



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Adriana Cristina Caldas

**Avaliação do câncer de pele não melanoma
em receptores de transplante renal**

São José do Rio Preto
2023

Adriana Cristina Caldas

**Avaliação do câncer de pele não melanoma em
receptores de transplante renal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Mestre no
Curso de Pós-graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e
Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Mario Abbud Filho

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Heloisa Cristina Caldas

São José do Rio Preto

2023

Caldas, Adriana Cristina

Avaliação do câncer de pele não melanoma em receptores de transplante renal/ Adriana Cristina Caldas

São José do Rio Preto, 2022

54 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Mario Abbud Filho

1. Transplante renal; 2. Câncer de pele; 3. Dermatoscopia; 4. Carcinoma Basocelular, 5. Carcinoma Espinocelular.

Adriana Cristina Caldas

**Avaliação do câncer de pele não melanoma em
receptores de transplante renal**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Mario Abbud
Filho

1º Examinador: Prof. Dr. João Roberto Antonio

2º Examinador: Profa. Dra. Naiane do Nascimento
Gonçalves

1º Suplente: Profa. Dra. Fernanda Salomão Gorayeb
Polacchini

2º Suplente: Profa. Dra. Glória Elisa Florido Mendes

São José do Rio Preto, 18/09/2023.

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	viii
Resumo.....	x
Abstract.....	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Transplante renal.....	2
1.2. Câncer de pele não melanoma.....	3
1.3. Câncer de pele e radiação UV.....	6
1.4. Câncer de pele não melanoma e transplante renal.....	8
1.5. Dermatoscopia.....	10
1.6. Objetivos.....	11
1.6.1. Objetivos Gerais.....	11
1.6.2. Objetivos específicos.....	12
2. Casuística e Métodos.....	13
2.1. Desenho do estudo e casuística.....	14
2.2. Avaliação clínica e dermatoscópica.....	14
2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	14
2.4. Aplicação do questionário.....	15
2.5. Dermatoscopia.....	15
2.6. Análise estatística.....	16
2.7. Aprovação em Comissão de Ética em Pesquisa.....	17

3. Resultados.....	18
3.1. Características dos receptores de transplante renal.....	19
3.2. RTx com CNPM e sem CPNM.....	21
3.3. Dermatoscopia.....	25
5. Discussão.....	28
6. Conclusões.....	36
7. Referências Bibliográficas.....	38
8. Anexos.....	51

*Dedico esta tese aos meus queridos pais **Benedito Caldas** (in memoriam) e **Linda Peral Caldas**, que sempre foram meus exemplos de força, honestidade e lealdade.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus

Que me ampara e me fortalece todos os dias.

Aos meus filhos amados, Lucas Caldas e Pedro Caldas

Que eu seja um exemplo a ser seguido por vocês.

Ao meu querido esposo Nei Godoy

O companheiro que está sempre ao meu lado e eu ao dele, que me apoia e compartilha dos meus sonhos. Te amo.

À minha querida família.

Meu “porto seguro”.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mário Abbud Filho

Por ter sido um exemplo de retidão desde os tempos da faculdade e hoje tenho a honra de tê-lo como orientador.

À minha querida coorientadora Dra. Heloisa Cristina Caldas

Por ter confiado em mim, me desafiando a ser sempre um pouco melhor. Sem ela essa tese não seria possível. Uma inspiração.

Ao querido Prof. Dr. João Roberto Antônio

Que tanto me ensinou a respeito da dermatologia e da vida. Um exemplo que sigo sempre.

Ao Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental (LITEX)

Greiciane M. S. Florim, Camila Ravazzi Gauchi, Glória Elisa F. Mendes, Naiane G do Nascimento, Lennon Caires, Ludimila M. Leite e Tauana F. Casagrande pelo incentivo.

À Pós-graduação da FAMERP

Aos professores: pelo conteúdo compartilhado, por terem sido exemplos de mestria.
Aos funcionários José Antônio e Luís Henrique por serem solícitos, resolutivos, orientando e ajudando nas dificuldades que surgiram.

À equipe de transplante renal do Hospital de Base, em especial

Dra. Ida M. Maximina Fernandes Charpiot e Dra. Maria Alice S. Ferreira Baptista pelo apoio e auxílio no desenvolvimento do trabalho.

À equipe de Dermatologia FAMERP

Por me apoiar e incentivar sempre

Aos pacientes que participaram deste estudo

Pela colaboração e por me proporcionar aprendizado.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Pela infraestrutura e profissionais que possibilitaram a realização do projeto.

“Não importa quantas coisas fazes,

mas quanto amor colocas em cada coisa que fazes”.

(Madre Teresa de Calcutá)

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Características demográficas e dados do transplante dos receptores divididos em pacientes com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.....	20
Tabela 2:	Distribuição das variáveis dos receptores de transplante relacionados ao hábito de vida.....	22
Tabela 3:	Tempo de transplante nos grupos com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.....	22
Tabela 4:	Esquemas dos imunossupressores utilizados nos grupos com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.....	24
Tabela 5:	Fatores de risco para desenvolvimento do CPNM.....	25
Tabela 6:	Acurácia dermatoscópica do diagnóstico das lesões de CBC (n=24) e CEC (n=39).....	26
Tabela 7:	Resultados dos exames histopatológicos divergentes da hipótese dermatoscópica de CEC (n=39).....	26

Lista de figuras

- Figura 1.** Distribuição do fototipo pela classificação de Fitzpatrick nos grupos com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM..... 23
- Figura 2.** Aspecto clínico e dermatoscópico do carcinoma basocelular pigmentado (CBC). (A e B) Aspecto clínico da lesão papular pigmentada, medindo 3,5 mm, localizado na região supraescapular direita (círculo); C) Dermatoscopia do CBC pigmentado mostrando múltiplos glóbulos azul-acinzentados (setas pretas) e pequenas ulcerações (seta amarela). Aumento 10X..... 27
- Figura 3.** Aspecto clínico e dermatoscópico do carcinoma espinocelular (CEC). A) Lesão papular medindo 5,5 mm em epicanto medial de olho direito; B) Dermatoscopia do CEC mostrando vasos lineares (seta vermelha), ulceração central (seta azul) e descamação (seta preta). Aumento 10X..... 27

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
CMV	Citomegalovírus
COX-2	<i>Ciclooxigenase 2</i>
CPD	Ciclobutano Pirimidina
CPNM	Câncer de pele não melanoma
DCE	Doador de critério estendido
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HH	<i>Hedgehog</i>
HPV	Papilomavírus humano
IC	Intervalo de Confiança
ICN	Inibidores da calcineurina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRC	Insuficiência renal crônica
MMF	Micofenolato de mofetil
MTORi	<i>Inibidor da via Mammalian Target of Rapamycin</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PGs	Prostaglandinas

<i>PTCH1</i>	<i>Patched 1</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RTx	Receptores de Transplante Renal
RUV	Raio Ultravioleta
<i>SMO</i>	<i>Smoothened Receptor</i>
Tx	Transplante
UV	Ultravioleta
UVA	Raio Ultravioleta A
UVB	Raio Ultravioleta B
UVC	Raio Ultravioleta C

Resumo

Introdução. O câncer de pele não melanoma (CPNM) é o tumor maligno mais comum pós-transplante, e o diagnóstico deve ser refinado com métodos mais sensíveis como a dermatoscopia. **Objetivo.** 1) avaliar a prevalência do CPNM em receptores de transplante renal (RTx); 2) identificar os fatores de risco; 3) comparar a acurácia da dermatoscopia com o resultado histopatológico. **Métodos.** Estudo prospectivo, desenvolvido no período de janeiro de 2022 a janeiro de 2023. RTx (n=100) foram aleatoriamente encaminhados para exame clínico dermatológico e dermatoscópico; e em seguida divididos em dois grupos: com CPNM (CPNM; n= 39) e sem CPNM (sem CPNM; n= 61). Foram analisadas as possíveis variáveis associadas ao CPNM nos dois grupos. **Resultados:** No período do estudo foram diagnosticados CPNM em 39% dos RTx ou 3,25 casos/mês. As neoplasias mais prevalentes foram o carcinoma espinocelular CEC (59%) e o basocelular CBC (41%). Os fatores associados com CPNM foram: gênero masculino: (OR= 2); idade acima de 50 anos: (OR= 5,4); exposição solar ocupacional: (OR= 2,5); exposição solar recreacional: (OR= 4,9); ceratose actínica: (OR= 6,5); histórico familiar de CPNM: (OR= 7,6) e indução com timoglobulina: (OR= 2,4). O índice de acerto entre o diagnóstico realizado clinicamente e pela dermatoscopia com o resultado histológico final após biópsia foi de 81,25% para os casos suspeitos de CPNM. **Conclusões:** O CPNM ocorreu em 39% dos RTx avaliados, a história familiar e a ceratose actínica foram os principais fatores de risco. A dermatoscopia diagnosticou o CPNM em 81% e por isso sugerimos que esse exame deve ser incorporado na rotina da avaliação.

Palavras-chaves: Transplante renal; Câncer de pele; Dermatoscopia; Carcinoma Basocelular, Carcinoma espinocelular.

Abstract

Introduction: Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common malignancy post-transplantation, and diagnosis should be refined using more sensitive methods such as dermatoscopy. **Objective:** 1) To assess the prevalence of NMSC in renal transplant recipients (RTx); 2) To identify risk factors; 3) To compare the accuracy of dermatoscopy with histopathological results. **Methods:** A prospective study was conducted from January 2022 to January 2023. RTx (n=100) were randomly selected for clinical and dermatoscopic examination, and then divided into two groups: with NMSC (NMSC; n=39) and without NMSC (without NMSC; n=61). Possible variables associated with NMSC in both groups were analyzed. **Results:** During the study period, NMSC was diagnosed in 39% of RTx, at a rate of 3.25 cases per month. The most prevalent neoplasms were squamous cell carcinoma (SCC; 59%) and basal cell carcinoma (BCC; 41%). Factors associated with NMSC were: male gender (OR=2); age over 50 (OR=5.4); occupational sun exposure (OR=2.5); recreational sun exposure (OR=4.9); actinic keratosis (OR=6.5); family history of NMSC (OR=7.6); and induction with thymoglobulin (OR=2.4). The accuracy rate between clinical and dermatoscopic diagnoses and the final histological result after biopsy was 81.25% for suspected NMSC cases. **Conclusions:** NMSC occurred in 39% of evaluated RTx; family history and actinic keratosis were the main risk factors. Dermatoscopy diagnosed NMSC in 81%, thus we suggest its incorporation into routine evaluation.

Keywords: Kidney transplantation; Skin cancer; Dermoscopy; Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma.

1.INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transplante renal

O transplante renal é considerado o melhor tratamento para pacientes com doença renal Crônica (DRC) em estágio terminal, pois oferece maior sobrevida com melhor qualidade de vida comparado aos pacientes que permanecem em diálise.⁽¹⁾

O Brasil possui um dos maiores programas público de transplantes de órgãos e tecido do mundo e de acordo com o registro da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), no ano de 2019, foram realizados no Brasil 6.283 transplantes de rim.⁽²⁾ São José do Rio Preto está entre os 15 maiores centros de transplante renal do Brasil, realizando em média, 50 a 60 transplantes por milhão de população.^(2,3)

Embora os transplantes sejam a terapia definitiva para a DRC vários fatores de risco estão associados ao período pós-transplante, consequentes da necessidade de utilização permanente de terapia imunossupressora e seus efeitos adversos, principalmente as infecções e as neoplasias.⁽⁴⁻⁶⁾

Apesar dos avanços no cuidado aos receptores de transplante renal (RTx) relacionados a esses efeitos adversos, ainda os tumores malignos pós-transplante continuam sendo a terceira maior causa de mortalidade nessa população no Brasil e entre elas as neoplasias de pele são as que mais causam morbidade e mortalidade a esses pacientes.⁽⁷⁻⁹⁾

Nesse contexto a avaliação dermatológica dos RTxs assume papel fundamental para prevenir e reduzir esses efeitos adversos após o transplante.

1.2. Câncer de pele não melanoma

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é um dos tipos mais comuns de câncer de pele em todo o mundo e no Brasil, segundo as estimativas do INCA (Instituto Nacional de Câncer), para o período de 2023 a 2025, são esperados cerca de 220.000 novos casos de câncer de pele não melanoma.⁽¹⁰⁾ No Brasil, ocorreram em 2020, 2.653 óbitos por CPNM; com risco estimado de morte de 1,48 por 100 mil homens, e de 1,03 morte por 100 mil mulheres.⁽¹¹⁾

Embora o CPNM seja geralmente considerado menos agressivo do que o melanoma, ele ainda pode levar a complicações graves, incluindo deformidades importantes, disseminação para outras partes do corpo, e morte.⁽¹²⁾ Os dados epidemiológicos nacionais mostram que o CPNM é a neoplasia maligna de maior incidência no Brasil, apesar da subnotificação reconhecida pelo próprio Ministério da Saúde, e por isso é um grave problema de saúde pública, além de acarretar elevado ônus para os serviços de saúde.⁽¹³⁾

Os CPNMs compreendem principalmente os carcinomas basocelulares (CBC) e os carcinomas espinocelulares (CEC), que se originam das células da epiderme e podem se desenvolver em diferentes regiões do corpo, especialmente em áreas expostas ao sol.⁽¹⁴⁾

As ceratoses actínicas, também conhecidas como ceratoses solares, são lesões cutâneas comuns que se desenvolvem como resultado da exposição crônica à radiação ultravioleta (UV). Elas são consideradas lesões pré-cancerosas, pois têm potencial de progredir para o CEC.⁽¹⁵⁾ Essas lesões geralmente se manifestam como manchas ou placas ásperas e escamosas na pele exposta ao sol, como o rosto, o couro cabeludo, as orelhas, os lábios, os braços e as mãos.⁽¹⁵⁾ Elas tendem a se desenvolver em áreas que

receberam maior exposição cumulativa ao sol ao longo da vida, especialmente em pessoas de pele clara e em indivíduos mais velhos.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

O CBC é a neoplasia maligna cutânea mais comum, principalmente, em indivíduos de pele clara, sem lesões precursoras e cujas células envolvidas na sua origem são ainda pouco conhecidas.⁽¹⁷⁾ O perfil epidemiológico do CBC tem mudado ao longo das últimas décadas, os casos estão aumentando em pacientes mais jovens (4ª e 5ª décadas), sendo mais prevalentes no sexo masculino, mas essa diferença entre os gêneros também está diminuindo.^(17,18)

Os CBCs são cânceres de pele comuns que surgem da camada basal da epiderme e estruturas anexiais. Clinicamente, os CBCs tendem a aparecer na pele exposta ao sol, e a maioria tem crescimento lento e baixo potencial metastático.⁽¹⁸⁾ No entanto, eles são localmente invasivos e podem ser destrutivos para os tecidos circundantes.^(18,19) Vários fatores desempenham papéis etiológicos importantes no desenvolvimento do CBC, dentre os quais a exposição à radiação UV da luz solar é a causa ambiental mais crítica.⁽²⁰⁾

Em particular, indivíduos com pele clara, olhos claros, cabelos ruivos, ascendência do norte da Europa, idade avançada, sardas desde a infância e histórico pessoal de queimaduras solares frequentes têm alto risco de CBC associado à exposição aos raios UV.⁽²⁰⁾ Exposição prolongada ao arsênico devido à ingestão contínua de água, alimentos e medicamentos contaminados, radiação ionizante para o tratamento de doenças de pele ou câncer infantil, imunossupressão devido à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, e tratamento com agentes imunossupressores são fatores de risco adicionais para CBC.⁽²⁰⁻²³⁾

A fisiopatologia do CBC envolve a ativação da via de sinalização *Hedgehog* (HH) que por isso pode servir como alvo terapêutico.⁽²⁴⁾ O envolvimento dessa via foi descoberto pela primeira vez após a identificação de uma mutação germinativa do gene *patched homólogo 1 (PTCH1)* na síndrome do nevo basocelular, e posteriormente foram encontradas mutações em genes relacionados à via HH, incluindo PTCH1 e SMO (*Smoothened receptor*), em CBCs esporádicos.⁽²⁵⁾

De forma geral, a ativação da via de sinalização HH é iniciada pela proteína SMO na superfície celular, a qual é normalmente inibida pela proteína PTCH1 também na superfície celular. Quando o ligante HH se liga ao PTCH1, essa inibição é liberada, resultando na ativação da via HH. Mutações no gene PTCH1 levam à perda da sua função inibitória, enquanto mutações em SMO resultam em ativação constante da sinalização HH. Portanto, a ativação anormal da via de sinalização *Hedgehog* desempenha um papel importante na fisiopatologia do CBC, e isso tem sido explorado como um alvo terapêutico para o tratamento dessa doença.⁽²⁴⁻²⁶⁾

A incidência de CBCs varia dependendo da raça e de fatores geográficos, como latitude e exposição solar. As taxas de incidência relatadas por 100.000 pessoas-ano são mais altas na Austrália (> 1.000/100.000), mais baixas em africanos no Quênia (< 1/100.000).⁽²⁷⁾ No entanto, observa-se um aumento contínuo nas taxas de incidência do CBC em todo o mundo.⁽²⁸⁾

Clinicamente o CBC se apresenta geralmente como uma lesão única de crescimento lento podendo surgir como uma pápula ou nódulo, translúcido ou levemente rosado com brilho perláceo nas bordas.⁽²⁹⁾ De maneira geral pode ocorrer dor e/ou sangramento, com pequenos vasos telangiectásicos na superfície da lesão (CBC nodular) que eventualmente pode se apresentar acastanhada (CBC pigmentado). Pode

também se apresentar como uma placa de crescimento centrífugo com centro atrófico e bordos levemente elevados (CBC superficial); ou ainda pode aparecer como lesões da cor da pele ou mais claras, sem o brilho perláceo com aspecto cicatricial (CBC esclerodermiforme).^(29,31)

O CEC quando originário na pele é derivado da proliferação descontrolada dos queratinócitos epidérmicos. Geralmente surge devido à exposição solar crônica, associada à presença de campo de cancerização e com lesões precursoras clinicamente detectáveis ou também em cicatrizes crônicas como queimaduras onde são chamadas Úlceras de Marjolin.⁽³²⁾ O CEC acomete mais o sexo masculino na proporção de 2:1.⁽³²⁾

Clinicamente são lesões de aparência muito heterogênea, geralmente elevada, eritemato-descamativas com hiperkeratose, podendo apresentar ulcerações. Caracteriza-se por crescimento progressivo e muito rápido, quando comparado aos CBCs.^(32,33)

Tumores maiores de 2 cm e com espessura acima de 6 mm apresentam um maior potencial de agressividade local. Eles têm taxas mais elevadas de invasão e destruição regional, bem como uma maior probabilidade de metástases, especialmente para os linfonodos. Em particular, os CEC que afetam as mucosas têm um comportamento diferenciado, com taxas mais altas de metástases e maior taxa de mortalidade.⁽³²⁻³⁴⁾

1.3. Câncer de pele e radiação UV

A exposição à radiação UV, principalmente à UV-B, está relacionada ao desenvolvimento do câncer de pele. A radiação UV-A, embora seja mais prevalente, também pode induzir o câncer de pele, agindo isoladamente ou em conjunto com a UV-B. A radiação UV-C é filtrada pela camada de ozônio e não representa uma preocupação significativa.⁽³⁴⁻³⁶⁾

A relação entre a exposição solar e o câncer de pele é evidenciada pela incidência mais alta em áreas da pele cronicamente expostas ao sol, aumento da incidência com a idade devido ao efeito cumulativo da radiação solar, distribuição geográfica e associação com doenças genéticas que tornam a pele mais sensível ao sol.⁽³⁵⁻³⁷⁾

A fotocarcinogênese causada pela radiação UV envolve mecanismos complexos que começam com a absorção da radiação UV e levam à formação de lesões cancerígenas na pele, principalmente por danos diretos ao DNA. A exposição ao UV-B resulta em vários tipos de danos ao DNA, como dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) e 6-4 fotoprodutos, que se não forem reparados, podem levar a mutações genéticas e contribuir para o desenvolvimento do câncer de pele.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Além disso, a exposição ao UV pode desencadear respostas inflamatórias na pele, resultando em aumento do fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular e produção de citocinas pró-inflamatórias. A inflamação e a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) podem causar danos adicionais ao DNA, aumentando ainda mais o risco de câncer de pele.⁽⁴¹⁾

A radiação UV, especialmente a UVB também podem afetar a função da proteína p53, que desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular, reparação do DNA e morte celular programada. A exposição crônica e intensa aos raios UV pode levar à inativação da p53, mutações genéticas e desregulação dos mecanismos celulares de controle do ciclo celular e da apoptose.^(42,43)

1.4. Câncer de pele não melanoma e transplante renal

Os pacientes que recebem transplante renal têm maior risco para desenvolver CPNM devido ao uso prolongado de imunossuppressores, necessários para evitar a rejeição do órgão transplantado. O risco relativo de CPNM em pacientes transplantados é de 10 a 250 vezes maior quando comparados com a população geral.⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ De maneira específica o risco de desenvolvimento de CEC é 65-250 vezes maior, o de CBC 10 vezes maior e o de melanoma é em torno de 2-5 vezes maior quando comparados com a população geral.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ Além disso, os pacientes transplantados tendem a ter tumores mais agressivos e com maior taxa de recorrência.⁽⁴⁴⁾

Adicionalmente, a utilização de imunossuppressores favorece a reativação de infecções virais carcinogênicas latentes, como o HPV, associados à etiologia dos CEC.⁽⁴⁸⁾ Apesar desta evidência, a contribuição exata do HPV para o desenvolvimento de câncer de pele em RTx ainda é controversa.⁽⁴⁹⁾

O tempo de imunossupressão após transplante está também relacionado com o aumento do risco de neoplasias cutâneas. O risco de desenvolver neoplasias cutâneas após 1 e 11 anos pós transplante aumenta 7% e 45%, respectivamente e após 20 anos o risco de CPNM pode aumentar em até 70%.⁽⁵⁰⁾

Estudos sugerem que algumas medicações de uso frequente na terapia pós-transplante, como azatioprina, tem ação mutagênica e por isso aumenta o risco de câncer de pele associado à exposição aos raios UV, principalmente o CEC, que aparece quase exclusivamente em áreas do corpo fotoexpostas.⁽⁵¹⁾

Os inibidores da calcineurina, (ICN), como a ciclosporina e o tacrolimo, têm demonstrado efeitos prejudiciais na pele, especialmente quando exposta à radiação UVB. Esses medicamentos podem levar a danos no DNA dos queratinócitos e também

interferir no processo de reparo e morte celular, comprometendo a capacidade da pele de responder aos danos causados pela radiação UVB.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Estudos têm demonstrado que a ciclosporina, quando adicionada a regimes imunossupressores contendo azatioprina e prednisona, pode aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de CPNM em até 2,8 vezes em comparação com regimes sem a ciclosporina.⁽⁵⁴⁾

O micofenolato de mofetil (MMF) tem sido menos associado à fotocarcinogênese, em comparação com os ICN e a azatioprina. Estudos têm demonstrado que pacientes tratados com MMF apresentam uma redução significativa no risco de desenvolvimento de CEC em comparação com aqueles que recebem outras drogas imunossupressoras. Um estudo demonstrou que o uso de MMF reduziu o risco de CEC em 57% em comparação com outras terapias imunossupressoras.⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

Esses achados sugerem que o MMF pode ser uma opção mais segura em termos de fotocarcinogênese, oferecendo uma redução significativa no risco de desenvolvimento de câncer de pele, especialmente o CEC. Isso pode ser atribuído às propriedades farmacológicas específicas do MMF, que podem ter um impacto menos negativo nos processos de reparo do DNA e de apoptose em células da pele expostas à radiação UV.⁽⁵⁶⁾

Os inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*; imTOR) têm sido amplamente estudados no contexto do CPNM. Esses medicamentos, como sirolimus e everolimus, atuam inibindo a atividade da proteína mTOR, que desempenha um papel importante na regulação do crescimento e proliferação celular.^(57,58) Estudos têm demonstrado que os imTOR possuem propriedades antitumorais e podem ser eficazes em reduzir o risco de câncer pós-transplante, incluindo o risco para o CPNM.⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ A

inibição da proliferação celular é um mecanismo-chave dos inibidores da mTOR. A via de sinalização mTOR é frequentemente hiperativada em células cancerígenas, resultando em um aumento da progressão tumoral.⁽⁵⁹⁾ Ao bloquear a atividade da mTOR, os imTOR reduzem a taxa de proliferação das células tumorais e demonstra propriedades pró-apoptóticas, induzindo a morte programada das células cancerígenas. Além disso, esses inibidores também podem regular negativamente a angiogênese.^(59,60)

Em um estudo controlado randomizado, o sirolimus foi associado a uma diminuição de cerca de 50% no risco de CPNM em comparação com outros regimes imunossupressores.⁽⁵⁹⁾

Apesar do conhecimento crescente sobre o risco de CPNM em RTx, ainda falta consenso em relação às melhores práticas de prevenção e tratamento dessas neoplasias. Embora haja diretrizes disponíveis, muitas vezes elas são baseadas em evidências limitadas e não levam em consideração as diferenças individuais dos pacientes.

1.5. Dermatoscopia

A dermatoscopia, conhecida também como microscopia de superfície, ou microscopia de epiluminescência, é um método não invasivo utilizado para auxiliar no diagnóstico de lesões pigmentadas e não pigmentadas na pele.⁽⁶¹⁾ Esse procedimento requer o uso de um dispositivo chamado dermatoscópio, que amplia a visualização das lesões cutâneas no mínimo em dez vezes, sendo possível identificar características específicas de lesões, como a presença de pigmentação, vasos sanguíneos e padrões de distribuição, que podem indicar a presença de câncer de pele.⁽⁶²⁾

Apesar de ser uma técnica relativamente nova, já se tornou uma ferramenta importante para os dermatologistas. Estudos têm demonstrado que a dermatoscopia

aumenta a precisão do diagnóstico de câncer de pele em comparação com a avaliação visual simples.⁽⁶³⁾ No entanto, é importante ressaltar que a dermatoscopia é uma técnica complementar e não substitui a avaliação clínica e a biópsia quando indicadas. Além disso, a interpretação dos achados dermatoscópicos requer treinamento especializado e experiência para garantir a precisão do diagnóstico.⁽⁶³⁾

A dermatoscopia tem sido utilizada como uma ferramenta para monitorar a evolução de lesões cutâneas em pacientes com alto risco de desenvolver câncer de pele. Esse método é especialmente importante para pacientes com grande quantidade de nevos ou histórico pessoal ou familiar de melanoma.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

É importante ressaltar que poucos estudos têm sido realizados utilizando a dermatoscopia no diagnóstico de câncer de pele em RTx. No entanto, os estudos disponíveis até o momento indicam que essa técnica pode aumentar a precisão do diagnóstico de câncer de pele nesse grupo.⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

Além disso, a dermatoscopia pode ajudar a reduzir a necessidade de biópsias desnecessárias, o que é especialmente importante em RTx, que podem ter uma maior chance de complicações decorrentes de procedimentos invasivos. Essa abordagem é importante, uma vez que os RTx tendem a apresentar tumores cutâneos mais agressivos e com maior taxa de recorrência.⁽⁶⁴⁾

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Objetivos Gerais

Avaliar a frequência de neoplasias cutâneas não melanoma em RTx por meio de consultas de rotina pós-transplante, utilizando a dermatoscopia como método de avaliação.

1.6.2. Objetivos específicos

- 1- Caracterizar demograficamente os RTx com CPNM;
- 2- Identificar os fatores de risco para o CPNM nos RTx;
- 3- Comparar os resultados da dermatoscopia com o diagnóstico histopatológico de lesões cutâneas suspeitas de CPNM.

2.CASUÍSTICA E MÉTODOS

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Desenho do estudo e casuística

Estudo prospectivo de centro único, no qual 100 RTxs foram recrutados pelo Serviço de Transplante Renal do Hospital de Base da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto entre janeiro de 2022 a janeiro de 2023.

Os RTxs após consulta de rotina pós-transplante foram encaminhados para avaliação dermatológica e exame dermatoscópico, caso necessário em lesões suspeitas de CPNM.

2.2. Avaliação clínica e dermatoscópica

A consulta clínica e dermatológica foi realizada por apenas um dermatologista com experiência em dermatoscopia e todas as lesões cutâneas, incluindo apêndices cutâneos, unhas e cabelos, foram examinadas. A classificação do fototipo foi realizado segundo a escala de Fitzpatrick.⁽⁶⁶⁾

Todas as lesões suspeitas foram examinadas com a dermatoscopia utilizando o dermatoscópio (Dermlite™ DL4, 3Gen Inc., San Juan Capistrano, CA) com ampliação de 10x, nos modo polarizado e não polarizado utilizando o dermatoscópio e todas as lesões suspeitas de CPNM foram biopsiadas para avaliações anatomopatológicas.

Após o resultado da biópsia, os pacientes retornaram ao Serviço de Dermatologia onde foram dados os seguimentos do tratamento adequado.

2.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos RTxs com tempo de transplante igual ou superior a dois anos e com idade superior a 18 anos. Os critérios de exclusão englobaram pacientes que receberam transplante de outro órgão.

2.4. Aplicação do questionário

O questionário utilizado neste estudo abrangeu uma série de parâmetros relacionados aos participantes. Foram considerados aspectos demográficos, como gênero, idade, fototipo da pele, hábitos dos participantes, como exposição solar ocupacional, exposição solar recreacional e o uso de protetor solar.

No que diz respeito ao CPNM, foram avaliados parâmetros como tipo clínico da lesão, se era o primeiro caso de CPNM, se era um único tumor ou múltiplos tumores no momento da entrevista, localização topográfica dos tumores, histórico pessoal e familiar de CPNM, latência entre o tumor e o transplante e presença de ceratoses actínicas.

Os parâmetros relacionados ao transplante incluíram o tempo desde o transplante, o tipo de doador e a ocorrência de transplantes de rim anteriores, e o esquema de imunossupressão utilizado, além de comorbidades relevantes.

Esses dados foram coletados para realizar uma análise abrangente e identificar possíveis correlações entre os fatores investigados e o desenvolvimento de CPNM em RTx. (Anexo 1).

2.5. Dermatoscopia

A dermatoscopia foi realizada com o objetivo de identificar características específicas das lesões cutâneas que pudessem indicar lesões suspeitas de CPNM. Essas

características incluíram para lesões suspeitas de CBC: vasos arboriformes focados, ninhos ovóides, estruturas concêntricas, ulcerações e glóbulos azul-acinzentados; para o CEC foram avaliados: vasos glomerulares, vasos atípicos, fina descamação, plugs de queratina entre outras alterações dermatoscópicas relevantes. Os achados obtidos por meio da dermatoscopia foram registrados e utilizados para auxiliar na seleção das lesões suspeitas a serem submetidas à biópsia.

2.6. Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas como média e desvio padrão. A comparação das variáveis contínuas e categóricas foi feita por meio dos testes t de *Student*, quando a distribuição dos dados foi normal e, com teste U de *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis*, quando a distribuição não foi normal.

Para quantificar as associações entre os fatores de risco para CPNM, foi aplicada a análise de regressão logística binária para as variáveis: gênero, idade, fototipo da pele, exposição solar ocupacional, exposição solar recreacional, o uso de protetor solar, histórico pessoal e familiar de CPNM, e presença de ceratoses actínicas.

No que diz respeito ao CPNM, foram avaliados parâmetros como tipo clínico da lesão, se era o primeiro caso de CPNM, se era um único tumor ou múltiplos tumores no momento da entrevista, localização topográfica dos tumores, histórico pessoal e familiar de CPNM, latência entre o tumor e o transplante e presença de ceratoses actínicas.

Os parâmetros relacionados ao transplante incluíram o tempo desde o transplante, o tipo de doador e a ocorrência de transplantes de rim anteriores, e o esquema de imunossupressão utilizado, além de comorbidades relevantes.

. Os resultados foram apresentados como razão de chances/ *odds ratio* (OR), intervalos de confiança de 95% (ICs) e valores de P dos testes de razão de verossimilhança. As variáveis significativas da análise de regressão univariada foram empregadas no modelo de regressão com ajustes, ou seja, variáveis com nível de significância inferior a 0,2 na análise foram inseridas e as com nível de significância menor que 0,05 foram mantidas no modelo.

Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%, com $P < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software StatsDirect* versão 3.0.171.

2.7. Aprovação em Comissão de Ética em Pesquisa

O estudo está de acordo com os valores éticos da Declaração de Helsinki e da Declaração de Istambul de 2008 e foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12; Brasil, 2012) e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP (Anexo 1).

3.RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Características dos receptores de transplante renal

Dos 100 RTx estudados, 39 (39%) apresentaram pelo menos uma neoplasia cutânea não melanoma, sendo 23 CEC (59%) e 16 CBC (41%).

A amostra foi composta por 64% de homens, com média da idade de $57 \pm 10,8$ anos e 82% foram classificados com fototipos de Fitzpatrick I, II ou III. A maioria dos pacientes negou tabagismo (77%), 55% apresentaram exposição solar ocupacional e 84% relataram não usar proteção solar.

Em relação ao tempo de transplante, 33% dos pacientes estavam nos primeiros cinco anos após o procedimento, enquanto 67% já haviam transplantado há mais de 5 anos. A maioria dos transplantes foi realizada com doador falecido (81%), sendo que 44% dos rins foram provenientes de doador de critério estendido (DCE). Os esquemas imunossuppressores em uso no momento do exame incluíram: 43% com ICN, 25% com azatioprina e 26% MTORi. A maioria dos pacientes era hipertensa (83%) e 44% eram diabéticos. Três pacientes (3,19%) possuíam história de neoplasia não cutânea e onze tinham histórico de câncer cutâneo prévio (11%). Ao exame físico, foi verificado que 33% dos pacientes apresentavam ceratose actínicas (Tabela 1).

Quando considerada a história familiar de CPNM, constatou-se que 15 (15%) dos pacientes entrevistados relataram a presença dessa condição em seus familiares.

Tabela 1. Característicos demográficos e dados do transplante dos receptores divididos em pacientes com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.

Características	Total (n = 100)	Com CPNM (n=39)	Sem CPNM (n = 61)	Valor de P
Idade (anos), (média ± DP)	57 ± 10,8	60 ± 7,4	55,8 ± 10,8	0,01
Sexo, M [n (%)]	60 (63)	28 (72)	35 (57,4)	0,11
Raça (C/NC)	83/17	36/3	47/14	0,10
Tabagista [n (%)]	23(23)	9 (23,1)	14 (23)	1
Comorbidades associadas, [n (%)]				
Hipertensão arterial	83 (83)	33(84,6)	50 (82)	1,0
Diabetes mellitus	44 (44)	13 (33,3)	32 (52,5)	0,09
Transplante				
Tempo de transplante (anos)	8,9±5,6	10,3±6,5	7,9±4,8	0,04
Doador falecido [n (%)]	81 (81)	30 (76,9)	51 (83,6)	0,44
DCE [n (%)]	44 (44)	19 (48,7)	25 (41)	0,53
DCS [n (%)]	38 (38)	12 (30,8)	26 (42,6)	0,30
Doador vivo [n (%)]	18 (18)	8 (20,5)	10 (16,4)	0,60
Tx renal prévio [n (%)]	7 (7)	2 (5,1)	5 (8,2)	0,70
História prévia de infecção por CMV	47 (47)	23 (59)	24 (39,3)	0,07
Tipo de CPNM [n (%)]				
CEC	23 (23)	23 (59)	-	-
CBC	16 (16)	16 (41)	-	-
Ceratose actínica	33 (33)	23 (59)	10 (16,4)	0,0001
História familiar de CPMN	15 (15)	11 (28,2)	4 (6,6)	0,002
Quantidade de lesão [n (%)]				
1	24 (24)	24 (61,5)	-	-
Mais 1	15 (15)	15 (38,5)	-	-
Fitzpatrick				
Até III	82 (82)	35 (89,7)	47 (77)	0,11
IV ou mais	18 (18)	4 (10,3)	14 (23)	0,12
Drogas imunossupressoras				
Com AZA	25 (25)	15 (38,4)	28 (45,9)	0,53
Com ICN	43 (43)	12 (30,7)	14 (22,9)	0,40
Com MTORi	26 (26)	11 (28)	14 (23)	0,70
Indução [n (%)]				
Timoglobulina	16 (16)	15 (38,4)	7 (11,5)	0,002
Basiliximab	68 (68)	22 (56,4)	46 (75,4)	0,07

Abreviações: M: sexo masculino; C: caucasoide; NC: não caucasoide; DCE: doador de critério estendido; DCS: doador de critério padrão; CMV: citomegalovírus; CEC: carcinoma espinocelular; CBC: carcinoma basocelular; AZA: azatioprina; ICN: inibidor da calcineurina; MTOR: inibidor da via *mammalian target of rapamycin*.

3.2. RTx com CPNM e sem CPNM

Os RTxs foram divididos em dois grupos: indivíduos com CPNM (n=39) e indivíduos sem CPNM (n=61). No grupo com CPNM a idade média foi $60 \pm 7,4$ anos e para o grupo sem CPNM foi $55,8 \pm 10,8$ anos ($P = 0,01$), mostrando que as idades dos RTx com CPNM eram mais velhos comparados com os RTx sem CPNM.

No grupo com CPNM, 16 (41%) eram portadores de CBC e 23 (59%) eram portadores de CEC com relação CEC/CBC de 1,4:1.

A incidência de ceratose actínica entre os grupos estudados foi de 59% no grupo CPNM e 16% no grupo sem CPNM ($P = 0,0001$).

Nos RTxs com CPNM, 28,2% possuíam histórico pessoal de CPNM, enquanto que 71,8% apresentavam CPNM pela primeira vez.

A avaliação mostrou que 28 (71,8%) dos indivíduos pertencentes ao grupo com CPNM apresentaram exposição crônica ao sol devido à sua ocupação. Por outro lado, no grupo de indivíduos sem CPNM, apenas 27 (44,3%) relataram ter tido exposição solar ocupacional crônica ($P = 0,008$) (Tabela 2). No momento da consulta 15 (38,5%) dos pacientes apresentavam múltiplos CPNM e a localização das lesões correspondeu as áreas fotoexpostas.

Ao comparar o tempo médio de transplante entre os RTxs com CPNM e aqueles sem CPNM, constatou-se que o tempo médio de transplante foi de $10,3 \pm 6,5$ anos no grupo com CPNM, enquanto no grupo sem CPNM foi de $7,9 \pm 4,8$ anos ($P = 0,04$). Além disso, observou-se que 51,3% dos RTxs com CPNM apresentaram mais de 10 anos de tempo de transplante, enquanto no grupo sem CPNM esse número foi de 29,5% ($P = 0,03$) sugerindo uma associação entre o tempo de transplante e o desenvolvimento

de CPNM. Pacientes com um tempo de transplante mais longo parecem apresentar um risco aumentado de desenvolver CPNM (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das variáveis dos receptores de transplante renal relacionados ao hábito de vida.

Variável [n (%)]	Com CPNM (n=39)	Sem CPNM (n=61)	Valor de P
Exposição solar ocupacional	28 (71,8)	27 (44,3)	0,008
Exposição solar recreativa	14 (35,9)	16 (26,2)	0,37
Uso de Proteção solar	6 (15,4)	10 (16,4)	1

Abreviações: Câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.

Tabela 3. Tempo de transplante nos receptores com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.

Tempo de Tx [n (%)]	Com CPNM (n=39)	Sem CPNM (n=61)	Valor de P
<5 anos	9 (23%)	24 (39,3%)	0,12
5-10 anos	10 (25,6%)	19 (31%)	0,82
>10 anos	20 (51,3%)	18 (29,5%)	0,03
Total (média ± DP)	10,3 ± 6,5	7,9 ± 4,8	0,04

Abreviações: Tx: transplante renal; câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.

O fototipo da amostra variou de I a VI pela classificação de *Fitzpatrick*, sendo que o fototipo predominante nos RTx foi o fototipo III em ambos os grupos (Figura 1).

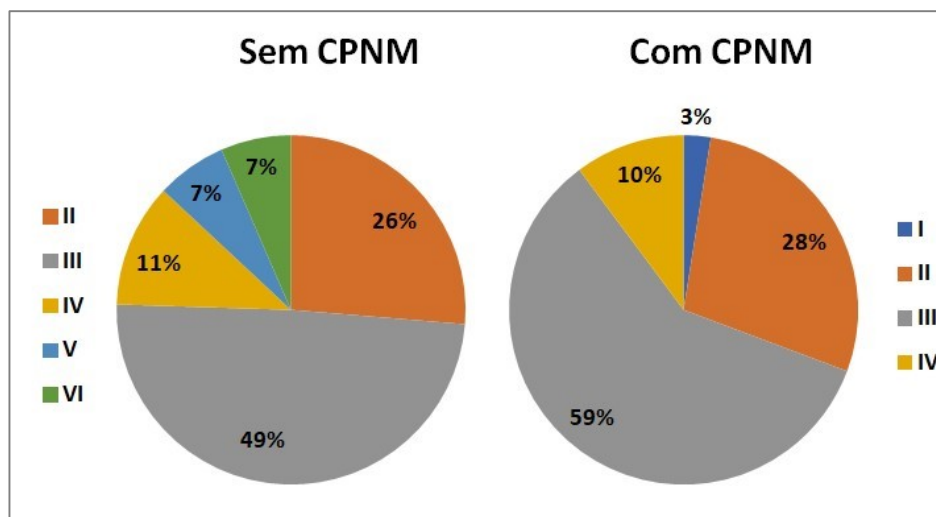


Figura 1. Distribuição do fototipo pela classificação de *Fitzpatrick* nos grupos com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM (* $P > 0,05$).

Os esquemas terapêuticos utilizados na imunossupressão pós-transplante variaram entre os RTx incluídos no estudo no momento do exame. Todos os pacientes submetidos ao transplante renal receberam esquemas terapêuticos com dois ou mais medicamentos imunossupressores, sem diferença significativa entre os grupos estudados em relação à imunossupressão e a presença de CPNM (Tabela 4).

Tabela 4. Esquemas dos imunossupressores utilizados nos grupos com câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM.

Esquema Terapêutico [*]	Com CPNM (n=39)	Sem CPNM (n=61)
N (%)		
Azatioprina + prednisona + MMF	5 (12,8%)	3 (4,9%)
Azatioprina + tacrolimo + prednisona	6 (15,4%)	10 (16,4%)
Tacrolimo + MMF + prednisona	14 (59%)	30 (49%)
iMtor + outros	9 (23%)	14 (23%)

Abreviações: câncer de pele não melanoma (CPNM) e sem CPNM; MMF: micofenolato mofetil; iMtor: MTOR: inibidor da via *mammalian target of rapamycin*. * $P > 0,05$.

Análise das variáveis, com o modelo de regressão logística multivariada, identificou os seguintes fatores de risco significativos relacionados ao CPNM: sexo masculino, idade acima de 50 anos, exposição solar ocupacional, ceratose actínica, histórico familiar de CPNM, exposição solar recreativa, presença de CPNM anterior, foram fatores de risco significantes para o desenvolvimento do CPNM (Tabela 5). As demais variáveis não foram associadas com o CPNM.

Tabela 5. Fatores de risco para desenvolvimento do CPNM.

Variável	OR	95%IC	Valor de P
Histórico Familiar de CPNM	7,6	1,3-53	0,02
Exposição solar ocupacional (anos)	2,5	1,5-14,2	0,01
Exposição solar recreativa	4,9	1,17-24	0,03
Indução com timoglobulina	2,4	2,4-23,5	0,03
Ceratose actínica	6,5	1,7-28	0,007
Idade >50 anos	5,4	2,3-12,9	0,03
Sexo Masculino	2,0	1,3-14	0,04

Abreviações: câncer de pele não melanoma (CPNM)

3.3. Dermatoscopia

A eficácia da dermatoscopia na hipótese diagnóstica em relação aos resultados histológicos finais de 68 lesões suspeitas foi de 87,3%, sendo 39 delas CEC e 21 CBC (Tabela 6).

Ao analisar separadamente os acertos para o diagnóstico de CBC, foi constatada uma acurácia de 100% usando a dermatoscopia. Por outro lado, a acurácia para o diagnóstico de CEC foi de 79,5% (Tabela 6). As 8 lesões que apresentaram discrepância entre a dermatoscopia e exame histopatológico, foram inicialmente diagnosticadas como CEC e os resultados histopatológicos mostraram 5 lesões de ceratoses actínica, 1 ceratose seborreica, 1 granuloma piogênico e 1 acantoma de grandes células (Tabela 7).

As figuras 2 e 3 mostram exemplos de casos em que a dermatoscopia foi útil no diagnóstico precoce de CPNM, ilustrando sua importância como ferramenta de triagem e diagnóstico na avaliação de lesões cutâneas suspeitas.

Tabela 6. Acurácia dermatoscópica do diagnóstico das lesões de CBC (n=24) e CEC (n=39).

Hipótese diagnóstica dermatoscópica vs. diagnóstico histopatológico		
Hipótese diagnóstica de CBC	CBC presente (n)	CBC ausente (n)
	24	0
Valor preditivo do CBC (acurácia dermatoscópica) = $(24/24) \times 100 = 100\%$		
Hipótese diagnóstica de CEC	CEC presente (n)	CBC ausente (n)
	31	8
Valor preditivo do CEC (acurácia dermatoscópica) = $(31/39) \times 100 = 79,5\%$		
Valor preditivo considerando CBC e CEC (acurácia dermatoscópica) = $(55/63) \times 100 = 87,3\%$		

Abreviações: CEC: carcinoma espinocelular; CBC: carcinoma basocelular.

Tabela 7. Resultados dos exames histopatológicos divergentes da hipótese dermatoscópica de CEC (n=39).

Resultado histopatológico	Número de lesões
Ceratose actínicas	2
Ceratose seborreica irritada	1
Ceratose actínica hipertrófica	2
Granuloma piogênico	1
Ceratose actínica pigmentada	1
Acantoma de grandes células	1

Abreviações: CEC: carcinoma espinocelular

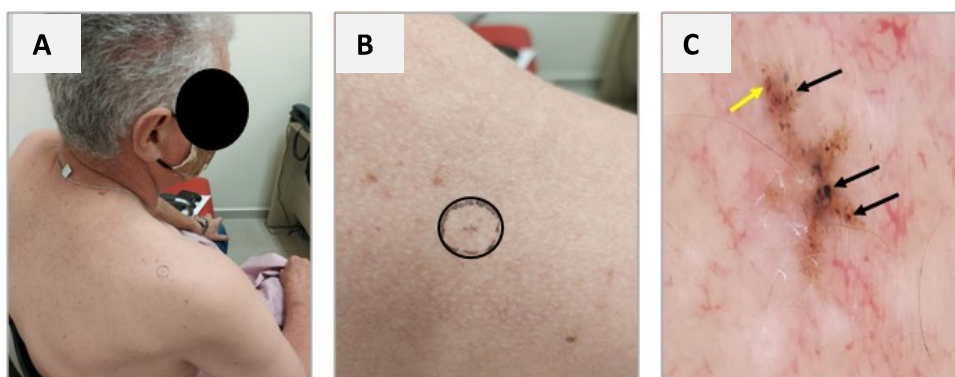


Figura 2. Aspecto clínico e dermatoscópico do carcinoma basocelular pigmentado (CBC). (A e B) Aspecto clínico da lesão papular pigmentada, medindo 3,5 mm, localizado na região supraescapular direita (círculo); C) Dermatoscopia do CBC pigmentado mostrando múltiplos glóbulos azul-acinzentados (setas pretas) e pequenas ulcerações (seta amarela). Aumento 10X.

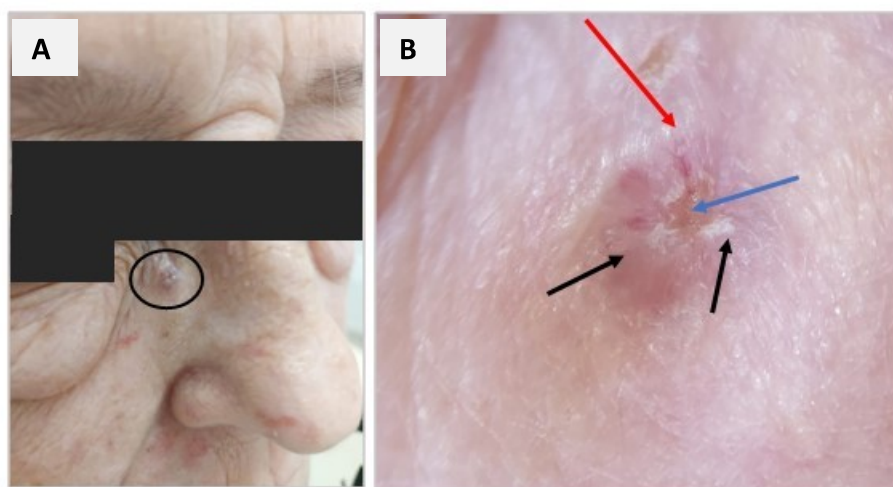


Figura 3. Aspecto clínico e dermatoscópico do carcinoma espinocelular (CEC). A) Lesão papular medindo 5,5 mm em epicanto medial de olho direito; B) Dermatoscopia do CEC mostrando vasos lineares (seta vermelha), ulceração central (seta azul) e descamação (seta preta). Aumento 10X.

4.DISSCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

As complicações do câncer de pele, que ocorrem como resultados da imunossupressão em pacientes transplantados representam um grande desafio clínico e por isso é fundamental aprimorar as ferramentas de diagnóstico precoce visando melhorar o manejo das complicações e implementar tratamentos mais eficazes, para oferecer melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Existe um crescente interesse em compreender com mais detalhes a incidência e prevalência do CPNM em RTx, pelo crescente aumento de casos e maior sobrevivência dos RTx.⁽⁶⁷⁾ No entanto, essa tarefa tem se mostrado desafiadora devido à subnotificação desse tipo de câncer em nível global.⁽⁶⁸⁾ A dificuldade em comparar a incidência do CPNM entre pacientes transplantados e a população em geral se deve à falta de registro adequado, especialmente quando os pacientes têm múltiplas lesões cutâneas subsequentes. Essa lacuna na notificação pode subestimar os verdadeiros riscos e impactos do CPNM nessa população.⁽⁶⁸⁾

Em nosso conhecimento, esse estudo é o primeiro a avaliar lesões suspeitas de CPNM em RTxs usando a dermatoscopia. Nossos resultados mostraram uma taxa de acerto de 87,3% das lesões suspeitas confirmadas pela análise histopatológica. Embora a dermatoscopia tenha tido um grande impacto clínico em relação ao diagnóstico de lesões cutâneas pigmentadas, seu uso em CPNM ainda está em estágio inicial, e ainda não foi estabelecido um consenso para critérios diagnósticos específicos.⁽⁶⁹⁾

Neste estudo, foi observado que a dermatoscopia foi precisa em 100% dos casos de CBC, mostrando que todos os casos foram corretamente identificados por meio dessa técnica. Por outro lado, a acurácia para o diagnóstico de CEC foi de 79,5%, pois 8 lesões não foram confirmadas pela histologia. Essa diferença de acurácia dos resultados

para diagnóstico de CEC e CBC pode ser explicada pelo fato de que a dermatoscopia permite avaliar características mais específicas e distintas para o diagnóstico de CBC, tornando sua identificação mais precisa.⁽⁷⁰⁾ Por outro lado, o diagnóstico de CEC pode ser mais desafiador, uma vez que algumas dermatoses podem apresentar características clínicas e dermatoscópicas semelhantes à essa neoplasia, como é o caso da ceratose actínica.⁽⁷¹⁾

Estudos anteriores envolvendo a população em geral mostraram que a dermatoscopia tem acurácia diagnóstica bastante promissora para o CBC, com sensibilidade variando de 87% a 96% e especificidade de 72% a 92% corroborando com nossos resultados em RTx.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ Heath e colaboradores, em seu estudo de revisão sistemática e meta-análise, identificaram que o exame clínico auxiliado pela dermatoscopia aumentou o diagnóstico do CBC, com sensibilidade de 85% em comparação aos 67% da avaliação clínica isolada e que uma das possíveis limitações para a dermatoscopia pode ser atribuída principalmente ao nível de habilidade do médico examinador.⁽¹⁸⁾ Reiter et al. salientaram que a dermatoscopia deve ser usada como um teste complementar ao exame clínico quando houver suspeita de lesão cutânea, e que o treinamento para realização do exame deve ser incluído em programas de residência em dermatologia, justificando que o nível de especialização afeta significativamente a precisão do diagnóstico.⁽⁷⁴⁾

Neste estudo, foram avaliados aleatoriamente 100 pacientes submetidos a transplante renal, dos quais 39% foram diagnosticados com CPNM. Uma observação preocupante foi a alta incidência de CPNM nos RTxs em nosso serviço, em comparação com estudos europeus.^(73,75) Essas discrepâncias podem ser atribuídas ao fato de que muitos estudos prévios eram retrospectivos, baseados em registros de tumores, enquanto

nosso estudo foi prospectivo, além da maior exposição solar em nosso país e ao tipo de pele da nossa população. Vale ressaltar que apesar dessa alta incidência, ela ainda é menor do que a observada em países como a Austrália, onde foram relatados os maiores índices de CPNM após o transplante, com incidências cumulativas de 52,2% em 10 anos e 82,1% em 20 anos.^(76,77)

As taxas de incidência de CPNM relatadas pós-transplante são aproximadamente de 7% após 1 ano e entre 10-45% após 10 anos desde o transplante renal.^(78,79) Nossos resultados mostraram que 23% dos pacientes diagnosticados com CPNM estavam nos primeiros 5 anos após o transplante, enquanto 51,3% já haviam transplantados há mais de 10 anos.⁽⁸⁰⁾

A idade avançada tem sido apontada na literatura como um fator de risco para o desenvolvimento CPNM em RTx.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Neste estudo, verificamos que a idade média dos RTx no momento do diagnóstico do CPNM foi significativamente mais alta em comparação com os RTx sem esse tipo de câncer, aumentando a chance para o desenvolvimento deste tumor em mais de 5 vezes, o que está de acordo com outras pesquisas realizadas em indivíduos na mesma condição clínica.^(81,82) Além disso, de acordo com informações fornecidas pelo INCA, a maior incidência de CPNM ocorre a partir dos 40 anos de idade.⁽¹⁰⁾ Esses achados destacam a importância de considerar a idade como um fator relevante na avaliação do risco e na vigilância do CPNM em pacientes submetidos a transplante renal.

A escala de fototipo de pele de Fitzpatrick é amplamente utilizada em todo o mundo para estimar o risco de câncer de pele.⁽⁶⁶⁾ Em nosso estudo, o fototipo predominante entre os RTxs foi o fototipo até III (82%), demonstrando a predominância de indivíduos de pele clara na nossa população de RTxs. No entanto, os RTxs com

CPNM apresentaram uma prevalência de 31% do fototipo I e II na amostra estudada, enquanto esse tipo de pele foi de 26% no grupo sem CPNM. Esse achado é consistente com a literatura, que demonstra que os RTxs com pele clara têm um maior risco de desenvolver CPNM em comparação com aqueles com pele mais escura. ^(7,68,84).

A incidência de CEC e CBC é uma preocupação importante em RTx em todo o mundo. No presente estudo, dos 39 indivíduos com CPNM, 41% foram diagnosticados com CBC, enquanto 59% foram diagnosticados com CEC. Essa relação CEC/CBC de 1,4:1 é consistente com diversos estudos que também encontraram maior incidência de CEC em relação ao CBC em pacientes transplantados renais, ao contrário do que é observado na população geral, onde a proporção é invertida com mais casos de CBC em relação ao CEC, na ordem de 1:4. ^(33,85)

Estudos anteriores com pacientes transplantados renais mostraram taxas de relação CEC:CBC variando de 1,2:1, a 7:1 corroborando com nossos resultados. A variação na relação entre CEC e os CBC em pacientes transplantados renais ainda não foi totalmente compreendida. Estudos mostram que a incidência de CBC aumenta linearmente ao longo do tempo, enquanto a taxa de CEC cresce de forma exponencial. Essas divergências nas tendências de crescimento podem explicar as variações nas proporções observadas em diferentes estudos, com distintos períodos de acompanhamento. Além disso, outras explicações possíveis para a variação da relação CEC:CBC em diferentes estudos incluem diferenças regionais de latitude e hábitos de exposição ao sol. ^(80,84-86)

A exposição solar é reconhecida como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento CPNM tanto na população em geral quanto em RTx. ^(80,81) Em nosso estudo, constatamos que 71,8% dos indivíduos com CPNM relataram exposição solar

ocupacional, enquanto 36% mencionaram exposição solar recreacional relacionando esses fatores com o risco aumentado de 2,5 e 4,9 vezes, respectivamente, para o desenvolvimento da doença. Esses resultados ressaltam a importância da conscientização sobre a exposição solar excessiva e a necessidade de medidas preventivas adequadas para reduzir a incidência do CPNM em pacientes transplantados.

A ceratose actínica é um fator de risco importante para o desenvolvimento de CPNM, especialmente o CEC. Cerca de 60% dos CEC cutâneos invasivos têm origem em lesões de ceratose actínica.⁽⁸⁸⁾ Em nosso estudo, 59% dos pacientes com CPNM apresentavam lesões de ceratose actínica, sendo que 70% dos pacientes com CEC tinham essas lesões, principalmente em áreas expostas ao sol. Esses achados destacam a importância da detecção precoce e tratamento adequado das lesões de ceratose actínica, especialmente em pacientes transplantados renais devido à imunossupressão e outros fatores de risco.

Em relação ao tratamento imunossupressor no momento do exame, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, possivelmente devido à diversidade de combinações de drogas e ao número relativamente reduzido de pacientes. No entanto, outros estudos indicam que os inibidores de mTOR podem minimizar a carcinogênese.⁽⁸⁹⁻⁹³⁾

Embora o tratamento de indução com timoglobulina esteja associado com maior risco de aparecimento de distúrbios linfoproliferativos ⁽⁹⁴⁾, o papel dessa droga na etiopatogenia do câncer de pele em pacientes transplantados não é tão claro e há controvérsias sobre o assunto. Em nosso estudo, a indução com timoglobulina foi associada com aparecimento CPNM com um aumento de 2,4 vezes na ocorrência da doença.

A fotoproteção foi referida apenas por 16% da amostra nesse estudo, contrariamente aos relatos de Terhorst et al. que encontraram uma positividade de 68,3%.⁽⁹⁴⁾ Nesse estudo, embora a maior proporção dos indivíduos mencionasse o uso do protetor solar, 93,7% deles o utilizavam apenas em períodos de férias ou dias ensolarados, com apenas 6,3% fazendo uso diário.^(95,96) Esses resultados destacam a necessidade de campanhas educativas e medidas de conscientização sobre a importância da fotoproteção e o uso adequado do protetor solar, especialmente direcionadas às populações de risco para o câncer de pele.^(95,96)

A predisposição genética para o CPNM, especialmente o CBC, tem sido objeto de investigação. Estudos têm mostrado que familiares de primeiro grau de pacientes com CBC têm um risco maior de desenvolver essa forma de câncer de pele. Essa associação entre história familiar de câncer cutâneo e o risco de CPNM também foi observada em nosso estudo, onde 28,2% dos pacientes com CPNM relataram ter familiares com história de câncer cutâneo, enquanto apenas 6,6% relataram isso no grupo sem CPNM.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ A associação entre história familiar de câncer de pele e o risco aumentado de desenvolver CPNM é crucial para a identificação de indivíduos de alto risco e o desenvolvimento de estratégias preventivas e rastreamento adequado para essas populações.⁽⁹⁶⁾

Neste estudo, os fatores de risco para o CPNM foram o gênero masculino, a idade avançada (≥ 50 anos), indução com timoglobulina, exposição solar ocupacional e recreativa, histórico familiar e a presença de ceratose actínica. Os fatores que se mostraram mais fortemente associados ao desenvolvimento do CPNM na população deste estudo foram o histórico familiar de CPNM (OR: 7,6), presença de ceratoses actínicas (OR: 6,5) e idade avançada (OR: 5,4). Com esses dados, podemos afirmar que

os RTxs devem ser cuidadosamente instruídos sobre os benefícios da proteção solar e autoexame da pele, além de passarem por avaliações dermatológicas regulares.

O estudo apresenta como limitação o número restrito de RTxs analisados e a utilização de um aparelho dermatoscópico com pouca sensibilidade. Essas limitações podem ter influenciado os resultados e a acurácia geral da dermatoscopia na diferenciação das lesões cutâneas.

O estudo se destaca pelo fato de ter escolhido os RTxs de forma aleatória, sem pré-concepções diagnósticas, o que reduz possíveis vieses na seleção dos casos. Além disso, todas as análises dermatoscópicas foram realizadas por um único dermatologista experiente, o que aumenta a confiabilidade dos resultados.

Apesar das limitações, o estudo tem uma contribuição significativa na avaliação da eficácia da dermatoscopia no diagnóstico de lesões cutâneas em RTxs. As informações obtidas podem embasar estudos futuros com amostras maiores e o uso de equipamentos mais sensíveis, visando aprimorar a aplicabilidade da dermatoscopia nesse contexto clínico específico.

5.CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

1. Em nosso estudo o CPNM ocorreu em 39% dos RTx avaliados, 59% de CEC e 41% de CBC.
2. Os fatores de risco associados ao CPNM foram: gênero masculino, idade acima de 50 anos, exposição solar ocupacional e recreacional, presença de ceratose actínica, histórico familiar de CPNM e indução com timoglobulina.
3. A dermatoscopia alcançou uma acurácia de 100% para o diagnóstico de CBC, e de 79,5% para o de CEC.
4. A dermatoscopia foi uma ferramenta diagnóstica importante para assegurar o diagnóstico de CPNM em RTxs.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et.al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec; 341(23):1725-30.
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Internet. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default>. Acesso em: 10 de maio de 2021.
3. Censo Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2018. Internet. Disponível em: <https://sbn.org.br>. Acesso em: 10 de maio de 2021.
4. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med. 2002 Feb; 346(8):580-90.
5. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Mar; 30 Suppl 2:57-62.
6. Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de Transplante Renal. 1st ed. São Paulo: Manole; 2007.
7. Collins L, Asfour L, Stephany M, Lear JT, Stasko T. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019 Nov; 31(11):779-88.
8. Zilinska Z, Sersenova M, Chrastina M, Breza Sr J, Bena L, Baltsova T, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. Neoplasma. 2017 Mar; 64(2):311-7.

9. Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Sep; 13(3):354-76.
10. INCA - Estimativa 2023-2025: Incidência de Câncer no Brasil. Internet. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/2023/>. Acesso em: 15 de maio de 2023.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020. Rio de Janeiro: INCA, 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%C3%A2nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma>.
12. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs*. 2013; 29(3):160-9.
13. 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; 54(10):e383-8.
14. Roland N, Memon A. Non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023; 84(4):1-10.
15. Wulf HC, Heerfordt IM. Counteracting Side-effects of Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Anticancer Res*. 2022; 42(10):5017-20.
16. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(1 Pt 2):4-7.

17. Bartoš V, Kullová M. Non-melanoma Skin Cancer - a Clinicopathological Study of Patients with Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Klin Onkol.* 2017 Winter; 31(1):40-5.
18. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin.* 2023 Jan; 41(1):13-21.
19. Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Feb;20(2):13.
20. Firnhaber JM. Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020 Sep; 102(6):339-46.
21. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb; 33(1):13-24.
22. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov; 353(21):2262–9.
23. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May; 58(5 Suppl 2):S129-32.
24. Briscoe J, Théron PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013; 14(7):416-29.
25. Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, Kabashima K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci.* 2015 May; 78(2):95-100.
26. Jain R, Dubey SK, Singhvi G. The Hedgehog pathway and its inhibitors: Emerging therapeutic approaches for basal cell carcinoma. *Drug Discov Today.* 2022;27(4):1176-1183.
27. Mortada H, Aldihan R, Alhindi N, Abu Alqam R, Alnaim MF, Kattan AE. "Basal cell carcinoma of the hand: A systematic review and meta-analysis of incidence of recurrence". *JPRAS Open.* 2022 Dec; 35:42-57.

-
28. FERLAY J. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Internet. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 3 ago. 2022.
 29. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:47-51.
 30. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther*. 2022 Dec; 10(2):317-35.
 31. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014 Feb; 3(1):40–5.
 32. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr; 21(8):2956.
 33. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344(13):975–83.
 34. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol*. 2020 Sep; 1268:19-36.
 35. Cherrie JW, Cherrie MPC. Workplace exposure to UV radiation and strategies to minimize cancer risk. *Br Med Bull*. 2022 Dec 12; 144(1):45-56.
 36. Talhari S, Lupi O. Fotoproteção e fotoprotetores. In: Neves RG, Lupi O, Talhari S. Câncer da pele. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 672-9.
 37. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. *Adv Exp Med Biol*. 2020 Sep; 1268:123-39.
 38. Brash DE. Sunlight and the onset of skin cancer. *Trends Genet*. 1997 Oct; 13(10):410-4.

39. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009 Jul; 30(7):1073-81.
40. You YH, Lee DH, Yoon JH, Nakajima S, Yasui A, Pfeifer GP. Cyclobutane pyrimidine dimers are responsible for the vast majority of mutations induced by UVB irradiation in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2001 Nov; 276(48):44688-94.
41. Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res*. 2005 Apr; 571(1-2):107-20.
42. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 624:162-78.
43. Loureiro JB, Abrantes M, Oliveira PA, Saraiva L. P53 in skin cancer: From a master player to a privileged target for prevention and therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020 Dec; 1874(2):188438.
44. Thet Z, Lam AK, Ranganathan D, Aung SY, Han T, Khoo TK. Reducing non-melanoma skin cancer risk in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2021 Nov; 26(11):907-19.
45. Bannon FJ, McCaughan JA, Traynor C, O'Brien K, Gavin AT, Maxwell AP, et al. Surveillance of nonmelanoma skin cancer incidence rates in kidney transplant recipients in Ireland. *Transplantation*. 2014 Sep; 98(6):646-52.
46. Garrido PMC, Borges-Costa J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol*. 2017 Sep-Oct; 92(5):638-41.

-
47. Mokos M, Bašić-Jukić N. Diagnostic Delays for Non-melanoma Skin Cancers in Renal Transplant Recipients during the COVID-19 Pandemic: What is Hiding Behind the Mask? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2021 Jul; 29(2):111-3.
48. Reuschenbach M, Tran T, Faulstich F, Hartschuh W, Vinokurova S, Kloor M, et al. High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. *Br J Cancer.* 2011 Apr; 104(8):1334–41.
49. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol.* 2000 Jul; 61(3):289–97.
50. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017 Oct;17(10):2509-30.
51. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg.* 2012 Oct; 38(10):1622-30.
52. Burke MT, Isbel N, Barraclough KA, Jung JW, Wells JW, Staatz CE. Genetics and nonmelanoma skin cancer in kidney transplant recipients. *Pharmacogenomics.* 2015 Jan; 16(2):161-72.
53. Ingvar A, Smedby KE, Lindelöf B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Aug; 25(8):2764-71.
54. Olszewska B, Imko-Walczyk B, Dębska-Ślizień A. Non-melanoma skin cancer outcomes in kidney transplant recipients converted from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors: a systematic review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(2):187-193.

55. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin Cancer after Organ Transplant (SCOT) cohort. *Am J Transplant*. 2016 Jan; 16:565–73.
56. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):253-261.
57. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant*. 2017 Jan; 17(1):103-14.
58. Siskind EJ, Liu C, Collins DT, Emery E, Steen E, Tran E, et al. Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Pancreas Transplant Immunosuppression Is Associated With Improved Allograft Survival and Improved Early Patient Survival. *Pancreas*. 2019 May/Jun; 48(5):644-51
59. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25): 2612-20.
60. Murray SL, Daly FE, O'Kelly P, O'Leary E, Deady S, O'Neill JP, et al. The impact of switching to mTOR inhibitor-based immunosuppression on long-term non-melanoma skin cancer incidence and renal function in kidney and liver transplant recipients. *Ren Fail*. 2020 Nov; 42(1):607-12.
61. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002 Mar; 3(3):159-65.

-
62. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun; 74(6):1093-106.
63. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology*. 2010;220:15–24
64. Piccolo V, Russo T, Agozzino M, Vitiello P, Caccavale S, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy of Cutaneous Lymphoproliferative Disorders: Where Are We Now? *Dermatology*. 2018;234(3-4):131-136.
65. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*. 2013;80(6):302-9.
66. Fitzpatrick TB. The Validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun; 124(6):869–71.
67. Park CK, Fung K, Austin PC, Kim SJ, Singer LG, Baxter NN, et al. Incidence and Risk Factors of Keratinocyte Carcinoma After First Solid Organ Transplant in Ontario, Canada. *JAMA Dermatol*. 2019 May; 155(9): 1041-8.
68. Gonçalves CP, Trope BM, Ramos-E-Silva M. Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: a study in a Brazilian reference center. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Jul; 8:339-44.
69. Lallas A, Argenziano G, Zendri E, Moscarella E, Longo C, Grenzi L, et al. Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 May; 13(5), 541-58.

70. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Specchio F, et al. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2014 Jul;4(3):11-24.
71. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, Zalaudek I, Tschandl P, Kittler H. Dermoscopy of Squamous Cell Carcinoma and Keratoacanthoma. *Arch Dermatol*. 2012 Dec; 148(12):1386-92.
72. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May; 48(5):679-93.
73. Kreusch JF. Vascular patterns in skin tumors. *Clin Dermatol*. 2002 May; 20(3):248-54.
74. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May; 80(5):1380-8.
75. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May, 166(5), 1069-80.
76. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002 Nov; 147(5): 950–6.
77. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep; 49(3): 397–406.

-
78. Olszewska B, Imko-Walczuk B, Dębska-Ślizień A. Non-melanoma skin cancer outcomes in kidney transplant recipients converted from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors: a systematic review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023 Apr; 40(2):187-93.
79. Bernat García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jul; 93(4):422-7.
80. Bašić-Jukić N, Borlinić T, Tešanović D, Mokos I, Krešimir Lukić I, Bukvić Mokos Z. Risk factors for non-melanoma skin cancer development in renal transplant recipients: a 40-year retrospective study in Croatia. *Croat Med J.* 2022 Apr; 63(2):148-55.
81. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation.* 2004 Feb 27; 77(4):574–9.
82. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* 2015 Feb; 54(2):130-40.
83. Pagung C, Santiago E, Andrade JN, Pissolato L, Silva Junior CFD, Korte RL. Câncer de pele não melanoma: uma análise do comprometimento de margens em excisões. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2023 Mai; 38(1): e0666.
84. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006 Mar; 154(3):498–504.

-
85. Marshall V. Premalignant and malignant skin tumors in immunosuppressed patients. *Transplantation*. 1974 Mar; 17(3): 272-5.
 86. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm. Venereol*. 2010 Sep; 90(5): 474–9.
 87. Lindelöf, B, Sigurgeirsson, B, Gäbel, H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000 Sep; 143(3):513–9.
 88. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004 May-Jun; 22(3):189-96.
 89. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005 Oct; 80(7): 883–9.
 90. Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc*. 2006 Mar; 38(2): 358–61.
 91. Fernández A, Marcén R, Pascual J, Galeano C, Ocaña J, Arellano EM, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to everolimus in kidney transplant recipients with malignant neoplasia. *Transplant Proc*. 2006 Oct; 38(8): 2453–5.
 92. De Fitjer JW. Use of proliferation signal inhibitors in non-melanoma skin cancer following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May; 22 Suppl 1: i23–6.
 93. Geusau A, Dunkler D, Messeritsch E, Sandor N, Heidler G, Rödler S, et al. Non-melanoma skin cancer and its risk factors in an Austrian population of heart transplant recipients receiving induction therapy. *Int J Dermatol*. 2008 Sep; 47(9): 918–25.

94. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb; 4(2): 222–30.
95. Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol*. 2009 Nov; 161 Suppl 3:85-9.
96. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009; 161 Suppl 3:78-84.

Anexo I. Aprovações do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL - LEI N° 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n° 74179 de 14/06/74)

Parecer n° 4.841.323

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa **CAAE 48058121.8.0000.5415** sob a responsabilidade de **Mario Abbud Filho** com o título “**AVALIAÇÃO DO CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**” está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse Comitê na Plataforma Brasil em 12/07/2021**. Lembramos ao senhor (a) pesquisador (a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

Profa. Dra. Beatriz Barco Tavares Jontaz Irigoyen
Coordenadora do CEP-FAMERP

Prof. Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho
Vice-Coordenador do CEP-FAMERP

Documento emitido no dia 9 de agosto de 2023.

ANEXO 1: QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA

AVALIAÇÃO DO CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL.

AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DA FAMERP

1. DADOS CLÍNICOS

Identificação:

Idade:

Sexo:

Fototipo:

Tabagista: () Sim () Não

2. EXPOSIÇÃO SOLAR

- ☐ Exposição solar recreacional () Sim () Não
- ☐ Se positivo – tempo em anos: Diária () Esporádica ()
- ☐ Com proteção (Filtro solar) () sem proteção
- ☐ Se positivo – Há quanto tempo? Modo de uso
- ☐ Exposição solar ocupacional: () Sim () Não
- ☐ Histórico Pessoal de CA da Pele: () Sim () Não
- ☐ Tipo Clínico/AP: Primeiro CPNM () Sim () Não
- ☐ No momento da consulta CPNM único () CPNM múltiplo () Localização do CPNM:
área exposta () sim () não
- ☐ Histórico Familiar de CA da Pele: () Sim () Não

3. ANTECEDENTES DO TRANSPLANTE

- ☐ Tempo do transplante: () meses
- ☐ Tipo do doador: Vivo() Falecido() _____ DCE () DCS ()
- ☐ Esquema terapêutico em uso: _____
- ☐ Comorbidades: () Sim () Não