

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

**Leandra Ferreira Marques Nobre**

**Fatores Associados às Neoplasias  
Cutâneas em Pacientes  
Transplantados Renais em um  
Hospital Terciário**

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

**Porto Alegre  
2015**

**Leandra Ferreira Marques Nobre**

**Fatores Associados às Neoplasias  
Cutâneas em Pacientes  
Transplantados Renais em 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 em Patologia.

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

**Porto Alegre  
2015**

### Catálogo na Publicação

Marques Nobre, Leandra Ferreira

Fatores associados às neoplasias cutâneas em pacientes transplantados renais em um hospital terciário / Leandra Ferreira Marques Nobre. -- 2015.

60 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- 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. câncer de pele. 2. transplante renal. 3. marcadores de fotodano. I. Título.

## **Agradecimentos**

Ofereço esta pesquisa aos pacientes, que tão prontamente aceitaram participar, foram a inspiração principal e o resultado final é em prol dos mesmos.

Agradecimento especial à colega e amiga Juliana Fonte de Souza Bedin, que sonhou junto, trabalhou com afinco e enfrentou todas as dificuldades e conquistas deste projeto sempre ao meu lado. Só pela tua ajuda e companhia que chegamos ao final, muito obrigada.

Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Renan Rangel Bonamigo, que reconheceu meu desejo de ser mestre, me acolheu prontamente e me direcionou sempre com calma e competência em mais uma caminhada. Meus agradecimentos nunca serão suficientes.

Ao meu co-orientador Dr. Rodrigo Pereira Duquia, que foi idealizador da pesquisa, conseguiu transmitir o gosto pelos números e estatística e nos incluiu com presteza numa difícil rotina de ambulatório e cirurgias. Obrigada pelas ideias, competência e técnica compartilhada.

Ao Serviço de Nefrologia Transplantes da Santa Casa especialmente Dra. Elizete Keitel, colaboradora convidada da pesquisa, e médicos do Serviço, Alexandre, Rosana, Dolores, Juliana e Messias. Foram de um carinho extremo aos nos receber dentro do espaço de vocês, auxiliaram orientando os pacientes, encaminhando-os sempre que necessário e dividindo dúvidas e angústias diagnósticas.

Sem esquecer da minha família, Débora Ferreira Marques, José Manuel Ambrósio Marques e Rebeca Ferreira Marques, por serem exemplos de vida e dedicação ao trabalho, por me impulsionarem sempre à vida acadêmica, pela

imensa torcida e pela segurança emocional que sempre me passaram. Ao meu marido Felipe Luiz de Lemos Nobre, por não me deixar fraquejar, pelo incentivo aos meus projetos e pela clareza científica dividida e ensinada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pela oportunidade, pelos ensinamentos e em particular à Maristela Pasin, pela ajuda e prontidão.

**Sumário**

<b>Lista de Abreviaturas</b>	V
<b>Resumo da Dissertação</b>	VI
<b>1. Introdução</b>	1
<b>2. Revisão da Literatura</b>	3
2.1 Imunossupressão	3
2.1.1 Relação da imunossupressão com doenças na pele	4
2.1.2 Relação da imunossupressão após transplante renal com as neoplasias cutâneas	6
2.1.3 Outros aspectos da imunossupressão após transplante renal	11
2.2 Neoplasias Cutâneas	12
2.2.1 Melanoma Cutâneo após transplante renal	12
2.2.2 Carcinoma Basocelular após transplante renal	13
2.2.3 Carcinoma Espinocelular após transplante renal	14
<b>3. Referências Bibliográficas</b>	17
<b>4. Objetivos</b>	21
<b>5. Artigo redigido em inglês</b>	22
<b>6. Considerações finais</b>	33
<b>7. Anexos</b>	34

**Lista de abreviaturas**

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

AIDS: *Acquired Imune Deficiency Syndrome*

CBC: Carcinoma basocelular

CEC: Carcinoma espinocelular

CPNM: Câncer de pele não melanoma

Células T: células timo-dependentes

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HPV: *Human Papilomavirus*

IL-2: Interleucina 2

INCA: Instituto Nacional do Câncer

Inibidor mTOR: *inhibitor of mammalian target of rapamycin*

## **Resumo da Dissertação**

Introdução: Poucos estudos avaliaram marcadores de risco para neoplasias cutâneas em pacientes receptores de transplante renal. Nos receptores de transplante renal, a imunossupressão prolongada é fator de risco adicional a este tipo de neoplasia. Este estudo verificou estas possíveis relações.

Objetivos: Avaliar a prevalência das neoplasias cutâneas em pacientes receptores de transplante renal e a associação com fatores como faixa etária, sexo, tempo desde o transplante, marcadores de exposição solar, fototipo e imunossupressão.

Material e Métodos: Estudo transversal conduzido de abril de 2013 a novembro de 2014. Avaliados pacientes do Ambulatório de Transplantes da Nefrologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Realizada aplicação de questionário e exame do tegumento cutâneo-mucoso. Foram utilizados para análise teste de tendência linear e teste exato de Fisher. Houve significância estatística quando  $p < 0,05$ .

Resultados: De 790 pacientes incluídos, 81 apresentavam neoplasia cutânea (10,8%). Carcinoma epidermoide foi o mais observado (46%). Sessenta e nove apresentavam lesões em áreas fotoexpostas (85%). Detalhando, 25,23% com elastose da nuca ou *cutis rhomboidalis*, 19% com elastose solar em outras regiões, 15,4% com poiquilodermia, 17,1% com melanose solar na face e 17,9% com melanose solar no dorso das mãos. Todos estes marcadores foram associados à neoplasia cutânea na amostra, com  $p < 0,0001$ . Verificou-se baixo número de pacientes usuários de sirolimo, imunossupressor protetor para lesões neoplásicas cutâneas.

Conclusões: A forte relação vista entre a presença de câncer de pele e os marcadores de fotodano pode facilitar a ação preventiva e servir como definidor de risco. Por isso, informações sobre fatores de risco devem ser fornecidas aos pacientes.

Palavras- Chave: câncer de pele, transplante renal, marcadores de fotodano.

## 1. Introdução

Atualmente, o mundo está enfrentando uma epidemia de doença renal crônica e o transplante renal é a melhor opção de tratamento para os pacientes em estágio terminal da doença. Diante dessa realidade, tem crescido o número de transplantes renais e se estima que há cerca de 98.000 pacientes em diálise no Brasil atualmente. No segundo semestre de 2012, este número era de 97586 pacientes e desde 2010 este número vem sofrendo um aumento anual de 3% (Morais, 2011; Sesso e cols., 2012).

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de órgãos (ABTO), em 2014, foram realizados 5639 transplantes renais no Brasil, desses, 555 foram no Rio Grande do Sul, estando o estado em terceiro lugar no número de transplantes, neste período (Registro Brasileiro de Transplantes 2014). O acompanhamento desses pacientes é feito no seu estado de origem, na maioria dos casos, mesmo que a cirurgia de transplante renal tenha sido feita em outro estado, portanto o número de pacientes em acompanhamento pode diferir do número absoluto de cirurgias.

A imunossupressão instaurada nos pacientes transplantados imediatamente após o transplante, e que é mantida para garantir a sobrevivência do enxerto em longo prazo, implica em inúmeras alterações no organismo dos pacientes, sendo as alterações imunológicas muito relacionadas ao desenvolvimento de alterações cutâneas e, entre elas, as neoplasias cutâneas (Savoia e cols., 2011).

Embora os riscos para câncer de pele nos pacientes transplantados sejam maiores do que na população geral, os fatores de risco

desencadeadores de neoplasia cutânea são os mesmos: idade, fototipos baixos, história de neoplasia prévia, infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e diminuição da imunidade. Fatores reconhecidamente associados ao aparecimento do câncer de pele não melanoma em receptores de transplantes são: a presença de história de câncer de pele antes do transplante (melanoma e não melanoma) e o tipo de transplante realizado, pois reflete o tipo de esquema imunossupressor usado e sua potência (Rigel e cols., 2008).

Quando analisados os fatores relacionados com a incidência de câncer de pele não melanoma em transplantados, deve ser considerada a sobrevida progressivamente maior que estes pacientes estão obtendo desde a década de 1980 (Rigel e cols., 2008).

Os números de câncer de pele, principalmente do tipo não melanoma, na população geral vêm aumentando, e existe uma tendência de seguir aumentando a cada ano (risco estimado de 100,75 casos novos a cada 100mil homens e 82,24 a cada 100 mil mulheres). Para a população de transplantados, o aumento dos casos também é crescente, proporcionalmente maior que na população geral, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (2014).

A avaliação dermatológica parece ser importante para garantir o melhor manejo possível, quanto às manifestações na pele da imunossupressão induzida, em receptores de transplante renal (Martinez e cols., 2003; Bannon e cols., 2014).

O presente estudo nasceu com este pressuposto e procurou verificar fatores associados às neoplasias cutâneas que surgem em pacientes receptores de transplante renal em um centro de referência do sul do Brasil.

Cabe ressaltar que foram avaliados todos os pacientes de um determinado período: os que seriam referenciados para dermatologistas e os pacientes que não seriam referenciados, por não terem alguma dermatose identificada na consulta de rotina no Serviço de transplante renal.

## **2. Revisão da Literatura**

### **2.1 Imunossupressão**

A terapia imunossupressora intensiva após o transplante renal é utilizada para prevenir rejeição e promover sobrevida a longo prazo do enxerto. Essa terapêutica suprime a resposta citotóxica do linfócito-T HLA dependente, comprometendo todas as respostas imunitárias, incluindo respostas às bactérias, aos fungos e aos tumores, dessa maneira os pacientes submetidos a esta terapia podem ter um risco relativo maior que três vezes de desenvolver alguma neoplasia do que a população geral (Savoia e cols., 2011).

As drogas usadas na terapia pós-transplante renal possuem ações imunossupressoras em alvos diversos. A azatioprina, o micofenolato mofetil e a leflunomida diminuem a síntese de nucleotídeos, o que inibe a proliferação de linfócitos T e B efetores. A ciclosporina A e o tacrolimus inibem a transcrição da IL-2 e enzimas cruciais para mecanismo de citotoxicidade. A prednisona inibe a proliferação de células T, agindo como imunoglobulina anti-célula T. A rapamicina (sirolimus) funciona como um potencializador da ciclosporina A, ligando-se à imunofilina e inibindo citocinas, fatores de crescimento celular e transdução (Hojo e cols., 1999; Fortina e cols., 2004).

Desde a inclusão da ciclosporina no protocolo de imunossupressão iatrogênica intensiva no fim da década de 1980 e início da década de 1990, as taxas de sobrevida pós-transplante praticamente dobraram, possibilitando aos pacientes chegarem em idades mais avançadas, com melhor controle da doença renal. Este aumento na sobrevida está diretamente relacionado ao aumento progressivo nas taxas de incidência de câncer de pele não melanoma, pelo maior tempo de vida e exposição solar dos transplantados e pela maior possibilidade de diagnósticos. Assim essa conjuntura de fatores, levou à procura de fatores de risco, específicos desta população, associados ao aparecimento destes tumores (Schweitzer e cols., 1991; Jain e cols., 2000; Berg e Otley, 2002; Martinez e cols., 2003; Fortina e cols., 2004; Rigel e cols., 2008).

### **2.1.1 Relação da imunossupressão com doenças na pele**

O envolvimento cutâneo é frequente na insuficiência renal crônica, devido às funções complementares da pele e dos rins na excreção, equilíbrio hidroeletrólítico e na homeostase. Cerca de 50-100% dos pacientes com insuficiência renal em estágio terminal tem pelo menos uma doença de pele, mas a maioria delas desaparece após o transplante renal. Doenças infecciosas, ceratoses actínicas e carcinomas cutâneos ocorrem com frequência em transplantados, como consequência do tratamento imunossupressor a longo prazo (Savoia e cols., 2011).

Particularmente, para cânceres de pele não melanoma já foram descritos riscos relativos ainda maiores, como 10 a 250 vezes mais chance de

aparecimento quando comparado com a população geral (Bannon e cols., 2014). Mais especificamente podemos citar riscos de 65 vezes maior de desenvolvimento de carcinoma espinocelular, 10 vezes maior de carcinoma basocelular, em torno de 3-4 vezes maior de melanoma (Berg e Otley, 2002; Hollenbeak e cols., 2005). Além disso, a imunossupressão medicamentosa favorece a reativação de infecções latentes com HPV, presente na etiologia dos carcinomas espinocelulares (Dicle e cols., 2008).

Vários tipos de dermatoses são mais comuns em transplantados renais quando comparados com a população geral, o que é atribuído principalmente à imunossupressão medicamentosa. Estas dermatoses parecem variar de acordo com o sexo, idade, etnia, tipo de pele e localização geográfica (Zamanian e cols., 2006). Elas relacionam-se, também, com o tipo de imunossupressão empregada no regime de tratamento, existindo diferenças entre dermatoses presentes nos transplantados renais e em outros pacientes imunossuprimidos por outras causas, tais como os portadores de doenças auto-imunes e os portadores da imunodeficiência adquirida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Sharquie e cols, 2014).

As dermatoses não neoplásicas mais comumente observadas em pacientes submetidos a transplante renal em estudos prévios foram: hiperplasia sebácea, dermatite seborréica, ceratose seborréica, nevo melanocítico, infecções virais (mais comum verruga), fúngicas (mais comum pitíriase versicolor) e bacterianas, angioma, dermatofibroma e ceratose actínica (George, 2009; Chen, 2010; Registro Brasileiro de Transplantes, 2014).

Além dessas, existem as dermatoses iatrogênicas que estão relacionadas diretamente às drogas imunossupressoras, principalmente os

corticosteróides (como erupção acneiforme e hipertricose). Geralmente, estas manifestações são mais evidentes no primeiro ano de tratamento, com melhora progressiva à medida que a dose deste medicamento diminui (Registro Brasileiro de Transplantes, 2014).

Há estudos que apontam as dermatoses mais prevalentes em transplantados renais, porém ainda sabe-se pouco a respeito da relação existente entre essas dermatoses e os medicamentos imunossupressores, particularmente analisados individualmente e sob a influência de outros fatores (George, 2009; Chen, 2010; Savoia, 2011).

### **2.1.2 Relação da imunossupressão após os transplantes renais com neoplasias cutâneas**

Apesar dos avanços com cuidados aos transplantados renais e aprimoramento das técnicas clínicas, os tumores malignos pós-transplante continuam sendo a maior causa de mortalidade nessa população. As condições malignas mais comumente encontradas nos pacientes transplantados renais são as neoplasias de pele, adicionando importante morbidade e mortalidade a esses pacientes. A primeira observação relativa a esse aumento foi feita por Walder e colaboradores (1971).

Fato interessante na população transplantada renal é que a mesma desenvolve mais neoplasias epiteliais do que neoplasias não epiteliais, mais comuns na população em geral. Por exemplo, os pacientes transplantados possuem taxas de incidência maior de cânceres do trato urogenital, esôfago, laringe e brônquios, enquanto cânceres de incidência elevada na população

não transplantada, como próstata e mama, não tem incidência alterada após o transplante (Sheil, 1993).

Estudos bem delineados evidenciaram uma incidência de câncer de pele após transplantes elevada para todos os tipos de câncer de pele, como visto na tabela 1 (Hartevelt e cols, 1990; Bouwes Bavinck e cols, 1996; Jensen e cols., 1999; Berg e Otley, 2002).

**Tabela 1.** Incidência de câncer de pele em população transplantada

<b>Câncer de pele</b>	<b>Incremento na incidência (nº de vezes - X)</b>
Carcinoma Espinocelular	65X
Carcinoma espinocelular do lábio inferior	20X
Carcinoma Basocelular	10X
Melanoma	3,4X
Sarcoma de Kaposi	84X

*Tabela modificada de Berg e Otley (2002).*

O tempo de imunossupressão após transplante está também relacionado diretamente ao aumento do risco de neoplasias cutâneas. Sabe-se, por estudos de Bouwes e colaboradores (1997), que com um ano de transplante o risco aumenta em 7%, com 11 anos pós-transplante o risco aumenta 45% e após 20 anos de transplante renal o risco de câncer de pele não melanoma pode aumentar em até 70%. O autor também mostrou que quanto mais próximo da linha do Equador, maior a chance de desenvolver câncer de pele não melanoma (CPNM), que é evidenciável pelas maiores taxas encontradas na Austrália comparadas às da Holanda e clarificando o papel da

exposição solar e do fototipo como fatores primários no desenvolvimento do câncer de pele (Bouwes Bavinck e cols., 1991; Emtestam e cols., 1996).

Os CPNM se referem a apenas dois cânceres de pele, o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), também conhecido como carcinoma epidermoide. Apesar da denominação "não melanoma" sugerir que todos os cânceres que não forem categorizados como melanoma sejam agrupados nesta categoria, foi historicamente convencionado que somente ao CBC e ao CEC fosse dada esta denominação. Os outros cânceres de pele foram classificados como neoplasia de anexos da pele ou de acordo com seu tecido de origem. As ceratoses actínicas, por sua vez, ainda são consideradas pré-neoplasias e entram na classificação geral como lesões precursoras de CEC (Rigel, 2008).

Os cânceres não melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular) se destacam neste grupo populacional, podendo apresentar um risco cumulativo de aparecimento de até 40% em 20 anos de transplante nos locais de clima temperado, sendo este risco de até 80% na Austrália. Neste mesmo país o risco cumulativo de um indivíduo não transplantado desenvolver CPNM ao alcançar a idade de 70 anos é de 70% para homens e 58% para mulheres (Stern e cols., 1999). Os números de incidência de câncer de pele não melanoma na população transplantada renal mostram-se altos em diversos locais: 61% no Reino Unido e 41% na Holanda (Dicle e cols., 2008; Kalinova e cols., 2010).

Estudo retrospectivo conduzido no leste Europeu por Vrotniakaite e colaboradores (2014), com 470 pacientes transplantados renais entre 2000 e

2010, encontrou uma incidência cumulativa de 1,6% de cânceres de pele não melanoma e prevalência de 13,4% na mesma população.

Outro exemplo de estudo retrospectivo, desenvolvido por Roche e cols. (2014), com altas taxas de incidência de tumores cutâneos malignos em transplantados é um estudo britânico de 2008, de caráter retrospectivo que encontrou numa população de 705 transplantados renais 7,5% de lesões malignas (total de 53 pacientes).

Provavelmente, a incidência de CPNM seja ainda mais elevada. Questões como dificuldade diagnóstica dos médicos para detectar CPNM ou diferenciá-lo de ceratoses actínicas, dificuldades socioeconômicas de acesso ao especialista e a falta de um sistema mais apurado de notificação podem fazer com que a incidência do CPNM demonstrada oficialmente seja menor do que a realidade, por isso a necessidade desses pacientes serem examinados por especialistas, de se obter a comprovação histopatológica e proceder à notificação dessas lesões.

Estudos sugerem que algumas medicações de uso frequente na terapia pós-transplante, como azatioprina e ciclosporina, tem ação mutagênica e grande influência imunossupressora sobre a pele (Vajdic e cols., 2009; Hojo e cols., 1999). A azatioprina tem ação fotossensibilizante através de seus metabólitos, os quais encontram-se mais elevados em pacientes transplantados portadores de CPNM. Ainda há controvérsias se a medicação por si só aumentaria o risco de câncer (Moore e cols., 1994).

Nota-se que, quando associadas, estas drogas potencializam a chance do paciente desenvolver CPNM. Cabe salientar que o esquema mais usado nos últimos 20 anos foi a potente associação de ciclosporina, azatioprina e

prednisona, o que muitas vezes impede a correta realização de estudos que individualizem a ação deletéria de cada uma destas medicações nos pacientes transplantados com CPNM (Berg e cols., 2002).

Um estudo que chama atenção para a diferença no tipo de imunossupressão medicamentosa, no que concerne às manifestações cutâneas, foi o conduzido em Bagdá entre 2009 e 2010, por Sharquie e colaboradores (2014). Este estudo verificou ausência de lesões cutâneas malignas em pacientes imunossupressos devido a pênfigo vulgar, mas observou 4% de carcinomas basocelulares em pacientes imunossupressos após transplante renal, bem como presença de outras lesões malignas apenas nos transplantados. Esses resultados podem ser devido à doença de base diferente ou ao esquema imunossupressor diverso, pois sabe-se que a prednisona (muito usada na terapia para pênfigo vulgar) não apresenta capacidade para induzir desenvolvimento de CPNM, entretanto, a associação dela com ciclosporina ou azatioprina, diminui o tempo de aparecimento dessas lesões malignas (Sharquie e cols., 2014).

De acordo com Bouwes Bavinck e colaboradores (1996) e Berg e colaboradores (2002), outros fatores associados à imunossupressão, como o tempo de uso de agentes imunossupressores e a potência do esquema administrado, são mais importantes do que a comparação dos agentes isolados entre si.

Dentre as drogas imunossupressoras, o sirolimo, por ser um inibidor mTOR, proporciona efeito protetor contra os cânceres de pele, por inibir o crescimento de células endoteliais, o progresso da neovascularização provocada pelos tumores e também por apresentar mecanismos antivirais que

inibem a ativação ou reativação do vírus HPV, citomegalovírus e herpesvirus (Kovak e Stasko, 2009, Euvrad e cols., 2012).

Estudo anterior conduzido no Serviço de Nefrologia e Transplantes Renais da Santa Casa de Porto Alegre (Brasil) demonstrou a importância de realizar a troca do esquema imunossupressor em pacientes com forte história pessoal e familiar para câncer de pele (Tessmer e cols., 2006). Nesse estudo, 16 dos 23 pacientes que fizeram a conversão para sirolimo no esquema imunossupressor, não manifestaram mais nenhuma neoplasia cutânea num período de seguimento de 22 meses.

### **2.1.3 Outros aspectos da imunossupressão pós-transplante renal**

Além da imunossupressão relacionada aos medicamentos usados nos transplantados renais, existem outros aspectos imunossupressores que devem ser avaliados e podem ter relação com maior risco de câncer de pele nestes pacientes. (Stockfleth e cols., 2001)

Alguns estudos já tentaram relacionar a prevalência de cânceres de pele não melanoma com outros fatores de risco ligados à imunodepressão específica do transplante, mas os resultados ainda são poucos e não coesos entre si. (Walder e cols., 1971; Jensen e cols., 1990; Emtestam e cols., 1996). Dentre esses fatores, podemos destacar o tipo de doador, o número de transplantes realizados e o tempo de diálise (Berg e Otley, 2002).

Estudo australiano comparou, a partir de dados de saúde pública de 7040 pacientes, o risco para câncer entre receptores de doador vivo e de doador cadáver, verificando que o risco para vários tumores sólidos e

linfoproliferativos está aumentado em quem recebeu o órgão de doadores cadáveres, entretanto a mesma relação não foi encontrada para cânceres de pele melanoma e não melanoma (Ma e cols., 2014).

A compatibilidade e o tipo do perfil de HLA do doador e do receptor, também tem impacto sobre a sobrevida do paciente transplantado renal, e sobre as manifestações cutâneas que ele poderá manifestar. Especificamente relacionados a cânceres de pele não melanoma podem ser elencados o HLA DR1, DR4 ou DR7 (Bouwes Bavinck e cols., 1991).

Estudo brasileiro, também conduzido na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, demonstrou que a presença do HLA DR1 em receptores de transplantes renais constitui fator de risco para carcinoma basocelular e a influência dos esquemas imunossupressores não se mostrou importante aparecimento dos cânceres de pele não melanoma (Carvalho e cols., 2012).

## **2.2 Neoplasias cutâneas**

### **2.2.1 Melanoma cutâneo após transplante renal**

O aparecimento de melanoma cutâneo primário em pacientes transplantados com órgãos sólidos foi abordado em metanálise, que evidenciou aumento da incidência neste grupo, bem como em pacientes com AIDS, indicando forte associação desta neoplasia com defeitos da função imunológica (Carvalho e cols., 2012).

Estudo conduzido por Greene e colaboradores (1981), embora com número pequeno de pacientes, demonstrou que os defeitos na função

imunológica podem acelerar a modificação de um nevo atípico em lesão maligna de melanoma cutâneo. O estudo também salientou que, pacientes com nevos atípicos na avaliação pré-transplantes, devem ser seguidos rotineiramente, já que a maior incidência de melanoma nesta população é a partir de nevos displásicos ou atípicos prévios e não novos, como na população geral (Greene e cols., 1981).



**Figura 1:** Melanoma cutâneo, aspecto dermatoscópico e macroscópico

(Acervo particular de Leandra Ferreira Marques Nobre)

### **2.2.2 Carcinoma basocelular após transplante renal**

Devido ao fato de existir uma subnotificação de carcinoma basocelular pela baixa letalidade e lenta progressão, os dados sobre esta neoplasia na população em estudo são menos confiáveis, pois os estudos de coorte são menos frequentes. (Berg e Otley, 2002).

Os dados disponíveis mostram também um aumento na incidência do CBC, com taxas 10 vezes maiores do que as encontradas na população não

transplantada (Hartevelt e cols., 1990). Existem evidências de que em um primeiro momento, o CBC pode ter maior incidência do que o CEC, mas em poucos anos, este dado diminui em favor de um crescimento acelerado nas taxas de incidência do CEC (Ferrandiz e cols., 1995).



**Figura 2:** Carcinoma Basocelular

**Figura 3:** Carcinoma Basocelular

(Acervo particular de Leandra Ferreira Marques Nobre)

### 2.2.3 Carcinoma espinocelular após transplante renal

O carcinoma espinocelular é, dentro dos CPNM, o que mais dramaticamente se altera após o transplante renal. (Fortina e cols., 2004).

O aparecimento das lesões cutâneas neoplásicas na população submetida a transplante renal é, na maioria das vezes, múltiplo, mais agressivo, com risco de metástases aumentado (em torno de 7%), determinando uma sobrevida muito menor, além de aparecerem em idade mais precoce quando comparado à população geral, sendo essa característica

particularmente importante nos carcinomas espinocelulares (Sheil, 1993; Berg e Otley, 2002; Kalinova e cols., 2010; Bannon e cols., 2014).

Na população transplantada renal pediátrica, o CEC alcança o dobro da incidência encontrada na população transplantada renal adulta. Em uma coorte com pacientes pediátricos, Penn (1994) encontrou taxas de metástase para linfonodos de 9% e 8% de mortalidade, o que é alarmante, na medida em que esta é uma amostra de pacientes com previsão de imunossupressão em longo prazo.

Estudo brasileiro, publicado em 2014, retrospectivo e com 64 pacientes, verificou uma prevalência de 67% de carcinomas espinocelulares. Entre os pacientes com câncer de pele a relação espinocelular : basocelular foi de 2:1, confirmando a diferente relação entre o tipos de câncer de pele não melanoma em relação à população geral (Ferreira e cols., 2014).

A relação da infecção pelo HPV como fator de risco para CPNM ainda permanece controversa entre imunocompetentes e imunossuprimidos. A infecção pelo HPV, na forma de verrugas vulgares clinicamente detectáveis ou em formas subclínicas (infecção da pele clinicamente normal) parece estar relacionada de alguma forma com o carcinoma epidermoide. Autores relatam que a infecção pelo HPV parece não ser risco para CBC (Rigel e cols., 2008). Stockfleet e colaboradores (2004) destacam: "se o HPV está relacionado com carcinogênese na pele e se a imunossupressão promove a ativação do vírus, a infecção pelo HPV se correlaciona mais com o CEC do que com o CBC".

Entretanto, segundo os estudos mais recentes, a infecção é tão prevalente nos pacientes transplantados, tanto na pele normal como no carcinoma epidermoide, que pode ser considerada quase universal nesta

população. Mais de 90% dos pacientes transplantados possuem partículas virais no CEC e na pele normal. A presença clínica como verrugas virais é regra nestes pacientes (Vettorato e cols., 2003; Stockfleth e cols., 2004; Purdie K e cols, 2005).

São muitos os trabalhos e artigos publicados até o momento sobre as neoplasias cutâneas em transplantados renais, porém a relação entre a dose e o tipo de imunossupressão com o aparecimento de tumores cutâneos ainda não está totalmente estabelecida, bem como não existem estudos amplos, com número significativo de pacientes, em particular no sul do Brasil.



**Figura 4:** Carcinoma Espinocelular

(Acervo particular de Leandra Ferreira Marques Nobre)

## 5. Referências Bibliográficas

Bannon FJ, McCaughan JA, Traynor C, O'Brien K, Gavin AT, Maxwell AP, et al. Surveillance of Nonmelanoma Skin Cancer Incidence rates in Kidney Transplant Recipients in Ireland. *Transplantation* 2014; 98(6):646-52.

Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:1-17.

Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 61:7.

Bouwes Bavinck JN, Claas FH, Hardie DR, Green A, Vermeer BJ, Hardie IR et al. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 1997; 108 (5):708-11.

Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Schreuder GM, Thorogood J, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1991;325(12): 843-8.

Carvalho AVE, Bonamigo RR, Silva CM, Zorzi AC. Positivity for HLA DR1 is associated with basal cell carcinoma in renal transplant patients in Southern Brazil. *Int J Dermatol.* 2012;51(12):1448-53.

Chen QP, Aw DC. Epidemiology of Skin Diseases in Renal Transplant Recipients in a Tertiary Hospital. *An Acad Med.* 2010; 39(12):904-8.

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.

Emtestam L, Wallberg P, Aldener A, Olerup O. Multiple basal cell carcinomas: no association with HLA-DRB, HLA-DQA1 or HLA-DQB1 in Swedish patients. *Br J Dermatol.* 1996;134(5):886-91.

Euvrad S, Morelon E, Rostaing L, Golffin E et al. Sirolimus an Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Eng J Med.* 2012;367;4.

Ferrandiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernández MT, Lauzurica R, et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *Jam Acad Dermatol.* 1995;33:5906.

Ferreira FR, Ogawa MM, Nascimento LFC, Tomimori J. Epidemiological profile of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: experience of a referral center. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):745-50.

Fortina A, Piaserico S, Caforio A, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive Level and Other Risk Factors for Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Heart Transplant Recipients. *Arch Dermatol*. 2004;(140):1079-85.

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):255-61.

Greene MH, Young T, Clark WHJ. Malignant Melanoma in Renal-Transplant Recipients. *The Lancet*.1981;317(8231):1196.

Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49(3): 506-9.

Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104(9):1962-7.

Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*.1999;397:530-4.

Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva [homepage na internet]. Estimativa/2014. Disponível em: [www.inca.gov.br/estimativa/2014](http://www.inca.gov.br/estimativa/2014) .

Jain AR, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, et al. Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. *Ann Surg*. 2000;232(4):490-500.

Kalinova L, Majek O, Stehlik D, Krejci K, Bachleda P. Skin Cancer Incidence in Renal Transplant Recipients – A Single Center Study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(3):257-60.

Kovak BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplantation Rev* 2009;23:178-89.

Jensen P, Hansen S, Moller B, Levestad T, Pfeffer P, Geiran O et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Dermatol*. 1990 Feb; 40(2 Pt 1): 177-86.

Ma MK, Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Craig JC, Wong G. The Risk of Cancer in Recipients of Living-Donor, Standard and Expanded Criteria Deceased Donor Kidney Transplants: A Registry Analysis. *Transplantation*. 2014;98(12): 1286-93.

Martinez J, Otley C, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher C, et al. Defining the Clinical Course of Metastatic Skin Cancer in Organ Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):301-6.

Moore DE, Sik RH, Bilski P, Chignell CF, Reszka KJ. 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.* 1994;60:574-81.

Penn I. Posttransplant malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1994;26:2763-5.

Purdie K, Suretheran T, Sterling J, Bell L, McGregor J. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol.* 2005;125:98-107.

Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014) – 2014. Ano XX. Número 4.

Rigel D, Carucci C, Wharton J. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. editors. *Dermatology.* London: Mosby Elsevier; 2008. p. 2: 21.

Roche CD, Dobson JS, Williams SK, Quante M, Popoola J, Chow JWM. Malignant and Noninvasive Skin Tumours in Renal Transplant. *Dermatology Research and Practice.* 2014:1-6.

Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, Osella-Abate S, Mezza E, Segoloni GP, et al. Skin Cancers and other cutaneous disease in renal recipients: a single Italian center observational study. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(2): 242-7.

Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, et al. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg.* 1991;214(6): 679-88.

Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon Jr, Watanabe Y, Santos DR, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J Bras Nefrol.* 2012; 36(1):48-53.

Sharquie KE, Noaimi AA, Al-Jobori AA. Skin tumors and skin infections in kidney transplant recipients vs. patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2014;53(3):288-93.

Sheil AG. Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant Proc.* 1993;24:1275-79.

Stockfleeth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Derm Surg*. 2004;30:604-9.

Tessmer CS, Magalhães LV, Keitel E, Valar C, Gnatta D, Pra RL et al. Conversion to sirolimus in renal transplant recipients with skin cancer. *Transplantation*. 2006;82(12):1792-3.

Vajdic CM, Leeuwen MT, Webser AC, McCredie MRE, Stewart JH, Chapman JR, et al. Cutaneous Melanoma is Related to Immune Suppression in Kidney Transplant Recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(8).

Vettorato G, Carvalho AV, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol*. 2003;78(3):283-9.

Vrotniakaite K, Jaceviciute R, Rudminiene I, Laucyte-Cibulskiene A, Rainiene T, Jankevicius F, et al. Malignancy after transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant*, 2014;19:456-463.

Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin Cancer and Immunosuppression. *The Lancet*. 1971; 298:1282-283.

Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin Disease in Kidney Transplant Recipients. *Urol J* 2006; 3(4):230-3.

#### 4. Objetivos

Objetivo geral: avaliar as neoplasias cutâneas em pacientes transplantados renais vivos do serviço da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Objetivos específicos:

- a) Verificar a prevalência das neoplasias cutâneas dos pacientes transplantados renais vivos da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre;
- b) Avaliar a associação das neoplasias cutâneas com os seguintes fatores: faixa etária, sexo, tempo desde o transplante, marcadores de exposição solar (melanoses solares no dorso das mãos e face, poiquilodermia e *cutis rhomboidalis*), fototipo e imunossupressão.

**5. Artigo redigido em inglês**

**“Risk markers of skin cancer in renal transplant recipients: a study of 790 patients”**

Leandra Ferreira Marques Nobre

Juliana Fonte de Souza Bedin

Renan Rangel Bonamigo

Rodrigo Pereira Duquia

Elizete Keitel

Submitted for publication in International Journal of Dermatology

## ABSTRACT

Introduction: In renal transplant recipients, prolonged drug-induced immunosuppression poses an additional risk to skin cancers. There is a paucity of studies on the various risk factors that predispose to skin cancers in renal transplant recipients. The present study sought to assess these risk factors.

Methods: This was a cross-sectional study carried out between April 2013 and November 2014. After being informed orally about the characteristics of the study, the patients were asked to read and sign an informed consent form. Thereafter, they were interviewed and clinically examined by a dermatologist.

Results: Out of 790 patients included in the study, 81 had skin cancer (10,8%). Espinocellular carcinoma was the most observed among the patients (46%). Sixty nine patients had cancer lesions in sun-exposed areas. In addition, 25.2% of the patients had *cutis rhomboidalis*, 19.1% of them had associated solar elastosis, 15.4% showed associated poikiloderma, 17.1% presented with associated facial melanosis, and 17.9% had associated melanoses on the back of their hands. All of these markers were associated with skin cancer in the sample, with  $p < 0.0001$ .

Conclusion/Discussion: The strong correlation between the presence of skin cancer and photodamage markers highlights the need for a more practical, functional and efficient way of guiding patients, helping them identify the warning signs exhibited by the skin. Also, these findings can help physicians determine the risks, thus enabling them to expedite the referral of those patients at higher risk.

## 1. INTRODUCTION

The need of immunosuppression to avoid the rejection of the transplanted organ has several organic and an chronic changed immunologic answer, and that is related to de the development of skin cancers, in addition to other skin disorders<sup>1,2,3,4,5</sup>.

The most important risk factors for skin cancer in the general population are increased age, lighter phototype, family and personal history of previous cancers, exposure to UV radiation, and HPV infection. In renal transplant recipients, prolonged drug-induced immunosuppression poses an additional risk<sup>2,4,6,7</sup>.

There is a paucity of studies on the various risk factors that predispose to skin cancers in renal transplant recipients. The present study sought verify the prevalence of those skin lesions and to assess these risk factors, so that measures can be taken in order to minimize their impact on morbidity and on the quality of life of renal transplant recipients.

## 2. METHODS

This was a cross-sectional study carried out between April 2013 and November 2014, whose protocol was approved by the local Research Ethics Committee.

Both male and female renal transplant recipients aged 18 years or older were assessed. The patients were being followed up at the Outpatient Clinic of

Nephrology of Santa Casa de Misericórdia Hospital Complex, in Porto Alegre, southern Brazil.

All patients treated at the outpatient clinic during the study period were interviewed and examined, accounting for 35% of the total number of transplant recipients at the Santa Casa Hospital Complex.

After being informed orally about the characteristics of the study, the patients were asked to read and sign an informed consent form. Thereafter, they were interviewed and clinically examined.

The interview consisted of a structured questionnaire developed by the authors, and included personal information, epidemiological data, and previous medical history as well as many dermatological information that was used also for other studies correlated with this one. After the interview, a thorough examination of the mucocutaneous integument was performed. The physical examination was always made by an experienced dermatologist.

The data obtained with the questionnaire were typed into the Epiinfo software program version 6.0. The statistical analysis was conducted with the Stata software program, with the description of raw data and associations. There were used the following statistic tests for analysis: -Linear Trend Test: to verify association between skin cancer prevalence and transplant period. – Exact Fisher's Test: to verify association between skin cancer and cutaneous markers of fotodamage. Statistical significance was meant whenever  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTS

Out of 816 patients seen at the outpatient clinic, 790 were included in the study. Caucasian individuals accounted for 77.2% of the sample, and the mean age of the 474 men (60%) and 316 women (40%) was 49 years. Eighty one patients had skin cancer (10.8%). Among the 107 skin cancer lesions found, 46% were espinocellular carcinoma, 39% were basocellular carcinoma, 7,5% were melanoma and 7,5% were other kinds of skin cancer.

Fitzpatrick II was the predominant phototype (36.1%), and the colors of the eyes most commonly observed were brown or black (76.8%). All other variables are shown in Table 1 and 2.

In regard to photodamage markers, 69 out of 81 patients with skin cancer in this study had lesions in sun-exposed areas (85%). In addition, 25.2% of the patients had *cutis rhomboidalis* (Figure 1), 19.1% of them had associated solar elastosis, 15.4% showed associated poikiloderma (Figure 2), 17.1% presented with associated facial melanosis, and 17.87% had associated melanoses on the back of their hands. All of these markers were associated with skin cancer in the sample (Table 3), with  $p < 0.0001$ .

There was a positive correlation between the presence of skin cancer and the time elapsed since transplantation ( $p < 0.001$ ) (Table 3). The following immunosuppressants were used: prednisone, cyclosporine, azathioprine, tacrolimus, and sirolimus. No statistically significant correlation was observed in relation to the specific use of an immunosuppressant, but 85% of the patients with skin cancer were not being treated with sirolimus.

#### 4. CONCLUSIONS/ DISCUSSION

The presence of skin cancer in more than 10% of the studied population raises a red flag about the need to have these patients followed up on a constant and systematic dermatologic vigilance, in order to avoid the increase in the number of unnecessary surgeries and treatments, focus on the prevention of lesions, and raise awareness of the risk factors long before renal transplantation. It is from the most importance that the knowledge of these risks increase the preventive behavior even before the organ transplantation and reinsure the long time follow up.<sup>4,9,10</sup>.

The strong correlation between the presence of skin cancer and photodamage markers highlights the need for a more practical, functional and efficient way of guiding patients, helping them identify the warning signs exhibited by the skin. Also, these findings can help nephrologists determine the risks, thus enabling them to expedite the referral of those patients at higher risk<sup>11</sup>.

The presence of one or more photodamage markers, from the point of view and understanding of the researchers of this study, would be reason enough for a thorough examination of the patient's skin, even if he/she does not have any suspicious lesion in the medical approach before the transplant.

Information about risk factors is essential and must be given to patients on a regular basis, especially concerning exposure to sunlight, a risk factor that can be controlled by simple measures such as sun protection and avoidance, given that the correlation between sun exposure and skin cancer is quite evident in the analyzed population<sup>12</sup>.

No specific associations were found between some of the immunosuppressants and skin cancers, probably because these drugs are used

in combination in traditional treatments. However, an interesting finding of the present study was the small number of patients on sirolimus, an immunosuppressive drug that is known to provide protection against skin cancer (mainly non-melanoma skin cancer). It is important to reassess the immunosuppressive regimen of any patient with skin cancer or even in those at higher risk for the development of such lesions following renal transplantation<sup>13,14</sup>.

All these precautions must be followed closely in the post-transplant period, as the risk for skin cancer increases with the age of renal transplant recipients, data confirmed by this study.

It was well observed that the solar elastosis, the solar melanoses and the poikiloderma are risk markers for skin cancer in renal transplanted patients and whenever its observed its already a well-defined reason to refers the patient to a dermatologist even before any suspicious skin cancer lesion exist, so that can prevent important morbidity.

## 5. REFERENCES

1. Kalinova L, Majek O, Stehlik D, Krejci K, Bachleda P. Skin Cancer Incidence in Renal Transplant Recipients – A Single Center Study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(3):257-60.
2. Rigel D, Carucci C, Wharton J. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. editors. *Dermatology.* London: Mosby Elsevier; 2008;2-21.
3. Fortina A, Piaserico S, Caforio A, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive Level and Other Risk Factors for Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Heart Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140:1079-85.
4. Bannon FJ, McCaughan JA, Traynor C, O'Brien K, Gavin AT, Maxwell AP, et al. Surveillance of Nonmelanoma Skin Cancer Incidence rates in Kidney Transplant Recipients in Ireland. *Transplantation* 2014; 98(6):646-52.

5. Chen QP, Aw DC. Epidemiology of Skin Diseases in Renal Transplant Recipients in a Tertiary Hospital. *An Acad Med* 2010;39(12):904-8.
6. Carvalho AVE, Bonamigo RR, Silva CM, Zorzi AC. Positivity for HLA DR1 is associated with basal cell carcinoma in renal transplant patients in Southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2012;51(12):1448-53.
7. Roche CD, Dobson JS, Williams SK, Quante M, Popoola J, Chow JWM. Malignant and Noninvasive Skin Tumours in Renal Transplant. *Dermatology Research and Practice*. 2014:1-6.
8. Ferreira FR, Ogawa MM Nascimento LFC, Tomimori J. Epidemiological profile of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: experience of a referral center." *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):745-750.
9. Ma MK, Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Craig JC, Wong G. The Risk of Cancer in Recipients of Living-Donor, Standard and Expanded Criteria Deceased Donor Kidney Transplants: A Registry Analysis. *Transplantation*. 2014;98(12): 1286-93.
10. Rocha FP, Menezes AMB, Almeida JHL, Tomasi E. Marcadores e fatores de risco para queratoses actínicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controle. *An. Bras. Dermatol*. 2004;79(4):441-54.
11. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, Harwood CA. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol* 2006 November; 155(5): 916-925.
12. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E. Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1848-53.
13. Euvrad S, Morelon E, Rostaing L, Golffin E et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Eng J Med*. 2012;367;4.
14. Tessmer CS et al. Conversion to sirolimus in renal transplant recipients with skin cancer. *Transplantation*, 2006;82(12):1792-3.

Table 1: Characteristics of renal transplant recipients

	Frequency	Percentage (%)
<b>Skin color</b>		
White	610	77.2
Non-Caucasian	87	11.0
Black	66	8.4
Red	25	3.2
Yellow	2	0.3
<b>Sex</b>		
Male	474	60.0
Female	316	40.0
<b>Fitzpatrick phototype</b>		
I	8	1.0
II	227	28.7
III	285	36.1
IV	192	24.3
V	44	5.6
VI	34	4.3
<b>Marital status</b>		
Single	183	23.2
Married	494	62.6
Divorced/Separated	78	9.9
Widowed	34	4.3
<b>Color of the eyes</b>		
Black or brown	607	76.8
Green	70	8.9
Blue	113	14.3
<b>Smoking</b>		
Never smoked	471	59.6
Smoker	33	4.2
Ex-smoker	286	36.2
<b>Alcohol consumption</b>		
No	739	93.5
Yes	51	6.5
<b>Use of illicit drugs</b>		
No	784	99.4
Yes	5	0.6

Table 2: Association between presence of skin cancer and time elapsed since renal transplantation.

Skin cancer	Time elapsed since transplantation				
	1-18 months	19-60 months	61-122 months	126-484 months	Total
No	189 (95.9%)	177 (88.5%)	174 (89.7%)	167 (84.8%)	707 (89.7%)
Yes	8 (4.1%)	23 (11.5%)	20 (10.3%)	30 (13.2%)	81 (10.3%)
Total	197	200	194	197	788

*p*<0.001 Linear trend test

Table 3: Photodamage markers and skin cancers in renal transplant recipients.

Photodamage markers	Presence of skin cancer			P
	Yes	No		
<b>Cutis Rhomboidalis</b>				0.000
	Yes	54 (25.2%)	160 (74.8%)	
	No	27 (4.7%)	549 (95.3%)	
<b>Solar Elastosis</b>				0.000
	Yes	63 (19.0%)	268 (80.9%)	
	No	18 (3.9%)	441 (96.1%)	
<b>Poikiloderma</b>				0.000
	Yes	67 (15.4%)	369 (84.6)	
	No	14 (3.9)	340 (96.1)	
<b>Facial Solar Melanosis</b>				0.000
	Yes	46 (17.1%)	223 (82.9%)	
	No	35 (6.7)	485 (93.3%)	
<b>Solar Melanosis on the Back of the Hands</b>				0.000
	Yes	52 (17.9%)	239 (82.1)	
	No	29 (5.8%)	470 (94.2)	

$p < 0,001$  – Exact Fischer's Test

Table 4: Distribution of skin cancer types in 81 renal transplanted patients.

Skin cancer subtype	Body site of the skin lesion					Total
	Head	Superior Members	Low Members	Anterior torax	Back torax	
Basocellular carcinoma	18	8	1	5	10	42 (39%)
Espinocellular carcinoma	19	13	6	9	2	49 (46%)
Cutaneous melanoma	1	3	1	3	0	8 (7,5%)
Other skin cancer	4	1	3	0	0	8 (7,5%)
Total	42 (39%)	25 (23,5%)	11 (10,3%)	17 (15,9%)	12 (11,2%)	107 (100%)

$p < 0,001$  – Linear Trend Test



**Figure 1:** *Cutis rhomboidalis* of the nuchae (from the personal photo collection of the authors)



**Figure 2:** Poikiloderma of Civatte in the neck and chest (from the personal photo collection of the authors).

## **6. Considerações Finais**

As neoplasias cutâneas são altamente prevalentes em transplantados renais e podem acarretar grande impacto na morbidade e na mortalidade destes pacientes, sendo relevante um exame dermatológico completo, realizado por especialista, com regularidade nesses indivíduos.

O conhecimento gerado por este estudo, referente a fatores que se relacionam ao câncer de pele, e entre eles, marcadores de exposição solar e medicações, deverá reforçar a observação ativa sobre os pacientes e poderá contribuir para a programação de projetos de prevenção e esquemas terapêuticos; sempre ajustando medidas para uma melhor qualidade de vida e prolongamento da sobrevida dos transplantados renais.

## 7. Anexos

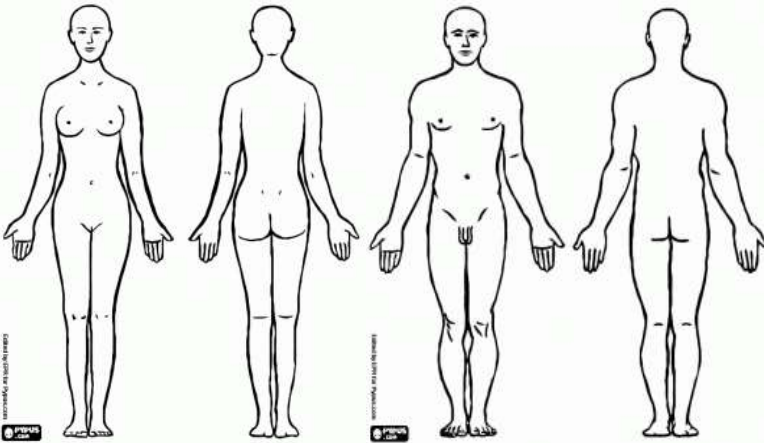
### A. Ficha de coleta de dados

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? (0) Preto ou castanho (1) Verde (2) Azul (9) IGN	HCOLHO ___
A10) Você fuma ou já fumou?	GFUMO ___
(0) Não, nunca fumou → PULE PARA A QUESTÃO A20	
(1) Sim, fuma (1 ou + cigarro(s) por dia há mais de 1 mês)	GTPAFUA _____
(2) Já fumou, mas parou de fumar há _____ anos _____ meses	GTPAFUM _____
A11) Há quanto tempo você fuma ? (ou fumou durante quanto tempo)? _____ anos _____ meses (88-88) NSA (99-99) IGN	GTFUMOA _____ GTFUMOM _____
A12) Quantos cigarros você fuma (ou fumava) por dia?	GCIGDIA _____

___ cigarros	(88) NSA	(99) IGN	
A13) Você consome bebida alcoólica?			GALCOLL__
(0) Não (1) Sim – frequência: (0) > 3x semana (1) 1-3x semana (2) < 1 x semana			
A14) Você usa alguma droga ilícita?			GDROGA__
(0) Não (1) Sim – qual? _____			
A15) Qual a etiologia da sua Insuficiência Renal?			GINSRENAL__
(0) HAS (1) DM (2) Rins Policísticos (3) ITU de repetição (4) Outros. Qual: _____			
A16) Quanto tempo faz que você transplantou?			GTEMTX__
___ anos ___ meses			
A17) Qual foi o tipo do seu transplante?			GTIPOTX__
(0) Doador Vivo (1) Doador Cadáver			
A18) Qual é o tipo do seu HLA? (verificar no prontuário)			GTIPOHLA__
A19) Quanto tempo você fez diálise antes de transplantar?			GTEMDIAL__
___ 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	
<b>BLOCO B: EXAME FÍSICO</b>	
B1) Presença de <i>Cutis Rhomboidalis</i> :	EF CUTIS __
(0) Não (1) Sim	
B2) Presença de Elastose Solar:	EF ELASTO __
(0) Não (1) Sim	
B3) Presença de Poiquiodermia Solar:	EF POIQ __
(0) Não (1) Sim	
B4) Melanose Solar na face (6 ou mais):	EF MELANOF __
(0) Não (1) Sim	
B5) Melanose Solar no dorso das mãos (10 ou mais):	EF MELANOM __
(0) Não (1) Sim	
B6) Neoplasias Cutâneas (marque a topografia na figura a seguir):	EF NEOCUT __
(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: __	EF NEOCUTLOC __ EF NEOCUTTIPO __
B6) Queratoses Actínicas (marque a topografia na figura a seguir):	EF QUERAT __
(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	EF QUERATLOC __

**TOPOGRAFIA DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS IDENTIFICADAS:**



Tipo neoplasia


( 0 ) Q. Actínica

( 1 ) CBC

( 2 ) CEC

( 3 ) MM

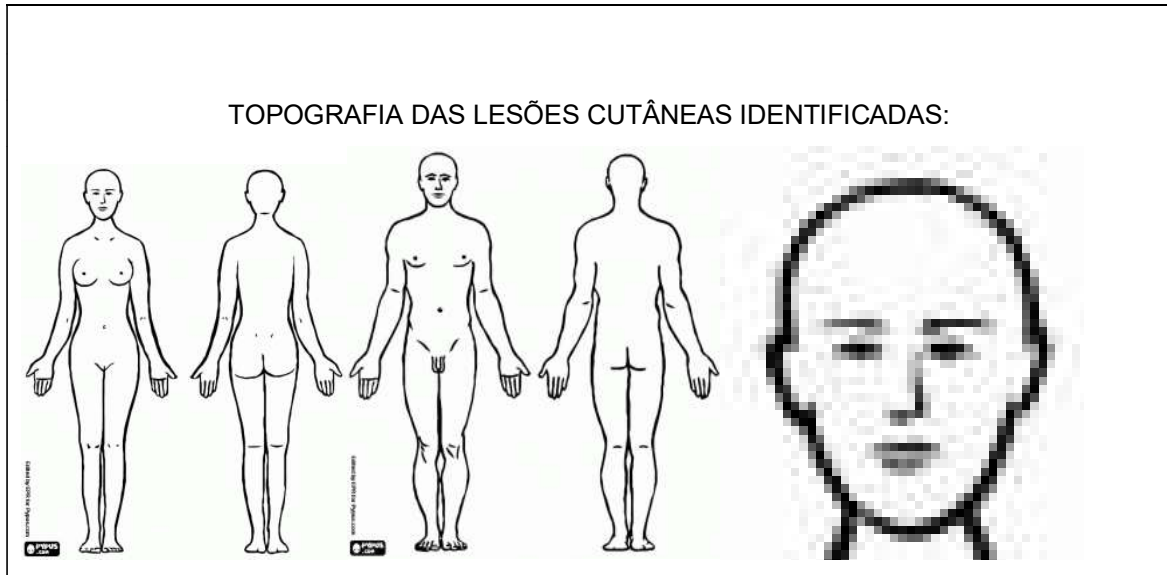
( 4 ) OUTROS



B7) A Neoplasia Cutânea foi em área exposta?	<i>EFNEOEXPOS</i> __
(0) Não (1) Sim	
<b>RESPONDA AS QUESTÕES ABAIXO E MARQUE A TOPOGRAFIA NA FIGURA A SEGUIR</b>	
B8) O paciente tem acne?	<i>EFACNE</i> __
(0) Não (1) Sim	
B9) O paciente tem candidíase oral?	<i>EFCANDIDA</i> __
(0) Não (1) Sim	
B10) O paciente tem queratose seborréica?	<i>EFCERATSEB</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	<i>EFCERATSEBLOC</i> __
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 eritrasma?	<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 (4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	<i>EFZOSTERLOC__</i>
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	<i>EFMICPROFLOC__</i>

(4) Tórax posterior (0) Não (1) Sim	
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? _____	



**BLOCO C: EXAMES COMPLEMENTARES**

C1) Anatomopatológico:

ECANATOMO \_\_

DATA	TOPOGRAFIA	RESULTADO

C2) Exame Micológico Direto:

ECEMD \_\_

DATA	TOPOGRAFIA	RESULTADO

B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado via Plataforma Brasil pelo Comitê de Ética da UFCSPA

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 **“FATORES ASSOCIADOS ÀS NEOPLASIAS CUTÂNEAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI EM 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

C. Termo de Compromisso para a Utilização de Dados Institucionais (Termo Utilizado nas Normas)

**“Fatores Associados às Neoplasias Cutâneas em Pacientes  
Transplantados Renais em 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	

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Neoplasias Cutâneas e Terapia Imunossupressora em Pacientes Transplantados renais de um Hospital Terciário

**Pesquisador:** Renan Rangel Bonamigo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 16240113.6.0000.5345

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 332.287

**Data da Relatoria:** 11/07/2013

**Apresentação do Projeto:**

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. As neoplasias cutâneas aparecem frequentemente dentro desse quadro e são devidas principalmente a imunossupressão a longo prazo a qual os pacientes transplantados renais devem se submeter para garantir a adequada manutenção do enxerto. Alguns estudos sugerem que algumas medicações de uso frequente na terapia pós-transplante, como azatioprina e ciclosporina, tem ação mutagênica e grande influência imunossupressora sobre a pele. Pretendemos com esta pesquisa, que se dará através de questionários direcionados a todos os pacientes transplantados renais, maiores de 18 anos, do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, e análise dos prontuários dos mesmo, fornecer dados para estabelecer relação entre a prevalência de neoplasias cutâneas e o uso (dose e tempo de uso) dos imunossupressores mais comumente usados em transplante renal. O presente trabalho tem também como meta traçar um perfil epidemiológico das afeções neoplásicas cutâneas nos pacientes transplantados renais do serviço.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar a prevalência das neoplasias cutâneas em pacientes submetidos a

**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

Continuação do Parecer: 332.287

transplante renal atendidos no Ambulatório de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Objetivo Secundário: ESPECÍFICOS<sup>1</sup> Verificar prevalência das neoplasias cutâneas de todos os pacientes transplantados renais vivos do Hospital Santa Clara, Complexo Hospitalar Santa Casa.<sup>2</sup> Verificar o tipo de neoplasia cutânea no grupo de pacientes estudado<sup>3</sup> Avaliar a associação das neoplasias encontradas com as variáveis:a. Faixa etáriab. Sexoc. Esquema imunossupressor: medicamentos, doses, tempo e associaçõesd. Período entre o transplante e o aparecimento clínico da neoplasia e o diagnóstico final da mesma.e. Marcadores de exposição solar como:a. Melanoses solares no dorso das mãosb. Poiquilodermiac. Cúrtis romboidalisf. Presença de ceratoses actínicasg. Tipo de peleh. Comorbidades<sup>4</sup> Descrever os principais esquemas imunossupressores utilizados no grupo de pacientes.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: A pesquisa não envolve nenhuma intervenção medicamentosa ou terapêutica ao paciente.O questionário e o exame físico só serão preenchidos e executados após consentimento livre e informado, poupando assim o paciente de possíveis constrangimentos. Benefícios: O exame dermatológico completo com regularidade nesses indivíduos é de alta importância e, uma vez que se saibam quais as principais medicações ou esquemas de imunossupressores que podem estar relacionados com o surgimento ou agravamento de diferentes tipos de câncer da pele, a ênfase nos cuidados assistenciais e preventivos pode aumentar, melhorando as taxas de diagnóstico precoce das neoplasias.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é pertinente e importante em sua área. Os pesquisadores contam com acesso ao serviço e aos prontuários dos pacientes.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos estão presentes.

#### **Recomendações:**

Não há novas recomendações para este estudo.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foram atendidas as recomendações do relator.

#### **Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:**

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)303 -8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 332.287

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o Parecer do Relator.

PORTO ALEGRE, 12 de Julho de 2013

---

**Assinador por:**  
**José Geraldo Vernet Taborda**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:**

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)303 -8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br