

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA



TRABALHO FINAL DE MESTRADO

-

**“DERMATOSES EM DOENTES TRANSPLANTADOS
RENAIS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO”**

Orientador: Prof. Dr. João Borges da Costa

Aluno: Pedro Miguel Clemente Garrido, nº12788

17 de Março de 2016

RESUMO

Introdução: A terapêutica imunossupressora necessária para evitar a rejeição de órgão, em doentes submetidos a transplante renal, acarreta um risco acrescido de patologias de diversas naturezas, nomeadamente infecciosa e neoplásica. Os objetivos deste trabalho foram identificar as patologias cutâneas mais frequentes numa série de doentes transplantados renais e os fatores de risco sociodemográficos e clínicos para as dermatoses diagnosticadas.

Material e métodos: Estudo retrospectivo dos doentes transplantados renais, referenciados à consulta de dermatologia e observados pela primeira vez entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2014, através da análise de registos de consulta.

Resultados: Dos 197 doentes incluídos, 120 eram do sexo masculino (60,9%) e 77 do sexo feminino (39,1%). A média de idades foi de 50,7 anos ($\pm 13,4$ anos). 12 (6,1%) doentes tinham antecedentes de neoplasia cutânea. As infeções foram o motivo de consulta mais frequente (93/197; 44%), com predomínio de infeções virais (46/197; 23,4%), seguidas pelas fúngicas (37/197; 18,8%) e pelas bacterianas (10/197; 5,1%). As lesões pré-neoplásicas motivaram 18,3% (36/197) das referenciações, sendo a queratose actínica responsável por 13,7% (27/197) das mesmas. O diagnóstico de neoplasia foi confirmado histologicamente em 36 doentes (18,3%), tendo-se constatado 29 casos de cancro cutâneo não melanoma (14,7%) e 7 de Sarcoma de Kaposi (3,6%). O ratio de basaliomas/carcinomas espinocelulares foi de 1,1:1. O cancro cutâneo não melanoma esteve significativamente associado a maior idade ($p = 0,002$), ao sexo masculino ($p = 0,028$), a antecedentes de neoplasia cutânea ($p = 0,002$) e a maior duração de imunossupressão ($p < 0,001$).

Conclusão: A elevada incidência de infeções e de neoplasias cutâneas acarreta grande morbidade, pelo que é importante garantir um acompanhamento dermatológico regular dos doentes transplantados renais, promovendo a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz.

Palavras-chave: Basalioma; Carcinoma Espinocelular; Imunossupressão; Infeções Cutâneas; Transplante Renal.

ABSTRACT

Introduction: Immunosuppressive therapy, which is necessary to avoid graft rejection in renal transplant recipients, presents an increased risk of varied pathologies, namely infectious and neoplastic. The aim of this study was both to identify the most frequent skin pathologies and their clinical and demographical risk factors within a population of renal transplant recipients.

Materials and methods: A retrospective study of renal transplant recipients referred to dermatology appointment and observed for the first time from January 2008 to December 2014. Data were collected through medical recording analysis.

Results: The study included 197 patients, 120 men (60,9%) and 77 women (39,1%). The average age was 50,7 years ($\pm 13,4$ years). 12 patients (6,1%) had a history of previous skin cancer. Infections were the most frequent reason of referral (93/197; 44%), with an higher prevalence of viral infections (46/197; 23,4%), followed by fungal (37/197; 18,8%) and by bacterial etiologies (10/197; 5,1%). From the total referees, 18,3% (36/197) presented pre-cancerous lesions, with actinic keratosis being the most prevalent (27/197; 13,7%). Malignancy was confirmed histologically in 36 patients (18,3%), with 29 non-melanoma skin cancers (14,7%) and 7 kaposi sarcomas (3,6%). The ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma was 1,1:1. Non-melanoma skin cancer was significantly associated with older age ($p = 0,002$), with the male gender ($p = 0,028$), with an history of previous skin cancer ($p = 0,002$) and with higher duration of immunosuppressive therapy ($p < 0,001$).

Conclusions: The great incidence of cutaneous infections and skin cancer is responsible for a significant morbidity. Consequently it is important to assure the regular dermatological follow-up of renal transplant recipients, which will promote the prevention, an early diagnosis and an efficient treatment.

Key-words: Basal cell carcinoma; Immunosuppression; Renal transplant; Skin infections; Squamous cell carcinoma.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma terapêutica de referência para o tratamento da doença renal crónica. Em Portugal, o número de transplantes realizados a cada ano tem crescido continuamente, tendo sido efetuados 448, no ano de 2014.¹

O recurso a fármacos imunossupressores é indispensável para evitar a rejeição do órgão transplantado. Contudo, este tipo de terapêutica implica um risco acrescido de patologias de diversas naturezas, nomeadamente infecciosa e neoplásica.²

As infeções cutâneas têm, nos doentes submetidos a transplante renal, uma incidência muito elevada. No período pós-transplante, em 55-97% dos indivíduos é diagnosticada uma patologia desta natureza.³ As infeções caracterizam-se pela sua maior agressividade e por tipicamente se associarem a períodos temporais específicos após o transplante.⁴ São, assim, patologias complexas, cujo manejo exige experiência clínica. É importante que as mesmas sejam alvo de especial atenção pelo médico dermatologista, dada a elevada morbidade que acarretam.

O risco de neoplasia cutânea, em particular de cancro cutâneo não melanoma, está bem caracterizado, com um risco aumentado em 20 vezes, no caso do basalioma, e em 65 vezes, no caso do carcinoma espinocelular.⁵ Estão identificados vários fatores de risco para este tipo de neoplasias em doentes transplantados renais, nomeadamente maior idade à data do transplante, sexo masculino, maior duração e intensidade da terapêutica imunossupressora, fototipo Fitzpatrick baixo e exposição solar cumulativa.^{2,6-10} Para além da sua incidência aumentada, as neoplasias cutâneas surgem numa idade mais precoce e têm um comportamento mais agressivo, com maior invasibilidade local e maior tendência a metastizarem.¹¹

Diversos estudos identificaram a maior incidência desta neoplasia no grupo dos doentes transplantados renais, sendo de realçar uma grande variação dos valores em função da localização geográfica da amostra em estudo. A heterogeneidade resulta, maioritariamente, das diferenças ao nível da exposição à radiação ultravioleta, fator de risco major para o cancro cutâneo. Esta induz mutações no gene supressor de tumor *p53* e provoca um estado de imunossupressão local, com diminuição da densidade de células de Langerhans.⁷ A título de exemplo, em países com maior exposição solar como a Austrália, verificaram-se incidências cumulativas de cancro cutâneo não melanoma de 18,8% aos 5 anos e 47,1% aos 20 anos¹¹ e em Espanha, de 20,8% aos 5 anos e de 37,3% aos 10 anos.¹² Em contraste, em países com menores índices de radiação

ultravioleta, como a Irlanda, as incidências cumulativas registadas foram de 7,6% aos 10 anos⁶ e na Alemanha de 3,0% aos 5 anos, 8,7% aos 10 anos e 24,4% aos 20 anos.¹³

O conhecimento do espectro de patologias cutâneas que com maior frequência acometem os doentes submetidos a transplante renal, em particular a compreensão das suas formas de apresentação clínica e da sua gravidade, é fundamental para a elaboração de planos de acompanhamento dermatológicos, que permitam potenciar a sua qualidade de vida e aumentar a sua longevidade.

Os objetivos deste trabalho foram caracterizar uma série de doentes sujeitos a transplante renal e identificar as patologias cutâneas mais frequentes, aquando da sua referenciação à consulta de dermatologia. Procuraram-se ainda identificar fatores de risco sociodemográficos e clínicos para as neoplasias cutâneas diagnosticadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, incluindo 223 doentes, que efetuaram transplante renal após 1979, referenciados à consulta da especialidade de Dermatologia para Doentes Transplantados do Hospital de Santa Maria, entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2014. Esta consulta recebe não só os doentes transplantados neste hospital, mas também doentes seguidos em outras unidades da região de Lisboa, nomeadamente o Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa, o Hospital de Santa Cruz e o Hospital Curry Cabral. No referido período foram realizadas um total de 1070 consultas de dermatologia para doentes transplantados, sendo 223 consultas de primeira vez e 847 consultas subsequentes.

No hospital de Santa Maria, entre 2008 e 2014, foram realizados um total de 251 transplantes, 50 dos quais em indivíduos de raça não caucasiana (19,9%). Em média, anualmente, foram efetuados 35,9 transplantes na totalidade e 7,1 na referida raça.

A amostra é de conveniência, não sendo representativa da população de doentes transplantados renais em Portugal. Foram incluídos doentes com idade superior a 16 anos, tendo sido excluídos todos os que realizaram transplante de medula óssea ou transplante hepático e os que se encontravam a realizar hemodiálise ou em espera para efetuar transplante, à data da primeira consulta. Da amostra de conveniência inicial, foram excluídos 26 doentes, perfazendo um total de 197 elegíveis para o estudo: 1 por ter idade menor que 16 anos, 16 por se encontrarem a aguardar a realização de transplante à data da consulta, 2 por se encontrarem a realizar técnicas de diálise, após a rejeição de transplante efetuado previamente, 2 por terem realizado transplante de

medula óssea e 5 transplante hepático. Os dados foram obtidos mediante a revisão dos registos da primeira consulta realizada, após referenciação. Todos os diagnósticos de neoplasia tiveram confirmação histológica. A duração da terapêutica imunossupressora foi estimada desde a data do transplante até à data da consulta de especialidade. A análise estatística foi efetuada com recurso ao software SPSS® (Statistical package for the social sciences, versão 18, SPSS Inc, Chicago, IL, USA), com nível de significância de 5%. Foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e o teste do Qui-quadrado, tendo o V de Cramer como medida da associação. Foi ainda usado o teste exato de Fisher, quando alguma das frequências esperadas era inferior a 5.

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 197 doentes, transplantados renais, 120 do sexo masculino (60,9%) e 77 do sexo feminino (39,1%). A idade dos doentes, à altura da primeira consulta realizada, após referenciação, variou entre 19 e 79 anos, com uma média de 50,7 anos ($\pm 13,4$ anos).

Dos 197 doentes da amostra, 167 tinham nacionalidade portuguesa (84,8%), 12 angolana (6,1%), 9 cabo-verdiana (4,6%), quatro eram naturais da Guiné-Bissau (2,0%), três de São Tomé e Príncipe (1,5%), um da Moldávia (0,5%) e um da Inglaterra (0,5%).

No que concerne à raça, 169 doentes eram caucasianos (85,8%) e 28 não caucasianos (14,2%).

O tempo decorrido desde o transplante variou entre um e 384 meses, com uma média de 89,5 meses ($\pm 79,9$ meses).

Constatou-se a existência de antecedentes de neoplasia cutânea em 12 doentes (6,1%), sendo os diagnósticos de 7 basaliomas (3,5%), quatro carcinomas espinocelulares (2,0%), um Sarcoma de Kaposi (0,5%) e um doença de Bowen (0,5%). Num doente, co-existiu o diagnóstico de basalioma e de carcinoma espinocelular.

A história prévia de cancro cutâneo não melanoma associou-se significativamente a maior tempo sob imunossupressão (MW:U = 271,0; $p < 0,001$).

A distribuição das patologias que motivaram a doença renal crónica e a posterior necessidade de transplantação renal encontra-se descrita na tabela I.

Tabela I - Etiologia da doença renal crônica que motivou o transplante

Patologias	Frequências	
Nefrosclerose hipertensiva	15,2%	30/197
Glomerulonefrite crônica	12,2%	24/197
Síndrome dos rins poliquísticos	9,1%	18/197
Nefropatia diabética	8,1%	16/197
Malformação congênita	2,54%	5/197
Infeção	2,54%	5/197
Nefrite lúpica	2,03%	4/197
Idiopática	42,1%	83/197
Outra	3,1%	6/197

Os esquemas de imunossupressão de manutenção para prevenção de rejeição de órgão foram variáveis, sendo compostos por fármacos de quatro classes terapêuticas: corticoesteróides (prednisolona), agentes anti-proliferativos (azatioprina e micofenolato de mofetil), inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e inibidores da proteína cinase mTOR (sirolimus e everolimus). Em 144 doentes (73,1%) verificou-se o recurso a um esquema terapêutico composto por três fármacos. Os fármacos utilizados na amostra em estudo estão especificados na tabela II.

Tabela II - Terapêutica imunossupressora na amostra em estudo

Fármacos	Frequências	
Prednisolona	87,3%	172/197
Micofenolato de mofetil	82,7%	163/197
Tacrolimus	48,2%	95/197
Ciclosporina	41,1%	81/197
Sirolimus	7,1%	14/197
Azatioprina	5,6%	11/197
Everolimus	0,5%	1/197

A imunossupressão com medicação tripla associou-se significativamente à raça não caucasiana ($p = 0,003$; $V = 0,21$). Os esquemas terapêuticos contendo tacrolimus estiveram significativamente associados a menor tempo de imunossupressão ((MW:U = 3520,0; $p = 0,001$))

Em 36 doentes (18,3%) foi feito o diagnóstico de lesão pré-neoplásica ou de carcinoma espinocelular *in situ*, sendo 27 casos de queratose actínica (13,7%), 7 de doença de Bowen (3,6%) e três de queratoacantoma (1,5%). Num doente verificou-se a presença simultânea de queratose actínica e de doença de Bowen.

Neste estudo, a queratose actínica esteve significativamente associada a maior idade (MW:U = 1014,5; $p < 0,001$), a maior período de imunossupressão (MW:U = 1250,0; $p < 0,001$), a terapêutica com azatioprina ($p = 0,047$; V = 0,16) e à presença de antecedentes de neoplasia cutânea ($p = 0,015$; V = 0,27). A doença de Bowen, por seu turno, associou-se significativamente ao sexo feminino ($p = 0,010$; V = 0,18) e o queratoacantoma à existência de antecedentes de neoplasia cutânea ($p < 0,001$; V = 0,58).

O diagnóstico de neoplasia foi confirmado histologicamente em 36 doentes (18,3%), tendo-se constatado 29 casos de cancro cutâneo não melanoma (14,7%) e 7 de Sarcoma de Kaposi (3,6%). Dos 29 casos de cancro cutâneo não melanoma (14,7%), 16 tratavam-se de basaliomas (8,1%) e 15 de carcinomas espinocelulares (7,6%), co-existindo os dois diagnósticos em dois doentes.

O cancro cutâneo não melanoma esteve significativamente associado a maior idade (MW:U = 1561,5; $p = 0,002$), ao sexo masculino ($p = 0,028$; V = 0,16), à raça caucasiana ($p = 0,018$; V = 0,17) e à existência de antecedentes de neoplasia cutânea ($p = 0,002$; V = 0,31). No que concerne à influência da terapêutica, verificou-se uma maior incidência com a maior duração de imunossupressão (MW:U = 1236,0; $p < 0,001$), bem como nos doentes a realizar esquemas contendo sirolimus ($p = 0,018$; V = 0,194). Constatou-se também que os doentes com tacrolimus tinham uma menor incidência de cancro cutâneo não melanoma ($p = 0,026$; V = 0,172). Na análise isolada dos doentes com basalioma apenas a associação com maior período de imunossupressão se manteve estatisticamente significativa (MW:U = 803,5; $p = 0,003$). No que concerne à avaliação isolada do carcinoma espinocelular, verificou-se que continuaram significativas as associações com a maior idade (MW:U = 721,5; $p = 0,002$) e com a existência de antecedentes de neoplasia cutânea ($p = 0,006$; V = 0,29). A maior duração da terapêutica imunossupressora (MW:U = 708,5; $p = 0,002$) aumentou significativamente a incidência desta neoplasia. Os esquemas terapêuticos que incluíam tacrolimus revelaram-se significativamente associados a uma menor incidência de carcinoma espinocelular ($p = 0,030$; V = 0,162).

Foram diagnosticadas infecções virais em 46 doentes (23,4%). Estas encontram-se discriminadas na tabela III. A infecção viral esteve significativamente associada a esquemas de imunossupressão contendo azatioprina ($p < 0,001$; $V = 0,399$).

Tabela III - Infecções virais

Diagnósticos	Frequências	
Verrugas virais não genitais	15,7%	31/197
Condilomas genitais	3,1%	6/197
Infeção herpética não genital	2,0%	4/197
Herpes genital	1,0%	2/197
Molusco contagioso	1,0%	2/197
Herpes zoster	0,5%	1/197

O diagnóstico de infecção fúngica foi efetuado em 37 doentes (18,8%), sendo 17 casos de dermatofitíase (8,6%), 15 de pitiríase versicolor (7,6%), cinco de foliculite pitirospórica (2,5%) e dois de candidíase (1,0%). Num doente foi feito o diagnóstico simultâneo de dermatofitíase e candidíase e em outro de dermatofitíase e pitiríase versicolor.

As infecções bacterianas, presentes em 10 doentes (5,1%), estão descritas na tabela IV.

Tabela IV - Infecções bacterianas

Diagnósticos	Frequências	
Foliculite	1,5%	3/197
Furúnculo	1,0%	2/197
Impétigo	0,5%	1/197
Abcesso	0,5%	1/197
Celulite	0,5%	1/197
Paroníquia	0,5%	1/197
Sobreinfecção bacteriana de lesões herpéticas	0,5%	1/197

Foram observados tumores cutâneos benignos, como motivo de consulta, em 31 doentes (15,7%). Estas lesões encontram-se discriminadas na tabela V.

Tabela V - Tumores cutâneos benignos

Diagnósticos	Frequências	
Nevos melanocíticos	6,1%	12/197
Nevos atípicos	3,6%	7/197
Quisto epidermóide	2,5%	5/197
Verrugas Seborreicas	1,5%	3/197
Fibromas	1,0%	2/197
Angiofibromas	0,5%	1/197
Rinofima e hiperplasia sebácea	0,5%	1/197

O diagnóstico de dermatose inflamatória foi efetuado em 24 doentes (11,7%), estando as patologias observadas especificadas na tabela VI.

Tabela VI - Dermatoses inflamatórias

Diagnósticos	Frequências	
Dermite seborreica	7,6%	15/197
Eczema	2,0%	4/197
Queilite	0,5%	1/197
Psoríase	0,5%	1/197
Dermite de contacto irritativa	0,5%	1/197
Dermite perioral	0,5%	1/197

Em 6 doentes verificou-se a presença de reação adversa a fármacos (3,0%), sendo três casos de erupção acneiforme resultante da toma de corticoesteróides (0,5%), um caso de aftas orais (0,5%), um de púrpura (0,5%) e um de toxidermia a tacrolimus (0,5%).

Em 25 doentes foram diagnosticadas outras patologias dermatológicas, não agrupáveis nas categorias anteriormente especificadas (12,7%). As patologias observadas encontram-se detalhadas na tabela VII.

Tabela VII - Outras patologias dermatológicas

Diagnósticos	Frequências	
Xerose	5,6%	11/197
Alopécia Androgenética	1,0%	2/197
Dermatoheliose	1,0%	2/197
Hipersudorese das extremidades	1,0%	2/197
Dermite de estase	1,0%	2/197
Melasma	0,5%	1/197
Calcinose Cutânea	0,5%	1/197
Hipopigmentação guttata	0,5%	1/197
Alopécia areata	0,5%	1/197
Alopécia não cicatricial	0,5%	1/197
Hipopigmentação pós-inflamatória	0,5%	1/197
Calosidade	0,5%	1/197

DISCUSSÃO

O presente trabalho permitiu a caracterização do espectro de patologias do foro cutâneo que motivaram a referenciação à consulta de Dermatologia do Hospital de Santa Maria, numa série de doentes transplantados renais.

As principais limitações deste trabalho derivam do facto de este ser um estudo retrospectivo, com dados obtidos mediante a consulta dos registos de consulta e do facto da amostra ser de conveniência e, como tal, não representativa da população de doentes submetidos a transplante renal em Portugal, limitando a possibilidade de generalização dos resultados obtidos. Importa também salientar que os dados incluídos neste estudo são apenas referentes à primeira consulta realizada na especialidade de dermatologia, após referenciação, o que dificulta a correta caracterização do espectro de patologias apresentado por esta população ao longo do tempo. Não deve ser olvidada a possibilidade de algumas doenças de natureza cutânea terem sido tratadas quer pela equipa de transplantação, quer por outros especialistas em contexto de ambulatório, facto que poderá ter gerado uma sub-notificação das mesmas.

A etiologia mais frequente das doenças que levaram ao recurso a esta consulta foi a infecciosa (44%). Verificou-se um predomínio de infeções de natureza viral (23,4%),

maioritariamente provocadas por vírus do grupo do papiloma vírus humano e do grupo herpes. Em particular, destacaram-se as verrugas virais não genitais, como o diagnóstico mais frequente (15,7%). As infecções fúngicas surgiram como as segundas mais frequentes (18,8%) e as bacterianas como as com menor incidência (5,1%). Estes resultados diferem dos obtidos por Fernandes, S. et al.,¹⁴ com uma amostra composta por doentes transplantados renais e hepáticos, na qual as infecções fúngicas foram as mais observadas (20,5%), seguidas das virais (12,7%) e das bacterianas (8,5%). Diferem ainda dos dados apresentados no trabalho de Wisgerhof et al.³, no qual, numa série composta por doentes submetidos a transplante renal e/ou pancreático, foram mais frequentes as infecções de natureza bacteriana, seguidas das virais e, por fim, das fúngicas. Contudo, apesar da disparidade no tipo de microrganismo causador mais frequente, ambos corroboram a etiologia infecciosa como principal motivo de recurso à consulta de dermatologia, na população composta por doentes transplantados renais. A imunossupressão, com atenuação da imunidade celular mediada pelas células T, é a principal responsável pelo aumento do risco deste tipo de patologia. Neste estudo, a terapêutica com esquemas que incluíam azatioprina revelou-se significativamente associada a uma maior incidência de infeção viral. É possível que este fármaco induza uma depleção mais marcada no número e função das células de Langerhans, em comparação com outros imunossuppressores,¹⁵ facto que justifica a relação descrita e já constatada em estudos anteriores.¹⁶ Salienta-se que, nos doentes transplantados renais, as infeções tendem a ter um curso mais grave, com uma progressão mais rápida e mais intensa, gerando quadros anormalmente severos e, por vezes, atípicos.^{2,4} O conhecimento do espectro das diversas formas de apresentação clínica assume assim um papel fulcral para um diagnóstico precoce e uma terapêutica adequada. Poderá ainda ser necessário o recurso a terapêuticas preventivas, nomeadamente fármacos e vacinas utilizados de forma profilática.¹⁴

A melhoria dos cuidados de saúde, em particular dos regimes de imunossupressão, tem permitido aumentar progressivamente a longevidade dos órgãos transplantados.^{6,10} Assiste-se, assim, ao crescimento do número de doentes com maior idade, submetidos a terapêutica imunossupressora durante um maior período, o que acarreta inúmeras consequências, de entre as quais se destaca o aumento do risco de neoplasia cutânea.

Neste estudo, o cancro cutâneo não melanoma foi responsável por 14,7% das referenciações à consulta de dermatologia. Este valor é semelhante ao obtido por

Fernandes, S. et al., que numa amostra de transplantados renais registou uma incidência desta neoplasia de 13,3%.¹⁴ Na presente série, o cancro cutâneo não melanoma esteve significativamente associado a maior idade, ao sexo masculino, a maior duração de terapêutica e a antecedentes de neoplasia cutânea.

Não se verificou a existência de qualquer relação entre a patologia que motivou a doença renal crónica e a incidência de neoplasia. Alguns estudos descreveram a relação entre a doença renal poliquística e uma maior frequência de cancro cutâneo,¹⁷ mas essa associação não foi por nós observada.

No que concerne à influência da terapêutica imunossupressora, o papel da azatioprina na carcinogénese cutânea está bem estabelecido, através dos seus efeitos mutagénicos e fotossensibilizadores, mediados pelo seu metabolito 6-tioguanina.^{10,18} A ciclosporina também parece ter um efeito pró-carcinogénico, independente dos seus efeitos imunossupressores.¹⁰ Nesta série, nenhum destes fármacos se revelou associado à neoplasia cutânea. Constatou-se, contudo, uma relação entre a toma de azatioprina e o maior risco de lesão pré-cancerígena, em particular, de queratose actínica.

Alguns estudos referem a relação entre a terapêutica com tacrolimus e o maior risco de neoplasia cutânea.^{10,19} Neste estudo, porém, verificou-se uma relação inversa. Contudo, na análise destes dados deve ser também considerado que o tacrolimus se associou significativamente a menor período sob imunossupressão e que o tempo de imunossupressão esteve significativamente associado à ocorrência de cancro cutâneo. Tratando-se de um fármaco introduzido na terapêutica de manutenção dos doentes submetidos a transplante renal há menos tempo, não é ainda possível avaliar o seu verdadeiro impacto na incidência de neoplasia cutânea.

O sirolimus é um imunossupressor, cujo mecanismo de ação assenta na inibição da proteína cinase mTOR, envolvida nos processos de proliferação, divisão e sobrevivência celular. Os estudos realizados até ao momento atribuem propriedades anti-neoplásicas a este fármaco, que poderão ser extremamente úteis para a terapêutica imunossupressora de manutenção de doentes submetidos a transplante renal.^{20,21} Até ao momento, o sirolimus foi utilizado sobretudo em doentes com neoplasia, em particular carcinoma espinocelular, como forma de minorar a progressão da mesma e o risco de segundo cancro.²² Neste contexto clínico, este fármaco revelou-se eficaz,²¹ pelo que a sua utilização tem vindo a crescer. Contudo, existem ainda poucos estudos que permitam avaliar o seu efeito na prevenção primária de neoplasias cutâneas.²² Na presente série, o sirolimus revelou-se significativamente associado a um maior risco de

cancro cutâneo não melanoma, contrariando a hipótese de este fármaco, pelo seu efeito anti-proliferativo, diminuir o risco de neoplasia. A possibilidade desta opção terapêutica não estar associada a uma redução no risco de carcinoma espinocelular havia já sido apresentada por Asgari, M. et al., tendo inclusive constatado uma tendência para um maior risco desta patologia, que não atingiu, contudo, a significância estatística.²² Os resultados obtidos neste trabalho reforçam a necessidade de estudos que permitam compreender o real impacto dos fármacos inibidores da proteína cinase mTOR, enquanto terapêutica imunossupressora primária, no doente submetido a transplante renal.

Constatou-se uma relação estatisticamente significativa entre o transplante em indivíduos de raça não caucasiana e a medicação tripla. É sabido que os indivíduos de raça negra têm uma maior probabilidade de terem rejeição do órgão transplantado,^{23,24} o que justifica a necessidade de recorrer a esquemas terapêuticos que garantam maior imunossupressão.

Na população em geral está descrito um ratio entre basaliomas e carcinomas espinocelulares de 4:1. Nos doentes transplantados, com o tempo, parece existir um crescimento exponencial da incidência de carcinomas espinocelulares e linear de basaliomas, pelo que se verifica a inversão do ratio descrito.⁷ Neste trabalho não se verificou a referida inversão, tendo-se obtido um número de basaliomas superior ao de carcinomas espinocelulares, perfazendo um ratio de 1,1:1. Este facto está de acordo com os dados presentes em outros estudos realizados na região mediterrânica, na qual não parece existir a inversão típica dos países anglo-saxónicos e escandinavos.¹⁸

As lesões pré-neoplásicas foram também um motivo de consulta importante neste estudo (18,3%), destacando-se a queratose actínica, responsável por 13,7% das referências. Este valor difere de outros provenientes de estudos realizados na população portuguesa. Por um lado, é superior aos dados do trabalho de Fernandes, S. et al., no qual a incidência desta patologia foi de 5% nos doentes transplantados renais¹⁴ e é, por outro lado, inferior aos obtidos por Borges-Costa, J. et al., cujo valor obtido foi de 24%.¹⁸ No presente estudo, a queratose actínica esteve significativamente associada a maior idade, a maior período de imunossupressão e à presença de antecedentes de neoplasia cutânea. A queratose actínica é uma lesão que se associa a um risco de progressão para patologia maligna, sendo o risco de progressão proporcional ao dano actínico presente.²⁵ Por outro lado, alguns estudos demonstram uma relação positiva entre a existência de antecedentes de neoplasia cutânea e o risco de desenvolver um

cancro cutâneo não melanoma,²⁶ associação também observada neste trabalho. Assim, ressalta a importância da identificação e tratamento destes doentes, em particular nos doentes com antecedentes de neoplasia cutânea, que se encontram em risco de desenvolver múltiplos tumores.

O facto da neoplasia cutânea surgir em idades mais precoces, com incidência aumentada, maior agressividade local e maior risco de metástase^{7,10} implica a necessidade de adoção de estratégias preventivas. Todos os doentes submetidos a transplante renal devem receber informação sobre o risco aumentado desta neoplasia e a importância de recorrer a medidas de fotoproteção, antes e após a intervenção cirúrgica.^{10,27} É fundamental garantir uma boa articulação entre a especialidade de dermatologia e a equipa de transplantação, bem como um programa de seguimento adequado, criado a partir de uma estratificação de risco¹⁰, sempre através de uma avaliação médica, efetuada preferencialmente em candidatos a transplante.

As dermatoses inflamatórias revelaram-se, nesta série, um diagnóstico frequente (11,7%). Neste grupo, destaca-se a dermite seborreica, como o diagnóstico mais prevalente (7,6%). Este valor aproxima-se da obtida nos trabalhos de Fernandes, S. et al.(6,6%)¹⁴ e de Lally, A. et al. (10%)²⁸ e confirma a maior incidência desta patologia nos doentes submetidos a transplante renal face à população em geral, já identificada em trabalhos prévios de Lally, A. et al..²⁹ Salienta-se ainda a interação da terapêutica imunossupressora com alguns dos diagnósticos incluídos no grupo das dermatoses inflamatórias, nomeadamente a psoríase e o eczema, nas quais estes fármacos são utilizados com fins terapêuticos, explicando assim a sua baixa incidência.²⁸

Nesta série, as reações adversas a fármacos foram responsáveis por apenas 3,0% das referências à especialidade de dermatologia. Este valor é significativamente inferior ao registado no trabalho de Fernandes, S. et al. (8,3%, no grupo dos doentes submetidos a transplante renal)¹⁴ e aos obtidos no estudo de Lally, A. et al., no qual, apesar de não existir uma quantificação total das lesões cutâneas de natureza iatrogénica, se obtiveram valores consideravelmente superiores de algumas reações adversas a fármacos, como por exemplo de púrpura (41%) e de hiperplasia gengival (27%).²⁸ A menor taxa de referência observada nos trabalhos portugueses, em particular nesta série, poderá ser resultado do tratamento eficaz destas lesões pelas equipas de transplantação, ao invés de uma menor taxa de ocorrência das mesmas.¹⁴

O presente estudo permitiu enfatizar a elevada prevalência de patologias cutânea, em doentes submetidos a transplante renal. Estas lesões têm um forte impacto na

qualidade de vida do doente, o que pode contribuir para uma menor adesão à terapêutica imunossupressora.²⁸ Como tal, é importante o seu reconhecimento e tratamento adequado e precoce, preferencialmente em centros especializados.

CONCLUSÃO

O progressivo aumento da longevidade dos doentes submetidos a transplante renal tem vindo a modificar o espectro de patologias cutâneas, tornando-as desafios terapêuticos de complexidade crescente. A elevada incidência de lesões de natureza benigna, nomeadamente infeções, com forte impacto na qualidade de vida, e de neoplasias cutâneas, com morbidade e mortalidade associada, reveste a especialidade de Dermatologia de especial relevância no tratamento destes doentes. É, assim, fulcral garantir um acompanhamento adequado dos mesmos, com avaliações periódicas, desde a fase pré-transplante, de forma a garantir a adesão a estratégias para prevenir o cancro de pele, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz das diversas afeções cutâneas.

REFERÊNCIAS

1. Council of Europe. International Data on Organ Donation and Transplantation Activity, Waiting Lists and Family Refusals: Year 2014 [Acedido em 31 de Janeiro de 2016]. Disponível em: http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%202015_01102015.pdf
2. Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E: Skin changes following organ transplantation—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(11): 188–94.
3. Wisgerhof HC, Edelbroek JRJ, Fijter JW, Feltkamp MCW, Willemze R, Bavinck JN. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1996 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162:390-6.
4. Ulrich C, Hackethal M, Meyer T, et al.: Skin infections in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 98–105.
5. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AMM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
6. Moloney FJ, Comber H, O' Lorcaín P, O' Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2005;154:498-504.
7. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91.
8. Aguiar B, Santos Amorim T, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Alves R, et al. Malignancy in Kidney Transplantation: A 25-Year Single-center Experience in Portugal. *Transplant Proc.* 2015 May;47(4):976-80.

9. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:167.
10. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1- 17.
11. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;41(3):676-83.
12. Bernat García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jul 6;93(4):422-7.
13. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, le Cessie S, Willemze R, et al. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol.* 2011 Apr;35(2):105-11
14. Fernandes S, Carrelha AS, Marques Pinto G, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. Patologia Dermatológica em Doentes Transplantados Hepáticos e Renais Referenciados à Consulta de Dermatologia e Venereologia. *Acta Med. Port.* 2013;26(5):555-563
15. 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(3):294-5.
16. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Kuźniewski M, Ignacak E, Janda K, Sułowicz W. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(12):686-92.
17. Bretagnol A, Halimi JM, Roland M, Barbet C, Machet L, Al Najjar A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: risk factor for nonmelanoma skin cancer following kidney transplantation. *Transpl Int.* 2010 Sep;23(9):878-86.
18. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port.* 2013;26:123-6.
19. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot ML, Agüera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008;40:2936-40.
20. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:403280
21. Salgo R, Gossman J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant.* 2010 Jun;10(6):1385-93.
22. Asgari MM, Arron ST, Warton EM, Quesenberry CP Jr, Weisshaar D. Sirolimus use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) in solid organ transplant recipients (SOTRs). *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):444-50.
23. Omoloja A, Mitsnefes M, Talley L, Benfield M, Neu A. Racial differences in graft survival: a report from the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May;2(3):524-8.
24. Isaacs RB, Nock SL, Spencer CE, Connors AF Jr, Wang XQ, Sawyer R, Lobo PI. Racial disparities in renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 1999 Oct;34(4):706-12.

25. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic Keratoses, Actinic Field Change and Associations with Squamous Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol.* 2015

26. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et. al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2013 Jan;13(1):214-21.

27. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of sunscreen: a 24 months, prospective case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161:78-84.

28. Lally A, Casabonne D, Imko-Walczuk B, Newton R, Wojnarowska F. Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:462-70.

29. Lally A, Casabonne D, Newton R, Wojnarowska F. Seborrheic dermatitis among Oxford renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 May;24(5):561-4.

30. Lally A, Casabonne D, Waterboer T, Imko-Walczuk B, Michael KM, Pawlita M, et. al. Association of seborrhoeic warts with skin cancer in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Mar;24(3):302-7.