



UNICAMP

---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GABRIELA RACHED CAMPOS

ESTUDO DOS FATORES QUE INTERFEREM NA INCIDÊNCIA DE  
CARCINOMA CUTÂNEO EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE DE FÍGADO

*Study of factors that influence the incidence of skin cancer in post-transplant  
liver patients*

CAMPINAS

2016

GABRIELA RACHED CAMPOS

ESTUDO DOS FATORES QUE INTERFEREM NA INCIDÊNCIA DE  
CARCINOMA CUTÂNEO EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE DE FÍGADO

*Study of factors that influence the incidence of skin cancer in post-transplant  
liver patients*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas como parte dos  
requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em  
Ciências

*Dissertation submitted to the State University of Campinas  
School of Medical Sciences as part of the requirements for  
obtaining the title of Master of Science*

ORIENTADOR: PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DEFENDIDA PELA  
ALUNA GABRIELA RACHED CAMPOS, E ORIENTADA PELA  
PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

CAMPINAS

2016

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CAPES, 01-P-4354-2015

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C157e	<p>Campos, Gabriela Rached, 1985- Estudo dos fatores que interferem na incidência de carcinoma cutâneo em pacientes pós-transplante de fígado / Gabriela Rached Campos. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.</p> <p>Orientador: Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Transplante de fígado. 2. Neoplasias cutâneas. 3. Imunossupressores. I. Boin, Ilka de Fatima Santana Ferreira, 1953-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Study of factors that influence the incidence of skin cancer in post-transplant liver patients

**Palavras-chave em inglês:**

Liver transplant

Skin neoplasms

Immunosuppressive agents

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho

Wellington Andraus

**Data de defesa:** 26-02-2016

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE [NÍVEL]**

**GABRIELA RACHED CAMPOS**

---

**ORIENTADOR: ILKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA BOIN**

---

**MEMBROS:**

**1. PROF. DR. ILKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA BOIN**

**2. PROF. DR. PAULO EDUARDO NEVES FERREIRA VELHO**

**3. PROF. DR. WELLINGTON ANDRAUS**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 26/02/2016**

## DEDICATÓRIA

A minha mãe, Eneida,

Ao meu pai, Ivan e

Aos meus irmãos

Tatiana, Adriana e Ivan Junior.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin com quem tive o prazer de conviver e com quem muito aprendi. Gostaria de agradecer pelo grande apoio, incentivo e compreensão.

À equipe da Unidade de Transplante de Fígado, as enfermeiras Elizabete e Fátima, as psicólogas Ana Maria e Izabel, a secretária Deuza pelas considerações e disponibilidades constantes.

Ao pós-graduando Ivan Campos pelo auxílio com os dados e a partilha de valiosos conhecimentos e experiências.

Aos profissionais do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp em especial a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Leticia Cintra e aos profissionais da Informática do Hospital de Clínicas da Unicamp pela valiosa ajuda na coleta de dados.

Aos pacientes deste estudo que, por meio da fragilidade das suas doenças, permitiram que esta pesquisa fosse possível e proporcionaram maior conhecimento científico.

A todos muito obrigada.

## RESUMO

Introdução: Muitos fatores estão sendo identificados como potenciais indutores ao câncer de pele em pacientes pós-transplante hepático, dentre eles, os regimes imunossupressores. Objetivo: Estudar os fatores de risco que interferem na incidência do carcinoma cutâneo em pacientes transplantados de fígado. Método: Efetuou-se um estudo observacional retrospectivo em 170 pacientes, dentre 349 pacientes transplantados entre 1997 a 2010 no centro estudado. Sendo incluídos, independente da raça ou sexo, adultos que foram submetidos a transplante de fígado, com enxerto hepático de doadores cadáveres, pela técnica de preservação da veia cava do receptor, independente do tipo de reconstrução venosa supra-hepática realizada, com sobrevida maior ou igual a três anos após o transplante e em uso de tacrolimus ou ciclosporina. Ao conjunto de dados coletados foi ajustado modelo de regressão logística tendo como variável resposta carcinoma cutâneo após o transplante indicado em análise anatomopatológica entre 1997 a 2014. O programa estatístico usado foi SPSS® Statistics, versão 21.0. Resultados: A incidência de carcinoma cutâneo foi de 9,4%. Os fatores preditores foram idade na época do transplante  $\geq 60$  anos ( $p = 0,036$ ), uso de tacrolimus no primeiro ano pós-transplante ( $OR = 4,526$ ;  $IC95\% = 0,035 - 0,872$ ;  $p = 0,033$ ), presença de diabetes no 3º ano pós-transplante ( $OR = 4,317$ ;  $IC95\% = 1,139 - 87,081$ ;  $p = 0,038$ ) e ceratose actínica ( $OR = 6,154$ ;  $IC95\% = 1,737 - 110,948$ ;  $p = 0,013$ ). Conclusão: Os fatores encontrados neste estudo podem contribuir para uma melhor monitorização em programas de vigilância e estratégias associadas à diminuição de incidência de câncer de pele em pacientes tratados com transplante de fígado.

Palavras-chave: transplante de fígado, câncer de pele, Imunossupressores.

## ABSTRACT

Introduction: Many factors are currently being identified as potential inductors of skin cancer in patients after a liver transplantation – among them, immunosuppressive regime. Objective: Investigate factors interfering in the incidence of skin cancer in patients after a liver transplantation. Methods: We have carried out a retrospective and observational study with 170 transplanted patients out of the 349 who had undergone a transplant surgery from 1997 to 2010 in the studied center. Being included, patients (18 years old or older), regardless of sex or race, who had undergone a liver transplantation with hepatic graft of deceased donors. This graft was performed with the technique of preservation of the receptor's vena cava, with a good survival rate of three or more years after the transplant using tacrolimus or cyclosporine. We have adjusted the logistic regression model to the ensemble of collected data using skin cancer as dependent variable, indicated in anatomopathological analysis between 1997 and 2014. For statistical tests, we have used SPSS® Statistics, version 21.0. Results: The incidence of skin cancer was 9.4%. Predictors were: age at the time of transplantation  $\geq 60$  years old ( $p = 0.036$ ), tacrolimus use in the first year after the transplant ( $OR = 4.526$ ;  $IC95\% = 0.035 - 0.872$ ;  $p = 0.033$ ), incidence of diabetes in the third year after the transplant ( $OR = 4.317$ ;  $IC95\% = 1.139 - 87.081$ ;  $p = 0.038$ ) and actinic keratosis ( $OR = 6.154$ ;  $IC95\% = 1.737 - 110.948$ ;  $p = 0.013$ ). Conclusion: Factors found in this study might contribute to the improvement of the monitoring process in surveillance programs and strategies associated to the decrease of skin cancer in liver transplanted patients.

Keywords: liver transplant, skin cancer, immunosuppressant.



## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1.</b>	Análise microscópica dos graus de elastose solar	28
<b>Figura 2.</b>	Análise microscópica dos carcinomas cutâneos	35

## LISTA DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1:</b> Indicações de transplante hepático em adultos	20
<b>Tabela 2.</b> Descrição das dermatoses neoplásicas da população de estudo	33
<b>Tabela 3.</b> Tipo de dermatose neoplásicas da população de estudo	34
<b>Tabela 4:</b> Características descritivas da população de estudo (n=170)	36
<b>Tabela 5:</b> Análise dos fatores associados às lesões cutâneas em pacientes transplantados hepáticos após regressão logística múltipla	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>Alcoholic Cirrhosis</i>	ALC
<i>Balance of Risk</i>	BAR
Centímetros	cm
Ciclosporina	Cya
Intervalo de confiança de 95% IC95%	
<i>Donor Age MELD</i> Meld	D-
Faculdade de Ciências Médicas	FCM
<i>Hepatitis C Virus</i>	HCV
Hepatocarcinoma	HCC
Índice de massa corporal	IMC
Índice de risco do doador	IRD
Insuficiência Renal	IRenal
Interleucina 1	IL-1
Interleucina 2	IL-2
<i>Mammalian target of rapamycin</i>	mTor
Miligramas por decilitro	mg/dL
Mililitro por minuto	ml/min
<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>	Meld
Nível de significância	<i>p</i>

<i>Odds Ratio</i>	OR
Organização Mundial da Saúde	OMS
Quilograma	Kg
<i>Survival Outcomes Following Liver Transplantation</i>	Soft
Tacrolimus	FK
<i>Transforming growth factor beta</i>	TGF- $\beta$
Transplante	TX
Unidade de tratamento intensivo	UTI
<i>United Network for Organ Sharing</i>	Unos
Universidade Estadual de Campinas	Unicamp
Sim ou não	s/n

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>17</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
3.1. Transplante de fígado e modelos prognósticos.....	18
3.2. Principais indicações para transplante hepático .....	19
3.3. Transplante no Brasil .....	20
3.4. Regime imunossupressor .....	21
3.5. Organismo imunodeficiente e carcinomas cutâneos .....	23
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
4.1. Casuística .....	26
4.2. População de estudo .....	26
4.3. Coleta dos dados .....	26
4.4. Análise microscópica.....	27
4.5. Análise estatística .....	29
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>9. ANEXO.....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

---

Atualmente a perda do enxerto e a morte não são mais relacionadas exclusivamente à rejeição em transplantados, mas são muitas vezes devido a complicações relacionadas com a idade, tais como doenças cardiovasculares e de um novo câncer <sup>1,2</sup>.

Considerando o impacto nos resultados terapêuticos dos pacientes transplantados, que em geral por toda a vida, são submetidos a terapêuticas imunossupressoras dispendiosas, é importante para profissionais de saúde conhecer quais as características dos indivíduos que apresentam uma maior tendência a desenvolver doenças histológicas relacionadas às debilitações imunológicas, dentre elas as neoplasias cutâneas.

O câncer da pele é a neoplasia de maior incidência em várias partes do mundo e também no Brasil. Há evidências de tendência de aumento da morbidade e mortalidade por carcinoma cutâneo. Essa tendência ascendente pode ser atribuída a múltiplos fatores como mudança de hábito da população em relação à proteção mecânica solar cotidiana, aumento da incidência dos raios ultravioleta, valorização estética do bronzamento da pele e principalmente ao aumento da exposição à radiação ultravioleta <sup>3,4,5</sup>.

Embora a incidência de carcinoma cutâneo esteja aumentando rapidamente em diversos países, há estimativas de que, em todo o mundo, 45% dos carcinomas passíveis de prevenção sejam os cutâneos <sup>6,7</sup>.

Apesar de o carcinoma cutâneo ser o mais frequente no Brasil e corresponda a 25% de todos os tumores malignos registrados no País, o melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas do órgão <sup>8</sup>.

As taxas brutas de incidência de carcinoma cutâneo não melanoma e melanoma no estado de São Paulo por 100 mil homens estimadas do ano de 2014 na população em geral foi 3,97 casos de melanoma maligno e 122,88 casos de não melanoma. E por 100 mil mulheres foram de 4,59 casos de melanoma maligno e de 99,83 casos de não melanoma <sup>9</sup>.

Como ocorre na população em geral, o carcinoma cutâneo é o tumor maligno mais comum em pós-transplantados <sup>10</sup>. Sendo, as doenças cutâneas malignas a maior causa de morbidade entre pacientes pós-transplantados <sup>11</sup>.

De maneira geral, imagina-se que 90% dos carcinomas cutâneos não melanomas e 65% da incidência de melanomas possam ser atribuídos à exposição solar. O carcinoma não melanoma está mais associado à ação solar cumulativa, enquanto o melanoma a episódios intensos de exposição solar aguda, que resultam em queimadura solar <sup>12</sup>.

O carcinoma não melanoma representa mais de 90% dos carcinomas cutâneos pós-transplante <sup>13,14</sup>. O carcinoma epidermoide pode ocorrer de 65 a 250 vezes mais frequentemente em transplantados do que na população em geral, enquanto, que o carcinoma basocelular ocorre com frequência de 10 a 20 vezes mais <sup>15,16</sup>. As lesões aparecem em média de dois a quatro anos após o TX e aumentam com frequência com o passar do tempo, isso é particularmente importante porque além do carcinoma epidermoide ser mais agressivo do que o carcinoma basocelular, ele tem a tendência de recidiva, particularmente em imunodeprimidos <sup>17,18</sup>.

A incidência de carcinoma não melanoma em receptores de transplante de fígado, rim e cardíaco varia de 1,5% a 22%, 2% a 24%, e de 6% a 34%, respectivamente, dentro de cinco anos de transplante, dependendo da localização geográfica e outros fatores patogênicos <sup>17</sup>.

O risco entre pacientes com transplantes de coração, que geralmente recebem doses mais elevadas de terapia imunossupressora do que outros receptores de transplante são três vezes maiores do que os receptores de transplante renal. Os pacientes com transplantes de fígado, que muitas vezes recebem doses mais baixas de terapia imunossupressora do que outros receptores de transplantes têm um risco menor de desenvolver carcinoma cutâneo <sup>18, 19</sup>.

Os fatores que determinam por que alguns pacientes são mais susceptíveis que outros para desenvolverem neoplasias cutâneas e a gravidade desta doença no transplante hepático estão sendo estudados.

Dentre os fatores suspeitos estão alguns relacionados ao paciente receptor: idade, tipo de pele, estilo de vida e genética; ao regime terapêutico: longa duração e intensidade da imunossupressão; e aos fatores externos: exposição à radiação ultravioleta cumulativa e infecção por vírus oncogênicos como papiloma vírus humano<sup>20-21</sup>.

As neoplasias cutâneas malignas são complicações bem conhecidas após o transplante de órgãos, todavia, os fatores de risco associados com seu desenvolvimento ainda não estão bem definidos em pacientes pós-transplantados de fígado. Sendo assim necessário o desenvolvimento de estudos para a exploração e descoberta de fatores preditores associados a carcinoma cutâneo em pacientes transplantados de fígado no Brasil.



## **2. OBJETIVO**

---

Estudar os fatores de risco que interferem na incidência de carcinoma cutâneo em pacientes transplantados de fígado da Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

#### 3.1. Transplante de fígado e modelos prognósticos

A realização de transplantes de órgãos é uma conquista muito importante no sistema de saúde, sendo uma alternativa terapêutica segura e eficaz no tratamento de diversas patologias e no caso do tratamento de doenças terminais, muitas vezes, a única possibilidade terapêutica <sup>22</sup>.

O transplante de fígado vem sendo usado como terapia para doenças hepáticas terminais desde a década de 80, após sua aprovação pelo *National Health Institute* (EUA), em 1983. Desse tempo em diante, o número de transplantes de fígado no mundo tem aumentado e, conseqüentemente, constatou-se aumento na mortalidade nas listas de espera dos centros transplantadores em geral <sup>23,24</sup>. Com isso o Brasil, em julho de 2006, passou a utilizar o escore MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) como critério para a alocação do enxerto em lista de espera <sup>23</sup>.

Além do MELD vários outros sistemas de previsão são atualmente empregados na prática médica, em particular na área da cirurgia. Estes modelos servem para avaliar a gravidade da doença e estimar sobrevida dos pacientes, e são úteis para selecionar estratégias terapêuticas individuais <sup>25</sup>.

Dentre esses sistemas estão o Índice de Risco do Doador (IRD) que utiliza exclusivamente variáveis do doador, o escore MELD que utiliza somente variáveis do receptor e os escores D-MELD (*Donor age MELD*) e SOFT (*Survival Outcomes Following Liver Transplantation*) que utilizam a combinação de variáveis do doador e do receptor <sup>26,27</sup>.

Recentemente foi desenvolvido o sistema preditor BAR (*Balance of Risk Score*). Análises recentes realizadas na população de transplantados hepáticos dos Estados Unidos da América utilizando a base de dados UNOS (*United Network for Organ Sharing*) e pela Universidade de Zurich confirmaram a superioridade do sistema BAR quando comparado aos outros sistemas preditores <sup>28</sup>. No Brasil um estudo realizado por Campos Junior et al., sobre a

aplicação do escore BAR como fator preditor de sobrevida em pacientes transplantados de fígado da Unidade do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), demonstrou que o escore BAR foi um preditor moderado para sobrevida <sup>29</sup>.

### **3.2. Principais indicações para transplante hepático**

O transplante hepático é o tratamento de eleição para doenças avançadas do fígado e é o transplante de órgão sólido mais bem sucedido, com sobrevida de um ano de 83 a 91% e de cinco anos de 82 a 84%, dependendo da idade do receptor <sup>30</sup>. As indicações para esta operação se relacionam tanto a estádios agudos como crônicos. As indicações de transplante hepático em adultos estão na Tabela 1.

Atualmente, a cirrose alcoólica, cirrose por vírus da hepatite C e o carcinoma hepatocelular figuram entre as principais indicações para transplante hepático <sup>31</sup>.

Dados da OMS (Organização Mundial da Saúde) mostram que a cirrose é a nona causa de mortalidade na faixa de 15 a 44 anos de idade e a quinta causa na faixa de 45 a 59 anos de idade <sup>32,33</sup>. Atualmente a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a principal indicação para transplante hepático em todo mundo <sup>34</sup>.

---

**Tabela 1 - Indicações de transplante hepático em adultos**

---

**A) Doenças Hepáticas Colestáticas Crônicas**

---

- a.1.) Cirrose biliar primária;
  - a.2.) Cirrose biliar secundária;
  - a.3.) Colangite esclerosante primária.
- 

**B) Doenças Hepatocelulares Crônicas**

---

- b.1.) Cirrose hepática de etiologia viral;
  - b.2.) Cirrose hepática autoimune;
  - b.3.) Cirrose hepática por tóxicos;
  - b.4.) Cirrose alcoólica;
  - b.5.) Cirrose criptogenética.
- 

**C) Doenças Hepáticas Metabólicas**

---

- c.1.) Hemocromatose avançada, em fase cirrótica;
  - c.2.) Doença de Wilson;
  - c.3.) Deficiência de alfa-1-antitripsina, em fase cirrótica.
- 

**D) Doenças Hepáticas Vasculares**

---

- d.1.) Síndrome de Budd-Chiari;
  - d.2.) Doença hepática veno-oclusiva.
- 

**E) Tumor Primário do Fígado.****F) Trauma.**

---

Fonte: Ruf AE, Villamil FG <sup>35</sup>

### **3.3. Transplante no Brasil**

O Brasil possui um dos maiores programas público de transplantes do mundo com cerca de 550 estabelecimentos de saúde, constituído por mais de 1,3 mil equipes médicas autorizadas a realizar transplantes. O Sistema Nacional de Transplantes está presente em praticamente todas as unidades da federação em 25 estados do país, por meio das Centrais Estaduais <sup>36,37</sup>.

De 2002 a 2011 foram realizados 163.185 transplantes no Brasil, sendo 52.113 de órgãos e 111.072 de tecidos (córneas e células) <sup>38</sup>.

De 2006 a 2013, observou-se um crescimento, em torno de 66%, no número absoluto de transplantes hepáticos (1.036 – 1.723) <sup>39</sup>.

E no ano de 2014, segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, no Brasil, realizou-se 1755 transplantes hepáticos; todavia, em dezembro de 2014 ainda havia 1304 pacientes ativos em lista de espera <sup>40</sup>.

### **3.4. Regime imunossupressor**

É fato que grande parte dos avanços no transplante hepático se deve ao desenvolvimento de regimes imunossupressores.

Atualmente, existem diversos medicamentos e agentes biológicos utilizados na imunossupressão do paciente transplantado de fígado, que se classificam em grupos:

#### **1) Corticosteroides:**

O mecanismo de ação dos corticoides envolve a inibição da produção de interleucina 1 (IL 1) e o bloqueio da produção da interleucina 2 (IL2). Estão relacionados a um sequestro medular dos linfócitos. Apresentam também uma ação anti-inflamatória. Inibem a ação dos polinucleares e dos macrófagos, impedindo a secreção das citosinas, sua capacidade de fagocitose e de se infiltrar nos tecidos <sup>41</sup>.

#### **2) Ciclosporina e tacrolimus: inibidores da calcineurina:**

A ciclosporina é um peptídeo cíclico natural, lipofílico, que age se fixando a uma proteína intracitoplasmática, a ciclofilina, constituinte do citosol de todas as células, em especial dos linfócitos T. Esse complexo inibe uma proteína fosfatase ativada pelo cálcio, a calcineurina, impedindo a transcrição da IL-2 e de outras linfocinas. Assim, a ciclosporina age a um estado precoce da resposta imunitária, bloqueando o sinal de ativação dos linfócitos T

auxiliares e prevenindo a sua proliferação e diferenciação em células citotóxicas <sup>41</sup>.

O efeito imunossupressor do tacrolimus é mediado pela sua ligação à proteína citosólica (FKBP12). O complexo FKBP12-tacrolimus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, com consequentes inibições, cálcios dependentes, da transdução da ativação dos linfócitos T citotóxicos e da proliferação de linfócitos B. Inibe ainda as transcrições de distintos genes de linfoquinas, como o interferon gama e a expressão dos receptores da interleuquina-2 <sup>42</sup>.

### 3) Azatioprina e micofenolato: inibidores da síntese de purinas:

A azatioprina é um imunossupressor que é metabolizado no fígado em 6-mercaptopurina, perturbando o metabolismo normal das purinas e consequentemente interferindo com a síntese do DNA e na proliferação celular. Age sobre as células em replicação, sendo os linfócitos T seu alvo preferencial; pode também ter uma ação tóxica sobre as outras células sanguíneas: polinucleares, glóbulos vermelhos, plaquetas e os linfócitos B <sup>41</sup>.

O micofenolato atua sobre a enzima inosina monofosfato desidrogenase, responsável pela metabolização de purinas. Como os linfócitos T e B utilizam essa via de metabolização, sua inibição gera supressão na proliferação dos linfócitos, na formação de autoanticorpos, no recrutamento de leucócitos e na glicosilação de proteínas de adesão ao endotélio <sup>43</sup>.

### 4) Sirolimus e everolimus: inibidores do sinal de transdução da proteína mTOR (proteína alvo da rapamicina em mamíferos):

O sirolimus liga-se à proteína citosólica *FK-binding protein 12* (FKBP12), e esse complexo inibe a *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), bloqueando a progressão do ciclo celular da fase G1 para S <sup>44</sup>.

O everolimus é análogo ao sirolimus. Esse fármaco tem o mecanismo de ação semelhante ao do sirolimos. Liga-se a proteínas citosólicas específicas, as imunofilinas. O complexo formado se une a uma proteína específica do ciclo celular, a mTOR (*mamalian Target of Rapamycin*), e inibe

sua ativação. Essa ação é mediada por um receptor intracelular, a proteína FK 506 (FKBP 12), formando o complexo everolimus-FKBP. A inibição da mTOR impede a proliferação de células T e, com isso, bloqueia a passagem do ciclo celular da fase G1 para a S <sup>45</sup>.

É fundamental a manutenção das drogas imunossupressoras em níveis estáveis, que sejam suficientemente altas para prevenir a rejeição e ao mesmo tempo abaixo do limiar tóxico para minimizar efeitos colaterais e adversos <sup>30,46</sup>.

A combinação de drogas imunossupressoras em transplante tem sido fundamental na diminuição dos efeitos colaterais e na potencialização da ação. Como foi demonstrado no estudo de Ferreira LM et al. que associou a ciclosporina e o micofenolato mofetil em doses subterapêuticas, prevenindo o processo de rejeição em ratos <sup>47</sup>.

De acordo com o estudo de Khanna AK <sup>48</sup> a rapamicina em combinação com a ciclosporina ou tacrolimus em transplante inibiu significativamente a proliferação de linfócitos, a expressão de IL-2 e a TGF- $\beta$  induzida, em comparação com estas drogas sozinhas. E diminuiu efeitos colaterais como hiperlipidemia, trombocitopenia e hipertrigliceridemia.

Alguns estudos mostram que o uso clínico do tacrolimus é crescente, pois quando comparado com a ciclosporina apresenta menor nefrotoxicidade, menores eventos adversos cardiovasculares, incidência menor de hipertensão e de hipercolesterolemia. Todavia, outros têm associado o tacrolimus ao aumento da incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante <sup>49,50</sup>.

### **3.5. Organismo imunodeficiente e carcinomas cutâneos**

Com o surgimento de medicamentos imunossupressores ocorreu um aumento significativo na sobrevida dos transplantados e a medicina começou a vivenciar o aparecimento de um novo grupo de doenças providas de um organismo imunodeficiente, tendo como consequência o aumento de farmacodermias, infecções, fotossensibilidade, tumores malignos e pré-

malignos, além de doenças próprias do transplante, como a doença do enxerto contra o hospedeiro <sup>51</sup>.

Muitos fatores estão sendo identificados como potenciais indutores ao carcinoma cutâneo em pós-transplantes, entre eles, o aumento da idade, a longa duração da imunossupressão, imunossupressão mais intensa, ampla exposição à radiação ultravioleta cumulativa, infecções por vírus oncogênicos como papiloma vírus humano, tipo de pele, linfocitopenia, CD4 <sup>20,52</sup>, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária e fatores genéticos <sup>10,52</sup>.

Alguns estudos concluíram que o risco de carcinoma cutâneo está relacionado com a carga imunossupressora, ao invés dos agentes imunossupressores em particular <sup>20,53,54</sup>. Sendo assim, é importante analisar e acompanhar os regimes terapêuticos deste grupo de pacientes e verificar se estes estão associados ao crescimento na incidência de carcinoma cutâneo.

Como ocorre na população em geral, o câncer de pele é o tumor maligno mais comum em pós-transplantados sendo considerado uma complicação séria, podendo levar a mortalidade e morbidade dos pacientes <sup>55</sup>. Sua incidência é aumentada em consequência da imunossupressão em longo prazo <sup>56</sup>.

Em contraste com a população em geral, os receptores de transplantes desenvolvem mais frequentemente o carcinoma epidermoide do que o carcinoma basocelular <sup>57</sup>.

De acordo com estudos, idade superior a 40 anos no momento da transplantação e a utilização de imunossupressão já antes do transplante foram fatores prognóstico desfavoráveis, sendo considerados fatores de risco. Homens também apresentaram maior incidência de desenvolver câncer de pele <sup>57,58</sup>.

Alguns estudos relatam que pacientes imunodeficientes tem câncer de pele em idade mais precoce. Os pacientes tem uma idade média de 54 anos no momento da confirmação histológica de câncer de pele, enquanto que na população em geral a idade média dos pacientes com carcinoma epidermoide



ou carcinoma basocelular é 10 anos mais velho, embora as pessoas que vivem mais perto do equador desenvolvem lesões mais jovens <sup>54,59</sup>.

Na pesquisa de Mithoefe et al. <sup>10</sup>, a grande incidência de carcinoma cutâneo em pacientes transplantados com colangite esclerosante primária (CSP) foi inesperado. O autor sugere que é possível que esteja relacionada com um componente da doença autoimune, ou que podem ser atribuídas a uma imunossupressão adicional administrada para tratar a doença inflamatória do intestino na CSP ou associado a algum fator antes do transplante.

De acordo com Colin <sup>54</sup> et al. que estudaram pacientes submetidos ao transplante de coração na Austrália, 70 % dos pacientes que participaram do estudo e eram ex-fumantes, desenvolveram carcinoma cutâneo. Sugerindo que o fumo pode contribuir para o carcinoma cutâneo em imunodeficiente. O estudo de Wynder <sup>60</sup> demonstrou que o fumo condensado do tabaco pode induzir carcinoma epidermoide em coelho e ratos.

Um estudo norueguês mostrou que pacientes transplantados renais que receberam uma terapia tripla com ciclosporina, azatioprina e prednisona tinham maior risco de desenvolver o carcinoma epidermoide, sendo 2,8 vezes maior o risco em comparação com os pacientes que receberam a combinação apenas de azatioprina e prednisona <sup>17</sup>. Por outro lado, o estudo de Haagsma EB et al. <sup>58</sup> não mostrou diferença entre os regimes imunossupressores prednisolona + azatioprina e prednisolona + azatioprina + ciclosporina.

Devido a crescente incidência do carcinoma cutâneo em pais tropicais, como o Brasil, impõe-se sua consideração como problema de saúde pública, sendo necessários estudos como este, visando conhecer os fatores de risco associados a esse tipo de neoplasia, a fim de serem estabelecidas melhores estratégias de prevenção em transplantados de fígado nas unidades de saúde brasileiras.

### 4.1. Casuística

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo feito em um único centro com 349 pacientes transplantados de fígado da Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, no período de março de 1997 a dezembro de 2010.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 23209713.5.0000.5404) da FCM/Unicamp.

### 4.2. População de estudo

Dos 349 foram excluídos 179 pacientes: 155 apresentaram sobrevida menor de três anos após o transplante e 24 apresentaram dados incompletos no protocolo de estudo ou usaram outro regime imunossupressor.

O tamanho amostral foi 170 pacientes, sendo incluídos, independente da raça ou sexo, adultos (com idade de 18 anos ou mais) que foram submetidos a transplante de fígado, com enxerto hepático de doadores cadáveres, pela técnica de preservação da veia cava do receptor (*piggy-back*), independente do tipo de reconstrução venosa supra-hepática realizada, com sobrevida maior ou igual a três anos após o transplante e em uso de tacrolimus ou ciclosporina.

### 4.3. Coleta dos dados

As variáveis pré-operatórias coletadas nos prontuários do receptor foram: sexo (M/F), idade (anos), peso (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC em kg/m<sup>2</sup>), glicemia (mg/dL), doenças: hepatite C (HCV)(s/n), Cirrose alcoólica (ALC)(s/n) e hepatocarcinoma (HCC)(s/n), data da cirurgia e os escores: MELD, BAR.

As variáveis pós-operatórias foram: uso do tacrolimus e ciclosporina, glicemia (mg/dL), estimativa da filtração glomerular pela equação de Cockcroft-

Gault (ml/min), histórico de tabagismo, carcinomas cutâneos (carcinoma epidermoide, basocelular e o melanoma maligno), e as ceratoses actínicas previamente selecionadas com suspeita de carcinoma epidermoide que levaram a encaminhamento a especialistas e foram biopsiadas.

Todas as variáveis pós-operatórias foram coletadas na primeira consulta de retorno dos pacientes após primeiro ano e terceiro anos da operação com exceção dos carcinomas cutâneos e das ceratoses actínicas com suspeita de carcinoma epidermoide que foram coletados nos laudos anátomo-patológico entre 1997 a 2014 registradas em banco de dados informatizados do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas.

O escore BAR foi calculado para cada paciente de acordo com a fórmula disponível em <http://www.assessurgery.com/bar-score/bar-score-calculator/>. Neste escore as variáveis utilizadas são idade do doador (anos), tempo de isquemia fria (hora), retransplante (sim/não), dias na UTI com auxílio de suporte artificial a vida (ventilador mecânico), idade do receptor (anos) e valor de MELD puro sem pontuação especial <sup>28</sup>.

#### **4.4. Análise Microscópica**

A análise morfológica e a obtenção dos graus histológicos de malignidade foram realizadas por dermatologistas, por meio da microscopia óptica em cortes histológicos de 3-5 µm de espessura corados pela técnica de hematoxilina e eosina (H & E) na área mais profunda do tumor.

As lâminas analisadas no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas foram revistas por um dermatologista para confirmar o diagnóstico morfológico expedido e para avaliar o grau de degeneração das fibras elásticas da derme adjacente à neoplasia, conforme segue (Figura 1):

1- Elastose grau I: fibras elásticas basófilas na derme reticular alta, com atrofia incipiente das fibras colágenas;

2- Elastose grau II: fibras elásticas basófilas, em distribuição irregular, na derme reticular, com atrofia evidente das fibras colágenas;

3- Elastose grau III: fibras elásticas basófilas esgarçadas, formando elastomas, com acentuada atrofia de fibras colágenas;

4- Elastose sem análise: Não foi possível analisar a elastose por não estar representada a pele adjacente à neoplasia, na amostra enviada para análise.

**Figura 1. Análise microscópica dos graus de elastose solar.**

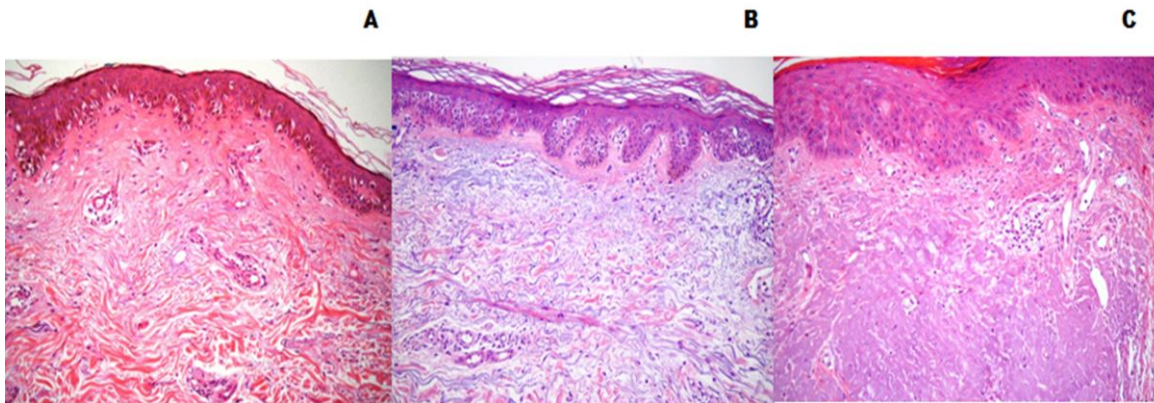


Figura 1: Graus de elastose solar: A- grau I (derme reticular com leve atrofia de fibras colágenas e fibras elásticas basófilas ); B- grau II (atrofia do colágeno mais pronunciada, fibras elásticas basófilas em maior número); C- grau III (acentuada atrofia de fibras colágenas e fibras elásticas fragmentadas, formando elastoma). [H&E, aumento original de 100x; A- melanoma maligno "in situ"; B- carcinoma epidermoide "in situ"; C- ceratose actínica].

Os carcinomas epidermóides foram classificados de acordo com a invasão (em micro invasor, superficial e francamente invasor) e pelo grau de diferenciação (em bem-, moderadamente- e pouco diferenciado), que é baseado em quatro critérios, a saber: atipia citológica, atividade mitótica, pontes intercelulares e cornificação, conforme descrito por Broders. Os carcinomas basocelulares foram classificados de acordo com seu padrão de crescimento histológico predominante em nodular, superficial, esclerosante, micronodular e esclerodermiforme, sendo os dois primeiros de comportamento biológico indolente e os três últimos, agressivo local. Os melanomas foram

classificados pelo nível de invasão microanatômica da neoplasia (níveis de Clark I, II, III, IV e V).

#### **4.5. Análise estatística**

Ao conjunto de dados coletados foi ajustado modelo de regressão logística tendo como variável resposta carcinoma cutâneo após o transplante indicado em análise anatomopatológico entre 1997 a 2014. Para os fatores estudados foram obtidos as respectivas razões de risco (RR), seus intervalos de confiança de 95%, nível de significância ( $p$ ) de 5% e análise descritiva. Foi utilizado o programa IBM® SPSS® Statistics versão. 21.0, Chicago, IL/USA (2012) para a realização dos testes estatísticos.

## 5. RESULTADOS

---

Dentre o grupo de estudo (n=170), 16 (9,4%) apresentaram carcinoma cutâneo após o transplante indicado em análise anatomopatológica no período de 1997 e 2014, sendo que, sete pacientes apresentaram apenas um carcinoma cutâneo e nove pacientes apresentaram mais de um carcinoma cutâneo, totalizando 30 neoplasias cutâneas (Tabela 2 e 3).

Com relação às neoplasias cutâneas na população (n=170): 7,64% (13/170) apresentaram carcinoma epidermoide; 2,94% (5/170) apresentaram carcinoma basocelular e 1,17% (2/170) apresentaram melanoma maligno (Tabela 2 e 3).

Dentre as lâminas histológicas dos trinta carcinomas cutâneos encontrados vinte dois eram epidermoides, sendo que de acordo com o grau de diferenciação: um era pouco diferenciado, seis eram bem diferenciado, quinze moderadamente diferenciados; de acordo com o grau de invasão: oito eram francamente invasores, um micro invasor e treze invasão superficial. Todas as seis lâminas de carcinoma basocelular eram do tipo nodular. E dois pacientes desenvolveram melanoma maligno, sendo um do tipo Clark I e outro do tipo Clark IV (Tabela 2 e 3). Nenhuma lâmina apresentou a elastose de grau I, onze lâminas apresentavam a de grau III e oito lâminas de grau II. A Figura 2 ilustra casos representativos dentre os carcinomas cutâneos encontrados.

Observou-se uma alta prevalência de pacientes do sexo masculino em transplante hepático, sendo 123 (72,4%) homens e 47 (27,6%) mulheres. A idade média dos pacientes foi de  $47,5 \pm 11,2$  anos na data do transplante.

Com relação à raça 16/170 pacientes eram pardos, 1/170 era negro e 153/170 eram brancos.

Os pacientes estudados apresentaram escore MELD médio de  $19,160 \pm 6,3$  e escore BAR médio de  $6,9 \pm 3,6$ .

A hepatite por vírus C foi a causa para transplante mais frequente (55,9%), seguida pela cirrose alcoólica (32,9%) e pelo carcinoma hepatocelular (12,9%).

Antes da operação 14,1% dos pacientes apresentavam diabetes. Após um ano da operação os pacientes com diabetes diminuíram para 7,6% e após três anos aumentaram para 12,4%. Observou-se também um pequeno aumento na insuficiência renal, que no primeiro ano após a operação era de 19,4% e após o terceiro ano era de 22,4%.

No primeiro ano após o transplante o imunossupressor mais utilizado na população de estudo foi o tacrolimus, sendo a droga de escolha em 65,9% dos pacientes. No período entre o primeiro e terceiro ano 13,5% dos pacientes receberam tacrolimus e ciclosporina em período distintos e 20,6% receberam apenas ciclosporina.

Dos 16 pacientes transplantados de fígados que desenvolveram carcinomas cutâneos em relação ao gênero: 81,25% (13/16) são do sexo masculino e 18,75% (3/16) do sexo feminino; em relação à doença hepática: 62,5% (10/16) hepatite por vírus C, 18,75% (3/16) cirrose hepática e 25% (4/16) carcinoma hepatocelular; em relação à glicemia no terceiro ano: 25% (4/16) apresentaram diabetes; em relação ao tabagismo: 75% (12/16) apresentavam histórico de tabagismo ou eram tabagistas. E a média de anos decorridos desde o transplante até o aparecimento do primeiro carcinoma cutâneo foi de 5,42 anos.

Outras características da população de estudo estão apresentadas na Tabela 4.

Para a população estudada, os fatores preditores para carcinoma cutâneo foram: idade na época do transplante  $\geq 60$  anos ( $p = 0,036$ ), uso de tacrolimus no primeiro ano pós-transplante (OR = 4,526; IC95% = 0,035 - 0,872;  $p = 0,033$ ), presença de diabetes no 3º ano pós transplante (OR = 4,317; IC95% = 1,139 - 87,081;  $p = 0,038$ ) e ceratose actínica que foi biopsiada por suspeita de se tratar de carcinoma epidermoide (OR = 6,154; IC95% = 1,737 - 110,948;  $p = 0,013$ ).

Embora sem significância estatística, os pacientes que apresentaram cirrose alcoólica na época da operação ( $p= 0,070$ ) e os pacientes tabagistas ou que tinha histórico de tabagismo ( $p= 0,072$ ) apresentaram tendência a desenvolver carcinoma cutâneo. Como pode ser visto na Tabela 5.



**Tabela 2. Descrição das dermatoses neoplásicas da população de estudo**

<b>Paciente</b>	<b>Lesões: Número de vezes e análise</b>
1	1 <sup>a</sup> :CE pouco diferenciado, francamente invasor em região cervical anterior comprometendo pele e partes moles. EG II.
2	1 <sup>a</sup> :CE bem diferenciado e micro invasor no lábio inferior. EG III; 2 <sup>a</sup> : CB nodular, no epicanto lateral de olho direito. EG II; 3 <sup>a</sup> CE moderadamente diferenciado e superficialmente invasor focalmente acantolítico no antebraço esquerdo. Elastose sem análise.
3	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado e superficialmente invasor na perna. Elastose sem análise; 2 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado e superficialmente invasor na face. Elastose sem análise.
4	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado e superficialmente invasor na região fronto-parietal. Elastose sem análise.
5	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado superficialmente invasor na pele do tórax. Elastose sem análise; 2 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado francamente invasor da pele infrapalpebral. Elastose sem análise.
6	1 <sup>a</sup> : CE bem diferenciado e superficial com invasão perineural (lábio inferior). EG III; 2 <sup>a</sup> : CE acantolítico moderadamente diferenciado e francamente invasor na região malar esquerda. EG III.
7	1 <sup>a</sup> : CE bem diferenciado e francamente invasor com áreas acantolíticas na pele da região frontal. EG III; 2 <sup>a</sup> : CE bem diferenciado, superficialmente invasor na região fronto-parietal. Elastose sem análise; 3 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado, francamente invasor, na pele região zigomática D. Elastose sem análise; 4 <sup>a</sup> : CB nodular. EG III; 5 <sup>a</sup> Lesão: CE moderadamente diferenciado, francamente invasor na região malar esquerda. EG III.
8	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado superficialmente invasor na região masseterina direita. EG III; 2 <sup>a</sup> : CE bem diferenciado e superficialmente invasor. Ceratose actínica proferativa e acantolítica associada na região masseterina esquerda. EG III.
9	1 <sup>a</sup> : CE bem diferenciado e francamente invasor na região fronto-parietal. EG III.
10	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado Invasão superficial na região nasal. Elastose sem análise; 2 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado Invasão superficial na região do pescoço. Elastose sem análise.
11	1 <sup>a</sup> : CE papilomatoso, moderadamente diferenciado e superficialmente invasor na pele do antebraço esquerdo. EG III.
12	1 <sup>a</sup> : CB superficial multifocal e nodular na pele da região frontão temporal direita. EG III.
13	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado invasão superficial. Elastose sem análise.
14	1 <sup>a</sup> : CE moderadamente diferenciado e fracamente invasor no antebraço direito. EG II; 2 <sup>a</sup> : CB superficial multifocal e nodular, na região temporal esquerda. EG II; 3 <sup>a</sup> : CB superficial multifocal e nodular na pele da perna esquerda. EG II.
15	1 <sup>a</sup> : Melanoma maligno Clark IV. EG II.
16	1 <sup>a</sup> : CB nodular na região malar esquerda. EG II; 2 <sup>a</sup> : Melanoma maligno extensivo superficial Clark I na região clavicular esquerda. EG II.

CE= Carcinoma Epidermoide; CB= Carcinoma Basocelular; EG = Elastose grau

**Tabela 3. Tipo de dermatose neoplásicas da população de estudo**

Paciente	Carcinoma Epidermoide						CB	Melanoma		N.	
	Grau Diferenciação			Grau Invasão				Nodular	Clark I		Clark IV
	M	P	B	F	MI	S					
1		X		X						1	
2	X		X		X	X	X			3	
3	XX					XX				2	
4	X					X				1	
5	XX			X		X				2	
6	X		X	X		X				2	
7	XX		XX	XXX		X	X			5	
8	X		X			XX				2	
9			X	X						1	
10	XX					XX				2	
11	X					X				1	
12							X			1	
13	X					X				1	
14	X			X			XX			3	
15									X	1	
16							X	X		2	
Total subtipo	15	1	6	8	1	13	6	1	1	-	
Total tipo			22				6	2		30	

Grau Diferenciação: M= Moderadamente; P= Pouco; B= Bem. Grau Invasão: F= Francamente; MI= Microinvasor; S= Superficial. Numero de lesões: X=1 lesão; XX= 2 lesões; XXX= 3 lesões. CB= Carcinoma Basocelular. N= números

**Figura 2. Análise microscópica dos carcinomas cutâneos.**

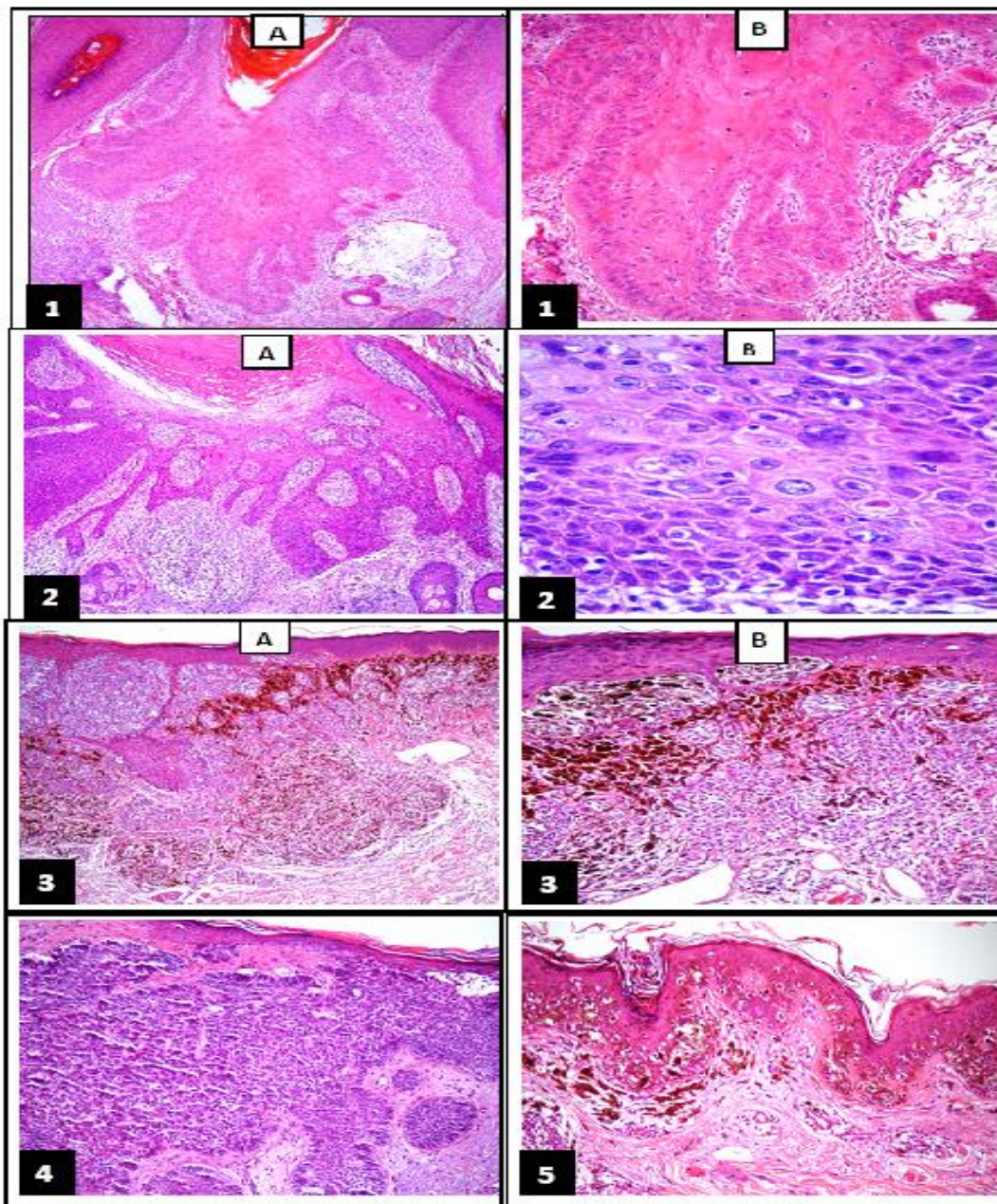


Figura 2: Análise e microscópica: 1) Carcinoma epidermoide bem diferenciado, invasor da derme [Paciente N° 9; H&E, aumento original de 40x (A) e 100x (B)]. 2) Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, invasor da derme [Paciente N° 14; H&E, aumento original de 40x (A) e 100x (B)]. 3) Melanoma maligno em fase vertical de crescimento— nível microanatômico de Clark IV [Paciente N° 15; H&E, aumento original de 40x (A) e 100x (B)]. 4) Carcinoma basocelular nodular (Paciente N°14; H&E, aumento original de 100x ). 5) Melanoma maligno "in situ" — nível microanatômico de Clark I (Paciente N° 16; H&E, aumento original de 100x ).

**Tabela 4. Características descritivas da população de estudo (n=170)**

<b>Características</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Variáveis pré-operatórias</b>			
MELD Puro	<20	94	55,3
	≥ 20	76	44,7
BAR	<9	138	81,2
	≥9	32	18,8
Idade (anos)	<60	148	87,1
	≥ 60	22	12,9
Idade (anos)	<40	35	20,6
	≥ 40	135	79,4
Sexo	Feminino	47	27,6
	Masculino	123	72,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	< 30	148	87,1
	≥ 30	22	12,9
Hepatite pelo vírus C	Não	75	44,1
	Sim	95	55,9
Cirrose alcoólica	Não	114	67,1
	Sim	56	32,9
Hepatocarcinoma	Não	148	87,1
	Sim	22	12,9
Glicemia (mg/dL)	<126	146	85,9
	≥126	24	14,1
<b>Variáveis pós-operatórias</b>			
Filtração Glomerular 1º ano (ml/min)	>60	137	80,6
	≤60	33	19,4
Filtração Glomerular 3º ano (ml/min)	>60	132	77,6
	≤60	38	22,4
Glicemia 1º ano (mg/dL)	<126	157	92,4
	≥126	13	7,6
Glicemia 3º ano (mg/dL)	<126	149	87,6
	≥126	21	12,4
Tacrolimus 1º ano	Não	58	34,1
	Sim	112	65,9
Tacrolimus e Ciclosporina	Não	147	86,5
	Sim (Períodos Distintos)	23	13,5
Tabagismo	Não	80	47,1
	Sim	90	52,9
Ceratose	Não	163	95,9
	Sim	7	4,1
Carcinoma Cutâneo	Não	154	90,6
	Sim	16	9,4

**Tabela 5. Análise dos fatores associados das lesões cutâneas em pacientes transplantados hepáticos após regressão logística múltipla**

Variável	Categoria	p	IC95%		OR
Gênero	Feminino/ masculino	0,955	0,197	5,604	0,003
Idade ≥60	Não/Sim	<u>0,036</u>	-	-	-
Idade ≥40	Não/Sim	0,251	0,344	59,555	1,319
IMC TX ≥ 30	Não/ Sim	0,897	0,096	14,518	0,017
Hepatite pelo vírus c	Não/ Sim	0,144	0,055	1,528	2,130
Cirrose alcoólica	Não/ Sim	0,070	0,032	1,142	3,293
Hepatocarcinoma	Não/ Sim	0,599	0,262	10,158	0,276
MELD Puro ≥ 20	Não/ Sim	0,735	0,149	3,836	0,114
BAR ≥ 9	Não/ Sim	0,478	0,020	6,317	0,504
Glicemia operação	Não/ Sim	0,215	0,501	21,474	1,536
IRenal 1º ano	Não/ Sim	0,209	0,395	69,981	1,581
IRenal 3º ano	Não/ Sim	0,284	0,019	3,208	1,149
Diabetes 1º ano	Não/ Sim	0,271	0,012	3,430	1,212
Diabetes 3º ano	Não/ Sim	<u>0,038</u>	1,139	87,081	4,317
FK 1º ano	Não/ Sim	<u>0,033</u>	0,035	0,872	4,526
FK e Cya 3º ano	Não/ Sim	0,619	0,070	4,863	0,248
Tabagismo	Não/Sim	0,072	0,872	24,755	3,239
Ceratose	Não/Sim	<u>0,013</u>	1,737	110,948	6,154

MELD= Model for End-Stage Liver Disease; IRenal= Insuficiência renal;

FK= Tacrolimus; Cya= Ciclosporina

Vários estudos avaliam os fatores de risco e fisiopatologia do carcinoma cutâneo em pacientes submetidos a transplante de órgãos, apresentando resultados variáveis na literatura.

Na população estudada a incidência de carcinoma cutâneo foi de 9,4% dos casos (n=16), sendo que destes 87,5% (14/16) dos pacientes apresentaram carcinoma cutâneo não melanoma, 6,25% (1/16) carcinoma melanoma maligno e 6,25% (1/16) carcinoma não melanoma com concomitância de carcinoma melanoma maligno.

A incidência encontrada de carcinoma cutâneo na população estudada está dentro do intervalo descrito na literatura de 1,5% a 22%<sup>17</sup>. Em estudo realizado por Mithoefer et al.<sup>10</sup> nos EUA com 151 receptores de transplante hepático com um acompanhamento médio de quatro anos, mostrou uma incidência cumulativa de câncer de pele não melanoma de 22% de todos os pacientes. Outro estudo realizado por Valero et al.<sup>61</sup> na Espanha com 434 pacientes mostrou uma incidência acumulada de 7,8% de câncer de pele não melanoma. Estudo realizado por Haagsma et al.<sup>58</sup> na Holanda vinte e um dos 174 pacientes desenvolveram 23 tumores (12%). Um estudo realizado por Jonas et al.<sup>62</sup> na Alemanha com 458 pacientes, apresentou incidência cumulativa de câncer de pele de apenas 1,5%, após um acompanhamento médio de 50 meses.

Com relação à elastose solar, a grande maioria apresentava acentuada elastose, mostrando a participação do fotodano como co-carcinógeno nos cânceres pós transplante.

O uso clínico do tacrolimus é crescente, sendo atualmente a droga base em mais de 80% dos transplantes hepáticos e 30% dos transplantes renais<sup>11</sup>. No primeiro ano após o transplante esse imunossupressor foi utilizado em 65,9% (n=112/170) na população de estudo.

De acordo Frezza et al.<sup>19</sup> o grupo de receptores de transplante hepático tratados com tacrolimus apresentaram menor incidência de carcinoma

cutâneo do que um grupo tratado com ciclosporina. No entanto, Jonas et al.<sup>62</sup> não acharam diferença entre os pacientes que receberam ciclosporina e tacrolimus. Entretanto, na população deste estudo os que utilizaram o tacrolimus no primeiro ano após o transplante apresentaram maior chance de desenvolver carcinoma cutâneo (OR = 4,526; IC95% = 0,035 - 0,872;  $p= 0,033$ ) do que os que não utilizaram esse imunossupressor.

Alguns estudos têm associado o aumento da incidência de *diabetes mellitus* pós-transplante com o uso de tacrolimus<sup>49,50</sup>. Nesse estudo, dos 16 pacientes que apresentaram carcinoma cutâneo 25% (4/16) apresentaram diabetes no terceiro ano, entre esses pacientes que apresentaram diabetes, 75% (3/4) receberam tacrolimus no primeiro e terceiro ano. A presença de diabetes 12,4 % (21/170) no terceiro ano após a operação também foi considerado um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma cutâneo (OR = 4,317; IC95% = 1,139 - 87,081;  $p = 0,038$ ).

A idade foi considerada outro fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma cutâneo, semelhante ao aumento da incidência observado em várias neoplasias em outros órgãos com o avançar dos anos. Alguns estudos sobre transplantes mostram esta associação<sup>19,63</sup>. De acordo com estudos, idade superior a 40 anos no momento da transplantação é fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma cutâneo<sup>58,57</sup>. Em nossa população de estudo idade  $\geq 40$  na data da cirurgia não foi um fator prognóstico desfavorável, porém, a idade  $\geq 60$  anos na data da operação foi considerada um fator de risco ( $p=0,036$ ).

Na literatura relacionam o aumento de carcinoma cutâneo em transplantados tabagistas ou com histórico de tabagismo e de álcool<sup>53,54</sup>. Nesse estudo, os pacientes que apresentaram cirrose alcoólica na época da operação ( $p=0,070$ ) e os que eram tabagistas ou que tinham histórico de tabagismo (0,072) tiveram tendência a desenvolver carcinoma cutâneo.

Como os prontuários apresentam informações para a obtenção do escore MELD e BAR e não foi encontrada qualquer informação sobre a relação com câncer cutâneo, foi decidido testar esta possibilidade. Embora na

população de estudo 44,7% (76/170) dos pacientes apresentaram escore MELD  $\geq$  20 este escore não teve relação com o desenvolvimento de carcinoma cutâneo. Quanto ao escore Bar apenas 18,80% (32/170) dos pacientes apresentaram BAR  $\geq$ 9 também não tendo relação ao desenvolvimento de carcinoma cutâneo.

Com relação às dermatoses neoplásicas e pré-neoplásicas, estima-se que após o transplante haja um risco 10 vezes superior de desenvolvimento de carcinoma basocelular, 65 vezes superior para o carcinoma de célula escamosa, 3 a 4 vezes superior para melanoma maligno, aproximadamente 20 vezes para o carcinoma de células de Merkel e 84 vezes superior para o sarcoma de Kaposi<sup>15,64,65</sup>.

Por causa de um excesso de carcinomas epidermoide, a relação de carcinoma epidermoide para carcinoma basocelular nestes indivíduos é invertida quando comparada com a da população em geral<sup>53</sup>. Em nosso estudo predominou o carcinoma epidermoide. O risco relativo de carcinoma epidermoide após o transplante é maior para os homens do que para as mulheres, exceto para os cânceres de lábio<sup>66</sup>. Neste estudo, carcinoma epidermoide predominou no sexo masculino.

Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes que foram tratados com transplantes de rim e coração e que desenvolveram CEC, também desenvolveram CBC<sup>20</sup>. Neste estudo 56,2% (9/16) dos pacientes apresentaram mais de uma lesão, sendo que 18,7% (3/16) dos pacientes que desenvolveram CEC apresentaram o CBC, resultado este, menor do que o encontrado na literatura para o transplante de rim e coração<sup>20</sup>.

Causou-nos surpresa encontrar dois pacientes (2/170) com CMM pós transplante. Esta incidência é superior à encontrada na população geral. Vale ressaltar que das neoplasias estudadas o melanoma maligno é o mais perigoso devido ao seu alto potencial de produzir metástases, apresentando maior impacto para os imunodeficientes.



As neoplasias tendem a desenvolver-se mais precocemente e com expressão mais agressiva do que nos indivíduos imunocompetentes podendo levar a um aumento de 5% a 8% na mortalidade dos transplantados <sup>15</sup>.

As áreas fotoexpostas dos doentes transplantados com neoplasias cutâneas têm, frequentemente, dano actínico <sup>67</sup>. Este dano actínico é traduzido por lesões pré-malignas extensas, como as ceratoses actínicas. A presença destas está associada o maior risco de carcinoma cutâneo não melanoma <sup>68</sup>, conforme observado em nosso estudo (OR = 6,154; IC95% = 1,737 - 110,948;  $p = 0,013$ ).

Dado o significativo número de carcinoma cutâneo nas populações de doentes transplantados, não deve ser desprezada a importante morbidade e até mortalidade associada a estes diagnósticos, o que impõe sua consideração como problema de saúde pública, mas de controle factível pelas prevenções primária e secundária <sup>69,70</sup>. Após o transplante, o receptor de fígado deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar e passar por avaliação por médico dermatologista para recapitular as ações para o diagnóstico precoce, prevenção e tratamento de carcinoma cutâneo <sup>71</sup>.

Dentre as limitações deste estudo destacamos que, por se tratar de um estudo com delineamento retrospectivo, as informações foram coletadas de registros clínicos da época, sendo que muitas informações de interesse deste estudo não foram encontradas causando perda de população de estudo. Apesar dessa limitação, este delineamento tem sido utilizado em estudo de outros países <sup>1-10</sup>.

Outra limitação importante é que as interpretações dos resultados foram baseadas em informações coletadas em pacientes submetidos a transplante em um mesmo centro. Pesquisas futuras multicêntricas e com delineamento tanto retrospectivo quanto prospectivo são necessárias envolvendo populações maiores e mais diversificadas.

Apesar das limitações metodológicas desse tipo de estudo, esses resultados apontam para a necessidade de educar tanto pacientes quanto profissionais da saúde, sobre o câncer de pele.

Os fatores de risco encontrados neste estudo podem contribuir para uma melhor monitorização em programas brasileiros de vigilância e estratégias associadas à diminuição de incidência de carcinoma cutâneo em pacientes transplantados hepáticos.

## 7. CONCLUSÃO

---

A incidência de carcinoma cutâneo é de 9,4% nos pacientes estudados.

Os fatores de risco para carcinoma cutâneo são idade na época do transplante  $\geq 60$  anos, uso de tacrolimus no primeiro ano pós-transplante, presença de diabetes no 3º ano pós-transplante e ceratose actínia.

## 8. REFERÊNCIAS

---

1. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7: 109-18.
2. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Abu-Elmagd K, Starzl T, Fung J. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1000 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 441-9.
3. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 533-9.
4. Diepgne TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *J Dermatol* 2002; 146: 1-6.
5. Glanz K, Maddock J, Murakami-Akatsuka L. A randomized trial of the Hawaii Sun smart program's impact on outdoor recreation staff. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 973-8.
6. Kullavaijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 937: 958-52.
7. Petry V, Rey MCW, Piva D, Fischer AC, Welter EQ, Weber MB, et al. Exposição solar, fotoproteção e câncer da pele: comparação entre os conhecimentos auto-referidos por médicos residentes em pediatria e dermatologia. *Rev AMRIGS* 2008; 93: 96-52.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. [acesso em 10 de novembro de 2015]. Disponível em [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_melanoma/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao).
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil. [acesso em 10 de novembro de 2015]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp>.
10. Mithoefer AB, Supran S, Freemea RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: 939-44.
11. Marques ME, Jimenez RC, Gomez CA, Rota BA, Manrique MA, Moreno GE. Malignancy after liver transplantation: cumulative risk for development. *Transplant Proc* 2009; 41: 2447-9.

12. Santos JO, Santos AR, Souza SO, Lima LL, Costa EF, Oliveira PTMS. Avaliação do nível de informação quanto à prevenção do câncer da pele em trabalhadores rurais do município de Lagarto, Sergipe. II Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação Tecnológica. João Pessoa 2007; 6
13. Bouwes JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 61: 715-721.
14. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeler RG, Wobbles T. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 409-413.
15. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-1691
16. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506-509
17. Ulrich C, Schmook T, Sachse M, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surgery* 2004; 30: 622-7.
18. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-86.
19. Frezza EE, Fung JJ, Van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 44: 1172-81.
20. Euvard S, kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 222-9.
21. Ducloux D, Carron P-L, Rebibou J-M, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 1270-1272.
22. Moraes MW. Gallani MCBI, Meneghin P. Crenças que influenciam adolescentes na doação de órgãos. *Rev. Esc Enferm USP* 2006; 40: 484-92.
23. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de

fígado - análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 275-83.

24. Donation & Transplantation – About Transplantation: Transplant Process. [online]. USA. Organ Procurement and Transplantation Network. Health Resources and Services Administration. [acesso em 10 de março de 2013]. Disponível em <http://optn.transplant.hrsa.gov/about/transplantation/transplantProcess.asp>.

25. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterología y Hepatología* 2008; 31: 439-46.

26. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.

27. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; 236: 315-22.

28. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011; 254: 745–53.

29. Campos Junior ID, Stucchi RSB, Boin IFSF, Udo EY, et al. Application of the BAR score as a predictor of short- and long-term survival in liver transplantation patients. *Hepatology* 2015; 9: 113-9.

30. Kamath BM, Olthoff KM. Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 401-14.

31. Herrero JI, España A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation-Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11: 1100-6.

32. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-51.

33. World Health Organization. Projections of mortality and burden of disease to 2030. Geneva: WHO; 2007.
34. Guillouche P, Féray C. Systematic review: antiviral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 163-74.
35. Ruf AE, Villamil FG. Indicações y oportunidad del transplante hepático. *Acta Gastroenterol Lationam* 2008; 38: 75-88.
36. Pereira WA, Fernandes RC, Soler WVL. Reunião de Diretrizes para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2003.
37. Portal da Saúde. [acesso em 10 de junho de 2013]. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id\\_area=1004](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004).
38. Aliança Brasileira Para Doação de Órgãos e Tecidos. [acesso em 10 de junho de 2013]. Disponível em [http://www.adote.org.br/oque\\_estatisticas.htm](http://www.adote.org.br/oque_estatisticas.htm).
39. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil por cada estado (2006-2013). *RBT* 2013; 29: 1-85.
40. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). *RBT* 2014: 1-96.
41. Barroso E, Garcia ML, Pinho JC, Marcos, Guedes MV. Pós-operatório do transplante cardíaco e tratamento imunossupressor. *Rev SOCERJ* 2002 ;15: 164-171.
42. Jordan ML, Shapiro R, Fung J, Tzakis A, Todo S, Kusne S, et al. Initial studies of FK506 in renal transplantation. *Cleve Clin J Med* 1991; 58: 444-6.
43. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na Dermatologia. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 9-22.

44. Chamié D; Costa JR; Abizaid A, et al. Stents liberadores de sirolimus com e sem cobertura polimérica: análise seriada com angiografia e ultrassom intracoronariano tridimensional. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2009; 17: 20-30.
45. Costa Jr, Siqueira D, Abizaid A. Stents com everolimus: resultados do programa SPIRIT. Análise dos estudos fundamentais com o stent farmacológico Xience™ V. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2008; 16: 482-488.
46. Verleden GM, Besse T, Maes B. Successful conversion from cyclosporine to tacrolimus for gastric motor dysfunction in a lung transplant recipient. *Transplantation* 2002; 73: 1974-6.
47. Ferreira LM, Anthony JP, Borsanyi JP, Benhaim P, Mathes SJ, Laredo Filho J, et al. Controle do processo de rejeição em transplante alógeno microcirúrgico de membro tratado com ciclosporina e RS-61443 em ratos. *Rev Ass Med Brasil* 1995; 41: 11-9.
48. Khanna AK. Mechanism of the combination immunosuppressive effects of rapamycin with either cyclosporine or tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70: 690-4.
49. Weir MR1, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1–13.
50. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner N, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 249-50.
51. Manzoni AP, Kruse RL, Troian C, et al. Skin changes in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2006 Mar; 10:210-4.
52. Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, Aubin F, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 1270-2.



53. 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: 167-176.
54. Colin SO, Anne MK, Steven K, Peter SM, Phillip MS. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 27-34.
55. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH, et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1383-4.
56. Romero-Vargas ME, Flores-Cortes M, Valera Z, et al. Cancers of new appearance in liver transplant recipients: incidence and evolution. *Transplant Proc* 2006; 38: 2508-10.
57. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Eng J Med* 2001; 344: 975-83.
58. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, Evries EGE et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001; 34: 84–91.
59. Czarnecki D, Collins N, Meehan C, O'Brien T, Leahy S, Nash CA. Squamous cell carcinoma in southern and northern Australia. *Int J Dermatol* 1992; 31: 492-3.
60. Wynder ED, Hoffman D. Experimental tobacco carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1964; 8: 249-453.
61. Valero JM, Rubio E, Moreno JM, et al. De novo malignancies in liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 709–11.
62. Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997; 80: 1141–50.

63. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot ML, et al. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008; 40: 2936-40.
64. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: A retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 290-300.
65. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain 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* 2006; 154: 498-504
66. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-9.
67. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin Cancer in Organ Transplant Recipients – Where Do We Stand Today? *Am J Transplant* 2008; 8: 2192-8.
68. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1622-30.
69. Fernandes S, Carrelha AS, Pinto GM, 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: 555-563
70. Nora AB, Lovatto L, Panarotto D, Boniatti MM. Frequência de aconselhamento para prevenção de câncer da pele entre as diversas especialidades médicas em Caxias do Sul. *An Bras Dermatol* 2004; 79: 45- 51.
71. Mendes KDS, Rossin FM, Ziviani LC, Ribeiro KP, Zago MMF et al. Conhecimento de fatores de risco e medidas de foto proteção em receptores de transplante de fígado. *J Bras Transpl* 2010; 13: 1393-1448.

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência de câncer de pele em pacientes submetidos a transplante hepático

**Pesquisador:** Gabriela Rached Campos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23209713.5.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 443.016

**Data da Relatoria:** 22/10/2013

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, longitudinal na população de pacientes transplantados hepáticos, no período de 1991 a 2012, de um hospital universitário. Os dados serão coletados dos prontuários médicos e do sistema informatizado. O Grupo Caso será composto por pacientes com resultado histológico confirmando câncer de pele maligno ou benigno e o Grupo Controle pelos demais pacientes. Dentre as variáveis preditoras que serão investigadas estão: idade do paciente no diagnóstico da doença de base, etnia, tabagismo, histórico de câncer de pele, sobrevivência, gênero, função hepática (ALT e AST em UI/l) e Bilirrubina T (mg/dl), função renal (clearance de creatinina e creatinina sérica); infecção pelo citomegalovírus (CMV e HHV-6), linfocitopenia, duração e tipo da imunossupressão. Os fatores suspeitos de associação com o desfecho serão analisados por regressão logística e serão calculados Odds Ratio, Intervalo de confiança de 95%, p-value 0,05.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Verificar a prevalência de câncer de pele em pacientes submetidos a transplante de fígado.

**Objetivo Secundário:**

1. Investigar os fatores que, em pacientes submetidos ao transplante de fígado, são suspeitos de influenciar na incidência de câncer de pele;

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br