verificou associação entre a presença de onicomicose com algum imunossupressor.

Constatamos que existe uma diminuição da prevalência de acne conforme aumenta o tempo de transplante renal ($p < 0,0001$).

Foram verificadas as seguintes drogas imunossupressoras utilizadas no manejo dos pacientes do estudo: o uso de azatioprina ($p < 0,0001$) e de ciclosporina ($p = 0,007$) está associado a maior frequência de verrugas como

pode ser visto na Tabela 3. Entretanto, ao fazermos o teste de regressão de Poisson, onde ajustamos para todos os tratamentos imunossupressores, somente permaneceu associação com o uso de azatioprina ($p < 0,0001$).

De acordo com o que é demonstrado na Tabela 3, há uma associação entre o uso de ciclosporina e a presença de hiperplasia sebácea ($p < 0,001$), hipertricrose ($p < 0,0001$) e hirsutismo ($p < 0,003$). Essas associações permaneceram mesmo após ajuste para as demais medicações.

As demais drogas utilizadas não se relacionam com as dermatoses não-neoplásicas.

Tabela 1: Características dos pacientes

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	n (%)
SEXO MASCULINO	474 (60%)
ENCAMINHADO PELO NEFRO	662 (83,8%)
MEDICAÇÕES EM USO	
AZATIOPRINA	133 (16,8%)
CICLOSPORINA	250 (31,6%)
MICOFENOLATO	641 (81,1%)
TACROLIMUS	66 (8,3%)
PREDNISONA	770 (97,5%)
SIROLIMUS	66 (8,3%)
EVEROLIMUS	4 (0,5%)

TEMPO DE TRANSPLANTE (MESES)

< 12	158 (20%)
12-23	60 (7,6%)
24-35	43 (5,5%)
36-47	52 (6,6%)
48-59	57 (7,2%)
≥ 60	418 (53%)

TOTAL DE PACIENTES

790

Tabela 2: Prevalência de dermatoses

DERMATOSE	FREQUÊNCIA	PERCENTUAL
VIRAL		
VERRUGA	98	12,4%
HERPES SIMPLES	37	4,7%
FUNGICA		
ONICOMICOSE	171	21,6%
PTIRÍASE VERSICOLOR	45	5,7%
DERMATOFITOSE	32	4%
CANDIDIASE ORAL	8	1%
EFEITO COLATERAL		
HIRSUTISMO	31	3,9%
HIPERTRICOSE	65	8,2%
ACNE	107	13,5%
PRÉ-MALIGNA		
QUERATOSE ACTÍNICA	122	15,4%

MISCELÂNEAS

HIPERPLASIA SEBÁCEA	148	18,7%
XEROSE	65	8,2%
MELASMA	31	3,9%
DERMATITE SEBOREICA	45	5,7%

OUTRAS DERMATOSES*	121	15,3%
---------------------------	-----	-------

TOTAL DE DERMATOSES	1126	
----------------------------	------	--

* Dermatoses com frequências individuais pouco relevantes

Tabela 3: Associação entre imunossupressores e dermatoses não neoplásicas

	CICLOSPORINA n(%)	P	AZATIOPRINA n(%)	p
HIRSUTISMO	18 (7,2%)	0,003		
HIPERTRICOSE	39 (15,6%)	0,000		
HIPERPLASIA SEBÁCEA	65 (26%)	0,001		
VERRUGA VIRAL	37 (27,8%)	0,007	43 (17,2%)	0,000

Discussão

Assegurar a maior sobrevida do receptor e do enxerto, às custas de um estado crônico de imunossupressão, predispõe o organismo a uma resposta imune cronicamente alterada e a efeitos colaterais das medicações imunossupressoras¹.

Assim como em diversos trabalhos prévios, nós também observamos que a dermatose viral mais frequente foi a verruga. Nosso estudo demonstrou uma prevalência de 12,4% e, em estudos prévios, a prevalência variou entre

10,2% – 40%^{2,4,5,6,7,8,9}. Além disso, confirmamos a existência de associação entre a presença de verruga viral e uso de azatioprina e ciclosporina, já relatada por Sulowicz e cols. e Dicle e cols^{4,9}. Verificamos uma prevalência pequena de candidíase oral 1%, quando comparado aos achados da literatura 7,4% - 16%^{10,11,12}. Esse fato pode estar relacionado a uma melhor higiene bucal e, talvez, menos frequente uso de próteses dentárias nos nossos pacientes.

Em nosso estudo a dermatose mais frequente foi a onicomicose, diagnosticada clinicamente em 21,6% dos pacientes, enquanto em estudos prévios essa dermatose foi observada em 0,4% e 1,1% dos pacientes com diagnóstico por exame micológico^{2,5} e em 8,6% com diagnóstico clínico¹³. Esse achado pode estar relacionado à localização geográfica, às condições climáticas e aos hábitos de vida dos pacientes avaliados.

A hiperplasia sebácea foi a segunda dermatose não-neoplásica que mais observamos 18,7%. Em estudos prévios, verifica-se que a frequência dessa dermatose como efeito colateral dos imunossupressores é bastante variável 12,5% - 56,6%. A ciclosporina é droga que está implicada neste efeito indesejável, além de estar relacionada também à hipertricose e ao hirsutismo^{5,6,7,14}.

Constatamos em nosso estudo que existe uma associação entre o tempo de transplante e a presença de acne, ou seja, quanto mais recente o transplante maior o número de pacientes com acne, essa associação já havia sido observada por George e cols, 2009¹⁵. Esse achado provavelmente está relacionado às doses mais altas de corticoesteróides que habitualmente são utilizadas nos primeiros meses após o transplante.

A queratose actínica, lesão considerada pré-maligna que indica dano solar, foi diagnosticada em 15,4% dos nossos pacientes, enquanto dados da literatura mostram uma prevalência de 8,6% - 11,2%^{5,14}. Essa constatação pode ser justificada provavelmente pela maior incidência de radiação solar no nosso estado, uma maior exposição ao sol e falta do hábito de usar filtro solar dos nossos pacientes.

Fizemos uma amostra de conveniência o que pode ter inserido um viés de seleção. Entretanto, encontramos achados que estão de acordo com a literatura e portanto não acreditamos que este viés tenha ocorrido.

O estudo atual conseguiu abranger uma amostra significativa entre os receptores de transplante da instituição (33%) e a maioria integrou o estudo de forma a realizar um *check-up* dermatológico, ou seja, em consultas nefrológicas de rotina, traduzindo de maneira mais fiel a realidade da saúde cutânea deste transplantados.

Conclusão

As dermatoses não-neoplásicas são patologias frequentemente observadas em pacientes transplantados renais e podem acarretar uma piora na qualidade de vida desses indivíduos. Portanto, é fundamental que esses pacientes sejam submetidos a avaliações dermatológicas periódicas de rastreamento e orientados quanto aos cuidados que devem ter com a pele e sinais de alerta para buscar atendimento dermatológico.

Bibliografia

- 1 Morais C, Gerhardt B, Gussão BC, Matos JPS, Lugon JR, Pinto JMN.

- Alterações Dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados. J Bras Nefrol 2011; 33(2): 268-275.
- 2 Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, Osella-Abate S, Mezza E, Segoloni GP, Bernengo MG. Skin Cancers and other cutaneous disease in renal recipients: a single Italian center observational study. Eur J Dermatol 2011; 21(2): 242-7.
 - 3 Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G, Piotti G *et al.* A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. Indian J Med Res. 2013;137:1188-1192.
 - 4 Dicle O, Parmaksizoglu B, Gurkan A, Tuncer M, Demirbas A, Yilmaz E. Choice of Immunosuppressants and the Risk of Warts in Renal Transplant Recipients. Acta Derm Venereol. 2008;88:294-5.
 - 5 Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin Disease in Kidney Transplant Recipients. Urol J 2006; 3(4): 230-3.
 - 6 Sharquie KE, Noaimi AA, Al-Jobori AA. Skin tumors and skin infeccions in kidney transplant recipients vs. patients with pemphigus vulgaris. Intern J of Dermatol. 2014;53:288-293.
 - 7 Lally A, Casabonne D, Imko-Walczyk B, Newton R, Wojnarowska F. Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients. J Europ Acad Dermatol and Venereol. 2011;25:462-470.
 - 8 Bakr NI, El-Sawy E, Hamdy AF, Bakr MA. Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2011;13:131-135.
 - 9 Sulowicz J, Wojas-Pelc A, Kuzniewski M, Ignacak E, Janda K, Sulowicz W. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(12):686-692.

- 10 López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;May 1;18(3):381-387.
- 11 Sahebamee M, Shahabi MS, Nikoobakht MR, Beitollahi JM, Mansourian A. Oral lesions in kidney transplant patients. *Iranian J Kidney Dis*. 2010;4:232-236.
- 12 Silva LCF, Freitas RA, Jr MPA, Piva MR, Martins-Filho PRS, Santos TS. Oral lesions in renal transplant. *The J of Craniof Surg*. 2012;23:214-218.
- 13 Abdelaziz AM, Mahmoud KM, Elsayy EM, Bakr MA. Nail changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 274-7.
- 14 Chen QP, Aw DC. Epidemiology of Skin Diseases in Renal Transplant Recipients in a Tertiary Hospital. *An Acad Med*. 2010;39(12):904-8.
- 15 George L, John GT, 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):255-261.

7. Artigo científico redigido em inglês

“Dermatological check-up after kidney transplantation: non-neoplastic dermatoses in 790 patients”

Juliana Fonte de Souza Bedin

Leandra Ferreira Marques

Rodrigo Pereira Duquia

Elizete Keitel

Renan Rangel Bonamigo

Enviado para publicação na Revista Journal of Nephrology

Introduction

The intensive immunosuppressive therapy after a kidney transplant is used to prevent rejection and to promote an extended life span to the graft in the long run. Such a treatment hinders the most important stage in immune defense, which is the cytotoxic response of the dependent T-lymphocyte HLA, which by its turn compromises immunity responses to bacteria, fungi, and tumors^{1,2}. Moreover, immunosuppression by drug favors the reactivation of latent infections¹.

Several types of cutaneous lesions are more common in kidney transplant recipients when compared to the general population, which is chiefly attributed to post-transplant immunosuppression. Nonetheless, the dermatological evaluation of such patients is often compromised due to the lack of dermatologists working in tandem at kidney transplant centers³.

Most studies on the theme do not provide data from kidney transplant recipients who were systematically examined by dermatologists, but only data from patients referred to a dermatologist by a nephrologist.

The present study is the product of a coordinated effort by teams (dermatology and nephrology) who examined the kidney transplant recipients of a determined period of time, with or without dermatological complaints, and it aims to show the reality of an important Brazilian center for kidney transplant, located in the south of the country, concerning the presence of non-neoplastic dermatoses after the beginning of the use of immunosuppressants, related to factors associated with the presence of such dermatoses.

Materials and methods

A cross-sectional study was carried out in the dermatology and nephrology ambulatory centers at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, between February 2013 and October 2014, when the patients were requested to answer a questionnaire and to undergo a full dermatological physical examination in order to diagnose skin conditions. Adult patients, of both sexes, were selected and sent from the nephrology ambulatory center to the dermatology center, on account of suspicion of some dermatosis, as well as all the patients who at first had no dermatological complaints and had routinely had consultations at the nephrology center during the period of the study, therefore a convenience sample. In case they showed any dermatological lesions which required treatment or complementary examination, the patients would be under monitoring by the dermatology center; otherwise, they would be oriented as to the necessary preventive care for skin health. 790 patients out of a total of 2395 kidney transplant recipients at the institution participated in the study. After the clarification about the study, all the patients signed an informed consent form. This study was approved by the ethics and research committee at UFCSPA.

Statistical Analysis

To analyze the data we used the Stata 14.0 and the following statistical tests:

- Linear trend test: to assess the association between prevalence of acne and transplantation time.

- Fisher's exact test: to verify the association between dermatoses and immunosuppressants and association between diabetes mellitus and onychomycosis.
- Poisson regression: confirm association between dermatoses and immunosuppressive.

Results

Among the 790 kidney transplant recipients evaluated, 60% were male while 40% were female. Among the participants, 16.2% had been referred to by a nephrologist while 83.8% had not. As for their age, the patients ranged from 19 to 88. As for the total number of non-neoplastic dermatoses, 1126 were identified. The characteristics of patients are presented in table 1.

The dermatoses were categorized as: infectious, drug side effects, premalignant dermatosis, and miscellaneous; their prevalences are presented in Table 2. The most common non-neoplastic dermatoses were: onychomycosis, sebaceous gland hyperplasia, actinic keratosis, acne, and warts.

As for comorbidities, 66.6% of the patients had hypertension and 24.8% presented *diabetes mellitus*. There was a positive association between the presence of *diabetes mellitus* and *onychomycosis* with ($p < 0.0001$). However, no association was identified between the presence of onychomycosis and any immunosuppressant.

It was found that there is a decrease in the occurrence of acne as the time span after a kidney transplant increases ($p < 0.0001$).

The following immunosuppressant drugs used in the management of the patients in the study were verified:

The use of azathioprine ($p < 0.0001$) and of cyclosporine ($p = 0.007$) is associated with a higher incidence of warts as can be seen in Table 3. Nevertheless, as the Poisson regression test was performed, where it was adjusted for all immunosuppressive therapies, only the association with the use of azathioprine persisted ($p < 0.0001$).

According to what is shown in Table 3, there is an association between the use of cyclosporine and the presence of sebaceous gland hyperplasia ($p < 0.001$), hypertrichosis ($p < 0.0001$) and hirsutism ($p < 0.003$). Such associations persisted even after an adjustment for the other drugs.

The other drugs used do not relate to the non-neoplastic dermatoses.

Table 1: Patient characteristics

PATIENT CHARACTERISTICS	n (%)
MALE	474 (60%)
DIRECTED BY NEFRO	662 (83,8%)
MEDICATIONS IN USE	
AZATHIOPRINE	133 (16,8%)
CYCLOSPORIN	250 (31,6%)
MYCOPHENOLATE	641 (81,1%)
TACROLIMUS	66 (8,3%)
PREDNISONE	770 (97,5%)
SIROLIMUS	66 (8,3%)

EVEROLIMUS 4 (0,5%)

TRANSPLANTATION TIME (MONTHS)

< 12	158 (20%)
12-23	60 (7,6%)
24-35	43 (5,5%)
36-47	52 (6,6%)
48-59	57 (7,2%)
≥ 60	418 (53%)

TOTAL PATIENTS 790

Table 2: Prevalence of dermatological diseases in kidney transplant patients, Santa Casa Hospital 2013-2014

DERMATOSES	FREQUENCY	PERCENTAGE
VIRAL		
WART	98	12.4%
HERPES SIMPLEX	37	4.7%
FUNGAL		
ONYCHOMYCOSIS	171	21.6%
PITYRIASES VERSICOLOR	45	5.7%
DERMATHOPHYTOSIS	32	4%
ORAL CANDIDIASIS	8	1%
SIDE EFFECT		

HIRSUTISM	31	3.9%
HYPERTRICHOSIS	65	8.2%
ACNE	107	13.5%
PRÉ MALIGNANT		
ACTINIC KERATOSIS	122	15.4%
MISCELLANEOUS		
HYPERPLASIA SEBÁCEOUS	148	18.7%
XEROSIS	65	8.2%
MELASMA	31	3.9%
OTHERS DERMATOSIS*	121	15.3%
TOTAL DE DERMATOSIS	1126	

* dermatological diseases with little relevant individual frequency

Table 3: Association between non-neoplastic dermatological diseases and immunosuppressive drugs, Santa Casa Hospital 2013-2014

	CYCLOSPORINE n(%)	<i>p</i>	AZATHIOPRINE n(%)	<i>p</i>
HIRSUTISM	18 (7.2%)	0.003		
HYPERTRICHOSIS	39 (15.6%)	0.0001		
HYPERPLASIA SEBACEOUS	65 (26%)	0.001		
VIRAL WART	37 (27.8%)	0.007	43 (17.2%)	0.0001

Discussion

Ensuring a more extended life span for the transplant recipient and for the graft, at the expense of a chronic state of immunosuppression, predisposes the body to a chronically altered immune response as well as to side effects from immunosuppressant drugs¹.

As well as in several previous studies, it was also observed that the most recurrent viral dermatosis was warts. Our study showed a prevalence of 12.4% and, in previous studies, the prevalence ranged from 10.2% to 40%^{2,4,5,6,7,8,9}. Moreover, we confirmed the existence of an association between the presence of viral warts and the use of azathioprine and cyclosporine, which had already been reported by Sulowicz and cols. and Dicle and cols^{4,9}. We identified a slight prevalence of oral thrush 1%, when compared to findings in the literature 7.4% - 16%^{10,11,12}. Such a fact might be related to a better oral hygiene and, perhaps, the less frequent use of dental prostheses by our patients.

In our study, the most recurrent dermatosis was onychomycosis, clinically diagnosed in 21.6% of the patients, whereas in previous studies such a dermatosis was observed in 0.4% and 1.1% of the patients diagnosed by mycological examination^{2,5} and in 8.6% by clinical diagnosis¹³. Such a finding might be related to the geographical location, to the weather conditions, as well as to the life habits of the patients evaluated.

Sebaceous gland hyperplasia was the second non-neoplastic dermatosis most observed 18.7%. From previous studies, it is known that the incidence of such a dermatosis as a side effect of immunosuppressants is quite variable 12.5% - 56.6%. The cyclosporine is a drug associated with such an unwanted effect, besides being also related to hypertrichosis and to hirsutism^{5,6,7,14}.

In our study we have found that there is an association between the time span after a transplant and the presence of acne, that is, the more recent a transplant is, the higher the number of patients with acne, which had already been noted by George and cols, 2009¹⁵. Such a finding is likely related to higher doses of the corticosteroids which are usually administered in the first months after a transplant, as the use of corticosteroids has a positive relation to the occurrence of acne.

Actinic keratosis, a lesion deemed premalignant which indicates damage by the sun, was diagnosed in 15.4% of our patients, while data from the literature show a prevalence from 8.6% to 11.2%^{5,14}. This finding can be likely justified for the higher incidence of solar radiation in our state, for a higher exposure to the sun, as well as for the lack of a habit of wearing sunscreen by our patients.

We made a convenience sample which may have inserted a selection bias. However, there are findings that are in agreement with the literature and therefore do not believe that this bias has occurred.

The current study could cover a significant sample of the institution transplant recipients (33%) and most integrated study to perform a checkup dermatological, ie routine nephrology consultations, reflecting more accurately the reality of this transplanted skin health.

Conclusion

Non-neoplastic dermatoses are pathologies often observed in kidney transplant recipients and they can lead to a decline in the quality of life of such individuals. Thus, it is fundamental that the patients undergo periodical

dermatological evaluations and be oriented as to the care they must have with their skin and with warning signals so that they can seek dermatological attention.

References

- 1 Morais C, Gerhardt B, Gussão BC, Matos JPS, Lugon JR, Pinto JMN. Alterações Dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados. J Bras Nefrol 2011; 33(2): 268-275.
- 2 Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, Osella-Abate S, Mezza E, Segoloni GP, Bernengo MG. Skin Cancers and other cutaneous disease in renal recipients: a single Italian center observational study. Eur J Dermatol 2011; 21(2): 242-7.
- 3 Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G, Piotti G *et al.* A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. Indian J Med Res. 2013;137:1188-1192.
- 4 Dicle O, Parmaksizoglu B, Gurkan A, Tuncer M, Demirbas A, Yilmaz E. Choice of Immunosuppressants and the Risk of Warts in Renal Transplant Recipients. Acta Derm Venereol. 2008;88:294-5.
- 5 Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin Disease in Kidney Transplant Recipients. Urol J 2006; 3(4): 230-3.
- 6 Sharquie KE, Noaimi AA, Al-Jobori AA. Skin tumors and skin infeccions in kidney transplant recipients vs. patients with pemphigus vulgaris. Intern J of Dermatol. 2014;53:288-293.
- 7 Lally A, Casabonne D, Imko-Walczyk B, Newton R, Wojnarowska F. Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant

- recipients. *J Europ Acad Dermatol and Venereol*. 2011;25:462-470.
- 8 Bakr NI, El-Sawy E, Hamdy AF, Bakr MA. Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:131-135.
 - 9 Sulowicz J, Wojas-Pelc A, Kuzniewski M, Ignacak E, Janda K, Sulowicz W. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(12):686-692.
 - 10 López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Andrés A. Oral candidiasis in patients with renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;May 1:18(3):381-387.
 - 11 Sahebamee M, Shahabi MS, Nikoobakht MR, Beitollahi JM, Mansourian A. Oral lesions in kidney transplant patients. *Iranian J Kidney Dis*. 2010;4:232-236.
 - 12 Silva LCF, Freitas RA, Jr MPA, Piva MR, Martins-Filho PRS, Santos TS. Oral lesions in renal transplant. *The J of Craniof Surg*. 2012;23:214-218.
 - 13 Abdelaziz AM, Mahmoud KM, Elsayy EM, Bakr MA. Nail changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 274-7.
 - 14 Chen QP, Aw DC. Epidemiology of Skin Diseases in Renal Transplant Recipients in a Tertiary Hospital. *An Acad Med*. 2010;39(12):904-8.
 - 15 George L, John GT, 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):255-261.

8. Considerações finais

Como não se conseguiu esgotar a amostra, a perspectiva é que este estudo prossiga com o objetivo de abranger a totalidade dos pacientes da instituição. Além disso, se pretende agregar outras pesquisas com a finalidade de avaliar o quanto a presença das dermatoses não neoplásicas interfere na qualidade de vida dos pacientes transplantados renais. Desse modo, entende-se que é de fundamental importância a integração entre os serviços de Dermatologia e Nefrologia para que haja uma completa assistência aos pacientes após o transplante renal.

9. Anexos

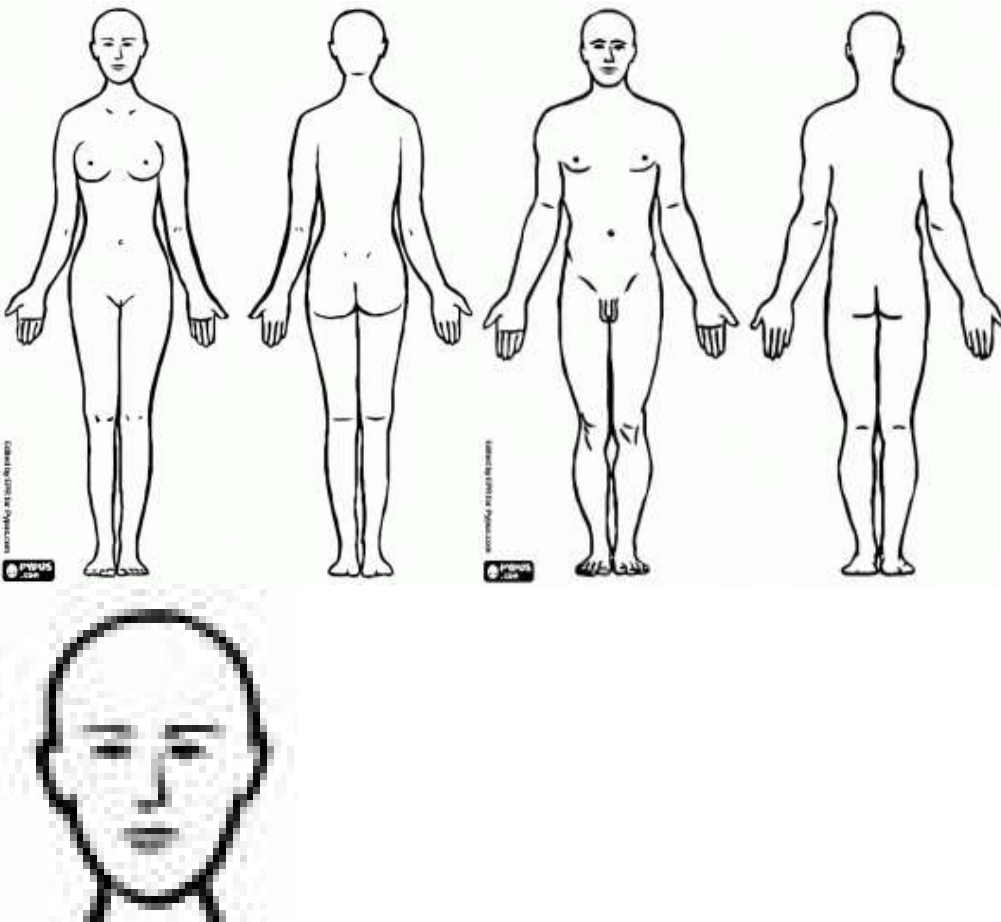
ANEXO 1 – Ficha para levantamento de dados

BLOCO A: GERAL	
Data da entrevista: ____ / ____ / ____	IDE ____ / ____ / ____
Número do questionário: ____	NUMQES ____
Entrevistadora:	IENT ____
Encaminhado pela nefrologia: (0) Não (1) Sim	
A1) Nome do paciente:	
A2) Qual é a sua idade? ____ anos completos	GIDADE ____
A3) Qual é a sua data de nascimento? ____ / ____ / ____	GNASC ____ / ____ / ____
AS PERGUNTAS A4 e A5 DEVEM SER APENAS OBSERVADAS PELA ENTREVISTADORA	
A4) Cor da pele: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Indígena (5) Parda	GCORPEL ____
A5) Sexo: (0) Masculino (1) Feminino	GSEXO ____
A6) Qual o fototipo do paciente? (0) Fitzpatrick 1 (1) Fitzpatrick 2 (2) Fitzpatrick 3 (3) Fitzpatrick (4) Fitzpatrick 5 (5) Fitzpatrick 6	FITZ ____
A7) Estado Civil: (0) Solteiro(a) (1) Casado(a) (2) Divorciado(a) (3) Separado(a) (4) Viúvo (a)	ESTCIV ____
A8) Até que série você estudou?	
Anotação: _____ (Codificar após encerrar o questionário)	GESCOLA ____

Anos completos de estudo: ____ anos (88) NSA (99) IGN	
A9) Qual a cor dos olhos do paciente?	<i>HCOLHO</i> ____
(0) Preto ou castanho (1) Verde (2) Azul (9) IGN	
A10) Você fuma ou já fumou?	<i>GFUMO</i> ____
(0) Não, nunca fumou → PULE PARA A QUESTÃO A20	
(1) Sim, fuma (1 ou + cigarro(s) por dia há mais de 1 mês)	<i>GTPAFUA</i> ____
(2) Já fumou, mas parou de fumar há ____ anos ____ meses	<i>GTPAFUM</i> ____
A11) Há quanto tempo você fuma ? (ou fumou durante quanto tempo)?	<i>GTFUMOA</i> ____
____ anos ____ meses (88-88) NSA (99-99) IGN	<i>GTFUMOM</i> ____
A12) Quantos cigarros você fuma (ou fumava) por dia?	<i>GCIGDIA</i> ____
____ cigarros (88) NSA (99) IGN	
A13) Você consome bebida alcoólica?	<i>GALCOLL</i> ____
(0) Não (1) Sim – frequência: (0) > 3x semana (1) 1-3x semana (2) < 1 x semana	
A14) Você usa alguma droga ilícita?	<i>GDROGA</i> ____
(0) Não (1) Sim – qual? _____	
A15) Qual a etiologia da sua Insuficiência Renal?	<i>GINSRENAL</i> ____
(0) HAS (1) DM (2) Rins Policísticos (3) ITU de repetição (4) Outros. Qual:	
A16) Quanto tempo faz que você transplantou?	<i>GTEMTX</i> ____
____ anos ____ meses	
A17) Qual foi o tipo do seu transplante?	<i>GTIPOTX</i> ____
(0) Doador Vivo (1) Doador Cadáver	
A18) Qual é o tipo do seu HLA? (verificar no prontuário)	<i>GTIPOHLA</i> ____
A19) Quanto tempo você fez diálise antes de transplantar?	<i>GTEMDIAL</i> ____
____ anos ____ meses	

A20) Qual era o tipo de diálise que você fazia?	GTIPODIAL __
(0) Hemodiálise (1) Diálise Peritonial (3) Hemodiálise e Diálise Peritonial	
A21) Quais os imunossuppressores que você usa ou usou?	GIMUNO _
(0) Azatioprina ____ anos ____ meses (1) Ciclosporina ____ anos ____ meses (2) Micofenolato ____ anos ____ meses (3) Prednisona ____ anos ____ meses (4) Sirolimus ____ anos ____ meses (5) Tacrolimus ____ anos ____ meses	GTEMIMUNO __ __
A22) Você tem Hipertensão Arterial Sistêmica?	GHAS __
(0) Não (1) Sim	
A23) Você tem Diabetes Mellitus?	GDM __
(0) Não (1) Sim	
A24) Você tem alguma outra doença que cause imunossupressão?	GOUTRAIMUNO __
(0) Não (1) Sim – qual? _____	
A25) Você já teve alguma neoplasia cutânea?	GNEOCUT __
(0) Não (1) Sim (2) Não sei	
A26) Você já teve alguma neoplasia extra-cutânea?	GNEOEXTRA __
(0) Não (1) Sim – qual? _____ (2) Não sei	
A27) Algum familiar seu já teve neoplasia cutânea?	GNEOFAMI __
(0) Não (1) Sim – qual? _____ (2) Não sei	
BLOCO B: EXAME FÍSICO	
B1) Presença de <i>Cutis Rhomboidalis Nuchae</i> :	EFCUTIS __

(0) Não (1) Sim	
B2) Presença de Elastose Solar:	<i>EFELASTO</i> __
(0) Não (1) Sim	
B3) Presença de Poiquiloderma Solar:	<i>EFPOIQ</i> __
(0) Não (1) Sim	
B4) Melanose Solar na face (6 ou mais):	<i>EFMELANOF</i> __
(0) Não (1) Sim	
B5) Melanose Solar no dorso das mãos (10 ou mais):	<i>EFMELANOM</i> __
(0) Não (1) Sim	
B6) Neoplasias Cutâneas (marque a topografia na figura a seguir):	<i>EFNEOCUT</i> __
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim tipo: __ quantos: __ (1) Braço (0) Não (1) Sim tipo: __ quantos: __ (2) Pernas (0) Não (1) Sim tipo: __ quantos: __ (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim tipo: __ quantos: __ (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim tipo: __ quantos: __	<i>EFNEOCUTLOC</i> _ – <i>EFNEOCUTTIPO</i> __
B6) Queratoses Actínicas (marque a topografia na figura a seguir):	<i>EFQUERAT</i> __
(1) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim (5) Mãos (0) Não (1) Sim	<i>EFQUERATLOC</i> _ –

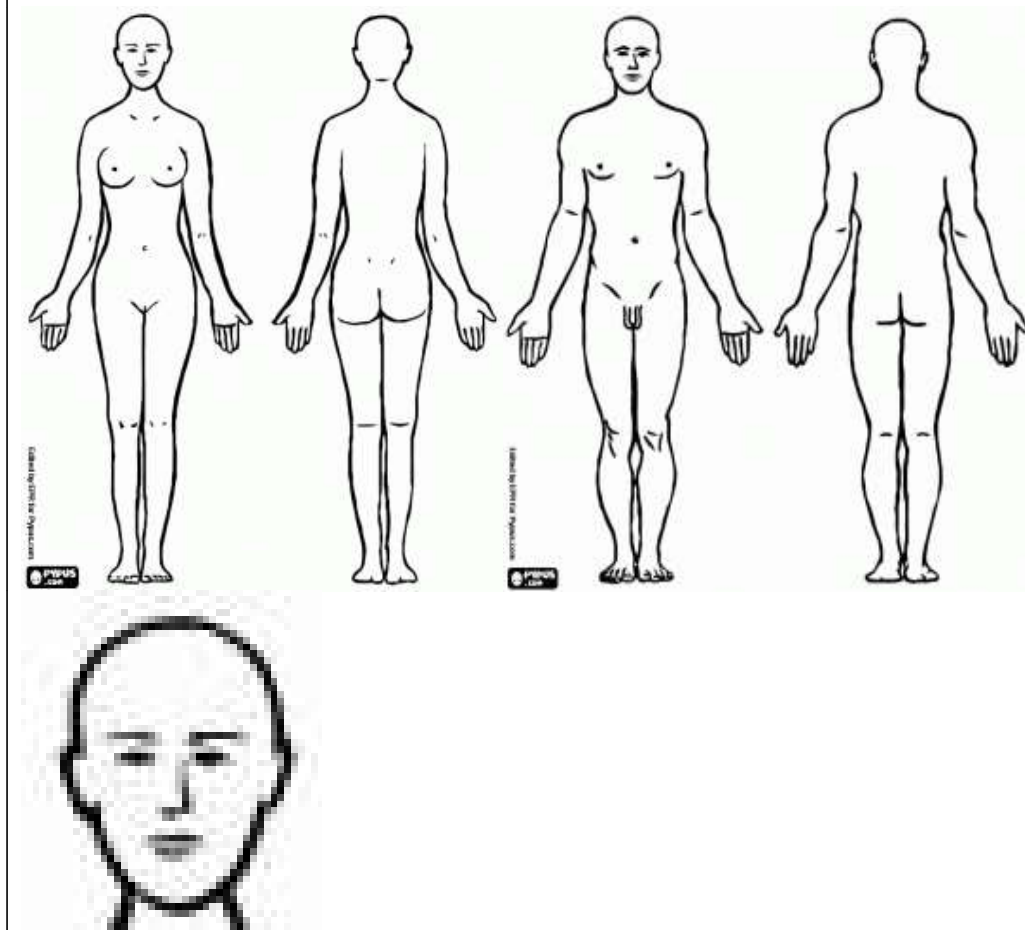
TOPOGRAFIA DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS IDENTIFICADAS	
	Tipo neoplasia (0) Q. Actínica (1) CBC (2) CEC (3) MM (4) OUTROS

B7) A Neoplasia Cutânea foi em área exposta?	EFNEOEXPOS__
(0) Não (1) Sim	
RESPONDA AS QUESTÕES ABAIXO E MARQUE A TOPOGRAFIA NA FIGURA A SEGUIR	
B8) O paciente tem acne?	EFACNE__
(0) Não (1) Sim	
B9) O paciente tem candidíase oral?	EFCANDIDA__
(0) Não (1) Sim	
B10) O paciente tem queratose seborréica?	EFCERATSEB__
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim (5) Mãos (0) Não (1) Sim	EFCERATSEBLO C__

B11) O paciente tem dermatite seborréica?	<i>EFDERMSEB</i> __
(0) Não (1) Sim	
B12) O paciente tem dermatofitose confirmada por EMD? (Se as respostas foram NÃO, pule para B14) – () COLETADO, VERIFICAR RESULTADO!	<i>EFDERMFIT</i> __
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim (5) Mãos (0) Não (1) Sim (6) Região inguinal (0) Não (1) Sim	<i>EFDERMFITLOC</i> __
B13) Foi feito EMC?	<i>EFDERMFITEMC</i> __
(0) Não (1) Sim – Resultado: _____	
B14) O paciente tem eritasma?	<i>EFERIT</i> __
(0) Não (1) Sim	
B15) O paciente tem estrias?	<i>EFESTRIAS</i> __
(1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	<i>EFESSTRIASLOC</i> __
B16) O paciente tem furunculose?	<i>EFFURUN</i> __
(0) Não (1) Sim	
B17) O paciente tem herpes simples extra-genital?	<i>EFHERPES</i> __
(0) Não (1) Sim	
B18) O paciente tem herpes zoster?	<i>EFZOSTER</i> __
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim	<i>EFZOSTERLOC</i> _ –

(4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	
B19) O paciente tem hiperplasia sebácea?	<i>EFHIPERSEB__</i>
(0) Não (1) Sim	
B20) O paciente tem hipertricose?	<i>EFHIPERTRIC__</i>
(0) Não (1) Sim	
B21) O paciente tem hirsutismo?	<i>EFHIRSU__</i>
(0) Não (1) Sim	
B22) O paciente tem impetigo?	<i>EFIMPET__</i>
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	<i>EFIMPELOC__</i>
B23) O paciente tem micose profunda confirmada por AP? (Se as respostas foram NÃO, pule para B25)	<i>EFMICPROF__</i>
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	<i>EFMICPROFLOC__</i>
B24) Foi feito EMC?	<i>EFMICPROFEMC__</i>
(0) Não (1) Sim – Resultado: _____	
B25) O paciente tem leucoplasia oral?	<i>EFLEUCORAL__</i>
(0) Não (1) Sim	
B26) O paciente tem outra lesão oral?	<i>EFLESORAL__</i>
(0) Não (1) Sim – qual? _____	
B27) O paciente tem onicomicose confirmada por EMD? (Se as respostas foram NÃO, pule para B29) ()COLETADO, VERIFICAR RESULTADO!	<i>EFONICO__</i>

(0) Não (1) Sim unhas dos pés (2) Sim unhas das mão (3) Sim unhas dos pés e mãos	
B28) Foi feito EMC?	<i>EFONICOEMC__</i>
(0) Não (1) Sim – Resultado: _____	
B29) O paciente tem psoríase?	<i>EFPSO__</i>
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim (5) Mãos (0) Não (1) Sim (6) Região inguinal (0) Não (1) Sim	<i>EFPSOLOC__</i>
B30) O paciente tem pitíriase versicolor? (Se as respostas foram NÃO, pule para B35)	<i>EFPITVER__</i>
(0) Não (1) Sim	
B31) Foi feito EMD?	<i>EFPITVEREMD__</i>
(0) Não (1) Sim – Resultado: _____	
B32) O paciente tem verrugas?	<i>EFVERRU__</i>
(0) Cabeça (0) Não (1) Sim (1) Braço (0) Não (1) Sim (2) Pernas (0) Não (1) Sim (3) Tórax anterior (0) Não (1) Sim (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim (5) Mãos (0) Não (1) Sim (6) Região inguinal (0) Não (1) Sim	<i>EFVERRULOC__</i>
B33) O paciente tem outra dermatose?	<i>EFOUTRA__</i>
(0) Não (1) Sim – qual? _____	

TOPOGRAFIA DAS LESÕES CUTÂNEAS IDENTIFICADAS:

BLOCO C: EXAMES COMPLEMENTARES
C1) Anatomopatológico:
ECANATOMO __

DATA	TOPOGRAFIA	RESULTADO

C2) Exame Micológico Direto:
ECEMD __

DATA	TOPOGRAFIA	RESULTADO

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____,

declaro ter recebido e compreendido as informações detalhadas sobre os estudos **“DERMATOSES NÃO NEOPLÁSICAS E TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO”** e **“DERMATOSES NEOPLÁSICAS E TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO”**. Ambos são trabalhos científicos que tem por objetivo verificar quais as lesões de pele, benignas e malignas, mais frequentes nos pacientes submetidos ao transplante renal e relacioná-las às medicações imunossupressoras utilizadas.

Para isto, responderei a um questionário com meus dados pessoais e da minha doença e serei examinado por profissionais dermatologistas no momento da consulta. Os dados serão destruídos após a conclusão da pesquisa.

Fui informado que deverei comparecer no Ambulatório de Transplantes-Dermatologia do Hospital Santa Clara do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre quando for solicitado. Também fui informado(a) que a minha identidade será mantida em sigilo e os dados que forem coletados serão tratados somente com fins científicos. Possíveis publicações em revistas ou eventos médicos, baseadas neste estudo também manterão os mesmos cuidados e sigilos.

Também sei que os médicos terão os cuidados normais de rotina comigo, assim como, ministrarão os melhores tratamentos, mesmo que eu não concorde em participar, ou que eu desista de participar desse estudo após ter

assinado este termo. Tenho ciência de que receberei suporte para tirar dúvidas em todos os momentos de consulta.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do (a) paciente ou responsável

Pesquisadoras: Juliana Fonte de Souza Bedin e Leandra Ferreira Marques

Médicas Dermatologistas Mestrandas da UFCSPA

ANEXO 3 - Termo de Compromisso para a Utilização de Dados Institucionais
(Termo Utilizado nas Normas)

**“Dermatoses não neoplásicas x terapia imunossupressora em pacientes
transplantados renais de um hospital terciário”**

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividade acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

Leandra Ferreira Marques	
Juliana Fonte de Souza Bedin	
Renan Rangel Bonamigo	
Rodrigo Pereira Duquia	

ANEXO 4 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Dermatoses não neoplásicas e terapia imunossupressora em pacientes transplantados renais em um hospital terciário

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 16241013.5.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 511.732

Data da Relatoria: 16/01/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal observacional em pacientes transplantados renais em atendimento no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, onde será avaliada a prevalência de dermatoses não neoplásicas e a relação destas com a terapia imunossupressora. Será realizado exame dermatológico completo, pesquisa de dados em prontuário e aplicado um questionário. Posteriormente os dados serão analisados por meio de testes estatísticos para avaliar possíveis correlações entre a terapia imunossupressora e a prevalência de dermatoses não neoplásicas. O trabalho irá compor uma dissertação de mestrado.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a prevalência de dermatoses em pacientes submetidos a transplante renal atendidos no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e relacioná-las aos esquemas imunossupressores empregados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício que será determinado pelo estudo em questão é o fornecimento de melhorias para as bases científicas da sociedade no manejo de pacientes transplantados renais.

Quanto aos riscos, em nenhum momento os pacientes terão alguma intervenção no seu tratamento ao longo do trabalho, a menos que tenham indicação médica para isso.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 511.732

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é extremamente relevante e pode no futuro fundamentar adequações de protocolos de rastreamento de dermatoses em pacientes em uso de terapia imunossupressora, bem como na própria terapia imunossupressora, possibilitando redução de morbidade e melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa está aprovada para ser realizada no período de Janeiro a dezembro de 2014.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Término do projeto 12/14.

De acordo com o parecer do relator.

PORTO ALEGRE, 17 de Janeiro de 2014

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br