



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE –**  
**INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**ÉRICA CRISTINA VIEIRA**

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE DERMATOSES EM PACIENTES**  
**RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL E EM PACIENTES COM DOENÇA**  
**RENAL CRÔNICA ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE**

**2021**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical

Avaliação da frequência de dermatoses em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes com doença renal crônica acompanhados no hospital das clínicas da universidade federal de minas gerais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Coorientadores: Prof. Dr. Marcelo Grossi Araújo  
Profa. Dra. Kátia de Paula Farah

Belo Horizonte

2021

V658a Vieira, Érica Cristina.  
Avaliação da frequência de dermatoses em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes com doença renal crônica acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais [recursos eletrônicos]. / Érica Cristina Vieira. -- Belo Horizonte: 2021.  
92 f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.  
Coorientador (a): Marcelo Grossi Araújo ; Kátia de Paula Farah.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Dermatopatias. 2. Transplante de Rim. 3. Insuficiência Renal Crônica. 4. Imunossuppressores. 5. Carcinoma Basocelular. 6. Hospitais Federais. 7. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Araújo, Marcelo Grossi. III. Farah, Kátia de Paula. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WR 105



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **14:00** horas do dia 28 de junho de 2021, no Canal do CETES no YouTube - Plataforma LifeSize, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 389ª defesa de dissertação de **ERICA CRISTINA VIEIRA**, número de registro 2019657680, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora **MILENA SORIANO MARCOLINO**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. JANE TOMIMORI (UNIFESP)**, **PROFA. FLÁVIA VASQUES BITTENCOURT (UFMG)**, **PROFA. LILIAN PIRES DE FREITAS DO CARMO (UFMG)** e **PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - ORIENTADORA (UFMG)**, **PROFA. KÁTIA DE PAULA FARAH – COORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. MARCELO GROSSI ARAÚJO – COORIENTADOR (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"Avaliação da prevalência de dermatoses em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes com doença renal crônica acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade federal de Minas Gerais"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **Dissertação de Mestrado**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de junho de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Katia de Paula Farah, Coordenador(a)**, em 28/06/2021, às 16:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Grossi Araujo, Professor do Magistério Superior**, em 28/06/2021, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jane Tomimori, Usuário Externo**, em 28/06/2021, às 20:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior**, em 02/07/2021, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia Vasques Bittencourt, Membro**, em 02/07/2021, às 16:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Lilian Pires de Freitas do Carmo, Professora do Magistério Superior**, em 07/07/2021, às 00:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0798149** e o código CRC **0ED1BD9F**.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Eliane Viana Mancuzo

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE -**

### **INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Vice-Coordenador: Antônio Luiz Pinho Ribeiro

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**

### **INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

João Augusto Oliveira da Silva (Representante Discente)

*Em memória dos meus pais, Lúcio e Sônia.*

## AGRADECIMENTOS

Se hoje chego até aqui, tenho muito a agradecer. Esse estudo foi resultante de uma trajetória marcada por outonos e primaveras. Por esse tempo, perdi muitas e valiosas folhas, mas na poda e no desnudamento aprendi a criar forças, viço e motivos para novos floresceres.

Agradeço a Deus, pelas oportunidades da vida e por me proporcionar sempre estar rodeada de pessoas incríveis, às quais sou imensamente grata.

À minha mãe, meu alicerce em boa parte dessa jornada que, infelizmente, não pode aproveitar comigo esse desfecho, mas que ainda se faz tão presente, minha gratidão por ter me deixado como legado a resiliência. Ao meu pai, pessoa em que me espelho para exercer essa profissão com mais empatia e compaixão, por ser minha maior referência de altruísmo na Medicina e por ter me ensinado lições de amor, doação e sabedoria ímpar. À minha irmã Ana e sua linda família, pelas risadas maravilhosas e por me trazer as melhores e mais gostosas lembranças dos nossos pais. Ao meu irmão Daniel, que à sua maneira, contribui para o meu crescimento e amadurecimento pessoal e espiritual.

Ao professor Dr. Marcelo Grossi, por ter me apresentado ao projeto e por sua elegância didática peculiar que tanto desperta encantamento. Foi uma honra ter sido coorientada por quem me mostrou a beleza da Dermatologia, quando eu ainda estava na graduação. À professora Dra. Kátia Farah, pelo enorme aprendizado na Nefrologia, pelas sugestões e disponibilidade na construção desse projeto, de modo que sem a sua coorientação, não seria possível a finalização dessa dissertação. À professora Dra. Milena Marcolino, pela dedicação e por ser a imagem de pesquisadora jovem e, ao mesmo tempo, tão preparada e competente; exemplo para todos que estamos iniciando na carreira acadêmica, e que, mesmo diante de um contexto conturbado de pandemia, realizou uma orientação de excelência, não medindo esforços para viabilizar esse projeto.

Aos meus sobrinhos (Lis, Davi e Gabriel), símbolos da renovação familiar. Às minhas tias Lia, Fá e Maria Albertina por representarem meu alicerce, hoje. Ao meu tio Zé, pelas orações. Ao Luís Henrique (primo), exemplo de competência em tudo que faz e pela grande capacidade de apaziguar os ânimos, em momentos de turbulência. À Luciana (prima) por colorir o que, muitas vezes, eu faço em preto e branco. E a todos os meus familiares, pela torcida, pelos encontros sempre recheados de humor e alegria plena, que me fizeram recarregar as baterias e foram parte dessa jornada.

À família do Léo, pelo sincero acolhimento e por amenizar minha orfandade. À Ana e à Margareth, por cuidarem tão bem da minha casa e dos meus bens mais preciosos (meus



filhos) como se fossem seus, me proporcionando tranquilidade para exercer minhas atividades.

Ao ambulatório e à toda equipe de Dermatologia do Hospital das Clínicas, pela convivência e pelo aprendizado diário, em especial à chefe do ambulatório de Dermatologia do HC/UFGM, professora Dra. Flávia Bittencourt, não só por acreditar no projeto e disponibilizar espaço e tempo para que ele fosse executado, mas sobretudo por ter sido a minha grande influência para a escolha da Dermatologia, há cerca de 15 anos. Ao professor Dr. Antônio Carlos Guedes, pela colaboração no desenvolvimento do projeto e pelos inúmeros atendimentos aos pacientes no ambulatório de Dermatologia. À Dra. Wandilza Fátima dos Santos e à Dra. Luciana Consoli, pelos atendimentos aos pacientes encaminhados do ambulatório da Nefrologia. À Dra. Mônica Maciel, pelos atendimentos aos pacientes no ambulatório da Nefrologia.

Às minhas amigas, Aninha, Camila e Clau, por proporcionarem leveza para minha vida. À Lekita, por ser minha irmã de coração e pelos desabafos. À Érica, grande amiga e parceira de momentos ímpares. À querida amiga Rúbia, por sua sincera amizade e que, mesmo distante, sempre torce por mim. À Denise, colega de trabalho e grande amiga, que a Dermatologia me apresentou.

Aos pacientes receptores de transplante renal e aqueles com doença renal crônica, pelas inúmeras lições de vida. À Anita Bressan e ao Gabriel Figueiredo, por facilitarem meu projeto e desembolar os desafios dos programas de computador. Ao Paulo Gomes, pela elaboração do banco de dados, pela disposição e presteza em todos os ajustes necessários.

Aos meus filhos (Helena e Theo), razões da minha vida, que me fazem esquecer qualquer percalço e, que, apesar da minha ausência doméstica, nos últimos meses, quando chego em casa, ainda sou merecedora dos sorrisos e dos abraços mais gostosos do mundo. Um dia, entenderão que os finais de semana em que praticamente ficaram apenas com o papai renderam esse trabalho.

Por fim, ao Léo, marido e companheiro sensacional, pessoa que mais acrescentou valor em toda minha vida! Aquele que não me deixa desistir dos propósitos, mesmo quando tudo parece perdido. A ele, que me deu essa duplinha excepcional, fazendo nossa família completa, a minha eterna gratidão.

Aos meus pais, que embora não estejam mais caminhando nessa jornada terrena, mas que continuam me indicando o caminho do bem, dedico este trabalho.

*O Renal é um ser humano como todos e  
tem seu direito de ser respeitado e não ter vergonha de ser renal.<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Almeida JS. A vida de um renal. São Paulo: Fresenius Medical Care; 2019.

## RESUMO

**Introdução:** A população de indivíduos com doença renal crônica (DRC) assim como a de receptores de transplante renal (RTR) são crescentes no Brasil e no mundo. Ambas as populações podem apresentar doenças de pele, que são mais peculiares a esses grupos. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de afecções dermatológicas em RTR e em pacientes com DRC. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, que avaliou as doenças dermatológicas apresentadas por pacientes acompanhados no Ambulatório de Transplante Renal e no Ambulatório de Nefrologia de um hospital universitário no período de 2015 a 2020. As dermatoses foram divididas em benignas não infecciosas, infecciosas, pré-neoplásicas e neoplásicas. Os grupos foram estratificados por idade em subgrupo 1 (18 – 39 anos), subgrupo 2 (40 – 59 anos) e subgrupo 3 (igual ou maior que 60 anos). **Resultados:** No período do estudo, 308 pacientes foram incluídos, sendo 206 RTR e 102 pacientes com DRC. No grupo RTR, a mediana de idade foi de 48 anos (intervalo interquartil [IIQ]: 38,0-56,0), 63,6% eram homens e as principais causas da perda de função foram glomerulopatia (26,7%) e o diabetes mellitus (6,8%). Nos indivíduos com DRC, a mediana de idade foi de 61 anos (IIQ: 50,0 – 71,2), 48,0% eram homens e as principais etiologias da doença renal foram diabetes mellitus (25,5%) seguida de glomerulopatia (23,5%). Doenças infecciosas da pele foram mais prevalentes em RTR que nos pacientes com DRC (39,3 vs. 21,6%,  $p=0,002$ ). Indivíduos com DRC do subgrupo 2 fumavam mais e usavam menos protetor solar que os RTR do mesmo subgrupo. No subgrupo 3, doenças relacionadas ao papilomavírus humano (HPV) foram mais prevalentes nos RTR que nos pacientes com DRC (23,5% vs 3,6%,  $p=0,005$ ). No subgrupo 1 não houve associação na prevalência de nenhuma doença quando comparado as populações de RTR e DRC. Câncer de pele não melanoma estava presente em 9 (4,4%) da população de RTR e em apenas 1 (1,0%) paciente no grupo DRC. Foi encontrada uma relação de carcinoma basocelular sobre espinocelular de 2:1 nos RTR. Houve maior prevalência do uso de azatioprina nos RTR com câncer de pele não melanoma quando comparado aos que não tinham câncer de pele e usaram essa medicação (66,7% vs 20,3%,  $p=0,005$ ), da mesma forma que houve maior prevalência de infecção por HPV nos RTR que usaram azatioprina em comparação aos que não apresentaram essa dermatose e fizeram uso desse mesmo imunossupressor (42,9% vs. 20,0%  $p=0,026$ ). **Conclusões:** Esse estudo demonstrou que, em pacientes acompanhados um centro de referência em nefrologia e transplante renal, os RTR apresentaram maior prevalência de doenças infecciosas que o pacientes com DRC. A avaliação da pele nos RTR e em pacientes com DRC deve ser realizada rotineiramente para melhor manejo e prevenção dessas doenças, incluindo as neoplasias cutâneas.

**Palavras-chave:** Dermatopatias; Transplante de Rim; Insuficiência Renal Crônica; Imunossupressores; Carcinoma Basocelular; Carcinoma de Células Escamosas; Medicina Tropical.

## ABSTRACT

**Background:** The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has increased in recent decades, as well as the number of patients with terminal CKD requiring transplantation. There are skin diseases more frequent in both populations. The purpose of the study was evaluate the frequency of dermatological disorders in renal transplant recipients (RTR) and in patients with CKD in conservative treatment. **Methods:** this observational and cross-sectional study recruited consecutive patients with CKD and RTR at the Nephrology Service and referred to the Dermatology Service of the *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG)*, Brazil, between 2015 and 2020. Dermatoses were divided into four groups: benigns; infectious; pre-neoplastic and neoplastic. Groups were stratified by age in subgroup 1 (18 – 39 years old), subgroup 2 (40 – 59 years old) subgroup 3 ( $\geq$  60 years old). **Results:** Overall 308 participants were included, 206 RTR (66.9%, median age 48 years, interquartile range [IQR] 38.0-56.0, 63.6% men) and 102 CKD patients (33.1%, median age 61.0, IQR 50.0-71.2, 48% men). Infectious skin diseases were observed in 39.3% in RTR group and 21.6% in CKD group ( $P=0.002$ ). Human papillomavirus (HPV) related diseases were more prevalent in immunosuppressed patients when compared with patients with CKD, in subgroup 3 (23.5% vs 3.6%,  $P=0.005$ ). Neoplastic skin lesions were present in nine (4.4%) RTR and only one (1.0%) subject in the CKD group. Among RTR, basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma ratio was 2:1. There was a higher prevalence of azathioprine use in RTR with non-melanoma skin cancer when compared to those who did not have skin cancer and have used the same medication (66.7% vs 20.3%  $P= 0.005$ ). Of the RTR who had HPV infection, 42.9% used azathioprine when compared with 20.0% who did not have HPV ( $P=0.026$ ). **Conclusions:** This study demonstrated in patients monitored in a reference center in nephrology and in renal transplantation were found 39.3% and 21.6% of skin infectious diseases in RTR and in subjects with CKD respectively. Multi-professional team, must know to diagnose, treat and prevent skin disease in these populations.

**Keywords:** Skin Diseases; Kidney Transplantation; Chronic Kidney Disease; Immunosuppressive Agents; Carcinoma, Basal Cell; Carcinoma, Squamous Cell; Tropical Medicine.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Número absoluto anual de transplantes, Brasil 2010-2020.....	25
Figura 2 –	Número anual de transplantes de rim conforme o tipo de doador, Brasil 2010-2020.....	26
Figura 3 –	Número de transplantes de rim no Brasil, por estado, no ano de 2020.....	27
Figura 4 –	Número comparativo, por milhão de população, por estado, de transplante renal no Brasil no ano de 2020 .....	28

### Artigo

Figure 1 –	Renal transplant recipient presented 10 clinical BCC at the first Dermatology visit. Dermatology Service of HC-UFMG .....	55
------------	---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da DRC.....23

### **Artigo**

Table 1. Demographics and clinical characteristics of renal transplant recipients and chronic kidney disease group (n=308).....47

Table 2. Dermatological diseases found in renal transplant recipients and chronic kidney disease patients.....51

Table 3. Diagnosis of skin disorders of renal transplant recipients and chronic kidney disease group stratified by age.....53

Table 4. Current and previous use of immunosuppressive drugs and dermatoses in renal transplant recipients (n=206) .....57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CPNM	Câncer de pele não melanoma
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
EAS	Elementos Anormais do Sedimento - Exame de urina
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
FM	Faculdade de Medicina
FPS	Fator de proteção solar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HHV-8	Herpes vírus humano
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
KDOQI/NKF	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
PPG-IMT	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical
RAC	Relação albuminúria/creatininúria
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RFG	Ritmo de filtração glomerular
RFGe	Ritmo de filtração glomerular estimado
RTR	Receptor de transplante renal
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TRS

Terapia renal substitutiva

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais

vs

Versus



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>A doença renal crônica .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>O transplante renal .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2.1</b>	<i>A imunossupressão no transplante renal .....</i>	<i>28</i>
<b>3.3</b>	<b>Manifestações cutâneas em pacientes com doenças renais.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4</b>	<b>A doença renal crônica e o transplante renal no contexto da COVID-19.....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Tipo de desenho .....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Seleção da amostra.....</b>	<b>35</b>
<b>5.3</b>	<b>Avaliação da nefrologia e da dermatologia.....</b>	<b>36</b>
<b>5.4</b>	<b>Coleta de dados e variáveis de interesse.....</b>	<b>37</b>
<b>5.5</b>	<b>Análise de dados .....</b>	<b>38</b>
<b>5.6</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>6.1</b>	<b>Artigo.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>75</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>77</b>
	<b>APÊNDICE A – PROTOCOLO PARA A CONSULTA DA NEFROLOGIA.....</b>	<b>83</b>
	<b>APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA CONSULTA DERMATOLÓGICA.....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..</b>	<b>85</b>
	<b>ANEXO A – FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS – DERMATOLOGIA....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXO B – FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS – NEFROLOGIA .....</b>	<b>88</b>
	<b>ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFMG .....</b>	<b>89</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta dissertação, intitulada *Avaliação da prevalência de dermatoses em pacientes receptores de transplante renal e em pacientes com doença renal crônica no Hospital das Clínicas de Minas Gerais*, aproxima três importantes áreas da Medicina: Nefrologia, transplante renal e Dermatologia. Desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical (PPG-IMT), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG), a dissertação está inserida na linha de pesquisa *Clínica, diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e tropicais*.

O presente estudo avaliou a linha de base do projeto *Dermatoses em pacientes transplantados renais acompanhados no Hospital das Clínicas (HC) da UFMG*. Trata-se de estudo de coorte, que consiste no acompanhamento bianual dos pacientes com doença renal crônica (DRC) e receptores de transplante renal (RTR), durante um período de seis anos, a fim de investigar a incidência de dermatoses. Esse projeto matriz surgiu do encaminhamento reiterado de pacientes do ambulatório de Transplantados Renais ao ambulatório de Dermatologia do HC da UFMG-EBSERH (Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares) para avaliações de lesões de pele. O caso que suscitou a ideia do projeto foi um paciente que manifestou hanseníase multibacilar após 12 anos de transplante renal. Este relato de caso foi publicado no *Jornal Brasileiro de Nefrologia* em 2015.<sup>1</sup> Tendo em vista a ocorrência de vários tipos de infecções e neoplasias cutâneas em pacientes imunossuprimidos e devido ao aumento da população de receptores de órgãos sólidos, em especial os receptores de transplante renal, tornou-se evidente a necessidade de implantação desse projeto, que culminou em uma rica junção entre a Nefrologia e Dermatologia no HC/UFMG-EBSERH.

O ponto de partida desta dissertação foi a necessidade de conhecer a saúde da pele dos pacientes com DRC e RTR ao chegarem, para primeira avaliação, no Ambulatório de Dermatologia do HC/UFMG-EBSERH. A autora deste trabalho iniciou sua participação no projeto em 2018, quando ficou responsável pelas avaliações dermatológicas dos pacientes com DRC e dos pacientes RTR, que eram realizados anteriormente por outros dermatologistas. A nefrologista realizava as avaliações e a coleta de dados do ponto de vista da Nefrologia e o aluno de iniciação científica, que recebeu bolsa PROBIC por um ano, posteriormente permaneceu mais um ano como voluntário, alimentava o banco de dados. No momento, há uma aluna da graduação em Medicina como voluntária no projeto. Até o início da pandemia de COVID-19, eram realizadas reuniões quinzenais entre a equipe do projeto (uma médica especialista em Clínica Médica, uma nefrologista, dois dermatologistas e uma acadêmica em

Medicina). Posteriormente, os encontros foram organizados para que acontecessem de forma remota, com periodicidade irregular devido ao período incerto.

As informações coletadas dos pacientes, tanto do Ambulatório de Nefrologia, quanto do Ambulatório de Dermatologia, foram inseridas em um banco de dados elaborado por um analista de sistema sênior especificamente para o projeto, que era alimentado pelos pesquisadores.

Neste contexto o trabalho foi desenvolvido com o propósito de avaliar a prevalência de dermatoses nos pacientes receptores de transplante renal e nos indivíduos com DRC acompanhados no HC/UFMG-EBSERH.

## 2 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos vitais para a sobrevivência do ser humano. Quando os rins não exercem adequadamente as suas funções, outros órgãos, como consequência, podem evoluir com desajustes, incluindo a pele.

A DRC ocorre quando há alterações heterogêneas que afetam tanto a função quanto a estrutura renal, com apresentação clínica variável, causas diversas e múltiplos fatores de prognóstico. Tem curso prolongado, é insidiosa e na maior parte do tempo apresenta-se assintomática.<sup>2,3</sup>

O RTR é o indivíduo que recebeu, por doação, um rim saudável de uma pessoa viva ou falecida. Após o transplante renal, o receptor deve fazer o uso contínuo de medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto<sup>4,5</sup> É importante observar que tanto a população de pacientes com DRC assim como a de receptores de órgãos sólidos, especialmente de rins, são crescentes no Brasil e no mundo.<sup>6,7</sup>

Dermatose, por sua vez, é a designação genérica das doenças de pele. Muitas dermatoses são, com frequência, identificadas em indivíduos com DRC e em pacientes RTR num cenário global.<sup>7-16</sup> Em ambos os grupos, por mecanismos diferentes, a pele pode sofrer alterações com peculiaridades em cada população.<sup>7,17</sup>

A descoberta e introdução dos medicamentos imunossupressores foi de fundamental importância para o sucesso do transplante de órgãos. Essas drogas reduziram significativamente a ocorrência de episódios de rejeição aguda melhorando a sobrevida do enxerto renal, principalmente, no primeiro ano.

A imunossupressão necessária para os RTR se constitui em risco para várias doenças, entre as quais se destacam aquelas infecciosas e neoplásicas que acometem a pele.<sup>18-20</sup> As manifestações de pele mais frequentes que ocorrem nos pacientes com DRC podem causar sintomas, como prurido, dor e desconforto, o que gera impacto psicológico negativo nesses indivíduos.<sup>9</sup> Certas dermatoses podem indicar risco aumentado de neoplasias dermatológicas,<sup>18,21</sup> mas são passíveis de tratamento, cura e mesmo prevenção, principalmente quando o diagnóstico é precoce.<sup>22</sup> Outras manifestações cutâneas têm caráter benigno, mas podem trazer desconforto aos pacientes, como a xerose, muito comum nos pacientes com DRC.<sup>9</sup> Assim, é imprescindível que se saiba diagnosticar precoce e corretamente as doenças cutâneas mais prevalentes nessas duas populações.

Apesar da relevância de tais questões, a literatura brasileira ainda é incipiente quando o assunto é a avaliação de dermatoses nos dois grupos distintos: RTR e DRC. Além disso, há

especificidades na realidade brasileira que exigem atenção, seja por seu aspecto climático e geográfico, seja por sua conjuntura socioeconômica. Afinal, o Brasil é um país de clima tropical, que recebe altos níveis de radiação solar, na maior parte do seu território, durante grande parte do ano. O país apresenta, portanto, elementos propícios para incidência mais alta de doenças infecciosas e para maior surgimento de câncer de pele, razão pela qual faz-se necessário ampliar o conhecimento científico nesta área e, assim, retratar com maior autenticidade a realidade brasileira.

Outra questão a ser observada é a importância da atuação em conjunto do nefrologista e do dermatologista, nos serviços de referência, proporcionando melhor assistência para essas duas populações no que tange o aspecto cutâneo. O dermatologista, especialista quase sempre ausente dos centros de atenção primária e dos centros de transplante, exerce um papel fundamental no diagnóstico precoce e tratamento adequado das dermatoses.<sup>16,22</sup>

Diante do exposto, propõe-se a realização de um estudo transversal para avaliação dermatológica de indivíduos RTR e de pacientes com DRC em tratamento conservador. Os resultados da pesquisa poderão subsidiar medidas de prevenção, aconselhamento e acompanhamento de dermatoses nesses dois grupos de indivíduos, assim como contribuir para o avanço técnico-científico na literatura nacional.

### 3 REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Para a revisão de literatura, a busca por estudos foi realizada no MEDLINE via PubMed, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Scopus, Web of Science e LILACS; sem restrição de tipo de publicação, idioma ou ano de publicação, com as seguintes buscas: “*skin diseases*”, “*chronic kidney disease*” e “*kidney transplantation*”

Considerando os objetivos do estudo, a revisão de literatura foi estruturada em tópicos: o primeiro, relacionado à DRC, além de definir a doença, aborda aspectos importantes como fatores de risco, diagnóstico, tratamento, incidência e prevalência globais, mas com destaque para a realidade brasileira. O segundo tópico aborda os aspectos relacionados ao transplante renal, com ênfase aos dados estatísticos e no mecanismo de imunossupressão. O terceiro discute as manifestações cutâneas em pacientes com doenças renais, além de tratar da frequência e gravidade das doenças cutâneas infecciosas e neoplásicas e os desafios no seu tratamento. Finalmente, o quarto tópico aborda características relacionadas à DRC e ao RTR no contexto da pandemia de COVID-19.

#### 3.1 A doença renal crônica

A DRC é definida como alteração da estrutura e/ou função dos rins, presente por mais de três meses, com implicações para a saúde.<sup>2</sup> Esta redução progressiva da função renal, manifesta-se silenciosamente na maior parte de sua evolução – até progredir para estágio avançado, comprometendo seu controle e tratamento, em razão da frequente detecção tardia.<sup>2,3,23</sup>

Trata-se de importante problema de saúde pública mundial, com grande impacto socioeconômico.<sup>23-25</sup> Sua prevalência mundial é estimada entre 10 - 16%.<sup>3,25,26</sup> Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de DRC é de cerca de 15% da população adulta.<sup>27</sup> No Brasil, os dados de prevalência na população geral ainda são escassos, estima-se que seja próximo de 13%, dado semelhante à prevalência em outros países em desenvolvimento.<sup>25,28</sup> Aliás, nos países de baixa e média renda, vivem 80% das 500 milhões de pessoas que apresentam DRC no mundo.<sup>25,26</sup>

Há uma tendência de aumento na prevalência de DRC mundial.<sup>26</sup> Isso implica em grande preocupação por parte dos gestores em saúde no mundo todo, incluindo o Brasil, que já possui gastos expressivos no Sistema Único de Saúde (SUS) com DRC.<sup>29,30</sup>

Essa elevação de casos de DRC se deve, especialmente, ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), principais causadoras de DRC.<sup>26,28,29</sup> O envelhecimento pode ocasionar redução progressiva do ritmo de filtração glomerular (RFG), principalmente na presença de comorbidades e de forma mais significativa em homens. Entretanto, a creatinina sérica pode manter-se inalterada em decorrência da perda muscular que ocorre com a idade. Vale ressaltar que alguns idosos podem não apresentar redução do RFG quando permanecem normotensos e sem outras doenças que podem alterar a função renal.<sup>31</sup> Ademais, existem outros fatores que estão associados ao risco de desenvolver DRC, incluindo obesidade, doenças cardiovasculares, histórico de DRC na família, tabagismo, uso de agentes nefrotóxicos, recém-nascidos pré-termo e recém-nascidos de baixo peso.<sup>3,32,33</sup>

O rim tem funções variadas, entre elas a excretora, a endócrina e a metabólica.<sup>2</sup> Há diversas formas de avaliar as funções renais, como os exames de creatinina sérica, urinálise, exames de imagem (ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e histopatológico por meio de biópsia renal. Do ponto de vista clínico, a que tem maior correlação com desfechos clínicos é a função excretora, que na prática clínica é avaliada por meio do RFG estimado (RFG<sub>e</sub>).<sup>2</sup>

É, portanto, considerado indivíduo com diagnóstico de DRC, aquele paciente que apresente RFG<sub>e</sub> menor que 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante três meses ou mais ou pacientes com RFG<sub>e</sub> maior ou igual a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se associado a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem.<sup>2,32</sup>

Segundo esta definição, são considerados os seguintes marcadores de dano renal parenquimatoso:

- albuminúria maior que 30 mg/24 horas ou relação albuminúria/creatininúria (RAC) maior 30 mg/g;
- hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos, codócitos ou acantócitos ou dismorfismo ao exame de urina - elementos anormais do sedimento (EAS);
- alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares, que resultam de alterações da reabsorção e secreção dos túbulos renais, geralmente secundárias a síndromes incomuns. Essas doenças costumam ser identificadas em pacientes com acidose metabólica de origem tubular (acidose tubular renal), alterações

persistentes dos níveis séricos de potássio, alterações na dosagem de eletrólitos urinários;

- alterações detectadas por histologia, por meio de biópsia renal.

Além disso, são consideradas alterações nos exames de imagem:

- rins policísticos;
- rins displásicos;
- hidronefrose;
- cicatrizes corticais ou alterações da textura cortical;
- sinais de doença infiltrativa;
- estenose da artéria renal;
- rins pequenos e hiperecoicos.

Para melhor definição do prognóstico e programação do tratamento, os pacientes com DRC são classificados de acordo com o RFG, em estágios que vão de 1 a 5 (Tabela 1).

**Tabela 1 – Classificação da doença renal crônica**

<b>Estágios da doença renal crônica</b>	<b>Ritmo de filtração glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
1	≥ 90
2	60 – 89
3A	45 – 59
3B	30 – 44
4	15 – 29
5	< 15

Fonte: *The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) of the National Kidney Foundation (NKF)*.<sup>34</sup>

Quanto ao esquema de tratamento, este deve ser dividido em conservador, quando nos estágios de 1 a 3 e pré-diálise quando 4.<sup>2</sup> O estágio 5 ainda pode ser subdividido em não dialítico (5-ND) e dialítico (5-D).<sup>3</sup> Vale destacar que o tratamento conservador tem como objetivo controlar os fatores de risco para a progressão da DRC, a fim de conservar o RFG pelo maior tempo de evolução possível, além de reduzir o risco cardiovascular e a mortalidade.<sup>32</sup>



Os pacientes em estágio 5 apresentam o estágio mais avançado da doença, também conhecido como doença renal crônica terminal (DRCT). Nesta fase, os rins não mais mantêm as suas funções e é necessário fazer uso da terapia renal substitutiva (TRS). As modalidades da TRS são a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal.<sup>4</sup> Este último recurso é considerado o melhor tratamento para pacientes no estágio final.<sup>3,17</sup> Entretanto, é a hemodiálise o método de depuração renal predominante, adotado por 92% dos pacientes com DRCT, de acordo com o Censo Brasileiro de Diálise 2020.<sup>35</sup> Este censo, importante ferramenta para a quantificação de dados em diálise e para o planejamento da assistência pública à saúde, revelou aumento da incidência e da prevalência de pacientes em diálise na última década,<sup>23,35</sup> o que seguramente também impactou na quantidade, ou pelo menos, na necessidade de transplantes renais no Brasil.

### **3.2 O transplante renal**

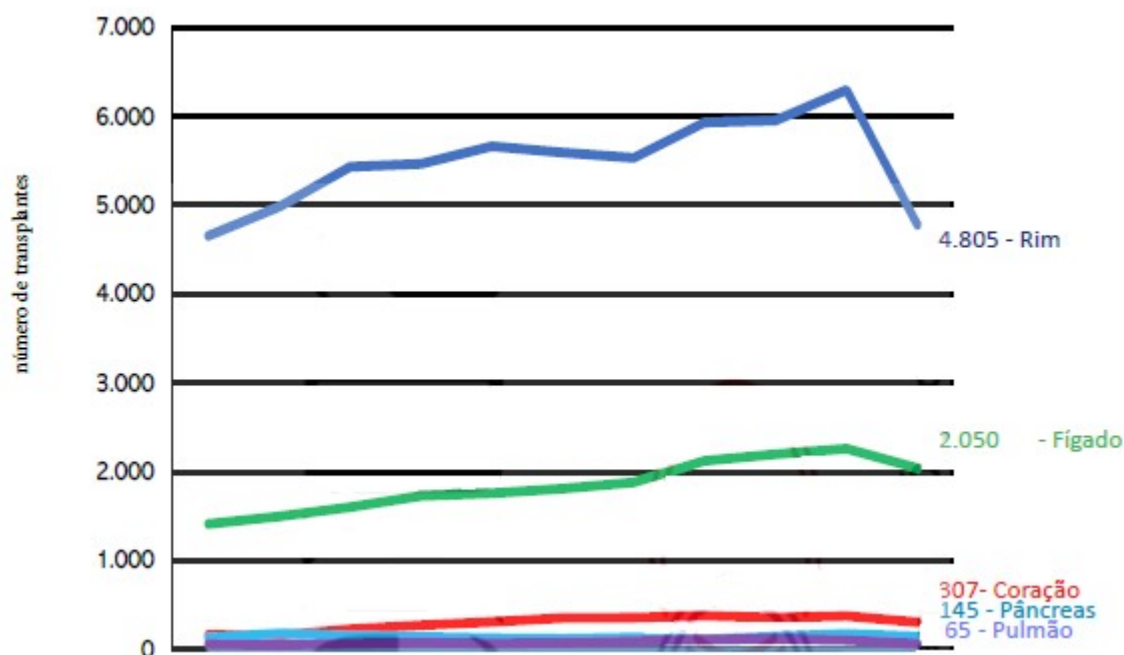
Indubitavelmente, o transplante renal revolucionou o curso de vida dos pacientes com DRCT.<sup>6</sup> Está entre os maiores avanços da Medicina moderna. Por meio do desenvolvimento de melhores técnicas cirúrgicas, maior conhecimento dos mecanismos de rejeição, surgimento de novas drogas imunossupressoras e agentes antimicrobianos mais potentes, além de melhora na análise de compatibilidade doador-receptor, foi possível alcançar maior sobrevida para o RTR.<sup>17</sup>

Pacientes com DRCT têm o transplante renal como a melhor opção de tratamento,<sup>2,16</sup> pois, quando comparado à diálise, proporciona melhor sobrevida e qualidade de vida, independência social, retorno ao trabalho, melhora das relações afetivas e menor custo no longo prazo.<sup>4</sup> Ele pode ser indicado quando o paciente estiver em diálise, ou mesmo em fase pré-dialítica, chamada de transplante preemptivo.<sup>3,17</sup>

O Brasil é referência no mundo em financiamento público de transplantes de órgãos sólidos, sendo a maioria realizada pelo SUS.<sup>3,4</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), o país ocupa o segundo lugar em número absoluto de transplantes renais, atrás apenas dos Estados Unidos.<sup>6</sup>

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), no ano de 2020, foram realizados no Brasil 7372 transplantes de órgãos sólidos, sendo que 4805 foram de rim.<sup>6</sup> Comparativamente aos demais transplantes, o de rim é o que apresenta o maior número em termos absolutos nos últimos 10 anos no Brasil (Figura 1).

**Figura 1 – Número absoluto anual de transplantes, Brasil 2010-2020**

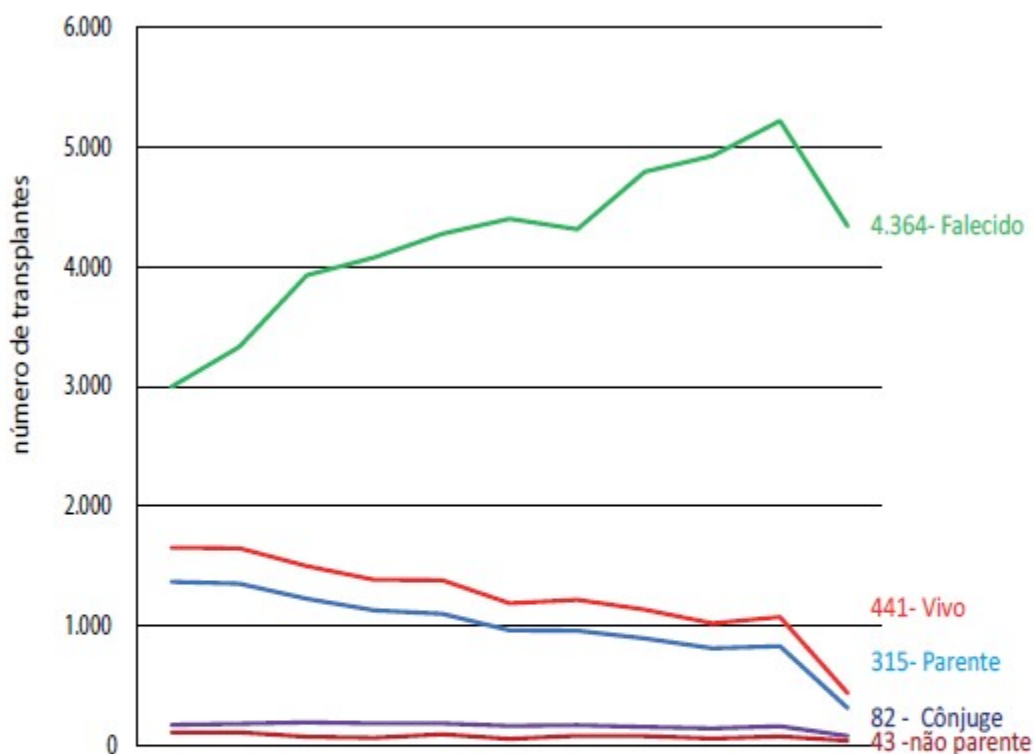


	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Jan/2010 até dez/2020
Coração	166	160	228	272	311	353	357	80	357	78	07	3.269
Coração/Pulmão	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
Fígado	1.412	1.487	1.603	1.726	1.758	1.801	1.882	2.122	2.195	2.259	2.050	20.14
Intestino	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	3
Multivisceral	0	0	1	0	2	0	1	0	4	1	0	9
Pâncreas	133	181	153	144	128	121	135	113	147	176	145	1.576
Pulmão	61	49	69	80	67	74	92	112	121	104	65	894
Rim	4.654	4.982	5.431	5.465	5.661	5.591	5.531	5.930	5.950	6.295	4.805	60.295

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes.<sup>6</sup>

Observava-se crescimento anual contínuo, principalmente relacionado ao aumento de transplantes com rim de doador falecido. Entretanto, no ano de 2020, devido à pandemia de COVID-19, o número foi inferior ao observado no ano anterior (4805 em 2020 vs. 6295 em 2019) (Figura 2).<sup>6</sup>

**Figura 2 – Número anual de transplantes de rim conforme o tipo de doador, Brasil 2010-2020**

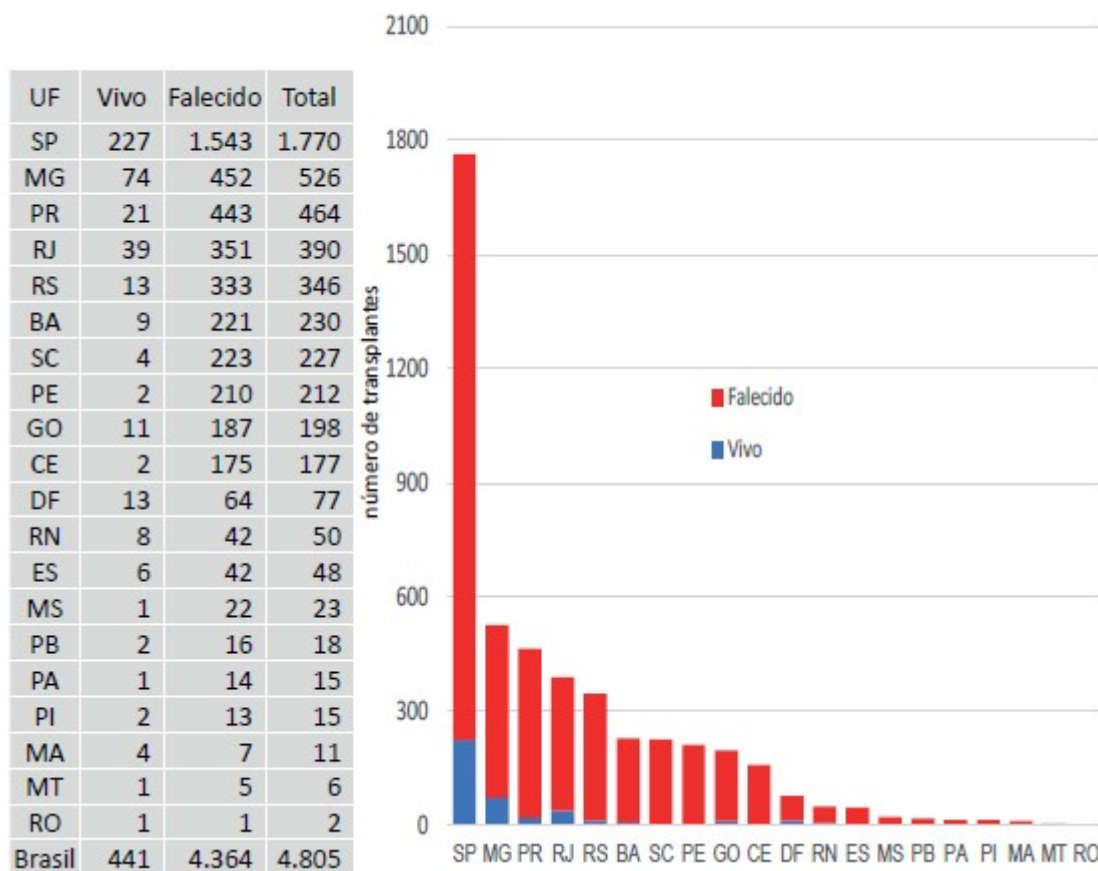


	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Falecido	2.999	3.330	3.930	4.079	4.276	4.402	4.312	4.794	4.926	5.219	4.364
Vivo	1.655	1.652	1.501	1.386	1.385	1.189	1.219	1.136	1.024	1.076	441
Parente	1.370	1.354	1.229	1.133	1.102	964	962	897	815	831	315
Não Parente - Cônjuge	175	185	196	186	187	166	173	158	147	165	82
Não Parente - outros	110	113	76	67	96	59	84	81	62	80	43
Total	4.654	4.982	5.431	5.465	5.661	5.591	5.531	5.930	5.950	6.295	4.805

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes.<sup>6</sup>

Minas Gerais foi responsável por 526 transplantes em 2020.<sup>6</sup> O estado ocupa o segundo lugar em números absolutos de transplantes de rim no Brasil, atrás apenas de São Paulo. Outro dado que chama a atenção é a disparidade de transplante por regiões do país.<sup>6</sup> A Figura 3 apresenta o número comparativo de transplantes de rim nos estados brasileiros em 2020.

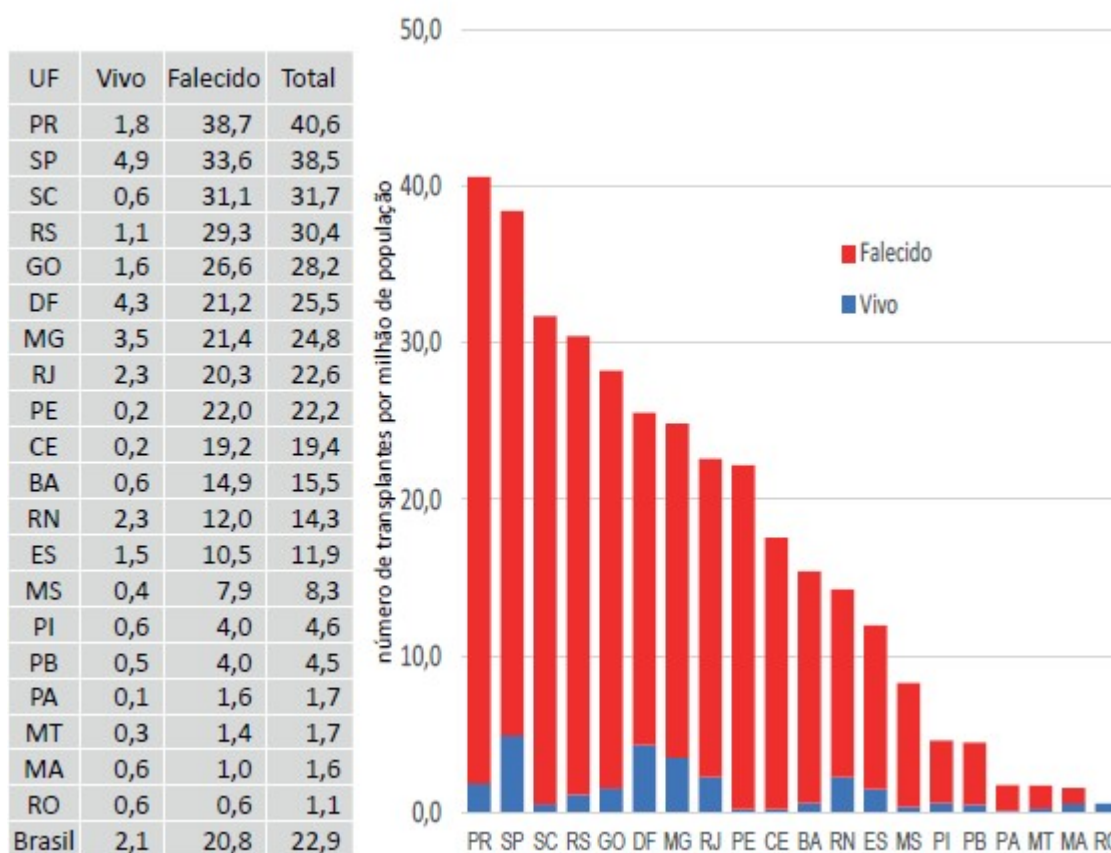
**Figura 3 – Número de transplantes de rim no Brasil, por estado, no ano de 2020**



Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes.<sup>6</sup>

Entretanto, quando se compara em número por milhão de população por estado, o estado de Minas Gerais passa a ocupar a sétima posição (Figura 4). Isso mostra o quanto o estado ainda precisa melhorar em relação ao diagnóstico da DRCT e acesso desses aos centros de referência em transplante, sobretudo promover uma política de transplante de órgãos mais igualitária, justa e eficiente, com foco em educação e esclarecimento da população em relação à conscientização de doação de órgãos.

**Figura 4 – Número comparativo, por milhão de população, por estado, de transplante renal no Brasil no ano de 2020**



Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes.<sup>6</sup>

O HC/UFGM-EBSERH, pioneiro neste procedimento no estado, realizou seu primeiro transplante renal em 1969. Em 2019, o hospital realizou 29 e em 2020, dezenove transplantes renais.<sup>37</sup>

Apesar desses dados, não se pode perder de vista que há uma lista de espera por transplante de rim no Brasil bastante expressiva: em 2020, de acordo com o RBT, havia em todo país 26.862 pacientes aguardando um doador (sendo que 14.858 estavam em São Paulo e 2.692 em Minas Gerais).<sup>6</sup>

### 3.2.1 A imunossupressão no transplante renal

Após o transplante renal, são usadas medicações imunossupressoras para prevenir as rejeições agudas e crônicas, e permitir maior sobrevida do enxerto.<sup>4</sup> Entretanto, essas drogas podem apresentar efeitos adversos, como propiciar a ocorrência de complicações infecciosas e neoplásicas, incluindo aquelas que ocorrem na pele.<sup>17,19,38</sup>

O protocolo de imunossupressão do RTR é dividido em duas fases: fase de indução e fase de manutenção.<sup>4</sup> A fase de indução, que ocorre no perioperatório, tem como objetivo principal aumentar a eficácia da imunossupressão para reduzir o risco de rejeição. A fase de manutenção objetiva prevenir a rejeição com preservação da função renal e evitar os efeitos adversos dos medicamentos.<sup>4</sup>

O esquema imunossupressor é bastante individualizado, e depende das características da combinação doador-receptor. Os medicamentos mais utilizados na terapia de indução são os corticosteroides (metilprednisolona), o anticorpo anti interleucina-2 (basiliximabe) e a imunoglobulina antitimócitos humanos (coelho) ou timoglobulina.<sup>4</sup> Durante a fase de manutenção é recomendado a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com um fármaco anti-proliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroide (prednisona).<sup>4</sup>

### 3.3 Manifestações cutâneas em pacientes com doenças renais

A pele é alvo de manifestações cutâneas em doenças sistêmicas. Tanto pele, quanto mucosa e fâneros, podem ser palco de expressões clínicas de doenças internas com apresentações numerosas e variadas. Dentre as várias doenças sistêmicas que comprometem a pele, destacam-se as doenças renais. Estas se manifestam na pele de múltiplas maneiras, podendo ser o sinal cutâneo, eventualmente, a primeira manifestação do comprometimento renal.<sup>39</sup> A literatura discute alterações cutâneas associadas às doenças renais, sobretudo a partir da década de 1960. Inicialmente, os estudos discutiam aspectos gerais relacionados às dermatoses em doenças renais.<sup>40,41</sup> Posteriormente, os estudos abordaram as complicações dermatológicas de pacientes em hemodiálise<sup>21,42-45</sup> e de receptores em transplante renal.<sup>46-52</sup>

A literatura apresenta também casos clínicos e dados epidemiológicos associados à doença de pele em pacientes com comprometimento renal em diversos locais além do Brasil, como Nova Zelândia,<sup>14</sup> Austrália,<sup>46</sup> Taiwan,<sup>21,54</sup> Chile,<sup>11</sup> Uruguai,<sup>55,56</sup> Cingapura,<sup>15</sup> Estados Unidos<sup>57</sup> e Europa.<sup>12,58,59</sup> As evidências indicam que tanto RTR como pacientes com DRC apresentam dermatoses diversas, o que foi observado em estudos de forma isolada em cada população,<sup>7-9,60-62</sup> mas poucos são os estudos que comparam as apresentações cutâneas nessas duas populações ao mesmo tempo.<sup>54,63</sup> Há poucos estudos que associam o câncer de pele à DRC,<sup>42,64</sup> principalmente quando se refere à DRC nos estágios iniciais, com mais publicações em pacientes dialíticos.<sup>21,42,64</sup>

Pacientes com DRC que usam medicação imunossupressora para controle de doenças autoimunes (causas frequentes de DRC), apresentam imunossupressão, portanto, estão mais propensos ao surgimento de infecções cutâneas e de câncer de pele não-melanoma (CPNM).<sup>42</sup>

Manifestações cutâneas nos indivíduos com DRC estão frequentemente associadas à função renal prejudicada, sendo que a maior parte das manifestações ocorrem em pacientes em estágio 5.<sup>7,39,65</sup> Essas dermatoses podem ser devidas à falência do rim, à etiologia da DRC, ou mesmo ao tratamento usado para controle da DRC ou controle da doença de base.<sup>7,9</sup> A patogênese das alterações cutâneas na doença renal grave está, portanto, associada à incapacidade renal para manter os níveis adequados de produtos do metabolismo, principalmente ureia e creatinina, além de sódio, cálcio e fosfato.<sup>39</sup>

As doenças de pele mais frequentes apresentadas pelos pacientes com DRC, comumente, são divididas em manifestações não específicas e manifestações específicas da doença renal.<sup>39,65</sup> As primeiras englobam xerose, prurido, alterações de pigmentação, alterações das unhas e neve urêmica (entidade rara nos dias atuais). As segundas são representadas pelas dermatoses perfurantes, calcificantes e doenças bolhosas.<sup>9,39,65</sup> Outro aspecto importante é a prevalência de dermatoses nos pacientes com DRC que varia entre 50% e 96%.<sup>9</sup>

Por sua vez, os distúrbios de pele apresentados pelos RTR estão associados não apenas à imunossupressão em si, mas também às infecções virais (vírus oncogênicos) e ao mecanismo de ação das drogas imunossupressoras.<sup>62,66</sup> Após o transplante renal, o sistema imune deve permanecer constantemente suprimido, a fim de aumentar a taxa de sobrevivência do órgão transplantado no receptor.<sup>4,5</sup> No entanto, se por um lado estas drogas aumentam a sobrevida do enxerto por reduzir a resposta imune no longo prazo, por outro, os imunossupressores estão frequentemente associados com complicações decorrentes da imunossupressão, tais como infecções e neoplasia, a depender da dose, do tempo de exposição e de características intrínsecas do próprio indivíduo.<sup>18,67</sup>

Atualmente estão disponíveis diversas classes de imunossupressores para serem utilizadas no transplante renal. Todas elas podem causar imunossupressão não específica, bem como cada uma apresenta sítio de ação diferente, com efeitos adversos próprios.<sup>20</sup> Devido a essa desregulação proposital do sistema imune, os RTR ficam mais propensos ao desenvolvimento de infecções e ao surgimento de neoplasias, com destaque para dermatoses infecciosas e malignidades cutâneas.<sup>8,54,68</sup>

Em se tratando de transplantados de órgãos sólidos, estes apresentam um espectro de doenças dermatológicas, que muda substancialmente com o passar do tempo.<sup>69,70</sup> Nos

primeiros anos de transplante, predominam as doenças infecciosas e inflamatórias (principalmente relacionadas ao efeito adverso dos medicamentos imunossupressores), e no pós transplante tardio, em especial, após 10 anos de transplante, ocorre aumento gradual do número de doenças cutâneas neoplásicas e pré-neoplásicas.<sup>69,71</sup>

Os primeiros três meses após o transplante de órgãos é o período que acontece cerca de 70% das infecções de pele graves<sup>69</sup> e as infecções virais e fúngicas são mais frequentes que as bacterianas.<sup>69</sup> As infecções por herpes vírus (*Herpes simplex*, vírus varicela-zoster, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr) e as micoses superficiais, causadas principalmente por *Candida albicans*, *Malassezia furfur*, dermatofytos e fusarium são as mais prevalentes.<sup>69,71</sup> As micoses que envolvem a pele mais profunda e tecidos subcutaneos são mais graves e menos comuns que as superficiais.<sup>69</sup> Em relação às doenças bacterianas, a foliculite bacteriana é aquela que mais ocorre nos primeiros meses, outras como erisipela e celulite vão aparecer em períodos mais tardios após o transplante.<sup>71</sup> É importante destacar que, nos indivíduos imunossuprimidos, as doenças cutâneas infecciosas manifestam-se, muitas vezes, com lesões em maior quantidade e tamanho e mais disseminadas.<sup>68</sup> Sobretudo, é uma população mais propensa às infecções por microorganismos oportunistas.<sup>66</sup>

Em relação ao câncer de pele, os pacientes imunossuprimidos desenvolvem esta doença em idades mais precoces, mais agressivos e com maior risco de metástase quando comparado à população geral.<sup>66,72-74</sup> Vários vírus oncogênicos têm sido implicados na patogênese de neoplasia cutânea. Os mais estudados são o polioma vírus de células de Merkel, o vírus Epstein Barr, o herpes vírus humano 8 (HHV-8) e o papiloma vírus humano (HPV). Em especial o HPV, é aquele que mais está associado ao desenvolvimento de CPNM nos indivíduos imunossuprimidos.<sup>18,38,62,66,75</sup> A persistência da infecção pelo HPV nos indivíduos imunossuprimidos é maior que na população geral, o que, somada à própria imunossupressão e maior frequência de HPV de alto risco nesses indivíduos, pode resultar em maior incidência de câncer.<sup>66</sup> Aliás, a falha do sistema imunológico em processar e efetivar respostas adequadas frente à infecção pelo HPV nos imunocomprometidos pode resultar em manifestações extensas, graves e persistentes das doenças relacionadas ao vírus.<sup>18,66,76</sup>

Tal fato torna um desafio o tratamento, pois os pacientes chegam ao especialista, muitas vezes, tardiamente, e, como consequência, têm indicações de abordagens cirúrgicas maiores, levando à cicatrizes inestéticas, deformidades ou mesmo à morte.<sup>18</sup> Por isso, torna-se necessária adoção de medidas preventivas para essa população de risco, com visitas rotineiras



ao dermatologista, para ênfase em fotoproteção e para o diagnóstico precoce de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Há evidências que sinalizam que as dermatoses impactam na qualidade de vida dos pacientes com DRC<sup>9</sup> e em indivíduos após o transplante renal.<sup>22,77</sup> Conhecer as características das manifestações cutâneas nesses dois grupos vai ajudar a melhorar o acompanhamento desses indivíduos, e, sobretudo, corroborar com a importância da inserção de dermatologistas nas unidades de transplante.

### **3.4 A doença renal crônica e o transplante renal no contexto da COVID-19**

Em tempos de pandemia do vírus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, é importante ressaltar o comprometimento renal pelo vírus. A COVID-19 é considerada uma doença multissistêmica. Embora os pulmões sejam os órgãos mais acometidos, os rins são alvos importantes da infecção pelo vírus, principalmente naqueles pacientes com quadro mais grave.<sup>78</sup> O vírus entra nas células por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2, que é encontrada em abundância neste órgão.<sup>78</sup> A DRC é associada ao risco aumentado da infecção pelo SARS-CoV-2 e desenvolvimento das formas graves da COVID-19.<sup>78-80</sup>

Muitos dos pacientes com DRC possuem múltiplas comorbidades, como DM e HAS, que são fatores de risco para COVID-19 grave.<sup>78</sup> Além disso, a presença de DRC na admissão ao hospital por COVID-19 tem sido reconhecida como um fator de risco independente para mortalidade.<sup>79,81</sup> Ademais, foi demonstrado que a presença de DRC em pacientes com COVID-19 tem risco aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda, condição clínica que é associada com desfechos desfavoráveis, incluindo morte.<sup>79,82</sup>

Em revisão sistemática com meta-análise, Kunutsor *et al.*<sup>80</sup> mostraram que em pacientes hospitalizados por COVID-19, a prevalência de DRC preexistente era de 5,2% e para doença renal em estágio terminal foi de 2,3%. Distúrbio eletrolítico (hipercalemia) foi a complicação renal mais frequente (12,5%), seguida de insuficiência renal aguda (11%).<sup>80</sup>

Em relação aos transplantes renais, estes continuaram sendo realizados durante a pandemia pela COVID-19, mas com cautela, devido ao risco de infecção, principalmente nos primeiros três meses após o transplante.<sup>78</sup> Os RTR parecem ter risco aumentado para infecção por COVID-19 grave, tanto devido à imunossupressão crônica, quanto devido às comorbidades preexistentes.<sup>78</sup>

Ainda não há consenso sobre a imunossupressão nos RTR,<sup>83</sup> mas há certa tendência em reduzir a imunossupressão no período da infecção, que é manejado com protocolos diferentes em cada instituição.<sup>83</sup> Enfim, é um desafio o ajuste da imunossupressão nos pacientes RTR, ao mesmo tempo que quer se manter a função do enxerto preservada.<sup>78</sup> Em tempos de pandemia em progressão, muitas perguntas ainda precisam ser respondidas.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência de afecções dermatológicas em pacientes com DRC em tratamento conservador e em RTR.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Avaliar a frequência e caracterizar as dermatoses nos pacientes com DRC e em RTR;
2. Correlacionar a presença de dermatoses com variáveis demográficas, hábitos, comorbidades, tempo de transplante, uso de imunossupressores nos RTR;
3. Correlacionar a presença de dermatoses com variáveis demográficas, hábitos, comorbidades e estágios da DRC;
4. Comparar a frequência das dermatoses entre os pacientes com DRC e RTR.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Tipo de desenho

Trata-se de um subprojeto do projeto *Dermatoses em pacientes transplantados renais acompanhados no HC/UFMG*, estudo de coorte, que consiste no acompanhamento bianual dos pacientes com DRC e RTR, durante um período de seis anos, a fim de avaliar a incidência de dermatoses.

O estudo atual é um estudo observacional, transversal, que avaliou a linha de base do estudo supracitado, no período de 2015 a 2020.

### 5.2 Seleção da amostra

Pacientes consecutivos dos ambulatórios de Transplante Renal e de Nefrologia do HC/UFMG-EBSERH foram convidados a participar do estudo enquanto aguardavam pela consulta médica no acompanhamento regular. Ambos os grupos fazem acompanhamento com equipe multidisciplinar no ambulatório Bias Fortes do HC/UFMG-EBSERH. Os pacientes RTR fazem acompanhamento no ambulatório de transplante renal (são acompanhados no primeiro ano após o transplante mensalmente, no segundo ano a cada dois meses e a partir do terceiro ano a cada três meses, ou se houver qualquer intercorrência, são assistidos imediatamente). Os pacientes com DRC são atendidos no ambulatório de nefrologia e monitorados conforme o estágio da DRC, o estadiamento da DRC (creatinina sérica e proteinúria) e quadro clínico do paciente. Para o exame dermatológico os pacientes eram encaminhados para o Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG-EBSERH, no mesmo dia ou agendados.

Os critérios de inclusão para ambos os grupos foram idade maior igual a 18 anos, de ambos os sexos e os seguintes:

- a) Grupo RTR: incluídos os indivíduos submetidos a transplante renal independente do procedimento ter sido realizado no HC/UFMG-EBSERH, e do tempo transcorrido após transplante. Todos os pacientes RTR foram avaliados na fase de manutenção após o transplante renal e usavam esquema e dosagem de medicamento a critério do médico assistente, conforme Relatório de Recomendação/Imunossupressão em Transplante Renal.<sup>4</sup>

- b) Grupo DRC: considerados os pacientes com DRC com RFG<sub>e</sub> menor 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante três meses ou mais, ou pacientes com RFG<sub>e</sub> maior ou igual a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se associado a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (albuminúria maior que 30mg/24 horas ou RAC maior que 30mg/g; hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos ou dismorfismo eritrocitário no EAS; alterações eletrolíticas ou outras anormalidades tubulares, que resultam de alterações da reabsorção e secreção dos túbulos renais, geralmente secundárias a síndromes incomuns; alterações detectadas por histologia, por meio de biópsia renal) ou alteração no exame de imagem (rins policísticos; rins displásicos; hidronefrose; cicatrizes corticais ou alterações da textura cortical; sinais de doença infiltrativa; estenose da artéria renal; rins pequenos e hiperecóticos).<sup>2</sup>

O RFG<sub>e</sub> foi calculado por meio da creatinina obtida dos prontuários no momento da consulta, considerando o valor de exame mais próximo da data da consulta da dermatologia.

Não foram incluídos no estudo os pacientes com DRC que estavam em uso de prednisona em dose acima de 5mg/dia ou de qualquer outro medicamento imunossupressor, e todos os indivíduos com HIV (vírus da imunodeficiência humana). Estes não foram incluídos por meio de verificação do registro do teste sorológico em prontuário, que é realizado na rotina do serviço. Todos aqueles que se recusaram a participar do estudo não foram incluídos.

### **5.3 Avaliação da nefrologia e da dermatologia**

Os indivíduos que se enquadraram nos critérios de inclusão e que aceitaram participar do estudo foram avaliados pelos médicos da equipe assistente da nefrologia, de acordo com protocolo previamente elaborado para a consulta da nefrologia (Apêndice A). Foi agendada consulta para avaliação dermatológica no Serviço de Dermatologia do HC-UFG/EBSERH. Nessa consulta, os pacientes foram submetidos à avaliação dermatológica pelos pesquisadores, para verificar a ocorrência de dermatoses. A avaliação dermatológica consistiu em exame completo da pele, com o paciente despido, apenas em uso de roupas íntimas. Foi usado protocolo específico previamente elaborado para o estudo (Apêndice B), de forma a garantir uma avaliação abrangente e padronizada dos indivíduos, tanto do ponto de vista dermatológico quanto das variáveis de interesse para o transplante renal e para os pacientes

com DRC. A participação dos indivíduos nessa etapa da pesquisa ficou condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice C).

Após o exame clínico-dermatológico, todos aqueles que apresentaram alterações dermatológicas cujo diagnóstico necessitasse de exame histopatológico foram submetidos à biópsia de pele. Os casos suspeitos para micoses tiveram material de raspado da pele, cabelos ou unhas, encaminhado para exame micológico direto e cultura para fungos. Todos os indivíduos com dermatoses foram orientados, tratados e acompanhados de acordo com a necessidade ditada pelo seu diagnóstico.

O atendimento, o diagnóstico e o tratamento das dermatoses, assim como as biópsias e o exame micológico direto foram realizados pelos médicos e preceptores de dermatologia do HC/UFMG-EBSERH. Todo o processo da pesquisa foi desenvolvido pelo corpo de pesquisadores.

#### **5.4 Coleta de dados e variáveis de interesse**

Os dados foram coletados durante a entrevista e a partir do prontuário de atendimento de cada indivíduo.

As seguintes variáveis independentes foram coletadas: idade, sexo, fototipo, cor de olhos, tabagismo, etilismo, presença de DRC, histórico de transplante renal, função renal (estimada a partir da creatinina), doença de base causadora do transplante renal, doença de base causadora de DRC, comorbidades, história pessoal, uso regular de fator de proteção solar (FPS), exposição solar prévia. Apenas para o grupo de RTR, foram coletados presença de transplante duplo, retransplante, medicamentos imunossupressores uso atual ou prévio e o tempo de uso de imunossupressores.

As variáveis dependentes relacionam-se ao exame dermatológico (doença), à queixa sobre lesão de pele na consulta dermatológica.

O nível de exposição solar considerado foi a exposição no período do trabalho e/ou a maior exposição habitual referida pelo paciente e foi dividido em quatro categorias: ausência de exposição ao sol, até uma hora, entre uma e quatro horas e mais de quatro horas de exposição por dia. O uso regular de protetor solar foi considerado aquele indivíduo que usava protetor pelo menos uma vez ao dia.

Para armazenamento dos dados do estudo foi construído um banco de dados relacional, elaborado por um analista de sistemas, onde todos os dados são armazenados em estrutura de tabelas. O PostgreSQL foi o banco de dados escolhido por conta da sua

robustez, estabilidade e pela diversidade de funcionalidades disponibilizadas. Com base nas fichas de atendimento de cada especialidade (dermatologia e nefrologia), foram modeladas as estruturas que permitissem o correto armazenamento dos dados em formulários específicos para a Dermatologia (Anexo A) e Nefrologia (Anexo B). A estrutura permite utilizar os dados do mesmo paciente para atendimento em ambas as especialidades e adição de um ou mais atendimentos para o mesmo paciente.

## 5.5 Análise de dados

Variáveis categóricas foram expressas como números e proporções e variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Para avaliar a relação entre cada grupo de dermatoses, os RTR e os indivíduos com DRC, foram utilizados o teste Qui-quadrado e exato de Fisher. Para obter melhor comparação entre os dois grupos (RTR e CKD), estes foram subdivididos em três categorias, estratificadas por idade: 18–39 anos (subgrupo 1), 40–59 anos (subgrupo 2) e  $\geq 60$  anos (subgrupo 3). A comparação entre grupos e subgrupos de idade foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, devido à distribuição amostral.

As doenças de pele encontradas foram agrupadas em quatro grupos: benignas (xerose, distúrbios de pigmentação, dermatite seborreica, hiperplasia sebácea, acne, ceratose seborreica, reação adversa à droga e outras doenças benignas), infecciosas (bacterianas, virais e fúngicas), pré neoplásicas e neoplásicas.

O tempo em meses de uso de imunossupressores foi calculado a partir da data inicial de uso até a data da consulta na dermatologia. O tempo dos medicamentos usados previamente foi calculado com a data de uso inicial e a data de suspensão do imunossupressor. O tempo desde o transplante até a consulta no ambulatório de Dermatologia foi dividido em quatro categorias: até três anos, de três à 10 anos, de 10 à 20 anos e acima de 20 anos.

A função do enxerto renal foi estimada pelo RFG<sub>e</sub> e o estadiamento da DRC foi classificado em categorias de 1 a 5 conforme o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation* KDOQI/NKF.<sup>34</sup> O RFG<sub>e</sub> foi calculado por meio da equação desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que inclui quatro variáveis: creatinina sérica, idade, raça e sexo.<sup>84</sup> Esta fórmula foi usada preferencialmente às equações *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e de

Cochrooft-Gaut por ser mais precisa para a estimativa do RFG, especialmente para RFGes mais altos.<sup>84</sup>

A análise estatística foi realizada por meio do programa *IBM SPSS Statistics Subscription* versão 18,0 para Windows e foi considerado significativo um p-valor de 0,05.

## **5.6 Aspectos éticos**

O projeto *Dermatoses em pacientes transplantados renais acompanhados no HC/UFMG* foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 38071114.8.0000.5149 (Anexo C).

Todos os indivíduos foram convidados a participar do estudo por meio de contato direto durante consulta de rotina no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do HC/UFMG-EBSERH. Os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE (Apêndice C). O TCLE foi explicado ao participante, indicado a natureza do estudo, os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, os potenciais riscos e o incômodo que este poderia acarretar. Após o esclarecimento de todas as dúvidas, foi colhida assinatura do participante autorizando sua participação voluntária no projeto. Uma cópia permaneceu com o participante e outra com o pesquisador. Os indivíduos foram informados que poderiam sair do estudo, se assim desejassem, a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo ou diferencial no tratamento e acompanhamento desses nos ambulatórios específicos. A identidade dos indivíduos participantes, bem como a sua condição de saúde, foram preservadas.



## 6 RESULTADOS

Conforme deliberação do PPG-IMT da FM/UFMG, os resultados desse estudo serão apresentados na forma de artigo.

### **Frequency of skin diseases in renal transplant recipients and patients with chronic kidney disease in a tertiary center**

Érica Cristina Vieira<sup>1</sup> [0000-0003-2188-1225](tel:0000-0003-2188-1225)

Milena Soriano Marcolino<sup>2,3</sup> [0000-0003-4278-3771](tel:0000-0003-4278-3771)

Antônio Carlos Martins Guedes<sup>1,2</sup> [0000-0001-5856-6793](tel:0000-0001-5856-6793)

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel<sup>4</sup> [0000-0002-3884-9507](tel:0000-0002-3884-9507)

Wandilza Fátima dos Santos<sup>1</sup> [0000-0001-6569-5374](tel:0000-0001-6569-5374)

Luciana Consoli Fernandes Pimentel<sup>1</sup> [0000-0001-5066-8138](tel:0000-0001-5066-8138)

Paulo Rodrigues Gomes<sup>3</sup> [0000-0002-7949-1812](tel:0000-0002-7949-1812)

Anita Bressan<sup>5</sup> [0000-0002-6289-536X](tel:0000-0002-6289-536X)

Kátia de Paula Farah<sup>2,6</sup> [0000-0002-8978-4512](tel:0000-0002-8978-4512)

Marcelo Grossi Araújo<sup>1,2</sup> [0000-0002-1483-3818](tel:0000-0002-1483-3818)

<sup>1</sup> Dermatology Service, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>3</sup> Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>4</sup> Mineiro Institute of Nephrology

<sup>5</sup> Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>6</sup>Nephrology Service, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

**Corresponding author:**

Érica Cristina Vieira

Dermatology Service, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

55 Vereador Álvaro Celso St, Belo Horizonte, MG 30150-260, Brazil

**E-mail:** [vieira.ERICA@gmail.com](mailto:vieira.ERICA@gmail.com)

**Abstract**

**Background:** The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has increased in recent decades, along with the number of patients at terminal stages of this disease requiring transplantation. Some skin disorders are more frequent in both populations; this study evaluates the frequency of skin diseases in renal transplant recipients and in patients with CKD receiving conservative treatment. **Methods:** This observational and cross-sectional study recruited consecutive patients with CKD and kidney transplant recipients from a nephrology clinic at a teaching hospital between 2015 and 2020. The skin disorders were divided into four groups: benign, infectious, pre-neoplastic, and neoplastic. The groups were stratified by age into three subgroups: 18–39, 40–59, and 60+ years. **Results:** A total of 308 participants were included: 206 transplant recipients (66.9%, median age 48 years, interquartile range [IQR] 38.0–56.0, 63.6% men) and 102 CKD patients (33.1%, median age 61.0, IQR 50.0–71.2, 48% men). The incidence of infectious skin diseases was 39.3% in the transplant recipient group and 21.6% in the CKD group ( $p=0.002$ ). Human papillomavirus (HPV)-related diseases were more prevalent in immunosuppressed patients than in patients with CKD (10.2% vs. 2.0%,  $p=0.010$ ). Neoplastic skin lesions were present in nine (4.4%)

kidney transplant recipients and in only one (1.0%) CKD patient. Among transplant recipients, the ratio of basal cell carcinomas to squamous cell carcinomas was 2:1. Azathioprine was more frequently used by kidney transplant recipients with non-melanoma skin cancer than recipients who did not have skin cancer (66.7% vs. 20.3%  $p=0.005$ ). Of the transplant recipients infected with HPV, 42.9% used azathioprine, compared with 20.0% of recipients who did not have HPV ( $p=0.026$ ). **Conclusions:** More infectious skin diseases were observed in kidney transplant recipients than in patients with CKD in a reference center for nephrology and kidney transplantation. Multidisciplinary teams working with these populations must know how to diagnose, treat, and prevent skin diseases.

**Keywords:** Skin diseases; Kidney transplantation; Chronic renal insufficiency; Immunosuppressive agents; Basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma; Tropical medicine.

## BACKGROUND

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has increased in recent decades, along with the number of patients with terminal CKD requiring transplantation.<sup>1,2</sup> Both groups are prone to skin abnormalities.<sup>3,4</sup>

Chronic kidney disease is a significant global public health problem with a major socioeconomic impact;<sup>5-7</sup> worldwide prevalence is estimated at 10–16%.<sup>1,7,8</sup> The prevalence of CKD is rising worldwide due to increases in its main causes, diabetes and systemic hypertension.<sup>8-10</sup> Cutaneous manifestations in CKD patients are often associated with impaired renal function and are more prevalent in end-stage disease;<sup>11-13</sup> this results when the kidneys are unable to maintain appropriate levels of metabolic products such as urea,

creatinine, sodium, calcium, and phosphate, causing damage to many organs including the skin.<sup>12</sup>

Kidney transplant is the best treatment for patients with end-stage CKD,<sup>1,4</sup> but the immunosuppression required to maintain the graft can lead to many side effects and greater susceptibility to infectious and neoplastic diseases.<sup>14</sup> The risk of infectious and neoplastic dermatoses in immunosuppressed individuals is higher than in the general population;<sup>15</sup> besides immunosuppression itself, the mechanisms of action for immunosuppressive drugs and viral infections (oncogenic viruses) are associated with the appearance of cutaneous disorders in renal transplant recipients (RTR).<sup>16,17</sup>

There is evidence that dermatological diseases impact quality of life for patients with CKD<sup>18</sup> and individuals after kidney transplantation.<sup>19,20</sup> Many transplant centers do not have a dermatologist working with the transplant team, and dermatological abnormalities are often underdiagnosed and undertreated.<sup>19</sup>

For these reasons, further research on the prevalence and presentation of skin diseases in patients who receive solid organ transplant and in patients with CKD is essential. Prevalence and presentation are likely to vary in different regions according to patient genetics, skin phototype, hygiene habits, sun exposure, immunosuppressive medications used, climate, and the prevalence of infectious agents.

Considering that few studies have addressed skin diseases in CKD patients and RTR living in tropical regions, as well as the historical genetic mixing of the Brazilian population, this study evaluated the prevalence of dermatological abnormalities in CKD patients receiving conservative treatment and in renal transplant patients treated in a tertiary academic center in southeastern Brazil.

## METHODS

### Data source and study participants

For this observational and cross-sectional study, consecutive patients treated between 2015 and 2020 were recruited from the nephrology service of a Brazilian teaching hospital. Eligibility criteria were RTR regardless of time elapsed since transplantation, patients diagnosed with CKD (defined as glomerular filtration rate [GFR]  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for at least 3 months) receiving conservative treatment, or patients with GFR  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> associated with markers of kidney damage or structural abnormalities detected by imaging; only patients  $>18$  years of age were considered.<sup>21</sup> Patients living with HIV and CKD patients taking prednisone at  $>5$  mg/day along with other immunosuppressants were excluded from the study.

The equation developed by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration group (CKD-EPI) was used to calculate GFR;<sup>22</sup> CKD was classified into five stages according to the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation (KDOQI/NKF) classification (Supplementary Table 1).<sup>23</sup>

Patients underwent a standard screening that included medical history and full-body dermatological examination according to a previously established protocol to provide a solid, standardized assessment that included a dermatological perspective as well as variables of interest for kidney transplant/disease. Skin biopsies were taken from all patients with dermatological abnormalities requiring histopathological examination for diagnosis. In cases where mycosis was suspected, skin scrapings, hair, or nail material were collected for direct mycological examination and culture. Information regarding transplantation, immunosuppressant use, renal function, and HIV serology were collected from all participants' medical records.

Evaluation, diagnosis, treatment of skin diseases, as well as biopsies and direct mycological examination were performed by the supervising attending physicians in dermatology at the teaching hospital. All patients with dermatological diseases were treated and monitored according to their diagnoses.

### **Outcome measurements and group and subgroup analysis**

The following independent variables were collected: age, sex, Fitzpatrick skin phototype, eye color, alcohol and tobacco use, presence of CKD, history of kidney transplant, kidney function (estimated from creatinine or proteinuria), underlying disease that led to kidney transplant, underlying disease that caused CKD, comorbidities, personal or family history of skin cancer, regular use of sunscreen, and previous sun exposure at work. The level of sun exposure considered was the highest exposure during the workday. Sunscreen application at least once per day was considered regular use. The following additional data were collected for the RTR group: double transplant recipient (pancreas/kidney or liver/kidney), immunosuppressant use, and retransplantation.

The outcomes of interest in this study were dermatological complaint and cutaneous disease diagnosis. For better comparison between the two groups (RTR and CKD), they were subdivided into three categories stratified by age: 18–39 years old, 40–59 years old, and 60+ years old. The skin diseases were divided into four groups: benign non-infectious, infectious (viral, bacterial, or fungal), pre-neoplastic, and neoplastic skin diseases.

### **Statistical analysis**

Categorical variables were expressed as numbers and proportions and continuous

variables were expressed as median and interquartile range. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was performed to determine the association between qualitative variables, while the age groups/subgroups were compared with the Mann-Whitney test.  $P < 0.05$  was considered significant. All statistical analyses were performed using SPSS v. 18.0 software for Windows (IBM, Armonk, USA).

## **Ethics**

The study protocol was approved by the institutional ethics review board (CAAE process number 38071114.8.0000.5149), and written informed consent was obtained from all participants.

## **RESULTS**

### **Patient characteristics**

A total of 308 participants met the inclusion criteria for the study: 206 (66.9%) RTR and 102 (33.1%) patients with CKD receiving conservative treatment. Demographic and clinical characteristics of both groups are shown in Table 1.

The median age of the 206 subjects in the RTR group was 48.0 years (interquartile range [IQR]: 38.0–56.0), and 63.6% were men. When this group was stratified by age, most participants were in the 40–59 subgroup (54.9%). The most common causes of kidney failure were glomerulopathy (26.7%), diabetic nephropathy (6.8%), hypertensive nephropathy (6.3%), and 38.3% unknown etiology. Comorbidities are listed in Table 1. High blood pressure was seen in 59.2% of RTR patients, and dyslipidemia in 39.8%. Of the RTR group, 57.2% were in stage 1 or 2 CKD. Skin phototype among RTR was predominantly III and IV

(67.4%), and most transplant recipients had black or brown eyes (83.0%). Of the RTR group, 7.8% were tobacco users and 6.3% reported alcohol use; the majority of this group (67.5%) reported no sun exposure or exposure of less than one hour per day.

The median age of the CKD group was 61.0 years (IQR: 50.0–71.0) and 48.0% were men (Table 1). Most patients in this group (54.9%) were 60+ years old. The main etiology of kidney disease in the CKD group was diabetic nephropathy (25.5%), followed by glomerulopathy (23.5%), and unknown cause (31.4%). Hypertension was the most prevalent comorbidity (72.5%), followed by dyslipidemia (30.4%). Most participants in this group were in stages 3A (25.5%) and 3B (32.4%), while 75.5% had phototype III or IV skin and 87.3% had black or brown eyes. Of the CKD group, 19.6% reported tobacco use and 11.8% alcohol use, and 68.6% reported no sun exposure or sun exposure of less than one hour per day.

**Table 1. Demographics and clinical characteristics of renal transplant recipients and chronic kidney disease patients (n=308)**

	<b>RTR</b> <b>N=206</b>	<b>CKD</b> <b>N=102</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Age (Years)</b>	48.0 (38.0–56.0)	61.0 (50.0–71.0)	<0.001 <sup>c</sup>
<b>Subgroups</b>			
1 (18–39 years old)	59 (28.6%)	11 (10.8%)	
2 (40–59 years old)	113 (54.9%)	35 (34.3%)	
3 (60+ years old)	34 (16.5%)	56 (54.9%)	
<b>Sex</b>			0.10 <sup>a</sup>
Men	131 (63.6%)	49 (48.0%)	
<b>Kidney disease etiology</b>			<0.001 <sup>b</sup>
Hypertensive nephropathy	13 (6.3%)	7 (6.9%)	
Diabetes	14 (6.8%)	26 (25.5%)	
Glomerulopathy	55 (26.7%)	24 (23.5%)	
Polycystic kidney disease	10 (4.9%)	3 (2.9%)	
Genetic disease	9 (4.4%)	0	
Unknown	79 (38.3%)	32 (31.4%)	
Other	26 (12.6%)	10 (9.8%)	
<b>Comorbidities</b>			
Diabetes			<0.001 <sup>b</sup>
Type 1 diabetes	12 (5.8%)	3 (2.9%)	
Type 2 diabetes	11 (5.3%)	22 (21.6%)	
Post-transplant	35 (17.0%)	0	



diabetes			
Arterial hypertension	122 (59.2%)	74 (72.5%)	0.024 <sup>a</sup>
Dyslipidemia	82 (39.8%)	31 (30.4%)	0.132 <sup>a</sup>
CAD	7 (3.4%)	12 (11.8%)	0.10 <sup>a</sup>
Heart failure	3 (1.5%)	5 (4.9%)	0.121 <sup>a</sup>
Stroke	3 (1.5%)	7 (6.9%)	0.017 <sup>a</sup>
Depression	10 (4.9%)	4 (3.9%)	1 <sup>a</sup>
Obesity	5 (2.4%)	9 (8.8%)	0.018 <sup>a</sup>
Hyperuricemia	25 (12.1%)	5 (4.9%)	0.064 <sup>a</sup>
Hypothyroidism	16 (7.8%)	14 (13.7%)	0.106 <sup>a</sup>
Hyperparathyroidism	5 (2.4%)	7 (6.9%)	0.068 <sup>a</sup>
Other	35 (17.0%)	41 (40.2%)	<0.001 <sup>a</sup>
<b>CKD stages*</b>			0.001 <sup>b</sup>
1	31 (15.0%)	9 (8.8%)	
2	87 (42.2%)	11 (10.8%)	
3A	32 (15.5%)	26 (25.5%)	
3B	30 (14.6%)	33 (32.4%)	
4	20 (9.7%)	21 (20.6%)	
5	6 (2.9%)	2 (2.0%)	
<b>GFR**</b>			0.000 <sup>a</sup>
	64.2 (43.9–82.3)	44.1 (31.2–56.3)	
<b>Skin phototype</b>			0.286 <sup>b</sup>
I	4 (1.9%)	0	
II	25 (12.1%)	6 (5.9%)	
III	86 (41.7%)	44 (43.1%)	
IV	53 (25.7%)	33 (32.4%)	
V	29 (14.1%)	16 (15.7%)	
VI	9 (4.4%)	3 (2.9%)	
<b>Eye color</b>			0.561 <sup>b</sup>
Black	35 (17.0%)	21 (20.6%)	
Brown	136 (66.0%)	68 (66.7%)	
Green	19 (9.2%)	9 (8.8%)	
Blue	16 (7.8%)	4 (3.9%)	
<b>Tobacco use</b>	16 (7.8%)	20 (19.6%)	0.004 <sup>a</sup>
<b>Alcohol use</b>	13 (6.3%)	12 (11.8%)	0.121 <sup>a</sup>
<b>Sun exposure at work</b>			0.897 <sup>a</sup>
<1 hour/day	139 (67.5%)	70 (68.6%)	
≥1 hour/day	67 (32.5%)	32 (31.4%)	
<b>Daily sunscreen use</b>	59 (28.6%)	11 (10.8%)	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Personal history of skin cancer</b>	13 (6.3%)	4 (3.9%)	0.442 <sup>a</sup>
<b>Dermatological complaint</b>	129 (62.6%)	60 (58.8%)	0.536 <sup>a</sup>

Data shown as median (interquartile range) or number (percentage).

<sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup>Pearson chi-square test; <sup>c</sup>Mann-Whitney test; renal transplant recipients (RTR); chronic kidney disease (CKD); Glomerular filtration rate (GFR); coronary artery disease (CAD).

\* According to The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation (KDOQI/NKF).<sup>23</sup>

\*\* Calculated according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration group (CKD\_EPI equation).<sup>22</sup>

Of the participants in the RTR group, 8.3% were retransplanted and 4.4% received double transplants (pancreas/kidney or liver/kidney). Nearly 50% had received an organ from a deceased donor. The median time between transplant and the first dermatology visit was

99.86 months (IQR: 55.42–164.71), ranging between two and 482 months. Most of the transplant patients (45.6%) were three to 10 years post-transplant. In terms of drug treatment, 22.3% of patients in this group were using or had already used azathioprine, 81.5% mycophenolate salts (mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil), 88.3% calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus), and 30.6% mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, namely sirolimus and everolimus.

Supplementary Table 2 shows the characteristics of the RTR and CKD groups stratified by age. For the 18–39 and 40–59 age ranges there was a higher proportion of men in the RTR group than the CKD group, but this was only statistically significant for the 40–59 subgroup (69.0% vs 37.1%,  $p=0.001$ ). Phototype distribution is shown in Supplementary Table 2; in all three age-stratified subgroups, phototypes III and IV predominated, and in all three subgroups most patients had brown eyes, with no statistical significance.

There were proportionally more tobacco users among the CKD group than the RTR, in all age subgroups (Supplementary Table 2). For the 40–59 age range, this difference was statistically significant (31.4% vs 9.7%  $p=0.005$ ). Few participants reported alcohol use in all age subgroups, with slightly more in the CKD group than the RTR group but without significance (Supplementary Table 2).

For workplace sun exposure, no significant association was found between groups (Supplementary Table 2). Daily sunscreen use was proportionally higher in the RTR than the CKD group and was statistically significant in the 40–59 age subgroup (27.4% vs 8.6%,  $p=0.021$ ) (Supplementary Table 2).

A personal history of skin cancer was reported by patients in the 40–59 and 60+ age subgroups, with a higher prevalence in the RTR than the CKD group but no significant association (Supplementary Table 2). The frequency of dermatological complaints was higher

in the RTR group than the CKD group for the 18–39 and 40–59 age subgroups (Supplementary Table 2).

### **Skin disease diagnoses**

Non-infectious benign dermatoses were the most frequent disorders found in both groups (53.9% in RTR and 60.8% in the CKD group) (Table 2). Infectious skin diseases accounted for 39.3% of the diagnoses in the RTR group and 21.6% in the CKD group ( $p=0.002$ ). Neoplastic skin lesions were present in nine (4.4%) transplanted patients and only one (1%) subject in the CKD group (Table 2).

Of the benign non-infectious skin diseases, pigmentation disorder was most prevalent in the RTR group (11.2%), followed by adverse drug reaction (6.3%) and acne (5.8%). Among CKD patients, the most frequent diagnoses in this category were pigmentation disorder (16.7%) and xerosis (4.9%) (Table 2). Adverse drug reactions were more prevalent in RTR than the CKD group (6.3% vs. 1.0%,  $p=0.040$ ). Other benign disorders included alopecia, melanocytic nevi, seborrheic keratosis, seborrheic dermatitis, ocher dermatitis, eczema, and other diseases at lower frequencies (Table 2).

Table 2 shows the infections most frequently observed in both groups. Among RTR, these were dermatophytosis (19.4%) and HPV-related diseases (10.2%), whereas in CKD patients these were dermatophytosis (14.7%) and candidiasis (4.9%). There was a higher frequency of HPV-related diseases in RTR than in CKD patients (10.2% vs. 2.0%,  $p=0.01$ ). Pityriasis versicolor was present in 8.3% of transplanted patients and 1.0% of CKD patients ( $p=0.009$ ).

Eighteen non-melanoma skin cancer (NMSC) lesions were found in nine RTR patients, and one lesion in a patient with CKD (Table 2). One of these nine transplant

recipients presented ten basal cell carcinomas (BCC) at the first dermatology visit (Fig. 1); the other cases involved one lesion per patient. All nine RTR with NMSC received their transplants at least four years prior to this skin diagnosis, and six (66.6%) of these already had a history of skin cancer.

**Table 2. Dermatological diseases found in renal transplant recipients and chronic kidney disease patients**

	<b>RTR N=206</b>	<b>CKD N=102</b>	<b><i>p</i></b>
<b>* Benign</b>	111 (53.9%)	62 (60.8%)	0.273 <sup>a</sup>
Xerosis	9 (4.4%)	5 (4.9%)	0.780 <sup>a</sup>
Pigmentation disorder	23 (11.2%)	17 (16.7%)	0.208 <sup>a</sup>
Sebaceous hyperplasia	9 (4.4%)	0	0.032 <sup>a</sup>
Acne	12 (5.8%)	1 (1.0%)	0.067 <sup>a</sup>
Adverse drug reaction	13 (6.3%)	1 (1.0%)	0.040 <sup>a</sup>
Other benign disorders	64 (31.1%)	43 (42.2%)	0.058 <sup>a</sup>
<b>* Infectious</b>	81 (39.3%)	22 (21.6%)	0.002 <sup>a</sup>
<b>Bacterial</b>			
Bacterial folliculitis	3 (1.5%)	0	0.553 <sup>a</sup>
Impetigo	1 (0.5%)	0	1 <sup>a</sup>
<b>Viral</b>			
Genital herpes	1 (0.5%)	0	1 <sup>a</sup>
Herpes simplex	2 (1.0%)	0	1 <sup>a</sup>
HPV	21 (10.2%)	2 (2.0%)	0.010 <sup>a</sup>
Molluscum contagiosum	3 (1.5%)	0	0.553 <sup>a</sup>
<b>Fungal</b>			
Pityriasis versicolor	17 (8.3%)	1 (1.0%)	0.009 <sup>a</sup>
Candidiasis	8 (3.9%)	5 (4.9%)	0.765 <sup>a</sup>
Dermatophytosis	40 (19.4%)	15 (14.7%)	0.346 <sup>a</sup>
Systemic mycosis	1 (0.5%)	0	1 <sup>a</sup>
<b>Pre-neoplastic</b>	21 (10.2%)	8 (7.8%)	0.679 <sup>a</sup>
<b>* Neoplastic</b>	9 (4.4%)	1 (1%)	0.174 <sup>a</sup>
Squamous cell carcinoma	3 (1.5%)	0	0.553 <sup>a</sup>
Basal cell carcinoma	6 (2.9%)	1 (1.0%)	0.432 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fisher's exact test; pre-neoplastic (actinic keratosis); human papillomavirus (HPV).

\*Because some patients had more than one type of dermatosis, the numbers for each condition may not add up to the sums for each disease subtype.

The benign dermatological diseases found are presented in terms of age subgroups in Table 3. Sebaceous hyperplasia was found only in the RTR group (in the 18–39 and 40–59 subgroups), and adverse drug reaction was found in all RTR age subgroups with a small number of cases and only one case in the CKD group (in the 60+ subgroup).

Few positive cases of two bacterial diseases (impetigo and bacterial folliculitis) were found in the study population, all in the RTR group. In the 60+ subgroup, HPV-related diseases were more prevalent in the RTR than in the CKD group (23.5% vs 3.6%,  $p=0.005$ ) (Table 3).

Other viral diseases such as genital herpes, herpes simplex, and molluscum contagiosum are shown in Table 3. Dermatophytosis was the most prevalent fungal disease, predominating in the RTR group over the CKD population, especially in the 60+ age subgroup (32.4% vs. 23.2%, respectively), but without statistical significance (Table 3). One RTR patient presented systemic mycosis (paracoccidioidmycosis) with mucocutaneous, lymph node, and pulmonary involvement.

Actinic keratosis was most predominant in the 60+ age subgroup compared to the other age ranges, with a greater presence of pre-neoplastic lesions in the RTR group than the CKD group (29.4% vs. 12.5%), but without statistical significance (Table 3).

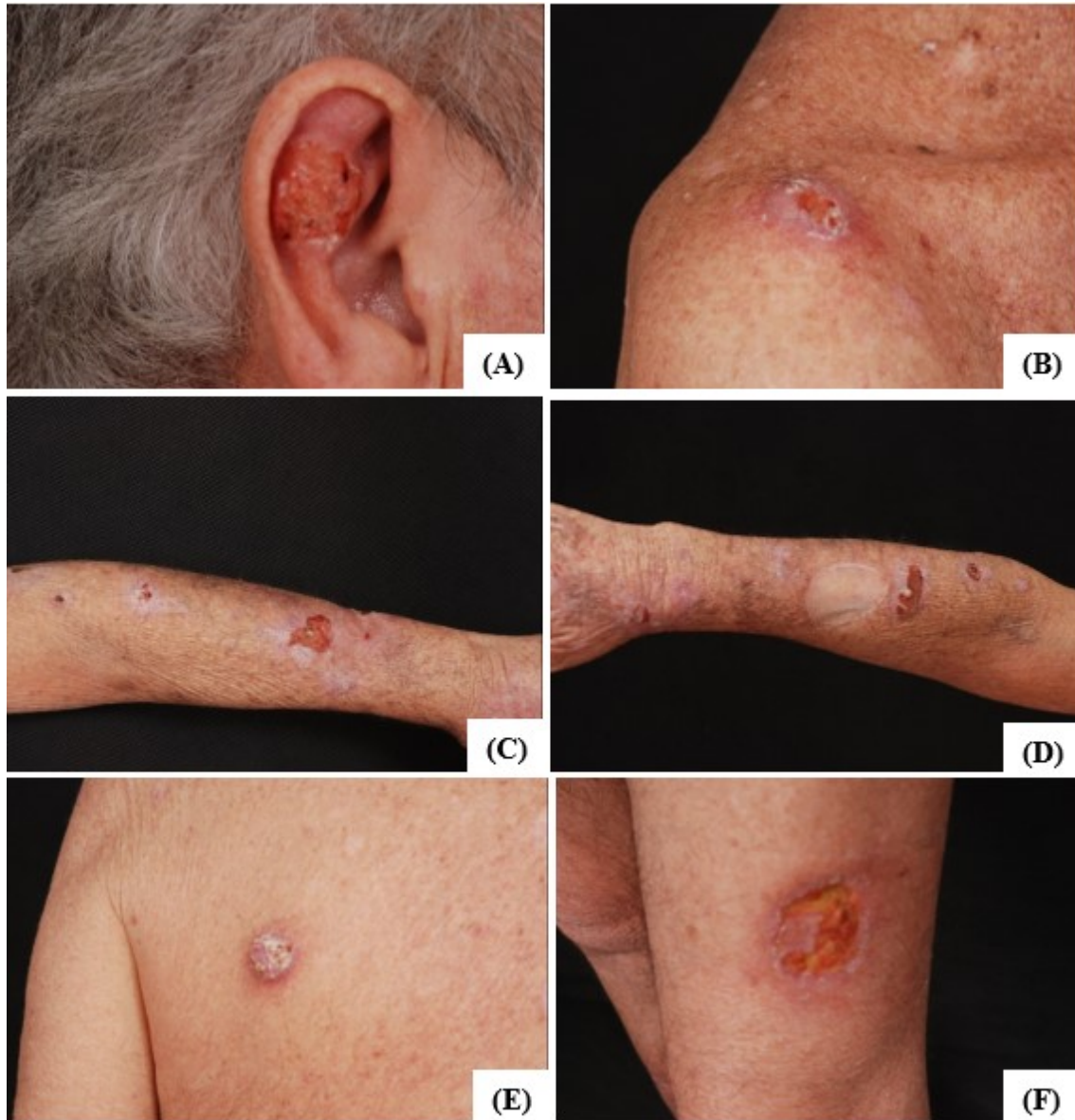
Squamous cell carcinoma (SCC) was found in 5.9% of individuals in the 60+ age subgroup in the RTR group and not found in the CKD group in this age range; the frequency of BCC was 4.4% in the RTR group compared to 2.9% in the CKD group among patients in the 40–59 age range (Table 3).



**skin diseases**

Actinic keratosis	1 (1.7%)	0	1 <sup>a</sup>	10 (8.8%)	1 (2.9%)	0.460 <sup>a</sup>	10 (29.4%)	7 (12.5%)	0.057 <sup>a</sup>
SCC	0	0		1 (0.9%)	0	1 <sup>a</sup>	2 (5.9%)	0	0.140 <sup>a</sup>
BCC	0	0		5 (4.4%)	1 (2.9%)	1 <sup>a</sup>	1 (2.9%)	0	0.378 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fisher's exact test; renal transplant recipient (RTR); chronic kidney disease (CKD); human papillomavirus (HPV); basal cell carcinoma (BCC); squamous cell carcinoma (SCC).



**Fig 1. Renal transplant recipient presenting 10 basal cell carcinoma lesions at first dermatology visit. Photo credit: HC/UFMG-EBSERH Dermatology Service**

In terms of immunosuppressive drugs, of the 21 RTR patients with HPV, 9 (42.9%) were using or had used azathioprine ( $p=0.026$ ) (Table 4). For other viral skin diseases, there was no significant association with the use of immunosuppressants. Of the 17 RTR that presented pityriasis versicolor, 17 (100%) were using or had previously used mycophenolate salts ( $p=0.047$ ) (Table 4). Statistical significance was not found for associations between



current or previous use of immunosuppressants and dermatophytosis, candidiasis, or systemic mycosis.

There was no association between the presence of actinic keratosis and the use of immunosuppressive drugs (Table 4). Of the 9 NMSC patients, 6 (66.7%) were using or had used azathioprine ( $p=0.005$ ). The use of other immunosuppressants had no significant association with NMSC. (Table 4).

**Table 4. Current and previous use of immunosuppressive drugs and dermatological diseases in renal transplant recipients (n=206)**

Immunosuppressive drugs*	NMSC			Actinic keratosis			Human papillomavirus			Pityriasis versicolor		
	Present (n=9)	Absent (n=197)	<i>P</i>	Present (n=21)	Absent (n=185)	<i>P</i>	Present (n=21)	Absent (n=185)	<i>P</i>	Present (n=17)	Absent (n=189)	<i>P</i>
<b>Azathioprine</b>	6 (66.7%)	40 (20.3%)	0.005 <sup>a</sup>	7 (33.3%)	39 (21.1%)	0.266 <sup>a</sup>	9 (42.9%)	37 (20.0%)	0.026 <sup>a</sup>	2 (11.8%)	44 (23.3%)	0.372 <sup>a</sup>
<b>Mycophenolate salts</b>	5 (55.6%)	163 (82.7%)	0.062 <sup>a</sup>	17 (81.0%)	151 (81.6%)	1 <sup>a</sup>	15 (71.4%)	153 (82.7%)	0.234 <sup>a</sup>	17 (100%)	151 (79.9%)	0.047 <sup>a</sup>
<b>Calcineurin inhibitors</b>	8 (88.9%)	174 (88.3%)	1 <sup>a</sup>	20 (95.2%)	162 (87.6%)	0.479 <sup>a</sup>	17 (81.0%)	165 (89.2%)	0.279 <sup>a</sup>	17 (100%)	165 (87.3%)	0.230 <sup>a</sup>
<b>mTOR inhibitors</b>	3 (33.3%)	60 (30.5%)	1 <sup>a</sup>	9 (42.9%)	54 (29.9%)	0.216 <sup>a</sup>	5 (23.8%)	58 (31.4%)	0.620 <sup>a</sup>	4 (23.5%)	59 (31.2%)	0.594 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fisher's exact test; non-melanoma skin cancer (NMSC); mammalian target of rapamycin (mTOR inhibitors).

\* Current or previous use was considered.

Among the CKD patient group, no statistically significant association was found between CKD stage and the diagnosed skin diseases.

## DISCUSSION

This study investigated two populations (CKD patients and RTR) that have distinct characteristics in terms of demographic profile and kidney disorders. As the prevalence of both populations has increased in recent decades, more individuals are affected by the dermatological disorders that are more frequent in these groups.

The patients in our study with CKD were older and had more comorbidities such as high blood pressure, stroke, and obesity compared to the RTR. Glomerular filtration rates for transplant recipients were higher than for patients with CKD. The distribution of skin phototype and eye color was similar in both groups, with phototypes III and IV and brown or black eyes predominant. RTR patients smoked less and used sunscreen more regularly than CKD patients.

RTR presented more infectious skin diseases than the CKD group (39.3% vs. 21.6%,  $p=0.002$ ), and HPV infection, pityriasis versicolor, sebaceous hyperplasia, and adverse drug reactions were more prevalent in RTR than in CKD patients. In terms of immunosuppressant use, NMSC (66.7% vs 20.3%) and HPV infection (42.9% vs 20.0%) were more frequent in RTR taking azathioprine. Pityriasis versicolor was associated with use of mycophenolate salts in transplant patients. No association was found between CKD stage and skin disorders.

In RTR, BCC was more prevalent than SCC. In the general population, BCC predominates over SCC at a ratio of 4:1,<sup>24,25</sup> but this ratio is reversed in solid organ transplant, and becomes more pronounced as more time elapses post-transplant.<sup>25</sup> After kidney

transplantation, the incidence of BCC increases linearly over the period of immunosuppression, whereas SCC rises exponentially.<sup>25,26</sup> We found a higher proportion of BCC compared to SCC (2:1) in the RTR group; these findings are consistent with observations by Lima et al.<sup>27</sup> in another Brazilian study, and research on organ transplant recipients in the Mediterranean has also reported similar ratios.<sup>28,29</sup> Genetic background, higher phototypes, and phenotypic characteristics could be responsible for this phenomenon, but another Brazilian study by Hayashida et al.<sup>30</sup> found a BCC:SCC ratio of 1:2.4 with minimum follow-up of three years.<sup>30</sup>

Interestingly, over the past five years some follow-up studies have found lower BCC:SCC ratios. Ilyas et al.<sup>31</sup> showed that white kidney transplant recipients developed more SCC than Native American kidney transplant recipients ( $p < 0.0001$ ), and that the ratio of BCC to SCC in white kidney transplant recipients was 1:0.97 during a 5-year follow-up period. Pinho et al.<sup>26</sup> found a BCC:SCC ratio of 1:1.1 during a ten-year follow-up, and an Australian study found a ratio of 1:1.7 over at least 11 months of follow-up.<sup>32</sup> These results can be partially explained by the reduced trend of SCC incidence over the past 20 years in solid organ transplant recipients.<sup>33,34</sup>

In the RTR group, we found a median age of 56 years old for NMSC diagnosis at the dermatology visit (IQR: 48.5–61.5). Six (66.7%) of these patients had a personal history of skin cancer diagnosis. Men tend to have a higher risk of skin cancer than women;<sup>30</sup> in our population, six (66.7%) of the RTR patients with NMSC were male.

The literature shows that patients with Fitzpatrick skin phototypes III and IV have lower risk of NMSC compared to phototypes I and II.<sup>35,36</sup> In our study, most patients with NMSC had phototypes III (33.3%) and IV (33.3%), and one (11.1%) had phototype V; this latter patient had SCC in situ. In a study investigating NMSC in nonwhite organ transplant recipients, 3.2% of Black patients had skin cancers, and all the cases of SCC in these

individuals were in situ.<sup>37</sup> It is important to observe that in many cases, skin cancer in nonwhite subjects is diagnosed at more advanced stages and associated with poorer outcomes.<sup>37</sup>

One of the most important extrinsic factors related to the increased incidence of NMSC is exposure to ultraviolet (UV) radiation.<sup>25,38,39</sup> Of our RTR patients with NMSC, 66.6% reported no exposure or up to one hour of sun exposure per day at work. However, involuntary exposure to UV radiation during daily activities in tropical regions is well-known. There is evidence that in temperate climates, 35–50% of organ transplant recipients will develop one or more skin cancers by the tenth year after transplantation; this number may rise to more than 80% in countries with higher rates of UV radiation.<sup>40</sup>

The incidence of pre-neoplastic lesions (actinic keratoses) in transplant patients who use sunscreen regularly has been shown to decrease by 64% over a 24-month period, compared to an 81% increase in actinic keratoses among controls.<sup>40</sup> Furthermore, regular application of sunscreen has been found to decrease the occurrence of a second NMSC after one is diagnosed.<sup>41</sup> In our study, daily use of sunscreen was proportionally higher in the entire RTR group compared to the CKD group and subgroups. It is likely that the RTR population received counseling about avoiding the sun, using sunscreen, and taking measures for physical protection. Furthermore, after receiving an organ transplant these individuals may be more likely to take better care of themselves (since they were selected as good transplant candidates) and comply with pharmacological and non-pharmacological measures. On the other hand, nephrologists may be less persuasive about sun protection measures in the CKD population compared to individuals who have received organ transplants.

In any case, daily sunscreen use is insufficient for adequate protection, and reapplication is necessary every 3 hours.<sup>40</sup> Additional physical protection measures such as

UV-protective clothing, hats, sunglasses, and shade are simple and effective ways of protecting individuals from UV radiation and preventing NMSC.<sup>42</sup>

CKD patients receiving conservative treatment have demonstrated a higher incidence of kidney and urinary tract cancer than the general population,<sup>43,44</sup> but the incidence of NMSC is unclear. Wang et al.<sup>43</sup> found that pre-dialysis patients (stage 5 CKD) have a greater risk of developing NMSC than the general population, with a standardized incidence ratio (SIR) of 1.14. The pathogenesis for skin cancer in subjects with CKD may be related to the accumulation of uremic toxins and reactive oxygen species which leads to chronic systemic inflammation, genomic damage, immune system dysfunction, and repaired DNA impairment; kidney function decreases while the intensity of inflammation and genetic damage increases and reaches its maximum in hemodialysis patients.<sup>43</sup> Furthermore, the risk in immunosuppressant users was seen to be approximately twofold in patients younger than 50 years of age.<sup>43</sup> In our sample only one patient with CKD had a BCC: a 54-year-old woman with stage 2 CKD and skin phototype V who was usually exposed to sun for up to an hour and did not use sunscreen at least once daily.

The frequency of skin infections we observed in our population was lower than in other studies. Oliveira et al.<sup>15</sup> found a frequency of 59.8% in a Brazilian study of solid organ transplant recipients followed for at least six months, Vettorato et al.<sup>45</sup> found 89.2% in a study with RTR patients, and Pereira et al.<sup>19</sup> found 52.3% in inpatient RTR. An Italian study also found viral lesions in 50.81% of kidney transplant patients.<sup>3</sup> The time elapsed after transplant and the cross-sectional study design could at least partly explain the lower prevalence of skin infections we found in this present study. Skin infections predominate within the first 3–4 years after transplantation,<sup>35,46</sup> and more than 3 years had elapsed after transplant in 84.9% of our RTR sample.

There is evidence that increased susceptibility to bacterial, fungal, and viral cutaneous infections in patients with CKD varies between 28 and 70%.<sup>11</sup> CKD patients have impaired cellular immunity due to decreased T lymphocyte cell count, which could explain the high prevalence of infection in those patients.<sup>47</sup> However, the literature on cutaneous infections in CKD is sparse; onychomycosis, viral warts, herpes simplex, and herpes zoster were the most frequent skin infections found in a Mexican study.<sup>13</sup>

The individual analysis of infectious skin diseases found a statistically significant higher prevalence of HPV-related disease and pityriasis versicolor in RTR compared with CKD subjects (Table 2). However, these results were not reproduced in the age-stratified subgroups, except in the 60+ subgroup for HPV-related disease (Table 3).

HPV-related skin disease was the most common viral infection, and its frequency was higher in RTR than the CKD group (10.2% vs. 2.0%  $p=0.01$ , in line with previous studies), as a result of chronic immunosuppression.<sup>16,38,48</sup> Previous research found that 15% of patients present cutaneous viral warts during the first year after renal transplant, and that this rate reaches 92% after 15 years.<sup>16</sup> In approximately 60% of our sample, ten years had not passed since transplantation. In Brazilian follow-up studies, Oliveira et al.<sup>15</sup> found a 30% incidence of viral warts in organ transplant recipients,<sup>15</sup> while Vettorato et al.<sup>45</sup> observed 34.6%.

In age-stratified analysis, we found a statistically significant higher proportion of HPV in RTR than in CKD patients (23.5% vs. 3.6%,  $p=0.005$ ) in the 60+ age subgroup, which can be partially explained by the persistence of HPV into old age.<sup>48</sup> Furthermore, this 60+ age subgroup had proportionally more individuals (50%) at least 120 months post-transplant, implying a longer period of immunosuppression and increased time of HPV persistence. There is a lack of studies on HPV prevalence in CKD patients.

Another peculiarity of HPV is its oncogenic potential to increase the risk of SCC in immunosuppressed patients.<sup>16,38</sup> There is evidence that beta-HPV acts as a carcinogen that

initiates the cancer process, since the viral genome is less detected in tumors than in the earliest lesions (actinic keratosis and SCC in situ).<sup>49</sup> HPV would also facilitate the accumulation of DNA mutations induced by UV radiation.<sup>16</sup> None of the 3 patients in our study with SCC had HPV-related disease. Actinic keratosis has also been associated with an increased risk of HPV in immunocompromised patients,<sup>49</sup> but this association was not found in our study.

The most common fungal infections occurring in RTR are superficial mycoses.<sup>35</sup> Dermatophytosis was the most common mycosis found, but no difference in occurrence was seen between RTR and patients with CKD (19.4% vs. 14.7%) or the age subgroups. The prevalence of superficial mycoses in RTR varies in the literature, probably in accordance with study type, length of follow-up, and geographic region. Oliveira et al.<sup>15</sup> found a prevalence of 16% in organ recipients, while Vettorato et al.<sup>45</sup> and Imko-Walczuk<sup>50</sup> observed 41.1% and 60.0%, respectively. In CKD patients, Charu<sup>11</sup> found a prevalence of 16.9% and Thomas<sup>47</sup> 1.01%.

There was a higher prevalence of pityriasis versicolor in RTR than in CKD patients (8.3% vs 1.0%,  $p=0.009$ ). This association was not observed in the age subgroups; this effect may have been impaired due to the sample sizes.

In terms of bacterial skin diseases, only impetigo and folliculitis were diagnosed in RTR, probably due to the low number of participants in our sample. Moreover, bacterial infections are more prevalent during the first years after transplant (only 15% of our sample was less than 3 years post-transplant), and acute and benign diseases are often treated by an assistant physician without a referral to a dermatologist. No cases of bacterial skin disease were diagnosed in the CKD group, which differs from the 11.5% found by Charu<sup>11</sup> in CKD patients including hemodialysis recipients, and the 11.1% found by Thomas et al.,<sup>47</sup> even though the latter was a prospective study.



It is important to note the role of immunosuppressive agents in the development of dermatological diseases. With relation to skin cancer in RTR, these drugs have direct carcinogenic action, and also reduce immunological surveillance.<sup>38</sup> Azathioprine and cyclosporine may directly or indirectly interact with UV radiation to enhance its carcinogenic effects;<sup>38</sup> azathioprine and UV-A radiation generate mutagenic oxidative damage to DNA.<sup>25,38</sup> A higher prevalence of azathioprine use was observed in RTR with NMSC compared to RTR who did not have skin cancer (66.7% vs. 20.3%,  $p=0.005$ ). Other immunosuppressants were not associated with skin cancer in our study.

Although the risk of skin cancer in RTR remains high, there are data indicating that the incidence of SCC in organ transplant recipients is declining, particularly since the 1990s;<sup>33,34</sup> this decline is likely caused by less aggressive and more individualized immunosuppression therapy.<sup>33</sup> The carcinogenic effects of cyclosporine are dose dependent, and since the 1990s serum levels of this drug have been monitored, which may have contributed to the use of lower doses.<sup>33</sup> Studies have shown that switching immune suppression from older regimens (calcineurin inhibitors) to the newer mTOR inhibitors, namely sirolimus and everolimus, starting in the 2000s has decreased cutaneous malignancy.<sup>25,33</sup> The anticarcinogenic effects of mTOR inhibitors may be related to properties including suppression of angiogenesis, promotion of autophagy-mediated DNA repair, alterations in epidermal growth factor receptor signaling, and promotion of memory T-cell function.<sup>25</sup>

As for immunosuppressive agents and infectious dermatoses, of the 21 RTR with HPV, 42.9% used azathioprine; among the RTR without a diagnosis of HPV, only 20% used this same drug ( $p=0.026$ ). This is corroborated by a Brazilian study in which patients who used this drug had a higher incidence of viral warts.<sup>30</sup> The use of mycophenolate salts was more frequent in patients with pityriasis versicolor than in those who were not treated with

this medication (100.0% vs. 79.9%,  $p=0.047$ ). An Indian follow-up study found that 88.2% of patients treated with mycophenolate mofetil in addition to other immunosuppressive drugs developed infections, predominantly fungal (pityriasis versicolor and oral candidiasis).<sup>51</sup> Mycophenolate mofetil inhibits the purine pathway and subsequently diminishes T and B lymphocytes proliferation.<sup>14</sup>

Among benign diseases, sebaceous hyperplasia was more frequent in RTR than in individuals with CKD (4.4% vs. 0%,  $p=0.032$ ), and adverse drug reactions were also more frequent in RTR (6.3% vs. 1.0%,  $p=0.040$ ). When age was considered, adverse drug reactions were more frequent in RTR than in CKD patients in all subgroups (as expected), but without statistical significance between RTR and CKD patients. Furthermore, we found a lower frequency of adverse drug reaction in RTR than other studies in the literature with kidney transplant patients.<sup>3,19,50</sup> Sebaceous hyperplasia, a disorder associated with the use of cyclosporine,<sup>34</sup> was found only in the RTR group, particularly in the 40–59 subgroup. It is observed as a complication in 30% of patients using cyclosporine,<sup>35</sup> since this drug may be partly eliminated through the sebaceous glands, leading to frequent pilosebaceous lesions.<sup>14</sup>

The most common benign skin disorder found in both the RTR and CKD groups was pigmentation disorder (including melasma), with 11.2% and 16.7%, respectively, but no statistically significant association was found, even among the age subgroups (Tables 4 and 5). The prevalence of hyperpigmentation in the CKD population worldwide is approximately 20–50%.<sup>13</sup> Hyperpigmentation in these patients is caused by increased melanin due to  $\beta$ -melanocyte stimulating hormone accumulation as renal failure decreases excretion.<sup>13</sup> An Indian cross-sectional study found a 34.6% frequency of skin hyperpigmentation in CKD patients.<sup>11</sup>

A few cases of xerosis were observed in both groups, with no significant difference (4.4% for RTR vs. 4.9% for CKD). Our findings were lower than the prevalence rates

observed by other authors, 50–80 % in CKD subjects.<sup>11,13</sup> In RTR, our results differ from the 41.2% found in a Polish study,<sup>50</sup> and 9.29% in an Italian study<sup>3</sup> which had at least 5 years of follow-up. When the age-stratified subgroups were compared, no statistical significance was found. The low prevalence seen in the CKD group may be partly explained by the fact that most of our CKD patients (77.4%) were stage 3B or less; dermatoses including xerosis are more prevalent in the later stages of CKD.<sup>11,13</sup> Furthermore, our patients were followed in a tertiary hospital, and consequently may have had more access to information on skin care methods (such as hydration).

This study has some limitations. Acute dermatoses may have been underestimated due to the study design, since skin lesions may not have been present on the day of the dermatologist consult. The data included in this study also refer only to the first consultation, which makes it difficult to accurately characterize the spectrum of diseases presented over time. The small sample size also limits the ability to generalize the results. Finally, the dermatological examinations were performed by different dermatologists, but all belong to the same institution, followed the same protocol, and are supervising attending physicians in the same dermatology residency program.

## **CONCLUSIONS**

This study of patients monitored in a reference center for nephrology and renal transplantation found more skin infections in kidney transplant recipients than in CKD patients. A 4.4% incidence of skin cancer was observed in RTR and 1% in CKD patients, while in RTR the ratio of BCC to SCC was 2:1. Azathioprine use was associated with the presence of NMSC and HPV, and pityriasis versicolor was more frequent in patients taking mycophenolate salts.

A multidisciplinary team including a dermatologist must know how to diagnose, treat, and implement skin disease prevention measures in these populations. For this reason, the skin of these patients should be routinely evaluated to manage dermatological diseases, especially neoplasms.

**Supplementary table 1. Chronic kidney disease stages**

<b>CKD stages</b>	<b>Glomerular filtration rate (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
1	≥ 90
2	60 – 89
3A	45 – 59
3B	30 – 44
4	15 – 29
5	< 15

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation (KDOQI/NKF),<sup>23</sup> Chronic kidney disease (CKD).

**Supplementary Table 2. Features of the age range subgroups**

	Subgroup 1 (18–39 years old) (n=70)			Subgroup 2 (40–59 years old) (n=148)			Subgroup 3 (60+ years old) (n=90)		
	RTR (n=59)	CKD (n=11)	<i>p</i>	RTR (n=113)	CKD (n=35)	<i>p</i>	RTR (n=34)	CKD (n=56)	<i>p</i>
<b>Age (Years)</b>	31 (25–37)	36 (30–38)	0.070 <sup>c</sup>	50 (45–54)	51 (48–54)	0.345 <sup>c</sup>	63 (62–65)	70 (64–74)	<0.001 <sup>c</sup>
<b>Sex</b>			0.096 <sup>a</sup>			0.001 <sup>a</sup>			0.663 <sup>a</sup>
Men	35 (59.3%)	3 (27.3%)		78 (69.0%)	13 (37.1%)		18 (52.9%)	33 (58.9%)	
<b>Skin phototype</b>			0.727 <sup>b</sup>			0.554 <sup>b</sup>			0.674 <sup>b</sup>
I	1 (1.7%)	0		2 (1.8%)	0		1 (2.9%)	0	
II	8 (13.6%)	0		13 (11.5%)	2 (5.7%)		4 (11.8%)	4 (7.1%)	
III	19 (32.2%)	5 (45.5%)		53 (46.9%)	14 (40.0%)		14 (41.2%)	25 (44.6%)	
IV	18 (30.5%)	4 (36.4%)		27 (23.9%)	11 (31.4%)		8 (23.5%)	18 (32.1%)	
V	10 (16.9%)	2 (18.2%)		13 (11.5%)	7 (20.0%)		6 (17.6%)	7 (12.5%)	
VI	3 (5.1%)	0		5 (4.4%)	1 (2.9%)		2 (3.6%)	2 (3.6%)	
<b>Eye color</b>			0.91 <sup>b</sup>			0.760 <sup>b</sup>			0.272 <sup>b</sup>
Black	13 (22.0%)	2 (18.2%)		19 (16.8%)	6 (17.1%)		3 (8.8%)	13 (23.2%)	
Brown	40 (67.8%)	8 (72.7%)		70 (61.9%)	21 (60.0%)		26 (76.5%)	39 (69.6%)	
Green	4 (6.8%)	1 (9.1%)		13 (11.5%)	6 (17.1%)		2 (5.9%)	2 (3.6%)	
Blue	2 (3.4%)	0		11 (9.7%)	2 (5.7%)		3 (8.8%)	2 (3.6%)	
<b>Tobacco use</b>	2 (3.4%)	1 (9.1%)	0.406 <sup>a</sup>	11 (9.7%)	11 (31.4%)	0.005 <sup>a</sup>	3 (8.8%)	8 (14.3%)	0.524 <sup>a</sup>
<b>Alcohol use</b>	2 (3.4%)	1 (9.1%)	0.406 <sup>a</sup>	8 (7.1%)	3 (8.6%)	0.722 <sup>a</sup>	3 (8.8%)	8 (14.3%)	0.524 <sup>a</sup>
<b>Sun exposure at work</b>			1 <sup>a</sup>			0.842 <sup>a</sup>			0.819 <sup>a</sup>
<1 hour/day	45 (76.3%)	9 (81.8%)		70 (61.9%)	23 (65.7%)		24 (70.6%)	38 (67.9%)	
≥1 hour/day	14 (23.7%)	2 (18.2%)		43 (38.1%)	12 (34.3%)		10 (29.4%)	18 (32.1%)	
<b>Daily sunscreen use</b>	19 (32.2%)	2 (18.2%)	0.485 <sup>a</sup>	31 (27.4%)	3 (8.6%)	0.021 <sup>a</sup>	9 (26.5%)	6 (10.7%)	0.079 <sup>a</sup>
<b>Personal history of skin cancer</b>	0	0		9 (8.0%)	2 (5.7%)	1 <sup>a</sup>	4 (11.8%)	2 (3.6%)	0.194 <sup>a</sup>
<b>Dermatological complaint</b>	36 (61.0%)	6 (54.5%)	0.745 <sup>a</sup>	71 (62.8%)	17 (48.6%)	0.168 <sup>a</sup>	22 (64.7%)	37 (66.1%)	1 <sup>a</sup>

Data shown as median (interquartile range) or number (percentage). <sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup>Pearson chi-square test; renal transplant recipients (RTR); chronic kidney disease (CKD).

## Abbreviations

CKD	Chronic kidney disease
BCC	Basal cell carcinoma
CAAE	<i>Certificado de Apresentação de Apreciação Ética</i>
CAD	Coronary artery disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Group
EBSERH	<i>Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares</i>
GFR	Glomerular filtration rate
HC/UFMG	<i>Hospital das Clínicas / Universidade Federal de Minas Gerais</i>
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papilloma virus
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartile range
KDOQI/NKF	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation
mTOR inhibitors	Mammalian target of rapamycin
NKF	National Kidney Foundation
NMSC	Non-melanoma skin cancer
RTR	Renal transplant recipients
SCC	Squamous cell carcinoma
SIR	Standardized incidence ratio
USA	United States of America
UV	Ultraviolet

## DECLARATIONS

### Ethics approval and consent to participate

The Research Ethics Board of the UFMG approved the study protocol (CAAE: 38071114.8.0000.5149). Written and informed consent was obtained from all participants.

**Consent for publication**

All authors give consent for the publication of the manuscript.

**Availability of data and materials**

Data is available upon reasonable request.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Funding**

This study was partially funded by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPQ).

**Authors' contributions**

MGA, KPF and MSM designed the study. ECV, MGA, KPF collected the data. PRG developed the software for data collection and organized the database. MSM and ECV run the statistical analysis. All authors have participated in literature retrieval and critical analysis of the study results in this article. ECV, MSM, KPF and MGA contributed to producing this manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements**

The authors would like to thank Gabriel de Figueiredo Pereira who supported data collection, and also Jane Tomimori, Flávia Vasques Bittencourt and Lilian Pires de Freitas do Carmo, who gave inputs on the manuscript.

**Authors' information (optional)**

Not applicable.

**REFERENCES**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). Registro Brasileiro de Transplantes. 2020;26(4):1-102.
3. Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G, Piotti G, Soccio G, Esposito P, Klersy C, Abelli M, Borroni G, Dal Canton A. A Retrospective Analysis of Dermatological Lesions in Kidney Transplant Patients. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1188-92.
4. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Cheungpasitporn W. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4):1193. doi: 10.3390/jcm9041193.
5. Aguiar LK, Ladeira RM, Machado ÍE, Bernal RTI, Moura L, Malta DC. Fatores Associados à Doença Renal Crônica Segundo Critérios Laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200101. doi:10.1590/1980-549720200101.
6. Glassock RJ, Winearls C. The Global Burden of Chronic Kidney Disease: How Valid are the Estimates? *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):39-46. doi: 10.1159/000151244.
7. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic Kidney Disease in Low- and Middle-Income Countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):868-74. doi: 10.1093/ndt/gfv466.
8. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
9. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):122-9. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3918.
10. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de Doença Renal Crônica em Adultos no Brasil: Revisão Sistemática da Literatura. *Cad Saúde Colet.* 2017;25(3):379-88. doi:10.1590/1414-462x201700030134.
11. Charu B, Anshul V. Dermatological Manifestations in Patients of Chronic Kidney Disease (CKD). *Med Leg Update.* 2020;20(4):1275-8. doi:10.37506/mlu.v20i4.2004.
12. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MA, Duarte DJ, Cardim P, Fernandes MM, Santos Oda R. Cutaneous Manifestations in End-Stage Renal Disease. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):319-26. doi: 10.1590/s0365-0596201100020001.
13. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):609-22. doi: 10.1016/j.ad.2015.05.007.
14. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of Complications from Use of Conventional Immunosuppressants: A Critical Review. *J Nephrol.* 2019;32(6):851-70. doi:



- 10.1007/s40620-019-00602-5.
15. Oliveira WRP, Tirico MCCP, Souza AAV, Codarin FR, Silva LLC, Festa Neto C. Skin Lesions in Organ Transplant Recipients: A Study of 177 Consecutive Brazilian Patients. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):440-8. doi: 10.1111/ijd.1428.
  16. Magalhães GM, Vieira EC, Campos GL, Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Grossi AM. Update on Human Papilloma Virus - Part I: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.003.
  17. Wheless L, Jacks S, Mooneyham Potter KA, Leach BC, Cook J. Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: More than the Immune System. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):359-65. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.039.
  18. Adejumo OA, Madubuko RC, Olorok AB, Aina OT. Skin Changes and Dermatological Life Quality Index in Chronic Kidney Disease Patients in a Tertiary Hospital in Southern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(2):245-50. doi: 10.4103/njcp.njcp\_270\_18.
  19. Pereira AR, Porro AM, Seque CA, Pasin VP, Tomimori J. Inpatient Dermatology Consultations in Renal Transplant Recipients. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):900-7. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.009.
  20. Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. The Impact of Skin Disease Following Renal Transplantation on Quality of Life. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):574-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06699.x.
  21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
  22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
  23. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
  24. Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, Elmets CA. Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Arch Biochem Biophys.* 2011;508(2):159-63. doi: 10.1016/j.abb.2011.01.004.
  25. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal Management of Skin Cancer in Immunosuppressed Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(4):339-56. doi: 10.1007/s40257-014-0085-5.
  26. Pinho A, Gouveia M, Cardoso JC, Xavier MM, Vieira R, Alves R. Non-Melanoma Skin Cancer in Portuguese Kidney Transplant Recipients - Incidence and Risk Factors. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):455-62. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164891.
  27. Lima AM, Rocha SP, Reis Filho EG, Eid DR, Reis CM. Study of Dermatoses in Kidney Transplant Patients. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):361-7. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131859.
  28. Formicone F, Fagnoli MC, Pisani F, Rascente M, Famulari A, Peris K. Cutaneous Manifestations in Italian Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2527-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.067.
  29. 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;93(4):422-7. doi: 10.2340/00015555-1525.
  30. Hayashida MZ, Fernandes VM, Fernandes DR, Ogawa MM, Tomimori J. Epidemiology

- and Clinical Evolution of Non-Melanoma Skin Cancer in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience in São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol.* 2015 Oct;54(10):383-8. doi: 10.1111/ijd.12632.
31. Ilyas M, Ginsberg Z, Temkit M, Keddis M, Sharma A. Prevalence of Skin Cancer in Native American Kidney Transplant Recipients. *Int J Dermatol.* 2018;57(4):406-9. doi: 10.1111/ijd.13863.
  32. Ge L, Chee SN, Robledo KP, Lowe P. Comparison of Skin Cancers in Liver and Renal Transplant Recipients: Results of a Prospective Study in an Australian Tertiary Referral Centre. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):291-6. doi: 10.1111/ajd.12759.
  33. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, Helsing P, Leivestad T, Møller B, Gjersvik P. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1270-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2984.
  34. Wisgerhof HC, Wolterbeek R, de Fijter JW, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Kidney Transplant Recipients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma have an Increased Risk of Internal Malignancy. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2176-83. doi: 10.1038/ijd.2012.132.
  35. Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological Complications After Solid Organ Transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):185-212. doi: 10.1007/s12016-017-8657-9.
  36. Bibee K, Swartz A, Sridharan S, Kurten CHL, Wessel CB, Skinner H, Zandberg DP. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Organ Transplant Recipient. *Oral Oncol.* 2020;103:104562. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104562.
  37. Pritchett EN, Doyle A, Shaver CM, Miller B, Abdelmalek M, Cusack CA, Malat GE, Chung CL. Nonmelanoma Skin Cancer in Nonwhite Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol.* 2016;152(12):1348-53. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3328.
  38. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, Bouwes Bavinck JN; KeraCon Consortium. The Pathogenesis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1217-24. doi: 10.1111/bjd.15956.
  39. Wang CC, Tang CH, Wang CY, Huang SY, Sue YM. Risk of Skin Cancer in Patients on Chronic Haemodialysis: A Nationwide, Population-Based Study in Taiwan. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1175-82. doi: 10.1111/bjd.14789.
  40. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of Non-Melanoma Skin Cancer in Organ Transplant Patients by Regular Use of a Sunscreen: A 24 Months, Prospective, Case-Control Study. *Br J Dermatol.* 2009;161(Suppl 3):78-84. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09453.x.
  41. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):83-94. doi: 10.1016/j.det.2018.07.009.
  42. Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):357-69. doi: 10.1177/1203475419856611
  43. Wang CC, Tang CH, Huang SY, Huang KC, Sue YM. Risk of Non-Melanoma Skin Cancer in Patients with Chronic Kidney Disease and its Relationship to Uraemic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1230-4. doi: 10.2340/000155.
  44. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A. The Link Between Kidney Disease and Cancer: Complications and Treatment. *Lancet.* 2020;396(10246):277-87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30540-7.
  45. Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de Dermatoses Infecciosas em 208 Pacientes Transplantados Renais. *An Bras Dermatol.*

- 2003;78(3):283-8. doi: 10.1590/s0365-05962003000300004
46. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Feltkamp MC, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Trends of Skin Diseases in Organ-Transplant Recipients Transplanted Between 1966 and 2006: A Cohort Study with Follow-up Between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):390-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09529.x.
  47. Thomas EA, Pawar B, Thomas A. A Prospective Study of Cutaneous Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol.* 2012;22(2):116-20. doi: 10.4103/0971-4065.97127.
  48. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sicheo L. Epidemiology and Biology of Cutaneous Human Papillomavirus. *Clinics.* 2018;73(Suppl 1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s.
  49. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detection of Human Papillomavirus in Nonmelanoma Skin Cancer Lesions and Healthy Perilesional Skin in Kidney Transplant Recipients and Immunocompetent Patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(3):286-94. doi: 10.1016/j.adengl.2013.10.008.
  50. Imko-Walczuk B, Okuniewska A, Prędoła-Głowacka A, Jaśkiewicz J, Placek W, Włodarczyk Z, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Benign Cutaneous Disease Among Polish Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1660-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.051.
  51. Bhagwat PV, Rajagopal R, Murthy PS. A clinical Study of Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients. *Int J Res Dermatol.* 2019;5(1):160-3. doi: 10.18203/issn.2455-4529.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este foi o primeiro trabalho brasileiro que descreve a prevalência de dermatoses em RTR e em pacientes com DRC no mesmo momento. Considerando o crescimento nas últimas décadas das populações de RTR e de indivíduos com DRC, há por consequência o aumento da prevalência de dermatoses em ambos os grupos.

Os RTR e os pacientes com DRC em tratamento conservador apresentam perfis diferentes no que se refere à diversidade de aparecimento de doenças dermatológicas. Os medicamentos imunossupressores exercem um papel crucial no que tange às características de aparecimento de dermatoses nos receptores de órgãos sólidos, ao passo que a falência renal levando ao desbalanço nos produtos do metabolismo será determinante para as alterações de pele mais frequentes encontradas nos pacientes com DRC.

Os pacientes receptores de transplante renal são mais susceptíveis às infecções e neoplasias cutâneas, que os pacientes com DRC. Continuar promovendo conhecimento científico sobre este assunto poderá ser útil na prevenção, rastreamento e tratamento, especialmente para neoplasias.

Este projeto, além da presente dissertação, resultou em outras publicações técnico-científicas:

- apresentação de pôster na Semana do Conhecimento da UFMG, em 2018;<sup>85</sup>
- apresentação de pôster no XXX Congresso Brasileiro de Nefrologia, em 2020;<sup>86</sup>
- publicação, em 2021, de dois artigos de educação médica continuada nos Anais Brasileiros de Dermatologia:
  - *Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum;*<sup>66</sup>
  - *Update on human papilloma virus - part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis.*<sup>87</sup>

Além do mais, outro importante desdobramento desta dissertação foi a criação, junto ao ambulatório de dermatologia do HC/UFMG-EBSERH, de um ambulatório específico para pacientes receptores de órgãos e pacientes com DRC com potencial de permanecer e ser estendido para outros pacientes imunossuprimidos num futuro.

Acredita-se, portanto, que esse projeto, ramo de um estudo maior, terá capacidade para gerar outros trabalhos na mesma linha de pesquisa, além de contribuir para a produção

científica nacional no que diz respeito às doenças dermatológicas em pacientes com doenças renais.

## REFERÊNCIAS

1. Dutra FA, Araújo MG, Farah KP, Maciel MM, Lucas Fd Jr, Araújo Sde A, Guedes AC. Multibacillary leprosy in a renal recipient patient: a case report. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):131-4. doi: 10.5935/0101-2800.20150019.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: imunossupressão no transplante renal. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
5. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, Francès C, Kanitakis J, Geusau A, Del Marmol V, Harwood CA, Proby CM, Ali I, Güleç AT, Durukan E, Lebbé C, Alaibac M, Laffitte E, Cooper S, Bouwes Bavinck JN, Murphy GM, Ferrándiz C, Mørk C, Cetkovská P, Kempf W, Hofbauer GF. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2146-53. doi: 10.1111/ajt.12281.
6. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). *Registro Brasileiro de Transplantes.* 2020;26(4):1-102.
7. Charu B, Anshul V. Dermatological manifestations in patients of chronic kidney disease (CKD). *Med Leg Update.* 2020;20(4):1275-1278. doi:10.37506/mlu.v20i4.2004.
8. Garrido PMC, Borges-Costa J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):638-641. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176040.
9. Adejumo OA, Madubuko RC, Olokor AB, Aina OT. Skin changes and dermatological life quality index in chronic kidney disease patients in a tertiary hospital in Southern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(2):245-250. doi: 10.4103/njcp.njcp\_270\_18.
10. Sitek JC, Tangeraas T, Bjerre A, Helsing P. The prevalence of skin disorders in Norwegian paediatric renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):421-4. doi: 10.2340/00015555-1741.
11. Sandoval M, Ortiz M, Díaz C, Majerson D, Molgó M. Cutaneous manifestations in renal transplant recipients of Santiago, Chile. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3752-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.05.041.
12. Formicone F, Fargnoli MC, Pisani F, Rascente M, Famulari A, Peris K. Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2527-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.067.
13. Alper S, Kilinc I, Duman S, Toz H, Ceylan C, Unal I, Aytimur D. Skin diseases in Turkish renal transplant recipients. *Int J Dermatol.* 2005;44(11):939-41. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02244.x.
14. Hepburn DJ, Divakar D, Bailey RR, Macdonald KJ. Cutaneous manifestations of renal transplantation in a New Zealand population. *N Z Med J.* 1994;107(991):497-9.
15. Oh CC, Lee HY, Tan BK, Assam PN, Kee TYS, Pang SM. Dermatological conditions seen in renal transplant recipients in a Singapore tertiary hospital. *Singapore Med J.* 2018;59(10):519-523. doi: 10.11622/smedj.2018126.

16. Castello M, Gregorini M, Rampino T, Bosio F, Bedino G, Piotti G, Soccio G, Esposito P, Klersy C, Abelli M, Borroni G, Dal Canton A. A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1188-92.
17. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, Kovvuru K, Kanduri SR, Bathini T, Cheungpasitporn W. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4):1193. doi: 10.3390/jcm9041193.
18. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tying SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015;4(2):260-81. doi: 10.3390/jcm4020260.
19. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol.* 2019;32(6):851-870. doi: 10.1007/s40620-019-00602-5.
20. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):23-46. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012.
21. Wang CC, Tang CH, Wang CY, Huang SY, Sue YM. Risk of skin cancer in patients on chronic haemodialysis: a nationwide, population-based study in Taiwan. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1175-1182. doi: 10.1111/bjd.14789.
22. Pereira AR, Porro AM, Seque CA, Pasin VP, Tomimori J. Inpatient Dermatology Consultations in Renal Transplant Recipients. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):900-907. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.009.
23. Aguiar LK, Ladeira RM, Machado ÍE, Bernal RTI, Moura L, Malta DC. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200101. doi:10.1590/1980-549720200101.
24. Glassock RJ, Winearls C. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c39-46. doi: 10.1159/000151244.
25. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):868-74. doi: 10.1093/ndt/gfv466.
26. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
27. Vart P, Powe NR, McCulloch CE, Saran R, Gillespie BW, Saydah S, Crews DC; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. National Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Racial/Ethnic and Socioeconomic Status Groups, 1988-2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e207932. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7932.
28. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Colet.* 2017;25(3):379-388. doi:10.1590/1414-462x201700030134.
29. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):122-129. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3918.
30. Silva GBD Jr, Oliveira JGR, Oliveira MRB, Vieira LJES, Dias ER. Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(12):1108-1116. doi: 10.1590/1806-9282.64.12.1108.
31. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* 6<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2018.
32. Brasil. Doenças Renais Crônicas (DRC) — Português (Brasil) - Site Ministério. Accessed February 20, 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/d/doencas-renais>.
33. Harer MW, Charlton JR, Tipple TE, Reidy KJ. Preterm birth and neonatal acute kidney

- injury: implications on adolescent and adult outcomes. *J Perinatol.* 2020;40(9):1286-1295. doi: 10.1038/s41372-020-0656-7.
34. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
  35. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2020. São Paulo: SBN; 2020.
  36. Ogawa MM, Galante NZ, Godoy P, Fischman-Gompertz O, Martelli F, Colombo AL, Tomimori J, Medina-Pestana JO. Treatment of subcutaneous phaeohyphomycosis and prospective follow-up of 17 kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(6):977-85. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.037.
  37. Universidade Federal de Minas gerais, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Hospital das Clínicas. Registro Interno do Setor de Transplantes. Belo Horizonte: HC/UFMG; 2020.
  38. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, Bouwes Bavinck JN; KeraCon Consortium. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1217-1224. doi: 10.1111/bjd.15956.
  39. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MA, Duarte DJ, Cardim P, Fernandes MM, Santos Oda R. Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):319-26. doi: 10.1590/s0365-0596201100020001.
  40. Kitamura K. Treatment of skin diseases associated with systemic symptoms. *Kango Gijutsu.* 1979 Sep;25(12):30-44.
  41. Editorial: Skin infection and the kidney. *Lancet.* 1974 Aug 17;2(7877):390.
  42. Wang CC, Tang CH, Huang SY, Huang KC, Sue YM. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Chronic Kidney Disease and its Relationship to Uraemic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1230-1234. doi: 10.2340/0001555.
  43. Weber M, Schmutz JL. Hemodialysis and the skin. *Contrib Nephrol.* 1988;62:75-85. doi: 10.1159/000415478.
  44. Hmida MB, Turki H, Hachicha J, Reygagne P, Rabier D, Zahaf A, Jarraya A. Hypopigmentation in hemodialysis. Acquired hair and skin fairness in a uremic patient undergoing maintenance hemodialysis: case report and review of the literature. *Dermatology.* 1996;192(2):148-52. doi: 10.1159/000246345.
  45. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermatopathies in dialysis patients: a review and update. *Semin Dial.* 2012 Jul;25(4):408-18. doi: 10.1111/j.1525-139X.2012.01109.x.
  46. Dymock RB. Skin diseases associated with renal transplantation. *Australas J Dermatol.* 1979;20(2):61-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.1979.tb00164.x.
  47. Blohmé I, Larkö O. Skin lesions in renal transplant patients after 10-23 years of immunosuppressive therapy. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(6):491-4.
  48. Lugo-Janer G, Sánchez JL, Santiago-Delpin E. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Mar;24(3):410-4. doi: 10.1016/0190-9622(91)70061-6.
  49. Correia C, Sereijo M, Domingues JC, Couto JC, Martins R, Alves R, Borges L, Mota A. Skin pathology in kidney transplant recipients. *Acta Med Port.* 1992;5(7):359-64.
  50. Lesnoni La Parola I, Citterio F, Nanni G, Serino F, Borzi MT, Rotoli M. Skin manifestations in 140 kidney transplants. *Recenti Prog Med.* 1992;83(2):61-3.
  51. Strumia R, Perini L, Tarroni G, Fiocchi O, Gilli P. Skin lesions in kidney transplant recipients. *Nephron.* 1992;62(2):137-41. doi: 10.1159/000187021.




52. Ortonne JP, Bustamante R, Perrot CH, Thivolet J. Skin manifestations in renal transplants. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1977;5(6):381-93.
53. Tang CH, Sue YM, Hsieh WT, Wang YH, Wang CC. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients and Patients on Chronic Dialysis: A Cancer Registry-based Study in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1275-1281. doi: 10.2340/00015555-3350.
54. Tang CH, Sue YM, Hsieh WT, Wang YH, Wang CC. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and patients on chronic dialysis: A cancer registry-based study in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1275-1281. doi:10.2340/00015555-3350.
55. Dufrechou L, Nin M, Curi L, Larre Borges P, Martínez Asuaga M, Noboa O, Orihuela S, González-Martínez F, Larre Borges A. Clinical spectrum of cutaneous manifestations in renal and renopancreatic recipients in two centers in Uruguay. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3047-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.012.
56. Dufrechou L, Larre Borges A, Nin M, Curi L, González F, Martínez M, Orihuela S. Cutaneous manifestations in 100 renal and reno-pancreatic recipients of Uruguay. *Transplant Proc.* 2011;43(9):3377-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.088.
57. Ilyas M, Ginsberg Z, Temkit M, Keddis M, Sharma A. Prevalence of skin cancer in Native American kidney transplant recipients. *Int J Dermatol.* 2018;57(4):406-409. doi: 10.1111/ijd.13863.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fibrosing skin condition among patients with renal disease--United States and Europe, 1997-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(2):25-6.
59. 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;93(4):422-7. doi: 10.2340/00015555-1525.
60. Hu T, Wang B, Liao X, Wang S. Clinical features and risk factors of pruritus in patients with chronic renal failure. *Exp Ther Med.* 2019 Aug;18(2):964-971. doi: 10.3892/etm.2019.7588.
61. Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, Osella-Abate S, Mezza E, Segoloni GP, Bernengo MG. Skin cancers and other cutaneous diseases in renal transplant recipients: a single Italian center observational study. *Eur J Dermatol.* 2011;21(2):242-7. doi: 10.1684/ejd.2011.1272.
62. Wheless L, Jacks S, Mooneyham Potter KA, Leach BC, Cook J. Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):359-65. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.039.
63. Gerhardt CM, Gussão BC, de Matos JP, Lugon JR, Pinto JM. Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):268-75. doi: 10.1590/s0101-28002011000200024.
64. Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1121-8. doi: 10.2215/CJN.09011010.
65. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(8):609-22. doi: 10.1016/j.ad.2015.05.007.
66. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia Lucas Campos, De Carvalho-Leite Maria de Lourdes Ribeiro, Guedes Antônio Carlos Martins, Araújo Marcelo Grossi. Update on human papilloma virus - Part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.003.


67. Noronha IL, Manfro RC, Silva Filho AP, editors. Manual de Transplante Renal. Rio de Janeiro: Manole; 2014.
68. Vettorato G, Carvalho AVE de, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol.* 2003;78(3):283-288. doi:10.1590/s0365-05962003000300004.
69. Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological Complications After Solid Organ Transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):185-212. doi: 10.1007/s12016-017-8657-9.
70. Oliveira WRP, Tirico MCCP, Souza AAV, Codarin FR, Silva LLC, Festa Neto C. Skin lesions in organ transplant recipients: a study of 177 consecutive Brazilian patients. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):440-448. doi: 10.1111/ijd.1428.
71. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Feltkamp MC, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):390-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09529.x.
72. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(4):339-56. doi: 10.1007/s40257-014-0085-5.
73. Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, Elmetts CA. Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch Biochem Biophys.* 2011;508(2):159-63. doi: 10.1016/j.abb.2011.01.004.
74. Bibee K, Swartz A, Sridharan S, Kurten CHL, Wessel CB, Skinner H, Zandberg DP. Cutaneous squamous cell carcinoma in the organ transplant recipient. *Oral Oncol.* 2020;103:104562. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104562.
75. Baez CF, Gonçalves MTV, Rocha WM, Souza LM, Savassi-Ribas F, Almeida NKO, Delbue S, Guimarães MAAM, Cavalcanti SMB, Luz FB, Varella RB. Investigation of three oncogenic epitheliotropic viruses shows human papillomavirus in association with non-melanoma skin cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(6):1129-1133. doi: 10.1007/s10096-019-03508-z.
76. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detection of human papillomavirus in nonmelanoma skin cancer lesions and healthy perilesional skin in kidney transplant recipients and immunocompetent patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(3):286-94. doi: 10.1016/j.adengl.2013.10.008.
77. Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. The impact of skin disease following renal transplantation on quality of life. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):574-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06699.x.
78. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, Demirjian S, Thomas G. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(10):619-631. doi: 10.3949/ccjm.87a.20072.
79. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med.* 2020;9(8):2506. doi: 10.3390/jcm90825066.
80. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345-353. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643.
81. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, Sales TLS, Ruschel KB, Martins KPMP, Etges APBS, Molina I, Polanczyk CA; Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis.* 2021;S1201-9712(21)00030-8. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.

82. Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, Gayam V, Naramala S, Konala VM. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res.* 2020;12(6):352-361. doi: 10.14740/jocmr4200.
83. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol.* 2020 Dec;33(6):1213-1218. doi: 10.1007/s40620-020-00789-y.
84. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
85. Pereira GF, Santos WF, Pimentel LC, Silva MN, Guedes ACM, Farah KP, Vieira EC, Marcolino MS, Araújo MG. Dermatoses em transplantados renais acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG: resultados parciais. *Proceedings of the Semana do Conhecimento UFMG 2018;* 2018; Belo Horizonte: UFMG; 2018.
86. Araújo MG, Farah KP, Vieira EC, Maciel MMMD, Guedes ACM, Pereira GF, Marcolino MS. Dermatoses em receptores de transplante renal: um estudo transversal com 207 pacientes. *Braz J Nephrol.* 2020; 42(3 supl. 1):287.
87. Araújo MG, Magalhães GM, Garcia LC, Vieira EC, Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM. Update on human papillomavirus - Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An Bras Dermatol.* 2021;96(2):125-138. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.005.

## APÊNDICE A – PROTOCOLO PARA A CONSULTA DA NEFROLOGIA

	<h3>Hospital das Clínicas da UFMG</h3> <p><b>Dermatoses nos pacientes transplantados renais</b></p>
<p>Nome: _____ Sexo: [ ] F [ ] M Idade: _____</p> <p>Registro/SAME: _____ Data de nascimento: __/__/__ Data: __/__/__</p> <p>Endereço: _____ Tel: _____</p>	
<b>Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG</b>	
<p>Transpl renal: [ ] Sim [ ] Não Doença de base: _____</p> <p>Data do transplante: __/__/__ Doador: [ ] Vivo relacionado [ ] Vivo não relacionado [ ] Cadáver [ ] F [ ] M</p> <p>Retransplante: [ ] Sim [ ] Não Se sim, data do primeiro transplante: __/__/__ Motivo da perda: _____</p> <p>Idade do receptor: _____ anos Idade do doador: _____ anos</p> <p>HLA doador: A _____ B _____ DR _____ HLA receptor: A _____ B _____ DR _____</p>	
<p><b>Imunossupressão atual:</b></p> <p>[ ] Prednisona: _____ mg [ ] Azatioprina: _____ mg [ ] Ciclosporina neoral: _____ mg</p> <p>[ ] Micofenolato de mofetil (MMF): _____ mg [ ] Micofenolato sódico (MMS): _____ mg</p> <p>[ ] Tacrolimus: _____ mg [ ] Sirolimus: _____ mg [ ] Everolimus: _____ mg</p> <p><b>Indução:</b> [ ] Sim [ ] Não Droga utilizada: [ ] Basiliximab [ ] Timoglobulina [ ] Outras: _____</p> <p><b>Rejeição aguda:</b> [ ] Sim [ ] Não Medicamentos utilizados: [ ] Metilprednisolona [ ] Outros: _____</p>	
<p><b>Substituição do imunossupressor:</b> [ ] Sim [ ] Não</p> <p>[ ] Azatioprina para Micofenolato mofetil [ ] Azatioprina para Micofenolato sódico</p> <p>[ ] Micofenolato mofetil para micofenolato sódico [ ] Ciclosporina neoral para Tacrolimus</p> <p>[ ] Tacrolimus para Sirolimus [ ] Tacrolimus para Everolimus</p> <p><b>Imunossupressor acrescentado ao esquema inicial :</b> [ ] Sim [ ] Não Qual: _____</p> <p><b>Imunossupressor inicial suspenso:</b> [ ] Sim [ ] Não Qual: _____ Quando: __/__/__</p>	
<p><b>Comorbidades:</b> _____</p> <p><b>Hepatite B:</b> [ ] Sim [ ] Não <b>Hepatite C:</b> [ ] Sim [ ] Não <b>Sorologia para CMV:</b> IGM _____ IGG _____ HIV 1,2sim [ ] não [ ]</p> <p><b>Outras medicações em uso</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><b>Diabetes melitus:</b> [ ] Sim [ ] Não Tipo: [ ] I [ ] II [ ] pós-transplante renal</p> <p><b>Neoplasia na família:</b> [ ] Sim [ ] Não Parentesco: _____</p> <p><b>Função renal (RFG):</b> _____</p>	

## APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA CONSULTA DERMATOLÓGICA

	<h3>Hospital das Clínicas da UFMG</h3>
<b>Dermatoses nos pacientes transplantados renais</b>	<b>TX [ ] DRC [ ]</b>
<b>Nº _____</b>	
<b>Nome:</b> _____ <b>Sexo:</b> [ ] F [ ] M <b>Idade:</b> _____	
<b>Registro/SAME:</b> _____ <b>Data de nascimento:</b> __/__/__ <b>Data:</b> __/__/__	
<b>Endereço:</b> _____ <b>Tel:</b> _____	
<b>Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG</b>	
<b>Profissão:</b> _____	
<b>Exposição profissional ao sol:</b> não exposto [ ] até 1 hora [ ] entre 1 e 4 horas [ ] acima de 4 horas [ ]	
<b>Fototipo (Fitzpatrick):</b> [ ] I [ ] II [ ] III [ ] IV [ ] V [ ] VI	
<b>Olhos:</b> [ ] P [ ] C [ ] V [ ] A [ ]	
<b>História pessoal:</b> câncer de pele [ ] S [ ] N tipo: _____ Câncer de outros sítios: SNC [ ], fígado [ ], outros [ ]	
<b>História familiar:</b> câncer de pele [ ] S [ ] N tipo: _____ Câncer de outros sítios: SNC [ ], fígado [ ], outros [ ]	
<b>FPS regular (mínimo 1x/dia):</b> S [ ] N [ ]	
<b>Tabagismo:</b> S [ ] N [ ] maços/ano [ ]	
<b>Etilismo:</b> [ ] S [ ] N [ ] <b>Tempo anos</b> [ ] <b>Nº drinks/dia</b> [ ]	
<b>Exame dermatológico:</b> Queixa sobre a lesão: sim [ ] não [ ]	
<hr/>	
<b>Exame físico:</b> Normal [ ] alterado [ ] Alterado: [ ] Pele glabra [ ] couro cabeludo [ ] face [ ] unhas [ ] mucosa oral [ ] genitais [ ]	
<b>Diagnóstico:</b>	
<b>I- Infecciosas:</b>	
Fúngicas [ ] pitiríase versicolor [ ] tina [ ] candidíase [ ] outro _____	
Micológico direto positivo [ ] sim [ ] não [ ]	
Bacterianas: [ ] erisipela [ ] celulite [ ] furúnculo [ ] antraz [ ] ectima [ ] impetigo [ ] outro _____	
Virais: [ ] molusco contagioso [ ] HPV [ ] herpes zoster [ ] herpes simples labial [ ] herpes genital [ ] varicela [ ] outro _____	
<b>II- Pré-neoplásica:</b>	
[ ] Ceratose actínica [ ] Leucoplasia [ ] outros: _____	
<b>III- Neoplásica:</b>	
Câncer: [ ] CBC [ ] CCE [ ] Bowen [ ] Melanoma [ ] linfoma cutâneo 1º outros [ ] _____	
<b>IV- Outros:</b>	
Lesões benignas: [ ] Eczema [ ] psoríase [ ] Xerose [ ] Ictiose adquirida [ ] Distúrbios da pigmentação [ ] outros _____	
Reação adversa à droga: [ ] S [ ] N Qual droga: _____	
<b>Biópsia de pele:</b> [ ] S [ ] N Data: __/__/__ AP: _____	
<b>Tratamento:</b> tópico [ ] sistêmico [ ] cirúrgico [ ] outros [ ]	
<b>Cura:</b> [ ] total, [ ] parcial, [ ] controle, [ ] recidiva	
<b>Seguimento:</b> Data __/__/__	



## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar como voluntário do estudo: DERMATOSES NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS.

Antes de tomar qualquer decisão, você deve tomar conhecimento do conteúdo desse documento que explica os detalhes da pesquisa, o que é esperado da sua participação, os benefícios e riscos do estudo. Caso concorde em participar, o médico responsável discutirá com você as dúvidas.

O principal objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de alterações dermatológicas (na pele) dos pacientes que receberam transplante renal acompanhados no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do HC-UFMG. Para uma melhor avaliação é preciso que se compare as pessoas que fizeram transplante com um grupo de pessoas que têm problemas renais, mas que não precisaram fazer o transplante de rim.

O transplante renal é a melhor opção de tratamento para pacientes com doença renal em estágio avançado. Após o transplante, o paciente deve tomar vários medicamentos que reduzem as defesas do organismo, para que o rim transplantado seja aceito. A pele é um elemento ativo no sistema de defesa e o uso prolongado desse tipo de medicamento aumenta o risco de infecções, de lesões que podem virar câncer e de câncer de pele.

Neste estudo, a avaliação dermatológica será realizada nos pacientes que receberam transplante renal e nos pacientes com problemas renais crônicos sem indicação de transplante acompanhados no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Ao concordar em participar, você terá uma consulta dermatológica agendada. O exame dermatológico constará de uma breve entrevista e da avaliação da pele e mucosas. Os exames necessários para confirmação do diagnóstico serão solicitados de acordo com a rotina do atendimento dentro do Hospital das Clínicas da UFMG. Dependendo do tipo de problema de pele encontrado pode ser necessária a coleta de material através de biópsia da pele ou raspado de pele, unha e cabelos. Quando essa coleta for necessária será feita pelo próprio médico que o atender dentro das normas adotadas para o atendimento de qualquer paciente nesse Hospital. Os riscos de qualquer procedimento médico ou exame necessários serão discutidos com você e só serão feitos mediante sua concordância. O seu prontuário médico também será consultado e alguns dados relacionados aos seus exames e tratamentos serão copiados.

O benefício imediato e individual da pesquisa é a possibilidade de diagnosticar e tratar precocemente eventuais lesões de pele. Além disso, você estará colaborando para um melhor entendimento dos problemas de pele em pessoas submetidas a transplantes renais em nossa região.

---

rubrica

Todos os indivíduos com alterações dermatológicas serão orientados, tratados e acompanhados, de acordo com a necessidade ditada pelo seu diagnóstico.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu tratamento, tanto no serviço de nefrologia quanto no de dermatologia.

Nós nos comprometemos a manter em sigilo a sua identidade e os dados obtidos do seu exame, de modo que você não seja identificado(a). As informações desta pesquisa são confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, sem a identificação dos entrevistados, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Você não receberá qualquer remuneração pela sua participação nessa pesquisa.

Caso você concorde em participar da pesquisa nós lhe pediremos que assine o seu nome no espaço reservado para isso nessa folha.

Caso você não concorde em participar da pesquisa ou se quiser desistir posteriormente, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem que isso interfira no seu acompanhamento médico.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer esclarecimento, bastando entrar em contato com um dos pesquisadores listados pelo telefone: Kátia de Paula Farah (31); Marcelo Grossi Araújo (31) 34099560; Antônio Carlos Martins Guedes (31)34099560; Milena Marcolino(31)88130688; Marcos Vilela de Souza (31) 87788182; Thaís Silva Mourão (31) 91555587.

As dúvidas referentes aos aspectos éticos da pesquisa podem ser esclarecidas com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG localizado na av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG, telefax (31) 3409-4592.

#### **CONSENTIMENTO**

De posse dos esclarecimentos sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, concordo em assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo "DERMATOSES NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS". Receberei uma via desse documento.

---

Nome legível do sujeito da pesquisa

---

Assinatura do sujeito da pesquisa

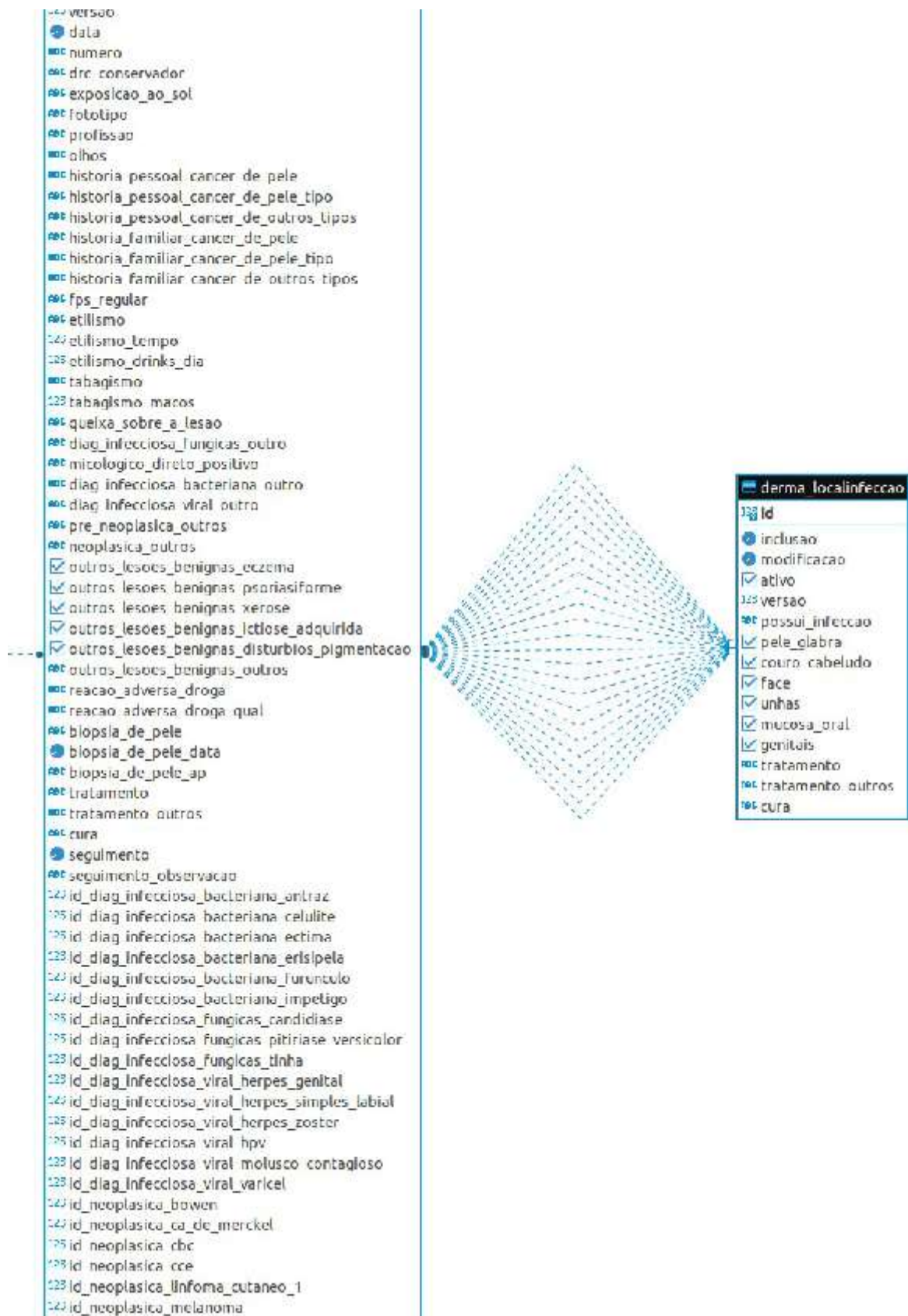
---

Assinatura do entrevistador

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

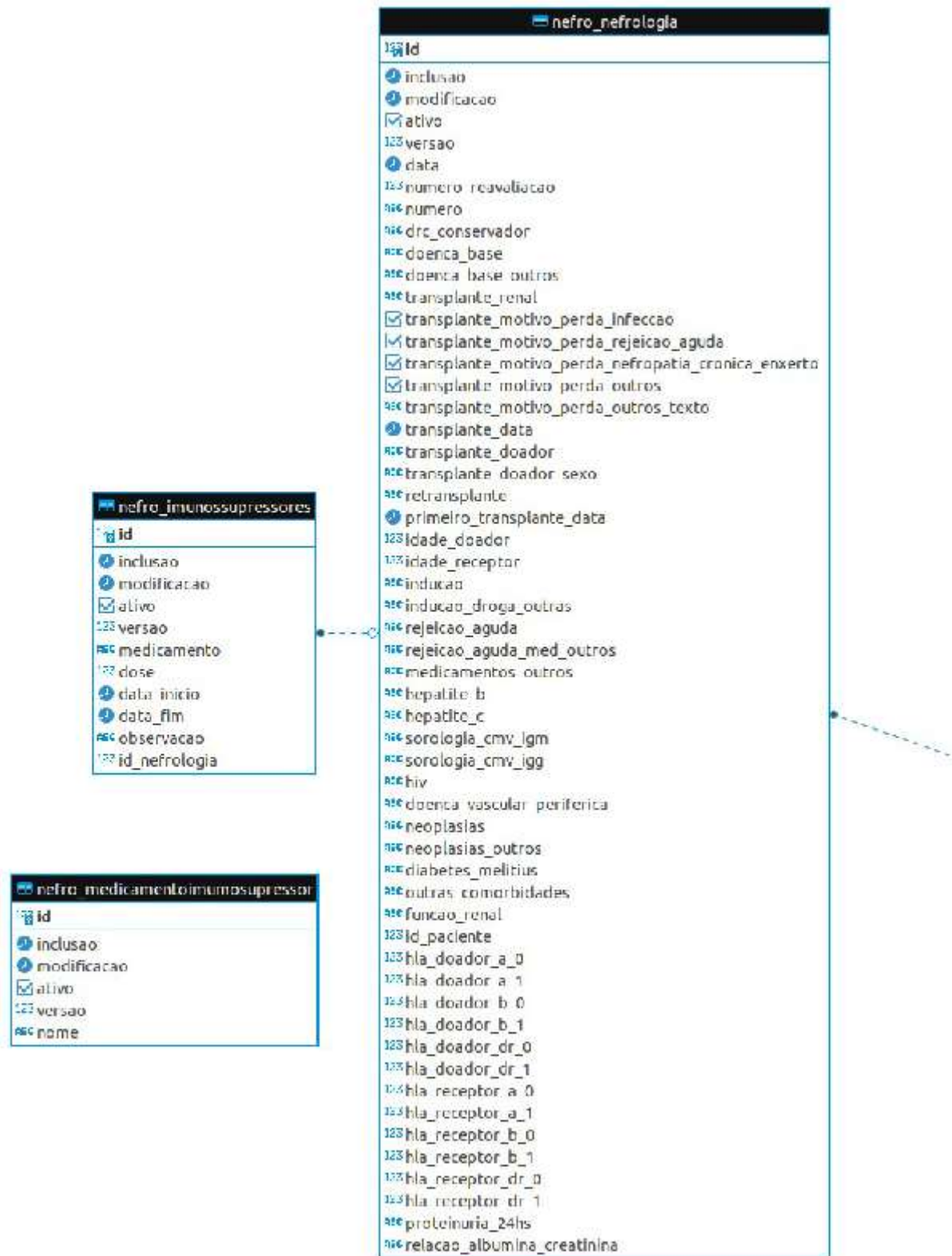


## ANEXO A – FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS – DERMATOLOGIA





## ANEXO B – FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS – NEFROLOGIA



## ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Doenças de pele em transplantados renais acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Pesquisador:** Marcelo Grossi Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38071114.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 903.550

**Data da Relatoria:** 04/12/2014

**Apresentação do Projeto:**

As dermatoses infecciosas e neoplásicas são complicações frequentes em indivíduos imunossuprimidos, têm gravidade variável, mas são passíveis de tratamento, cura e mesmo prevenção. Os transplantes de órgãos sólidos, especialmente de rins, são crescentes no Brasil e no mundo. Assim, a imunossupressão necessária para esses indivíduos se constitui em risco para várias doenças, entre as quais se destacam aquelas da pele. No Brasil são poucos os estudos nessa área. Propõe-se um estudo observacional, prospectivo no qual indivíduos adultos de ambos os sexos, entre 18 e 85 anos, transplantados renais e também adultos portadores de doença renal crônica, acompanhados no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG, serão avaliados pelos pesquisadores para verificar a ocorrência de dermatoses. As variáveis independentes relacionam-se à presença ou ausência de transplante renal (fator de risco) e as variáveis dependentes relacionam-se ao exame dermatológico (doença). A população a ser avaliada consiste em todos os indivíduos transplantados renais que estão em acompanhamento no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Essa população compreende 300 transplantados renais. Para controle serão avaliados 150 portadores de doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador. Definiu-se como portador de DRC o indivíduo com ritmo de filtração glomerular estimado (RFGe 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad 81 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



Continuação do Parecer: 903.550

3 meses ou mais, com ou sem marcadores de lesão renal. A função do enxerto renal foi avaliada pelo clearance de creatinina e o estadiamento da doença renal crônica (DRC) foi classificado de acordo com Eknoyan G. e Levin N.W. O RFGe foi estimado pela fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). A fórmula MDRD estima a Taxa de Filtração glomerular (TFG) normalizada para 1,73m<sup>2</sup> da área de superfície corporal usando a creatinina sérica, idade, gênero e raça. Esta fórmula é usada preferencialmente à fórmula de Cockcroft-Gaut por ser mais precisa para a estimativa da taxa de filtração glomerular. Serão excluídos os indivíduos portadores de HIV através de teste sorológico e, para os renais crônicos, aqueles que estejam em uso de prednisona acima de 5mg/dia e/ou outros imunossupressores. Todos os indivíduos serão convidados a participar do estudo através de contato direto durante consulta de rotina no Ambulatório de Transplante Renal e de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Aqueles que concordarem e não apresentarem critérios de exclusão serão submetidos à avaliação dermatológica pelos pesquisadores, segundo protocolo previamente definido. Propõe-se avaliação dermatológica a cada dois anos, por período de seis anos, sendo que na ocorrência de tumores cutâneos a avaliação será a cada seis meses, ou em prazo menor de acordo com a gravidade da lesão. Para esta avaliação foi desenvolvido um protocolo específico para o estudo, de forma a garantir uma avaliação abrangente e padronizada dos indivíduos, tanto do ponto de vista dermatológico quanto das variáveis de interesse para o transplante renal. Esse protocolo contempla variáveis demográficas, comorbidades, imunossupressão, HLA de doadores e receptores do transplante, características de pele quanto ao foto-tipo e tipo de dermatose encontrada. Após o exame clínico-dermatológico, todos aqueles que apresentarem alterações dermatológicas cujo diagnóstico necessite de exame histopatológico serão submetidos à biópsia de pele. Os casos suspeitos para micoses terão material de raspado da pele, cabelos ou unhas encaminhado para exame micológico direto e cultura para fungos. Informações referentes ao transplante, uso de imunossupressores, estudo de HLA, função renal e sorologia para HIV serão coletadas do prontuário de atendimento de cada indivíduo. Todos os indivíduos com dermatoses serão orientados, tratados e acompanhados, de acordo com a necessidade ditada pelo seu diagnóstico.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar a prevalência e incidência de alterações dermatológicas nos pacientes transplantados renais, acompanhados no Ambulatório de Transplante Renal do HC-UFMG, e investigar sua relação com o transplante renal.

#### Objetivos Secundários:

1. Caracterizar as dermatoses pré-malignas, neoplásicas e infecciosas (fúngicas, virais e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 31 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 903.550

bacterianas) associadas ao transplante renal.

2. Correlacionar a presença de dermatoses com variáveis demográficas, comorbidades, tempo de transplante, e uso de imunossuppressores utilizados nos transplantados renais.
3. Avaliar a possível correlação de dermatoses com o HLA dos transplantados renais.
4. Avaliar medidas de associação entre a presença de cada grupo de dermatoses (pré-malignas, neoplásicas, infecciosas) com o transplante.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os procedimentos previstos são exames clínicos – dermatológico. Exames complementares que poderão ser necessários são: exames micológicos, por raspado da pele, cabelos ou da unha para exame micológico direto e cultura para fungos, e biópsia de pele com punch 4mm, procedimentos minimamente invasivos e de baixo risco, que fazem parte da rotina do atendimento dermatológico. Os profissionais que farão o atendimento, diagnóstico e tratamento das dermatoses, assim como as biópsias e o exame micológico direto são médicos residentes do terceiro ano em dermatologia e preceptor de dermatologia, ambos do Hospital das Clínicas da UFMG. Todo material utilizado será esterilizado e/ou descartável quando for o caso. Todas as biópsias serão feitas sob anestesia local e o exame histopatológico será feito por preceptor dermatologista com habilitação em anatomia patológica da pele. O local biopsiado receberá curativo compressivo ou sutura, para evitar sangramento. Alergias aos produtos para limpeza da pele e pelo anestésico são muito raras, e na maioria das vezes evitadas com a anamnese prévia. Eventuais complicações serão tratadas e acompanhadas pelos pesquisadores. A identidade dos indivíduos participantes bem como a sua condição de saúde serão preservadas. Todo o processo da pesquisa será desenvolvido pelo corpo de pesquisadores. Os resultados serão divulgados em congressos e periódicos da área, independente de seu resultado ser considerado favorável ou não.

**Benefícios:** Os indivíduos arrolados no estudo receberão diagnóstico de possíveis problemas detectados, orientações e o tratamento médico indicado, assim como o seguimento necessário, independente de permanecerem na pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto meritório, relevante, de riscos mínimos, poderá contribuir para a área de conhecimento.

As solicitações do COEP foram atendidas:

- Alterou-se o TCLE, deixando-se espaço para rubrica na primeira folha e substituiu-se o termo cópia por via.;
- Foi anexada anuência da Coordenação da Clínica de Nefrologia;

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 31 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 903.550

- Foi anexado protocolo da DEPE/HC.

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

Presentes: folha de rosto, parecer consubstanciado e aprovado pelo departamento, ficha de coleta de dados, TCLE, anuência da coordenação da clínica de Nefrologia, protocolo da DEPE/HC.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

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

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Doenças de pele em transplantados renais acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais" do Pesquisador Prof. Dr. Marcelo Grossi Araújo.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 09 de Dezembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Telma Campos Medeiros Lorentz**  
**(Coordenador)**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad B1 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br