



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA

LÍVIA CRISTINA BARROS BARRETO

NEOPLASIAS MALIGNAS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO

FORTALEZA – CEARÁ
2016

LÍVIA CRISTINA BARROS BARRETO

**NEOPLASIAS MALIGNAS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes.

FORTALEZA - CEARÁ

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Barreto, Livia Cristina Barros.

NEOPLASIAS MALIGNAS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO [recurso eletrônico] / Livia Cristina Barros Barreto. - 2016.

1 CD-ROM: il.; 4 ¼ pol.

CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 76 folhas, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2016.

Área de concentração: Saúde Coletiva.

Orientação: Prof.ª Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes.

1. Transplante de rim. 2. Neoplasias. 3. Imunossuppressores. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
Av. Paranjana, 1700 - Campus do Itapery - 60740-000 - Fortaleza - CE
FONE: (0xx85) 3101.9826

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Título da Dissertação: **“Neoplasia Maligna em Transplantados Renais em Uso de Imunossupressor em um Hospital Universitário”**.

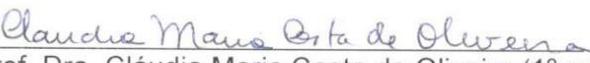
Nome da Mestranda: **Livia Cristina Barros Barreto**

Nome da Orientadora: **Prof. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA /CCS/UECE, COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE COLETIVA.

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes (orientadora)


Prof. Dra. Cláudia Maria Costa de Oliveira (1º membro - UNICHRISTUS)


Prof. Dra. Ivelise Regina Canito Brasil (2º membro - UECE)

Prof. Dra. Thereza Maria Magalhães Moreira (suplente)

Data da defesa: 09/12/2016

Dedico esta pesquisa a Deus por ter me concedido forças para a sua conclusão e aos meus maiores incentivadores, meus pais, irmãos e a todos que, de alguma maneira, participaram de sua construção. Sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar nesta jornada, norteou meus pensamentos e me fez forte e perseverante na busca do melhor.

Aos meus pais, Evaldo Neco Barreto Júnior e Maria Laís Barros Barreto, meus maiores incentivadores. Papai com seu carinho e generosidade sempre foi meu exemplo e mamãe com seu amor incondicional, ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

À minha família, em especial meus irmãos Helano, Elaine, Milena e Aline que sempre me apoiaram e vibraram comigo essa conquista. E aos meus sobrinhos amados pelo carinho e amor.

De maneira especial, à minha orientadora Prof^a Dra. Paula Frassinetti por ter acreditado e confiado no meu potencial, por ser exemplo de profissional, além de sua amizade e carinho.

À Universidade Estadual do Ceará por ter me proporcionado dois anos de grande desenvolvimento intelectual e pessoal, por meio de seu corpo docente, na formação de Mestre.

À Direção do Hospital Universitário Walter Cantídio por permitir a realização da pesquisa.

À Direção do serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio, setor de ambulatório, pela autorização para realizar a coleta dos dados e aos profissionais do setor pela ajuda e por terem sido sempre acolhedores.

Aos colegas e amigos de mestrado pela convivência, amizade e companheirismo.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste sonho.

“Ando devagar porque já tive pressa e levo esse sorriso porque já chorei demais... Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe?! É preciso amor para poder pulsar, é preciso paz para poder sorrir, é preciso a chuva para florir”.

(Renato Teixeira)

RESUMO

O transplante renal é o tratamento que provê melhor qualidade de vida para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal. A sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados aumentou, como resultado de melhores regimes imunossupressores. O aumento do tempo de exposição dos pacientes a esta terapia pode causar expressivos efeitos colaterais, entre eles as neoplasias malignas. Neste trabalho, objetivou-se analisar os casos de neoplasia maligna em pacientes transplantados renais em uso de imunossupressores. Trata-se de um estudo transversal, documental retrospectivo, com abordagem quantitativa. A população foi de receptores de transplante renal acompanhados no ambulatório de um hospital universitário, no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014. Foram divididos em dois grupos, o Grupo 1 constitui-se por pacientes com neoplasia (n=44) e o Grupo 2 por aqueles que não apresentaram a doença (n=111). Foram realizados 742 transplantes renais no período do estudo e encontrados 55 neoplasias em 44 pacientes (5,93%). A amostra foi composta por pacientes do gênero masculino (55,0%), cor da pele parda (77,4%), média de idade, à época do transplante, de 46,2 anos \pm 13,9 anos, a maior idade esteve associada a uma maior chance de ter neoplasia (OR= 1,07; IC 95%: 1,03;1,10; p<0,001). A neoplasia desenvolvida na pele ocorreu em 56,8% dos casos, seguida da tireóide (15,9%), colo do útero, mama, bexiga (3,6%), estômago, conjuntiva, próstata, língua, pulmão e fígado (1,8%). Os sítios de localização de neoplasia de pele mais frequentes foram face (38,3%) e antebraço (26,5%). Os tipos histológicos foram carcinoma espinocelular (40%), carcinoma basocelular (27,3%) e carcinoma papilífero (14,5%). O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da neoplasia foi de 44,6 \pm 28,7 meses. As principais alterações dos imunossupressores por classes encontradas no estudo foram a suspensão do micofenolato (29,6%) e conversão para inibidores da m-Tor (27,3%). Evoluíram para cura da doença 54,5% dos pacientes, (20,5%) apresentaram metástase, (11,4%) tiveram recidiva da doença, (6,8%) em tratamento à época do estudo e óbito relacionado à neoplasia. Diante disso, sugere-se a criação de um registro brasileiro de neoplasias pós transplante, pois fornecerá informações importantes que poderão beneficiar os pacientes com objetivo de causar menores danos com a imunossupressão.

Palavras-chave: Transplante de rim. Neoplasias. Imunossupressores.

ABSTRACT

Renal transplantation is the treatment that provides better quality of life for patients with chronic kidney disease in terminal stage. Survival of the graft and transplant patients has increased as a result of improved immunosuppressive regimens. The increase in the time of exposure of patients to this therapy can cause significant side effects, among them the malignant neoplasms. The objective of analyzing the cases of malignant neoplasm in kidney transplant patients on immunosuppressive drugs. This is a cross-sectional study, a retrospective documentary, with a quantitative approach. The population was of renal transplant recipients accompanied in a university hospital outpatient clinic, in the period from 01 January 2005 to 31 December 2014. Were divided into two groups, in the Group 1 consisting of patients with neoplasia (n = 44) and the 2 Group those who did not have the disease (n = 111). 742 were performed kidney transplants in the period of the study and found 55 Neoplasms in 44 patients (5.93%), the sample was composed of male patients (55.0%), skin color (77.4%), mean age at the time of 46.2 years \pm 13.9 years, the age was associated with a greater chance of having (OR = 1.07 neoplasia; 95% CI: 1.03; 1.10; p < 0.001). The developed skin neoplasia occurred at 56.8% of cases, followed by thyroid (15.9%), cervix, breast, bladder (3.6%), stomach, conjunctiva, prostate, tongue, lungs and liver (1.8%). Os sítios de localização de neoplasia de pele mais frequentes foram face (38,3%) e antebraço (26,5%). The histological types were squamous cell carcinoma (40%), basal cell carcinoma (27.3%) and cancer carcinoma (14.5%). The average time between the transplant and the diagnosis of neoplasm was 44.6 ± 28.7 months. The major changes in immunosuppressants by classes found in the study were the suspension of mycophenolate (29.6%) and conversion to m-Tor inhibitors (27.3%). Evolved to cure the disease 54.5% (20.5%) patients presented metastasis (11.4%) had relapse of the disease, (6.8%) on treatment at the time of the study and death related to neoplasia. Suggests the creation of a Brazilian record of neoplasms transplant, because it will provide important information that can benefit patients in order to cause damage with minor immunosuppression.

Keywords: Kidney transplant. Neoplasms. Immunosuppressants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Número de casos detectados de neoplasias desenvolvidas pós-transplante renal entre os pacientes com neoplasia (n=44), Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	39
Figura 2 – Número de casos (n=44) de acordo com o resultado obtido na biópsia entre os pacientes com neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	40
Figura 3 – Número de casos (n=44) de acordo com a localização da neoplasia entre os pacientes. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	40
Figura 4 – Número de pacientes (n=44) de acordo com a forma de tratamento da neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	42
Figura 5 – Número de pacientes (n=44*) de acordo com o tipo de tratamento da neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	42
Figura 6 – Número de pacientes com neoplasia (n=44) que alteraram o imunossupressor durante a fase de tratamento. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estadiamento da Doença Renal Crônica.....	17
Tabela 2 –	Protocolo de Imunossupressão: Terapia de Indução. Fortaleza, Ceará. 2016.....	32
Tabela 3 –	Protocolo de Imunossupressão: Terapia de Manutenção. Fortaleza, Ceará. 2016.....	33
Tabela 4 –	Caracterização demográfica da amostra de pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014..	36
Tabela 5 –	Características do histórico dos doadores e dos pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	37
Tabela 6 –	Doenças primárias registradas nos pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	38
Tabela 7 –	Médias, desvio padrão, valor mínimo e máximo do tempo entre as condições do transplante e do tratamento e da creatinina sérica basal entre os casos (n=44). Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	41
Tabela 8 –	Evolução clínica dos pacientes transplantados com neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	43
Tabela 9 –	Comparação dos pacientes transplantados entre os grupos com e sem neoplasia com as variáveis demográficas. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	43
Tabela 10 –	Comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão entre os pacientes com (casos) e sem (controles) neoplasias. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	44
Tabela 11 –	Comparação das evoluções clínicas entre os pacientes transplantados com neoplasia (casos) e sem neoplasia (controle). Fortaleza, Ceará, 2005-2014.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
BX	Biópsia
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinoelular
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica em Estágio Terminal
EUA	Estados Unidos da América
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar Focal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Human Papiloma Virus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMP	Por Milhão de População
PTLD	Doença Linfoproliferativa pós transplante
RBT	Registro Brasileiro de Transplante
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TX	Transplante
TNM	Tumores Malignos

TRS Terapia Renal Substitutiva
UICC União Internacional Contra o Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
4	METODOLOGIA	30
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	30
4.2	PERÍODO DO ESTUDO.....	30
4.3	LOCAL DO ESTUDO.....	30
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	31
4.6	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	31
4.7	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	32
4.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	34
4.9	ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	34
5	RESULTADOS	36
5.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	36
5.2	DESCRIÇÃO DAS NEOPLASIAS.....	39
5.3	COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO COM O IMUNOSSUPRESSOR.....	44
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICES.....	68
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO COLETA DE DADOS.....	69
	APÊNDICE B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO.....	71
	APÊNDICE C – TERMO DE CIÊNCIA DO MÉDICO RESPONSÁVEL.....	72
	APÊNDICE D – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE.....	73
	APÊNDICE E – TERMO DE ANUÊNCIA.....	74
	ANEXO.....	75
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	76

1 INTRODUÇÃO

O transplante (TX) renal é o tratamento para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) que provê a melhor qualidade de vida ao paciente. A sobrevivência do enxerto e dos pacientes transplantados têm aumentado nas últimas décadas, como resultado de aprimoramento da técnica cirúrgica, maior número de centros de transplantes, melhora no sistema de distribuição de órgãos e melhores regimes imunossupressores (BRASIL, 2014a). Contudo, a expectativa dos receptores de transplantes renais praticamente dobrou, aumentando o tempo de exposição destes pacientes aos imunossupressores (BERG; OTLEY, 2002).

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes – RBT (2015), o Brasil é o segundo em número absoluto de transplantes renais entre 30 países no ano de 2014, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. O transplante renal é o tipo de transplante de órgãos mais realizado, sendo 5.556 deles apenas em 2015 e 74.634 no total. Conforme pesquisa da Associação Brasileira de Transplante de órgãos – ABTO (2015), a taxa de transplante renal por milhão de população (pmp) registrada no Estado do Ceará foi de 29,9 pmp no total, maior do que a média nacional de 27,4 pmp. No ranking das unidades da federação, o estado encontra-se na sétima colocação no país em número de transplantes renais, com 264 transplantes realizados em 2015. Atualmente, existem 19.440 pacientes ativos em lista de espera de transplante de rim no Brasil, sendo 451 apenas no Ceará (RBT, 2015).

Como consequência da terapia medicamentosa com imunossupressores, que ocorre por tempo indeterminado, os pacientes transplantados renais estão mais suscetíveis a apresentarem infecções e para o desenvolvimento de doenças sistêmicas, como hipertensão arterial, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hiperlipidemia e de algumas neoplasias (FISHMAN, 2007; GUTIÉRREZ; CAMPISTOL, 2007; BRASIL, 2014a).

Os dados apresentados pelo Instituto Nacional do Câncer – INCA (2015) tendo como base o documento *World Cancer Report 2014* da *International Agency for Research on Cancer*, da Organização Mundial da Saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, nos quais é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025.

O aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, resultado da melhoria das condições socioeconômicas da população, maior acesso à Atenção Básica e

evolução da Medicina, com antibióticos e vacinas, também foram decisivos para a mudança desse perfil. Somam-se ainda a esses fatores o aprimoramento dos métodos para se diagnosticar o câncer e a melhoria da qualidade e do registro da informação (PENN, 2000).

A prevalência e o tipo de câncer após o transplante renal variam entre centros, países e períodos de tempos. Um aumento na prevalência de neoplasias malignas em transplantados começou a ser observado na década de 1970, sendo explicado pela administração de medicação imunossupressora (STERIOFF *et al.*, 1975). No período inicial da medicina de transplante, entretanto, o desafio era evitar episódios de rejeição aguda de enxertos e infecções graves. As neoplasias malignas estão entre as mais importantes complicações no pós-transplante renal. Com uma incidência muito maior que na população não-transplantada, geram uma série de implicações de ordem clínica, etiológica, diagnóstica e de conduta.

Dentre os muitos fatores presentes na fase pós-transplante capazes de induzirem maior incidência desta complicação, estão as alterações da imunidade induzida pelo uso crônico de agentes imunossupressores, acarretando distúrbios da vigilância imunológica, da estimulação antigênica crônica e da imunorregulação (PENN I, 1992). Ao longo dos anos, foram introduzidas drogas imunossupressoras mais potentes, resultando na melhoria da sobrevivência dos enxertos. Com o aumento da idade dos transplantados renais, as neoplasias malignas representam um grande obstáculo para a medicina de transplante (OJO *et al.*, 2000).

O objetivo principal da terapia de imunossupressão é a modulação seletiva da resposta imunológica do receptor para prevenir a rejeição e aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes e, ao mesmo tempo, minimizar a toxicidade associada aos agentes imunossupressores, principalmente em relação às complicações de nefrotoxicidade, infecciosas e neoplásicas, permitindo o bom funcionamento do órgão transplantado (BRASIL, 2016).

No Brasil, os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) fornecem informações sobre o impacto do câncer nas comunidades, configurando-se uma condição necessária para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer. Em conjunto com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), formam o eixo estruturante para a vigilância de câncer e para o desenvolvimento de pesquisas em áreas afins. Pesquisas relacionadas a doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas a neoplasia, estão entre os projetos de pesquisa e desenvolvimento fomentados nos marcos da agenda nacional de pesquisa em saúde do Brasil (BRASIL, 2011).

As neoplasias são um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. A distribuição da incidência e da mortalidade por câncer é de fundamental importância para o conhecimento epidemiológico, desde os aspectos etiológicos até os fatores prognósticos envolvidos em cada tipo específico de neoplasia maligna, podendo gerar hipóteses causais e avaliar os avanços científicos em relação às possibilidades de prevenção e cura bem como a resolutividade da atenção à saúde (INCA, 2011).

Face à gravidade da situação do câncer como problema de saúde que atinge toda a população, é necessário que todo profissional de saúde tenha conhecimentos sobre o câncer para que possa informar, cuidar e encaminhar corretamente seus pacientes, o que irá refletir no sucesso das ações de controle da doença.

Na busca bibliográfica, não foram encontrados estudos realizados com a população cearense analisando a prevalência de câncer em transplantados renais. A maioria dos estudos utilizou populações em torno do Trópico de Câncer, cuja incidência de raios ultravioleta é menor quando comparada a de estados como o Ceará, cerca de 2 graus abaixo da linha do Equador. Sabe-se que os raios ultravioletas aumentam o risco de cânceres como o de pele, mas também estimulam a produção de Vitamina D, que tem propriedades anticancerígenas *in vitro* (KENNEL; DRAKE, 2013).

Diante do exposto, este trabalho justifica-se, visto que há poucos trabalhos na literatura analisando a prevalência de câncer em transplantados renais com população próxima à zona do Equador e, mais especificamente, não encontramos estudos com a população cearense.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os casos de neoplasia maligna de acordo com as características clínicas e histológicas em pacientes transplantados renais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência de neoplasia maligna nos receptores de transplante renal;
- Averiguar os principais tipos de neoplasias malignas presentes nos pacientes transplantados renais e o tempo médio do transplante renal até o aparecimento das neoplasias malignas;
- Investigar a prevalência e os tipos de neoplasias malignas em pacientes transplantados renais com diferentes protocolos de imunossupressão;
- Conhecer os tipos histológicos e a localização das neoplasias;
- Conhecer as mudanças no esquema dos imunossupressores após o desenvolvimento da neoplasia;
- Identificar os fatores associados à maior chance de neoplasia em comparação com um grupo controle.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A doença renal crônica (DRC) vem se tornando um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo e atualmente tem sido visto como “epidemia” em crescimento, são consequências das doenças cardiovasculares tais como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM), a história familiar de doença renal e o envelhecimento (BRASIL, 2012).

É uma doença crônica, progressiva, debilitante, que causa incapacidade e que apresenta alta mortalidade, sendo que a incidência e prevalência têm aumentado na população mundial (OMS, 2003). Tem recebido mais atenção nas investigações internacionais, uma vez que sua elevada prevalência vem sendo demonstrada por meio de levantamentos epidemiológicos em todo o mundo (HAFEZ, 2006).

O diagnóstico e estadiamento da DRC baseiam-se na documentação da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e lesão do parênquima renal. Segue abaixo, na Tabela 1, a classificação (estadiamento) da doença renal proposta na reunião de consenso KDOQI (Melhores Resultados Globais de Doenças Renais) e KDIGO (Iniciativa de Qualidade de Resultados de Doenças Renais) (KDIGO, 2013).

Tabela 1 – Estadiamento da Doença Renal Crônica

Estágio	Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	Proteinúria/Hematúria	Descrição
1	$\geq 90 \text{ml/min/1,73m}^2$	Presente	Lesão renal com função renal normal ou aumentada
2	60-89ml/min/1,73m ²	Presente	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3 ^a	45-59ml/min/1,73m ²	Presente ou ausente	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída
3B	30-44ml/min/1,73m ²		
4	15-29 ml/min/1,73m ²	Presente ou ausente	Lesão renal com TFG severamente diminuída
5	<15 ml/min/1,73m ²	Presente ou ausente	Falência renal estando ou não em terapia renal substitutiva

Fonte: Adaptado de Bastos e Kirsztajn (2011).

Pela natureza da progressão patogênica da doença renal, pacientes com DRC estão com alto risco de progredirem para doença renal crônica terminal, uma condição que requer diálise ou transplante renal para dar aos pacientes sobrevivência a longo prazo. Deve-se

indicar terapia renal substitutiva (TRS) para pacientes com TFG inferior a 10 mL/min/1,73m² (KDIGO, 2013). Em pacientes diabéticos e com idade inferior a 18 anos, pode-se indicar o início da TRS quando a TFG for menor do que 15 mL/min/1,73m². Em todas essas situações, deve-se respeitar a condição clínica e alteração laboratorial do paciente. A escolha do método de TRS deve levar em consideração a escolha do paciente, bem como a condição clínica, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional (BRASIL, 2014a).

De acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a prevalência estimada de indivíduos com diferentes graus de disfunção renal, estágios de um a cinco, em muitos países, varia de 8 a 16%, o que representa um enorme contingente de pessoas que potencialmente necessitarão de terapia renal substitutiva, se apresentarem progressão de sua doença renal para fases finais (VIVEKANAND *et al.*, 2013).

Estima-se que cerca de 10% da população adulta tem algum grau de perda de função renal e sua incidência no Brasil tem aumentado, devido ao número crescente de pacientes diagnosticados, principalmente os portadores de diabetes mellitus, hipertensão arterial, bem como pelo aumento da longevidade da população. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (BRASIL, 2013), esse percentual pode aumentar para 30% a 50% em pessoas acima de 65 anos (SESSO *et al.*, 2014). É uma patologia de difícil tratamento, de alto custo e afeta os diferentes aspectos da vida do paciente, com sérias implicações físicas, psicológicas e socioeconômicas abrangendo o indivíduo, a família e a sociedade (LATA *et al.*, 2008).

Em 2001, o custo médio anual para manutenção do tratamento da DRCT ficou entre 70 e 75 bilhões de dólares mundialmente, excluindo transplante renal (LYSAGTH, 2002). Uma revisão sistemática de 110 estudos, incluindo um total de 1.961.904 pacientes com DRCT, associou o transplante renal com risco reduzido de mortalidade e eventos cardiovasculares, assim como melhor qualidade de vida do que o tratamento com diálise crônica (TONELLI *et al.*, 2011).

3.1 Transplante renal

As modalidades de tratamento para substituição parcial das funções renais são: diálise (que se subdivide em hemodiálise e diálise peritoneal) e transplante renal. Estes tratamentos mantêm a vida, porém não promovem a cura da DRCT (RIELA, 2010). A indicação de transplante deve seguir as orientações da Portaria GM/MS N° 2.600, de 31 de outubro de 2009, segundo a qual os pacientes com DRC devem ser encaminhados para os

serviços especializados em transplante desde o estágio cinco, não dialítico. Duas modalidades de transplante de rim podem ser consideradas, de acordo com o tipo de doador, transplante com doador vivo ou doador falecido. Pode-se considerar o transplante preemptivo, que é aquele realizado antes do paciente iniciar terapia renal substitutiva (BRASIL, 2009).

Transplante de órgãos ou tecidos significa a cirurgia realizada em pacientes com problema grave e irreversível em um determinado órgão ou tecido do corpo, recebendo outro saudável de um doador vivo ou com morte encefálica (ABTO, 2015). Os transplantes de órgãos e tecidos são considerados uma terapêutica em diversas patologias crônicas e incapacitantes e oportunizam reabilitação e aumento da expectativa de sobrevida (GARCIA, 2006).

O transplante (TX) renal foi o primeiro dos procedimentos de transplantes de órgãos largamente utilizados no tratamento de falência terminal de órgãos. O primeiro transplante de um órgão vital não regenerativo no mundo foi um transplante de rim efetuado por David M. Hume na cidade de Boston, em 1951 com doador falecido. Posteriormente, em 1954, Murray e John Merrill realizaram com sucesso, o que foi reconhecido como o primeiro transplante do mundo com um doador vivo, entre gêmeos monozigóticos (LAMB, 2000).

No Brasil, o primeiro transplante renal foi realizado no dia 21 de janeiro de 1965 no Hospital das Clínicas em São Paulo com doador vivo e em 1967 foi feito o primeiro TX renal com doador falecido no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (IANHEZ, 2014). Desde então, crescentes avanços impulsionaram essa terapêutica: implementação de técnicas cirúrgicas, desenvolvimento de drogas imunossupressoras, aprimoramento de cuidados intensivos e uso de soluções de preservação mais eficientes (LOPES, 2009). O serviço de TX renal do HUWC/UFC iniciou suas atividades na década de 1970, onde em 1977 foi realizado o primeiro transplante de rim do estado do Ceará e da região Nordeste.

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes do mundo, com uma política fundamentada nas Leis nº 9.434/1997 e 10.211/2001 (BRASIL, 2015a) tendo como diretrizes a “gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores, não maleficência em relação aos doadores vivos” (LIMA, 2007). De acordo com dados publicados pelo International Registry in Organ Donation and Transplantation (2014), o Brasil está inserido no Mundo em segundo lugar em número absoluto de transplantes renais em 30 países, ficando atrás apenas dos Estados Unidos.

Entretanto, é considerável o número de pacientes que aguardam transplante, a lista das pessoas que esperam é maior do que a captação. O Registro Brasileiro de Transplantes

(2015) publicou que com relação ao transplante renal, há 19.440 pacientes em lista de espera (96 pmp). Como há em torno de 110.000 pacientes em tratamento dialítico no Brasil e como cerca de 35% deles têm indicação de transplante, o número de pacientes em lista deveria ser o dobro (38.500 ou 190 pmp). Apenas São Paulo, com 215 pmp tem essa taxa, e muitos estados têm taxa inferior a 45 pmp (Bahia, Santa Catarina, Acre, Rondônia, Amazonas, Pará e Mato Grosso do Sul) o que significa que menos de 25% dos pacientes que necessitam transplante estão em lista. Foram registradas 1.215 mortes em lista, sendo essa taxa de 6,0% relativamente baixa (de 6 a 8% em outros registros), talvez explicada, parcialmente, pela maior seletividade para o ingresso em lista. Ingressaram em lista para o transplante renal 9.342 pacientes, 66% do número esperado de 14.196 (70 pmp) (RBT, 2015).

No Ceará, em 2014, estavam cadastrados 531 pacientes para realizar transplante renal e encontram-se em uma lista única de espera do estado, controlado pela Central de TX com sede em Fortaleza (BRASIL 2015b). A Portaria nº 3407 de 05/08/1998 é constituída por um conjunto de critérios específicos de distribuição para cada tipo de órgão, ou tecido, selecionando, assim, o receptor adequado. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) foi criado pelo Ministério da Saúde e é controlado pelo Ministério Público (BRASIL, 1998).

O transplante renal não é a cura definitiva, pois o paciente irá necessitar de cuidados para o resto de sua vida, o que implica em adquirir conhecimento para reconhecer fatores de risco e sinais e sintomas relacionados às principais complicações a que está exposto, como as infecções e a rejeição do órgão (BRASIL, 2014b). A grande desvantagem do transplante renal em relação à diálise é a utilização de medicamentos imunossupressores para a manutenção da viabilidade do enxerto, pois podem causar expressivos efeitos colaterais, tais como a nefrotoxicidade, hipertensão arterial, neurotoxicidade, hiperglicemia, neoplasias, infecções, hiperlipidemia e hiperpotassemia (BRASIL, 2014a).

O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Constituem os objetivos específicos estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir o desenvolvimento e tratar os episódios de rejeição aguda e crônica (BRASIL, 2014b). Inexiste tempo pré-definido para a duração do tratamento, devendo a imunossupressão ser mantida por toda a vida do transplantado. Além disso, o funcionamento do enxerto deve ser monitorizado por meio de testes bioquímicos para avaliação da função renal.

A década de 1980 foi marcada pelo surgimento de vários eventos, tais como o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, a ciclosporina e o tacrolimo, a

padronização nas retiradas múltiplas dos órgãos dos doadores cadáveres e o desenvolvimento por Belzer de uma nova solução de conservação dos órgãos. Estes avanços permitiram obter resultados encorajadores nos transplantes do rim, coração e fígado proporcionando uma sobrevida de até 80% em dois anos aos pacientes transplantados (PEREIRA, 2004).

A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e que pode se estender por sete a dez dias em âmbito hospitalar. Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período (BRASIL, 2014a).

Para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de indução, de acordo com o protocolo de imunossupressão no transplante renal (BRASIL, 2014a), sugere-se como esquema imunossupressor inicial composto por prednisona, micofelonato de sódio e tacrolimo, e indução com basiliximab (Simulect^R), metilprednisolona, ou timoglobulina (ATG) (BRASIL, 2014a).

O uso de anticorpos depletors de linfócitos tendo como finalidade a redução de eventos imunológicos é conhecido como indução imunológica e está indicado em receptores de alto risco (LEBRANCHU *et al.*, 2002). Recentemente, eles passaram a ter papel importante na profilaxia da rejeição aguda, especialmente em transplante de rim (MUELLER, 2003).

Cerca de 70% dos receptores de transplante de rim recebem alguma terapia de indução, seja com timoglobulina ou sem globulina anti-timócito humano produzida a partir de soro de coelho, que é um potente anticorpo policlonal depletor de linfócitos e tem como alvos os múltiplos epítops imunológicos, seja com anticorpos monoclonais não depletors de linfócitos (MUELLER, 2003), como o basiliximab (Simulect^R) ou o daclizumab (Zenapax^R), que têm como alvo o receptor da interleucina 2. O uso de indução imunológica com timoglobulina está relacionado à redução na incidência de rejeição aguda e de lesão de isquemia e reperfusão, traduzida clinicamente como disfunção retardada do enxerto (BRENNAN *et al.*, 2006).

Um estudo que comparou um curso breve de três dias de timoglobulina com um controle histórico que utilizou mais doses demonstrou que o curso breve foi tão efetivo e seguro quanto o curso prolongado, tendo reduzido o tempo de internação pós-transplante (AGHA *et al.*, 2002).

Para tratamento de manutenção, receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido têm à disposição uma enorme gama de combinações terapêuticas possíveis. Essas combinações nos permitem aumentar a potência total imunossupressora, controlando a toxicidade de cada um dos agentes. Recomenda-se o esquema de

imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente, o esquema com prednisona, micofenolato mofetil ou sódico e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado (BRASIL, 2014a).

Um estudo multicêntrico americano, analisando resultados após cinco anos de seguimento, demonstrou o benefício significativo do uso de tacrolimo em relação à ciclosporina em termos de sobrevida do enxerto renal, melhor função renal e menor taxa de conversão a longo prazo (VINCENTI *et al.*, 2002).

Atualmente, as drogas de escolha adotadas no hospital estudado (OLIVEIRA, 2015) correspondem ao esquema com prednisona, micofenolato sódico e tacrolimo, sendo indicado uso de inibidores m-Tor (Sirolimo e Everolimo) nas seguintes situações:

1. Nefrotoxicidade por inibidor de calcineurina;
2. Contraindicação a outras drogas;
3. Neoplasia pré-transplante ou pós-transplante;
4. Disfunção crônica do enxerto por outras causas;
5. Nefropatia por BK vírus em pacientes em uso de tacrolimo;
6. Após infecção por CMV.

Um dos primeiros estudos relacionando neoplasias, transplantes e imunossupressão foi publicado por Penn, et al., em 1969. Posteriormente, várias publicações confirmaram o aumento de incidência de neoplasias na população transplantada (PENN, 2000). Se, por um lado, os avanços farmacológicos na terapia imunossupressora garantiram um controle mais efetivo da rejeição aguda e ampliaram a sobrevivência dos pacientes a curto prazo, por outro, as incidências de certas neoplasias constituíram um dos principais fatores limitantes desses pacientes, a longo prazo.

3.2 Neoplasia

A neoplasia pode ser entendida como proliferação anormal, descontrolada e autônoma (fora do controle do organismo que regulam a proliferação celular), na qual as células reduzem ou perdem a capacidade de se diferenciar, em consequência de alterações nos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular, que invadem tecidos e órgãos (ROBBINS *et al.*, 2000). Podem ser classificadas em benignas, as quais não são letais nem causam transtornos ao hospedeiro e podem evoluir despercebidas por muito tempo. E, malignas, com crescimento acelerado que provocam perturbações homeostáticas graves e podem levar à morte (MONTENEGRO; FRANCO, 2015).

Independente da fase em que o câncer é detectado, há necessidade de se classificar cada caso de acordo com a extensão do tumor. O método utilizado para essa classificação é chamado de estadiamento e sua importância está na constatação de que a evolução da doença é diferente quando a mesma está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos. O estadiamento pode ser clínico ou patológico. O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (BRASIL, 2004). Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástase a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1, respectivamente.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2013), as causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. A maioria dos casos (80%) está relacionada ao meio ambiente, meio geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos) e o ambiente social e cultural (estilos e hábitos de vida). As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas.

O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo. Quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas. Dentre os mais comuns estão pulmão, mama, colo do útero, próstata, cólon e reto (intestino grosso), pele, estômago, esôfago, medula óssea (leucemia) e cavidade oral (boca). Porém, cada órgão pode ser afetado por tipos diferentes de tumor, menos ou mais agressivos (INCA, 2004).

A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017 (INCA, 2015), aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais.

O tratamento do câncer pode ser feito por meio de cirurgia; radioterapia na qual se utilizam radiações para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem; quimioterapia que utiliza medicamentos para combater o câncer. Eles são aplicados, em sua maioria, na veia, podendo também ser dados por via oral, intramuscular, subcutânea, tópica e intratecal. Os medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo; ou transplante de medula óssea que consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade. A principal é a cirurgia, porém o médico vai escolher o tratamento mais adequado de acordo com a localização, o tipo de câncer e a extensão da doença. Todas as modalidades de tratamento são oferecidas pelo Sistema Único de Saúde (INCA, 2013).

De acordo com os dados apresentados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2015), o Brasil é considerado um país intermediário – de média para alta incidência de câncer -, considerando todos os cânceres, exceto câncer de pele não melanoma. Na maioria dos países desenvolvidos, o câncer é a segunda maior causa de morte depois das doenças cardiovasculares. De acordo com dados mais recentes publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), 30% dos cânceres podem ser prevenidos com modo de vida saudáveis, o número global de mortes por câncer subiu para 8,2 milhões em 2012 e 60% dos pacientes já chegam no serviço especializado em estágio avançado para iniciar o tratamento. No Brasil, a mortalidade por neoplasias vem crescendo consideravelmente ao longo das últimas décadas (INCA, 2015).

3.3 Neoplasia em transplantados renais

Os pesquisadores já esperavam maior frequência de infecções no grupo dos transplantados renais com a utilização de imunossupressores, mas o achado de uma maior prevalência de neoplasias malignas foi uma surpresa. Um estudo realizado na década de 1970 em um centro de transplantes dos Estados Unidos da América (EUA) observou o aparecimento de dezesseis neoplasias malignas num grupo de 286 transplantados renais, acompanhados entre 1962 e 1971, com uma incidência de 5,6% (PENN; STARZL, 1972).

Outro estudo realizado na mesma década nos EUA observou seis neoplasias malignas num grupo de 216 transplantados renais, acompanhados por um período de cinco

anos, com uma prevalência aproximada de 3%. Cinco pacientes tiveram cânceres epiteliais, e um paciente teve um tumor mesenquimal (STERIOFF *et al.*, 1975).

O risco maior de desenvolver câncer em transplantados renais com uso de imunossupressores entrou em consenso na década de 1970 (PRITZKER, 1972). A dúvida era se a prevalência de neoplasias iria aumentar mais rapidamente com maior tempo de sobrevida do enxerto, que era baixo na época, e com maior tempo de acompanhamento dos transplantados renais.

A incidência de cânceres na população transplantada mostra para esses um risco muito maior em comparação com a população geral, apresentando ainda maior agressividade e malignidade (GUTIÉRREZ; CAMISTOL, 2007). Toda essa incidência de neoplasias em transplantados se deve ao uso de imunossupressores, que inativam a ação do sistema imune sobre células tumorais. Em se tratando do papel desse sistema deve-se se ater primeiramente aos aspectos fisiológicos: o organismo exerce o papel de imunovigilância sobre as próprias células, matando células tumorais, ou ao menos realizando uma seleção de células com menor poder carcinogênico, modificando o que deveria ser uma manifestação mais agressiva da neoplasia (INCA, 2013).

Um estudo de um centro de transplantes de Paris, na França, acompanhou 1710 transplantados renais, que foram divididos em dois grupos: 597 transplantados foram tratados com protocolos de imunossupressão convencionais, entre 1970 e 1986; 1187 transplantados foram tratados com protocolos de imunossupressão que incluíam ciclosporina a partir de 1986. Foi observado o aparecimento de 52 neoplasias malignas em 49 de 597 transplantados do primeiro grupo, com uma prevalência de 8,2%. Já no segundo grupo foram observadas 87 neoplasias malignas em 84 de 1113 transplantados do segundo grupo, com uma incidência de 7,5% (HIESSE *et al.*, 1997). Pelo grande período de tempo abordado, esse estudo permitiu caracterizar melhor os tipos de neoplasias malignas observadas. Trinta e nove por cento dos cânceres eram de pele ao todo, sendo 27% dos cânceres no primeiro grupo e 43% no segundo. Trinta e quatro por cento dos cânceres eram sólidos, sendo 47% nos transplantados do primeiro grupo e 29% do segundo grupo. É interessante notar que, embora a incidência de neoplasias malignas tenha diminuído no segundo grupo, ocorreu um predomínio de cânceres de pele e linfo proliferativos, sugerindo que o tipo de medicamento imunossupressor utilizado resulta em tipos de cânceres diferentes nos transplantados renais.

Uma meta-análise estimou a prevalência de cânceres em transplantados renais, mostrando que eles têm de três a cinco vezes mais chances de desenvolverem câncer que a população normal. Além disso, o risco de câncer é maior para tumores relacionados a vírus.

Por exemplo, transplantados renais têm um risco de 5 a 22 vezes para cânceres relacionados ao *human papilloma vírus* (HPV), como os cânceres cervical e vaginal, quando comparados à população normal controlada pela idade e sexo (GRULICH *et al.*, 2007).

No Brasil, há poucos estudos descrevendo o risco de câncer nos transplantados renais. Paula e Ianhez (1999) analisaram 105 neoplasias malignas em 94 pacientes, observados em um grupo de 1.511 transplantados renais, acompanhados entre janeiro de 1965 a dezembro de 1990, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo (HC-FMUSP), com uma prevalência de 6,2%. Das 105 neoplasias observadas, 85 casos eram da linhagem epitelial e 20 da linhagem mesenquimal. Da linhagem epitelial, 33 casos eram câncer de pele, enquanto o sarcoma de Kaposi foi o mais frequente da linhagem mesenquimal, com nove casos (PAULA; IANHEZ, 1999). Entretanto, nesse estudo não foi realizada nenhuma comparação entre o risco de desenvolver câncer nos transplantados renais e na população geral.

No estudo de Ghods & Ossareh (2000), realizado entre 1986 e 1999, 867 transplantados renais foram seguidos por um período médio de 56 ± 37 meses. Foram diagnosticadas 21 neoplasias malignas, resultando numa incidência de 2,4%. Dentre os tipos de neoplasias malignas, sete eram linfomas, cinco sarcomas de Kaposi, três de pele, dois de pulmão e dois de pâncreas. Embora o câncer de pele seja o mais prevalente na população iraniana, isso não foi observado nos transplantados renais, tendo sido os linfomas e o sarcoma de Kaposi os mais observados.

Em 2000, um estudo de grande porte nos EUA analisou as causas de mortalidade nos transplantados renais entre 1988 e 1997. Foram acompanhados 86.502 transplantados renais, com 18.482 mortes. As mortes foram divididas em dois grupos: o primeiro com mortalidade relacionada à perda de viabilidade do enxerto e o segundo grupo com mortalidade com a função do enxerto preservada (7040 mortes). O segundo grupo teve 9,2% das mortes relacionadas a neoplasias malignas. Depois de um ano do transplante renal, as mortes relacionadas a neoplasias malignas eram de 12,1 a 13,1% (OJO *et al.*, 2000).

Na Europa Oriental, houve um estudo realizado com 185 transplantados renais da Península Balcânica, sendo seguidos por um período de treze anos. Foram observadas 19 neoplasias malignas em 15 pacientes, com uma prevalência de 9,78%. Foi encontrado que 55% das neoplasias malignas eram de pele e 16,6% eram sarcoma de Kaposi (POPOV *et al.*, 2007). Os resultados desse estudo se assemelharam mais com os países ocidentais, em contraste com o estudo realizado no Irã.

Outro estudo realizado na Europa Oriental, mais especificamente em Wrocław, na Polônia, avaliou 1028 transplantados renais entre os anos de 1983 e 2006. A prevalência de neoplasias malignas foi de 4,8%, sendo os pacientes seguidos por um período entre seis meses a 23 anos. Diferentemente do estudo anterior, as neoplasias malignas mais comuns foram a do sistema urinário, com 22% dos casos, seguida de desordens linfoproliferativas e linfomas (WATOREK *et al.*, 2011).

Em Lyon, na França, houve um estudo focado em crianças transplantadas renais, que foram acompanhadas de 1987 a 2007. Dezesesseis dos 219 pacientes tiveram câncer, com uma incidência de 7,3%. Dez casos foram desordens linfoproliferativas ou linfomas (KOUKOURGIANNI *et al.*, 2010). Não se sabe ao certo se o grande número de desordens linfoproliferativas foi devido a um protocolo de imunossupressão mais agressivo ou pelo perfil específico dos pacientes.

Outro estudo na Europa Ocidental acompanhou 1816 transplantados renais entre 1983 e 2009, na cidade do Porto, em Portugal. 100 pacientes foram diagnosticados com 110 neoplasias malignas, com incidência de 5,5% e tempo médio do transplante ao diagnóstico de 73 meses. As neoplasias malignas que mais predominaram foram as de pele, com aproximadamente 40% dos casos (BRANCO *et al.*, 2011).

O terceiro estudo na Europa Ocidental, no centro de transplante renal de Erlangen-Nuremberg, na Alemanha, foi o que teve a maior prevalência de neoplasias malignas. Dos 1882 transplantados renais entre 1966 e 2005, foram observadas 257 neoplasias malignas em 231 pacientes, com uma prevalência de 13,7%, com tempo de acompanhamento médio de quase 10 anos (APEL *et al.*, 2013). Esse estudo não mencionou a prevalência de neoplasias de pele, apenas relatou neoplasias de outros sítios. As mais comuns foram do sistema urinário, com 32,1% dos casos, seguido de 30,7% de cânceres do trato digestivo e 14% de ginecológicos. Apenas 9,4% dos casos tiveram desordens linfoproliferativas e linfomas (APEL *et al.*, 2013).

O estudo que mostrou a menor incidência foi o realizado em Nanjing, na China. Mil transplantados renais foram acompanhados durante 1994 a 2004, por pelo menos três anos. A prevalência de neoplasia renal foi apenas de 1,67%. Trinta e três por cento das neoplasias malignas foram de trato digestivo (dois no esôfago, dois no estômago, três no cólon e um no reto). O segundo lugar foi no sistema urinário, com três casos de câncer de bexiga e dois de rim. Houve apenas dois casos de linfoma relatados (SUN *et al.*, 2011). O mesmo estudo fez uma revisão de outros trabalhos publicados na China, com 18.548 transplantados renais, entre 1977 e 2004. Foram relatadas 296 neoplasias malignas, com

prevalência que variava entre 0,6 a 4,2%. A maioria dos centros de transplantes tinha uma incidência entre um e dois por cento, e o tempo médio do transplante renal ao diagnóstico de câncer variava de 21 a 84 meses. As principais neoplasias malignas observadas foram as do trato digestivo, bexiga e fígado, com respectivamente 49, 47 e 42 casos (SUN *et al.*, 2011).

Os estudos são heterogêneos, pois os protocolos de imunossupressão, as recomendações do período de diálise, do transplante e as técnicas de captação de órgãos foram sendo alteradas ao longo dos anos. Outro fator importante é a região do centro de transplante. Diferentes populações se alimentam de forma diferente, tem diferentes exposições à radiação ultravioleta e provavelmente suscetibilidade genética que varia de acordo com cada região.

A escolha do protocolo de imunossupressão deve então ser feita de acordo com o perfil de câncer dos transplantados renais da região. Os protocolos de imunossupressores passaram a partir da década passada a adicionar novas drogas, como o sirolimo e o everolimo, que possuem baixa toxicidade renal quando comparados à ciclosporina. Um estudo não mostrou piora dos marcadores renais (ureia, creatinina, microalbuminúria, cistina C, entre outros) ao ser trocada a ciclosporina por everolimo (FERNANDEZ *et al.*, 2006).

O sirolimo inclusive pareceu diminuir o risco de câncer em alguns transplantados renais (LAW, 2005). Uma meta-análise de 2007 comparou a prevalência de pessoas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com transplantados renais em tratamento de imunossupressão, mostrando que a maioria dos cânceres epiteliais comuns, como o de mama e o de próstata, ocorriam na mesma proporção que a população geral, ou eram menos comuns. Os cânceres que ocorriam em maior proporção nos pacientes com HIV/AIDS e transplantados renais eram o câncer de rim, mieloma, leucemia e melanoma. Dois cânceres que ocorriam mais nos transplantados renais eram o de bexiga e tireoide (GRULICH *et al.*, 2007).

Há relatos de regressão completa de sarcoma de Kaposi após a troca de ciclosporina por sirolimo, sem aparecimento de rejeição após a substituição (CAMPISTOL *et al.*, 2004). O tópico é controverso, mesmo com o conhecimento de que, *in vitro*, sirolimo diminua a proliferação de linfócitos B (MAJEWSKI *et al.*, 2000), pois há estudos que mostram aumento significativo da incidência de doença linfoproliferativa em pacientes que fazem uso do esquema imunossupressor com o sirolimo quando comparado com esquema imunossupressor sem sirolimo (MCDONALD *et al.*, 2008).

Os tipos mais comuns e mais frequentes de neoplasias desenvolvidas em pacientes transplantados são câncer de pele, doenças linfoproliferativas e sarcoma de Kaposi. Há também maior incidência de câncer de células renais, vulvovaginais e do colo uterino, bexiga,

faringe, laringe, cavidade bucal, olho, fígado (hepatocarcinoma) e outros sarcomas (KASISKE, 2004). Deve-se considerar o risco da recorrência do tumor em pacientes com antecedentes de câncer.

Nestas situações, o tempo de espera para transplante ou retransplante é variável e depende do tipo de tumor que acometeu o paciente. Para alguns casos, como melanoma, o risco de disseminação pós-transplante é grande e se aconselha aguardar tempo longo de “cura” para o transplante (TROFE *et al.*, 2004). Por outro lado, há tumores que, se retirados, permitem transplante imediato sem maiores riscos de disseminação. Os casos precisam ser analisados individualmente antes da decisão final, com clara exposição dos riscos da imunossupressão, sobretudo nestas situações.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de caso-controle, documental retrospectivo, com abordagem quantitativa.

4.2 PERÍODO DO ESTUDO

A coleta dos dados realizou-se de 01 de maio a 31 de setembro de 2016. Foram analisados os receptores de TX renal, transplantados em um hospital universitário no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014.

4.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), um hospital terciário de ensino e pesquisa, que presta assistência de alta complexidade à saúde, que atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), cadastrado como centro transplantador renal pela Central Nacional de Transplante do Ministério da Saúde e é referência nacional na área de transplantes, sendo o pioneiro na área de TX renal, o qual realiza em média 100 transplantes renais por ano.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DA AMOSTRA

- Pacientes que realizaram transplante renal com doador vivo ou falecido no período do estudo, os quais faziam acompanhamento ambulatorial no hospital e desenvolveram neoplasia pós TX renal confirmada por biópsia;
- Pacientes do arquivo inativo (perderam enxerto renal, transferidos e óbitos), a fim de identificar os casos de neoplasia também nesses pacientes;
- Foi incluído um grupo controle conforme descrito, a seguir, no item 4.6.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DA AMOSTRA

- Pacientes transplantados renais com sobrevida menor de seis meses após o transplante;
- Pacientes com diagnóstico de neoplasia pré-transplante;
- Pacientes que realizaram TX duplo (fígado-rim), pois os pacientes são acompanhados no setor de ambulatório de TX Hepático e utilizam esquema de imunossuppressores diferentes.

4.6 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi composta pelos receptores de transplante renal, cujo TX foi realizado no período de 2005 a 2014 no HUWC-UFC. No período do estudo, foram identificados 742 pacientes. A autora analisou todas as pastas de acompanhamento pós-transplante destes pacientes a fim de constatar os pacientes que desenvolveram neoplasia pós TX renal.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado da seguinte forma: adotou-se uma prevalência P de 50%, a fim de se obter uma amostra de tamanho máximo; fixou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e um erro amostral relativo de 7,2%. Esses valores foram aplicados na fórmula abaixo, indicada para populações finitas (N=742). Encontrou-se uma amostra de tamanho “n” igual 155 prontuários. Foram identificados 44 pacientes com neoplasia e 111 foram incluídos como grupo controle, pareado para idade, gênero e tempo de transplante. Com relação à idade, não foi possível encontrar os controles exatamente com a mesma idade, optou-se por selecionar os controles com faixa etária de menor variabilidade. Os pacientes foram, portanto, divididos em dois grupos, no Grupo 1 foram incluídos os pacientes com neoplasia; e no Grupo 2 aqueles que não apresentaram a doença.

$$n = \frac{Z^2_{5\%} \times P \times Q \times N}{e^2(N-1) + Z^2_{5\%} \times P \times Q}$$

Onde:

Z = Nível de confiança

P = Quantidade de acerto esperado (%)

Q = Quantidade de erro esperado (%)

N = População Total

e = Nível de Precisão (%)

4.7 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por meio de um preenchimento do instrumento estruturado (Apêndice A) que foi dividido em duas partes, sendo a primeira contendo informações gerais do receptor e as características de seus protocolos de tratamento. A segunda parte contendo dados gerais da neoplasia, evolução do paciente e do enxerto e protocolo de imunossupressão após diagnóstico da neoplasia.

Os dados foram obtidos na pasta de acompanhamento pós-transplante, arquivadas no setor de ambulatório de TX renal e nos prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). Os serviços de transplante no Brasil e no mundo têm como prática anotar e registrar em uma pasta os dados clínicos e laboratoriais contendo todas as informações relevantes referentes ao doador e receptor, bem como dados da imunossupressão, comorbidades e evolução dos pacientes. Esta pasta contém uma ficha padronizada onde são anotados os resultados dos exames e histórico do paciente. Deste modo, torna-se mais fácil o acesso aos dados dos pacientes para fins de acompanhamento clínico e pesquisa.

De acordo com o protocolo de imunossupressão no transplante renal, a Tabela 2 mostra o esquema para terapia de indução baseado no Protocolo do HUWC.

Tabela 2 – Protocolo de Imunossupressão: Terapia de Indução. Fortaleza, Ceará. 2016.

Medicação	Dosagem ataque	Dosagem manutenção
Simulect	20mg no dia do transplante	20mg após 4 dias do transplante
Metilprednisolona	500mg EV antes de ir para o Centro Cirúrgico	125mg EV até terceiro dia pós-operatório, antes da 2ª dose da Timoglobulina.
Timoglobulina	1,5 mg/kg intraoperatória	EV, doses sequenciais de 1,5mg/kg

Continua.

Tabela 2 – Protocolo de Imunossupressão: Terapia de Indução. Fortaleza, Ceará. 2016. (Conclusão)

Medicação	Dosagem ataque	Dosagem manutenção
Imunoglobulina	400mg/kg, 12h antes do transplante	400mg/kg por dia por 14 dias.
Prednisona	20 mg VO, a partir do terceiro dia de pós-operatório	
Micofenolato Sódico	Adultos >50kg: 720mg 2x/dia ou adultos <50kg: 360mg 3x/dia	
Tacrolimo	0,15mg/kg/dia VO, dividido em duas tomadas	Ajuste conforme nível sanguíneo
Azatioprina	1 a 2 mg/kg/dia VO	

Fonte: Elaborado pelo autor, baseado no Protocolo do HUWC-UFC.

Nota: este protocolo é atualizado com frequência e pode mudar de acordo com as novas evidências que vão surgindo.

A tabela 3 apresenta o esquema de imunossupressão de manutenção baseado no Protocolo do HUWC.

Tabela 3 – Protocolo de Imunossupressão: Terapia de Manutenção. Fortaleza, Ceará. 2016.

Medicação	Dosagem manutenção
Prednisona	5 mg VO, 1x/dia
Micofenolato Mofetil	Adultos >50kg: 1g/dia, 2x/dia;Adultos<50kg: 500mg VO, 8/8h
Micofenolato Sódico	Adultos >50kg: 720mg 2x/dia;Adultos <50kg: 360mg 3x/dia.
Ciclosporina	5mg/kg/dia, 2x/dia.
Tacrolimo	0,15mg/kg/dia, 2x/dia. Ajuste conforme nível sanguíneo.
Azatioprina	1 a 4 mg/kg/dia VO

Fonte: Elaborado pelo autor, baseado no Protocolo do HUWC-UFC.

Nota: este protocolo é atualizado com frequência e pode mudar de acordo com as novas evidências que vão surgindo.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram inseridos em planilha eletrônica para procedimentos de análise descritiva, sendo utilizado o programa Excel 2010 e o *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0 (SPSS). A estatística descritiva foi utilizada para apresentação dos dados do estudo, considerando-se média e desvio padrão para dados contínuos e frequência absoluta e/ou relativa para dados categóricos.

A comparação das variáveis categóricas entre os pacientes do grupo caso e controle foi efetuada por meio do teste de Qui-quadrado. A comparação da idade (a variável contínua do estudo) entre esses grupos foi efetuada por meio do teste *t* para amostras independentes. O nível de significância estatística foi de 5% ($p < 0,05$).

Modelos de regressão logística foram calculados para estimar o oddsratio (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) do paciente de uma categoria ter neoplasia (1: com neoplasia; 0: sem neoplasia), em comparação à categoria de referência. Essas análises foram feitas para as variáveis demográficas (sexo, idade à época do transplante e cor da pele) como independentes.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este trabalho foi registrado na base nacional Plataforma Brasil por meio do site www.saude.gov.br/plataformabrasil e foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, em que foi obedecido aos preceitos éticos e legais preconizados pela Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos, com parecer favorável de número: 1.749.709 (Anexo A) e aprovado pela Plataforma Brasil com CAAE de número: 55924816.2.0000.5045.

O anonimato e o sigilo das informações obtidas foram mantidos integral e rigorosamente de maneira a se preservar a dignidade dos participantes. Respeitando os princípios éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, realizou-se o Termo de Fiel Depositário (Apêndice B), um termo de ciência do responsável pelo setor de transplante renal (Apêndice C) e por se tratar de uma pesquisa com análise de prontuários, obteve-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice D) e foi assinado o Termo de Anuência do setor de Ensino e Pesquisa Clínica dos HUs UFC (Apêndice E).

Esta pesquisa apresenta riscos mínimos, pois foi preservada a privacidade e a confidencialidade dos documentos e dos sujeitos. Como benefício, irá trazer informações

importantes sobre as neoplasias malignas nos transplantados renais em uso de imunossuppressores, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa contribuir na prevenção dessa patologia.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Foram realizados 742 transplantes renais no período do estudo e encontrados 55 neoplasias em 44 pacientes (5,93%) confirmadas por biópsia.

A Tabela 4 apresenta as características demográficas da amostra de pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. A maior parte da amostra foi composta por pacientes do gênero masculino (55,0%) e de cor da pele parda (77,4%). Os pacientes analisados tiveram uma média de idade à época do transplante de 46,2 anos (desvio padrão de 13,9 anos), com média estatisticamente maior entre os casos em comparação aos controles (52,9 vs. 43,6 anos, $p < 0,001$). Em contrapartida, o grupo controle teve uma maior proporção de paciente de cor de pele parda, em comparação aos casos (82,0% vs. 65,9%, $p = 0,036$).

Tabela 4 – Caracterização demográfica da amostra de pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Características da amostra	Total (n=155)	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*
Idade à época do transplante, média (desvio padrão)	46,2 (13,9)	52,9 (10,8)	43,6 (14,2)	<0,001
Sexo				0,686
Masculino	85 (55,0)	23 (52,3)	62 (55,9)	
Feminino	70 (45,0)	21 (47,2)	49 (44,1)	
Cor da pele				0,036
Branca	15 (9,7)	5 (11,4)	10 (9,0)	
Parda	120 (77,4)	29 (65,9)	91 (82,0)	
Preta/outra	20 (12,9)	10 (22,7)	10 (9,0)	

* Valor de p obtido no teste t-independente para a idade e o teste de Qui-quadrado para as demais variáveis.

Valores de p em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 5 apresenta as características do histórico dos doadores e dos pacientes transplantados com e sem neoplasia. A média de idade dos doadores foi semelhante entre os casos e controle (32,9 e 34,6 anos, respectivamente, $p > 0,05$). Em ambos os grupos, houve uma maior proporção de pacientes que tiveram doadores falecidos (88,6% e 89,2%), do sexo masculino (77,3% e 64,0%). Não houve diferenças entre os grupos para essas variáveis ($p > 0,05$). Os pacientes transplantados que possuíam diabetes foram mais ocorrentes nos casos (34,1% e 26,1%), sem diferença significativa ($p > 0,05$).

Entretanto, em relação à rejeição aguda comprovada por BX do enxerto renal, antes do aparecimento da neoplasia, houve proporções estatisticamente superiores ($p < 0,05$) no grupo de com neoplasia (casos), quando comparados aos sem neoplasia (36,4% e 12,6%).

Quanto aos tipos de tratamento de rejeição aplicados, nos casos de metilprednisolona e thymoglobulina não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$); e, nos tratamentos de imunoglobulina e plasmaférese, houve uma proporção estatisticamente maior de aplicação entre os casos em comparação aos controles (15,9% e 3,6%) e (9,1% e 1,8%), respectivamente, ($p = 0,007$ e $p = 0,034$).

Tabela 5 – Características do histórico dos doadores e dos pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Histórico do doador e paciente	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*
Idade do Doador, média (Desvio padrão)	32,9 (13,4)	34,6 (13,4)	0,481
Tipo de Doador			0,853
Falecido	39 (88,6)	99 (89,2)	
Vivo Relacionado	4 (9,1)	8 (7,2)	
Vivo Não Relacionado	1 (2,3)	4 (3,6)	
Sexo do Doador			0,110
Masculino	34 (77,3)	41 (64,0)	
Feminino	10 (22,7)	4 (36,0)	
Paciente transplantado com diabetes?			0,321
Sim	15 (34,1)	29 (26,1)	
Não	29 (65,9)	82 (73,9)	
Rejeição aguda comprovada por BX			0,001
Sim	16 (36,4)	14 (12,6)	
Não	28 (63,6)	97 (87,4)	
Tratamento de rejeição			
Metilprednisolona			0,111
Sim	3 (6,8)	2 (1,8)	
Não	41 (93,2)	109 (98,2)	
Imunoglobulina			0,007
Sim	7 (15,9)	4 (3,6)	
Não	37 (84,1)	107 (96,4)	
Thymoglobulina			0,138
Sim	2 (4,54)	1 (0,9)	
Não	42 (95,46)	110 (99,1)	

Continua.

Tabela 5 – Características do histórico dos doadores e dos pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014. (Conclusão)

Histórico do doador e paciente	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*
Plasmaférese			0,034
Sim	4 (9,1)	2 (1,8)	
Não	40 (90,9)	109 (98,2)	

* Valor de p obtido no teste t-independente para a idade e o teste de Qui-quadrado para as demais variáveis.

Valores de p em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 6 apresenta o tipo de doenças primárias registradas nos grupos de pacientes transplantados com e sem neoplasia. Entre os casos, as doenças primárias mais reportadas foram a Nefrosclerose Hipertensiva (40,9%) e Nefropatia Diabética (20,5%). Um quarto (25,0%) dos casos apresentam doença Desconhecida/Indeterminada. Entre os controles, doenças Desconhecida/Indeterminada (39,6%), Nefrosclerose Hipertensiva (25,2%), Glomerulonefrite Crônica (25,2%) e Nefropatia Diabética (16,2%) foram as mais reportadas. Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos apenas para a Nefropatia Obstrutiva, em que apenas pacientes dos casos apresentaram essa doença primária (4,5% vs. 0,0%, $p = 0,024$).

Tabela 6 – Doenças primárias registradas nos pacientes transplantados com (casos) e sem (controle) neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Doenças primárias	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*
Nefrosclerose Hipertensiva	18 (40,9)	28 (25,2)	0,054
Nefropatia Diabética	9 (20,5)	18 (16,2)	0,530
Desconhecida/Indeterminada	11 (25,0)	44 (39,6)	0,086
Rins Policísticos	5 (11,4)	9 (8,1)	0,524
Glomerulonefrite Crônica	4 (9,1)	18 (16,2)	0,252
Nefrite Familiar	2 (4,5)	2 (1,8)	0,331
Nefropatia Obstrutiva	2 (4,5)	0 (0,0)	0,024
Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)	1 (2,3)	3 (2,7)	0,879
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	0 (0,0)	5 (4,5)	0,152

* Valor de p obtido no teste de Qui-quadrado.

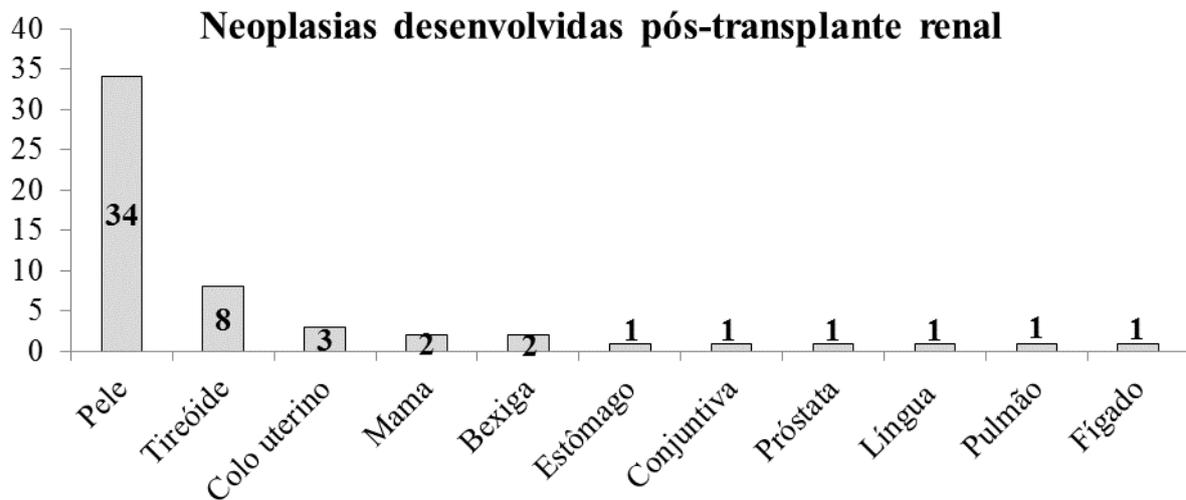
Valores de p em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 DESCRIÇÃO DAS NEOPLASIAS

A Figura 1 apresenta o tipo e o número de casos de neoplasias desenvolvidas pós-transplante renal entre os pacientes que apresentaram a doença. A neoplasia de “pele” ocorreu em mais da metade dos casos, (61,8%), seguida da neoplasia de “tireoide”, com oito casos (14,6%). Outros tipos de neoplasias desenvolvidas pelos pacientes da amostra foram no “colo do útero” com três casos (5,4%), seguidos de “mama” e “bexiga”, com dois casos (3,7%) de cada e neoplasias desenvolvidas no “estômago”, “conjuntiva”, “próstata”, “língua”, “pulmão” e “fígado” um caso (1,8%) de cada.

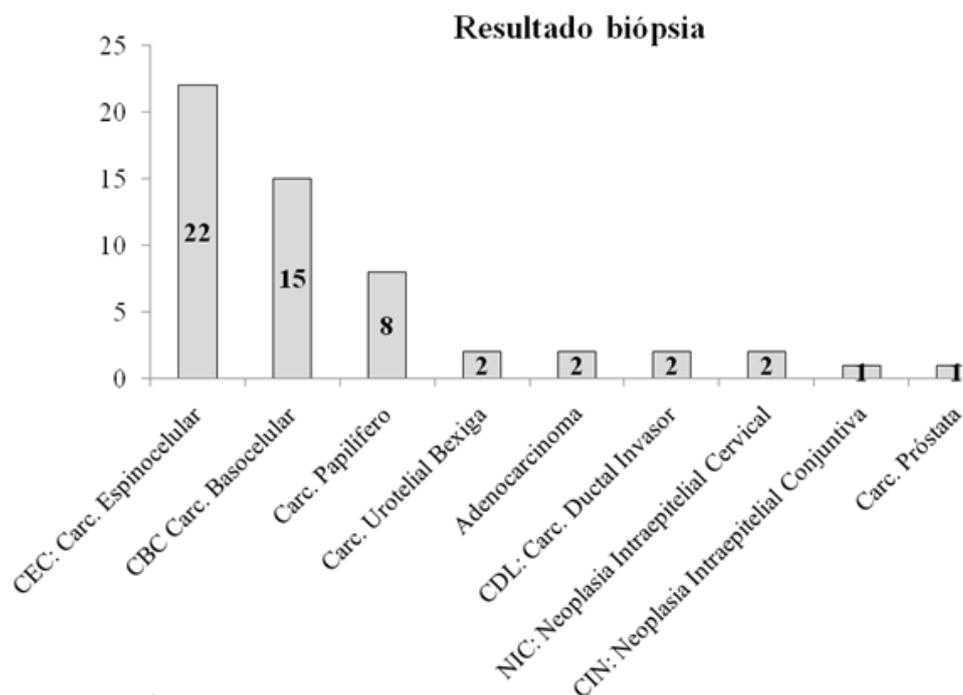
Figura 1 – Número de casos detectados de neoplasias desenvolvidas pós-transplante renal entre os pacientes com neoplasia (n=55), Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 2 apresenta o número de casos (n=55) de acordo com o resultado obtido na biópsia entre os pacientes com neoplasia. O resultado mais obtido nas biópsias realizadas foi “Carcinoma Espinocelular – CEC” com vinte e dois casos (40%), seguido por “Carcinoma Basocelular – CBC” com quinze casos (27,3%) e “Carcinoma Papilífero de tireoide” com oito casos (14,5%). Foram diagnosticados dois casos (3,6%) de cada condição: “Carcinoma Urotelial de Bexiga”, “Adenocarcinoma”, “Carcinoma Ductal Invasor” e “Neoplasia Intraepitelial Cervical”. Também foram obtidos resultados que diagnosticaram um caso (1,8%) para cada neoplasia: “Intraepitelial Conjuntiva” e “Carcinoma de Próstata”.

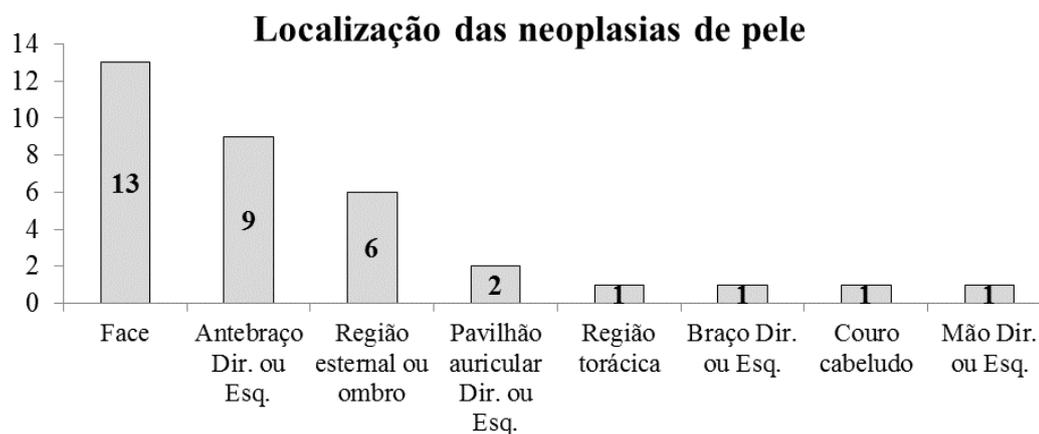
Figura 2 – Número de casos (n=55) de acordo com o resultado obtido na biópsia entre os pacientes. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



Legenda: carc.: carcinoma
 Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 3 apresenta o número de casos de acordo com a localização da neoplasia de pele entre os pacientes. O sítio de localização registrado mais vezes foi na face, com treze casos (38,3%). Também foram identificados nos pacientes com neoplasias de pele na região do antebraço direito ou esquerdo, nove casos (26,5%); e na região esternal ou ombro, seis casos (17,7%); no pavilhão auricular, com dois casos (5,9%); seguidos na região torácica, no braço direito ou esquerdo, couro cabeludo e mão direita ou esquerda, com um caso (2,9%) de cada.

Figura 3 – Número de casos (n=34) de acordo com a localização de neoplasia de pele entre os pacientes. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



Legenda: Dir. ou Esq.: Direito(a) ou Esquerdo(a).
 Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 7 apresenta a descrição (média, mediana, desvio padrão, valor mínimo e máximo) do tempo entre os diferentes momentos do estudo (transplante, diagnóstico da neoplasia e tratamento) e de avaliação da creatinina entre os casos (n=44). O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da neoplasia, entre o diagnóstico e o tratamento da neoplasia e entre o transplante e a perda do enxerto no que diz respeito aos pacientes que apresentaram neoplasia foi de 44,6 meses \pm 28,7; 18,5 dias \pm 233,9 e 5,0 anos \pm 3,4, respectivamente. Os valores da creatinina sérica basal foram medidos em três momentos diferentes, (nos três meses antes do diagnóstico da neoplasia, no momento do diagnóstico da neoplasia e à época do estudo: os valores médios dessas medidas foram de 1,5 mg/dL, 1,5 mg/dL e 1,8 mg/dL, respectivamente.

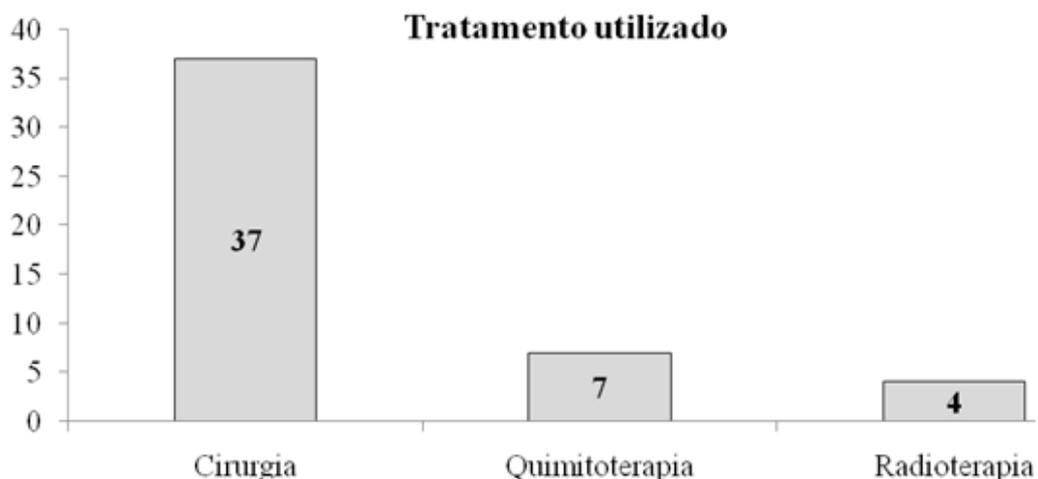
Tabela 7 – Médias, mediana, desvio padrão, valor mínimo e máximo do tempo entre as condições do transplante e do tratamento e da creatinina sérica basal entre os casos (n=44). Fortaleza. Ceará, 2005-2014.

Variáveis	Média/ Mediana	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor Máximo
Tempo entre o transplante e o diagnóstico de neoplasia (meses)	44,6	28,7	4,2	110,1
Tempo entre o diagnóstico e tratamento da neoplasia (dias)	18,5	233,9	0,0	966,0
Tempo entre o transplante e a perda do enxerto (anos)	5,0	3,4	0,6	9,5
Creatinina sérica basal (antes até 3m do diagnóstico da neoplasia) (mg/dL) n=44	1,5	1,5	0,7	7,1
Creatinina sérica basal (no momento do diagnóstico da neoplasia) (mg/dL) n=44	1,5	1,7	0,6	9,8
Creatinina sérica à época do estudo(mg/dL) n=44	1,8	2,5	0,6	12,6

Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 4 apresenta o número de pacientes (n=44) de acordo com a forma de tratamento da neoplasia. O tratamento da neoplasia mais utilizado foi o de “cirurgia” com 37 casos (67,3%), seguido da “quimioterapia” em sete casos (12,7%) e “radioterapia” em quatro casos (7,3%). É importante mencionar que alguns pacientes foram expostos a mais de um tratamento, e em sete casos eram desconhecidos (12,7%).

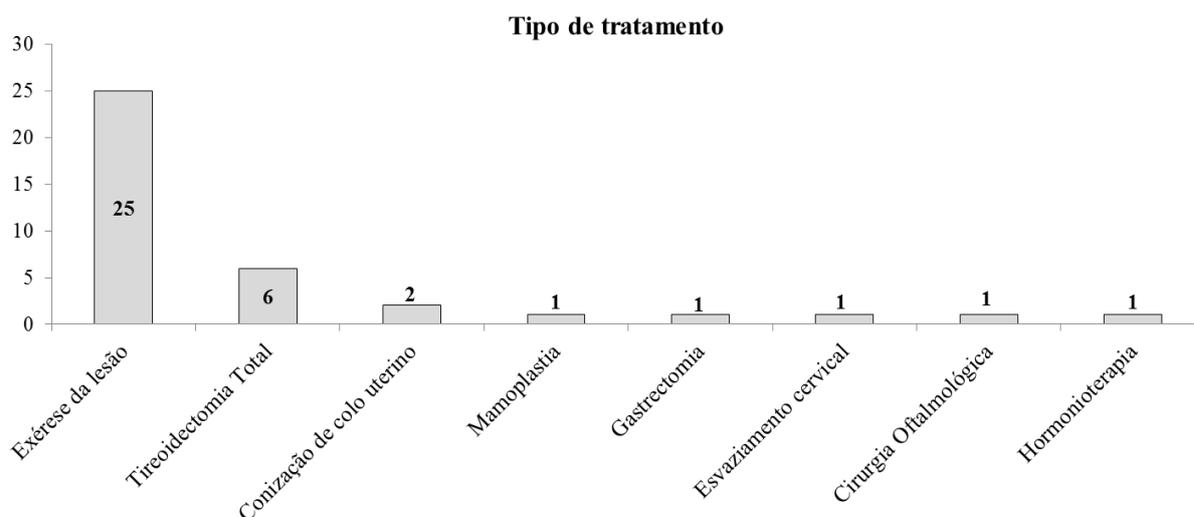
Figura 4 – Número de pacientes (n=44) de acordo com o tipo de tratamento da neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 5 apresenta o número de pacientes (n=44*) de acordo com o tipo de tratamento da neoplasia. O tipo de tratamento mais comum realizado foi o de “exérese da lesão” em 25 casos. Outros tipos mencionados foram “tireoidectomia total” com seis casos, “conização de colo uterino” em dois casos, “mastectomia”, “gastrectomia”, “esvaziamento cervical”, “cirurgia oftalmológica” e “hormonioterapia” um caso cada.

Figura 5 – Número de pacientes (n=44*) de acordo com o tipo de tratamento da neoplasia. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



*6 pacientes – não foi encontrado nenhum tipo de tratamento.

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 8 apresenta a evolução clínica dos pacientes transplantados com neoplasia (casos). Encontrou-se que mais da metade dos pacientes evoluíram para cura da

doença (54,5%), nove (20,5%) pacientes apresentaram metástase, cinco (11,4%) tiveram recidiva da doença, três (6,8%) estavam realizando tratamento para neoplasia à época do estudo e três (6,8%) evoluíram a óbito relacionado à neoplasia.

Tabela 8 – Evolução clínica dos pacientes transplantados com neoplasia (casos). Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Evolução do paciente/neoplasia	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)
Cura	24 (54,5)
Metástase	9 (20,5)
Recidiva	5 (11,4)
Em tratamento	3 (6,8)
Óbito	3 (6,8)

Fonte: Elaborado pelo autor

A tabela 9 apresenta os modelos de regressão logística multivariados, ajustados para as demais variáveis demográficas, observou-se que somente a idade à época do transplante esteve significativamente associada à neoplasia, pois a maior idade esteve associada a uma maior chance de ter neoplasia (OR= 1,07; IC 95%: 1,03;1,10; p<0,001).

Tabela 9 – Comparação dos pacientes transplantados entre os grupos com e sem neoplasia com as variáveis demográficas. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Variáveis demográficas	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Razão de chance (desfecho: ter neoplasia) OR (IC 95%)	Valor de p**
Idade à época do transplante, média (desvio padrão)	52,9 (10,8)	43,6 (14,2)	1,07 (1,03; 1,10)	<0,001
Sexo				0,073
Masculino	23 (52,3)	62 (55,9)	Referência	
Feminino	21 (47,2)	49 (44,1)	0,47 (0,21; 1,07)	
Cor da pele				0,092
Branca	5 (11,4)	10 (9,0)	Referência	
Parda	29 (65,9)	91 (82,0)	0,45 (0,13; 1,60)	
Preta/outra	10 (22,7)	10 (9,0)	1,17 (0,28; 5,72)	

* Valores de odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) do paciente de uma categoria ter neoplasia (1: com neoplasia; 0: sem neoplasia), em comparação à categoria de referência. Análises com modelos de regressão logística, ajustadas para as demais variáveis independentes.

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3 COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO E DA IMUNOSSUPRESSÃO ENTRE CASOS E CONTROLES

A Tabela 10 apresenta a comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão de indução e imunossupressão de manutenção inicial à época da pesquisa entre os casos (transplantados com neoplasia) e controles (transplantados sem neoplasia). Na imunossupressão de indução, os tratamentos mais reportados foram Simulect” (54,5% e 58,6%) e “thymoglobulina” (40,9% e 35,1%). Não houve diferenças nos tipos de tratamento na imunossupressão indução entre os grupos ($p>0,05$).

Na imunossupressão de manutenção inicial, os tratamentos mais utilizados por ambos os grupos (casos e controles) foram “Prednisona” (72,7% e 83,8%), o “micofenolato de sódio (Myfortic)” (65,9% e 59,5%) e “tacrolimo (Prograf)” (86,4% e 94,6%). Na imunossupressão inicial, houve uma maior proporção de uso do “azatioprina (Aza)” entre os casos em comparação aos controles (6,8% vs. 0,0%, $p=0,005$); não houve diferenças estatisticamente significativas para os demais tratamentos ($p>0,05$) (Tabela 10).

Na imunossupressão de manutenção à época do estudo, a “Prednisona” (68,2% e 80,2%) o “micofenolato de sódio (Myfortic)” (56,8% e 72,1%) e o “tacrolimo (Prograf)” (79,5% e 91,9%) foram os tratamentos mais reportados em ambos os grupos (casos e controles, respectivamente). Para a terapia com o tacrolimo, houve uma proporção do uso desse tratamento estatisticamente maior nos controles, em comparação aos casos ($p=0,031$). Em contrapartida, uma maior proporção de “everolimo (Certican)” foi observada nos casos, em comparação aos controles (20,5% e 3,6%, respectivamente, $p=0,001$) (Tabela 10).

Nos modelos de regressão logística multivariados, ajustados para as variáveis demográficas, não houve associação significativa entre os tratamentos de imunossupressão indução e manutenção inicial e a presença de neoplasia ($p>0,05$).

Tabela 10 – Comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão entre os pacientes com (casos) e sem (controles) neoplasias. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Tratamento	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*	Razão de chance (desfecho: ter neoplasia) OR (IC 95%)	Valor de p**
Imunossupressão					
Indução					
Simulect			0,649		0,824
Sim	24 (54,5)	65 (58,6)		Referência	
Não	20 (45,5)	46 (41,4)		1,09 (0,51;2,33)	

Continua.

Tabela 10 – Comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão entre os pacientes com (casos) e sem (controles) neoplasias. Fortaleza, Ceará, 2005-2014. (Continuação)

Tratamento	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*	Razão de chance (desfecho: ter neoplasia) OR (IC 95%)	Valor de p**
Zenapax			0,152		
Sim	0 (0,0)	5 (4,5)		Referência***	
Não	44 (100,0)	106 (95,5)			
Thymoglobulina			0,501		0,819
Sim	18 (40,9)	39 (35,1)		Referência	
Não	26 (59,1)	72 (64,9)		1,09 (0,51; 2,36)	
Imunossupressão Manutenção inicial					
Prednisona			0,116		0,695
Sim	32 (72,7)	93 (83,8)		Referência	
Não	12 (27,3)	18 (16,2)		1,21 (0,47; 3,07)	
Micofenolato sódico (Myfortic)			0,457		0,974
Sim	29 (65,9)	66 (59,5)		Referência	
Não	15 (34,5)	45 (40,5)		1,01 (0,45; 2,28)	
Ciclosporina (cya)			0,735		0,951
Sim	3 (6,8)	6 (5,4)		Referência	
Não	41 (93,2)	105 (94,6)		1,05 (0,21; 5,34)	
Sirolimo (Rapamune)			1,00		
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)		Referência***	
Não	44 (100,0)	111 (100,0)			
Azatioprina (Aza)			0,005		
Sim	3 (6,8)	0 (0,0)		Referência***	
Não	41 (93,2)	111 (100)			
Tacrolimo (Prograf)			0,084		0,135
Sim	38 (86,4)	105 (94,6)		Referência	
Não	6 (13,6)	6 (5,4)		2,81 (0,73; 10,90)	
Micofenolato Mofetil (mmf) (Cellcept)			0,069		0,307
Sim	11 (25,0)	45 (40,5)		Referência	
Não	33 (75,0)	66 (59,5)		1,56 (0,66; 3,69)	
Everolimo (Certican)			0,111		
Sim	1 (2,3)	0 (0,0)		Referência***	
Não	43 (97,7)	111 (100,0)			

Continua.

Tabela 10 – Comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão entre os pacientes com (casos) e sem (controles) neoplasias. Fortaleza, Ceará, 2005-2014. (Conclusão)

Tratamento	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle: transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*	Razão de chance (desfecho: ter neoplasia) OR (IC 95%)	Valor de p**
Imunossupressão					
Manutenção à época do estudo (Atual)					
Prednisona					
Sim	30 (68,2)	89 (80,2)		0,111	
Não	14 (31,8)	22 (19,8)			
Micofenolato sódico (Myfortic)					
Sim	25 (56,8)	80 (72,1)		0,067	
Não	19 (43,2)	31 (27,9)			
Ciclosporina (cya)					
Sim	0 (0,0)	3 (2,7)		0,271	
Não	44 (100,0)	108 (97,3)			
Sirolimo (Rapamune)					
Sim	4 (9,1)	5 (4,5)		0,271	
Não	40 (90,9)	106 (95,5)			
Azatioprina (Aza)					
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)		1,00	
Não	44 (100,0)	111 (100)			
Tacrolimo (Prograf)					
Sim	35 (79,5)	102 (91,9)		0,031	
Não	9 (20,5)	9 (8,1)			
Micofenolato Mofetil (mmf) (Cellcept)					
Sim	8 (18,2)	29 (26,1)		0,296	
Não	36 (81,8)	82 (73,9)			
Everolimo (Certican)					
Sim	9 (20,5)	4 (3,6)		0,001	
Não	35 (79,5)	107 (96,4)			

* Valor de p obtido no teste de Qui-quadrado.

** Valores de oddsratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) do paciente de uma categoria ter neoplasia (1: com neoplasia; 0: sem neoplasia), em comparação à categoria de referência. Análises com modelos de regressão logística ajustadas POR idade à época do transplante, sexo e cor da pele.

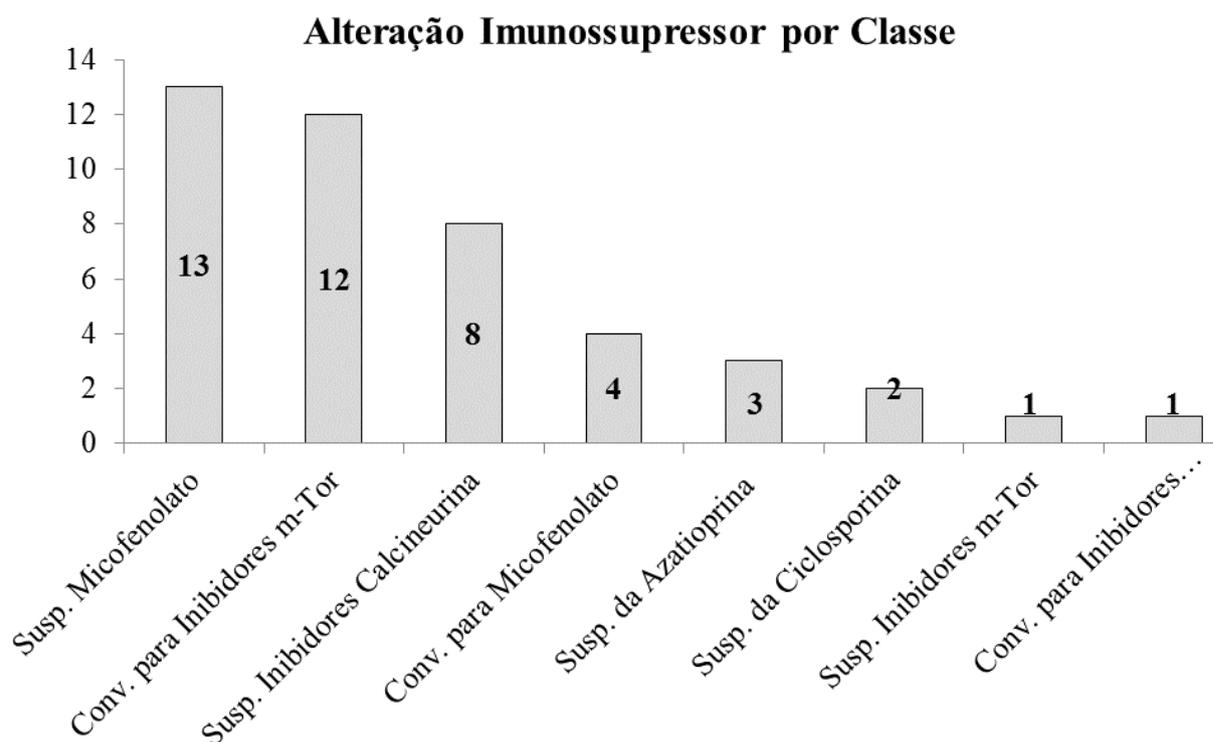
*** Variáveis sem possibilidade de efetuar a regressão logística, uma vez que algumas categorias tiveram porcentagens igual a 0%.

Valores de p em negrito indicam significância estatística (p<0,05).

Fonte: Elaborado pelo autor

A Figura 6 apresenta o número de pacientes (n=44) que apresentaram alterações do esquema de imunossupressor durante a fase de tratamento. Os casos de alteração do imunossupressor por classe que mais ocorreram foram a suspensão do micofenolato com treze casos (29,6%) e conversão para inibidores da mTor, com doze casos (27,3%). A suspensão dos inibidores da calcineurina foi realizada em oito casos (18,2%) e a conversão para micofenolato, em quatro casos (9,1%). Outras alterações foram encontradas, como a suspensão da azatioprina em três casos (6,8%), a suspensão da Ciclosporina em dois casos (4,5%). Também foi identificado um caso (2,3%) de suspensão dos inibidores da m-Tor e conversão para inibidores da calcineurina.

Figura 6 – Número de pacientes (n=44) que reportaram de alterações durante a fase de imunossupressão. Fortaleza, Ceará, 2005-2014.



Legenda: Susp.: Suspensão; Conv.: Conversão; Dimin.: Diminuição.

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 11 apresenta a comparação da evolução clínica entre os pacientes transplantados com neoplasia (casos) e sem neoplasia (controle). Uma proporção semelhante em ambos os grupos (casos e controles) foram transferidos para acompanhamento em outro serviço (2,3% e 4,5%). Não obstante, os grupos tiveram uma proporção semelhante de pacientes com enxerto funcionante (84,1% e 84,7%). Nas causas de perda do enxerto renal entre os grupos, foi encontrado óbito com rim funcionante (6,8% e 4,5%), a disfunção crônica

do enxerto foi mais frequentes no grupo controle em comparação aos casos (10,8% e 6,8%). A nefrotoxicidade confirmada por biópsia foi identificada apenas nos casos (2,3% e 0,0%), não ocorrendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 11 – Comparação das evoluções clínicas entre os pacientes transplantados com neoplasia (casos) e sem neoplasia (controle). Fortaleza, Ceará, 2005-2014.

Quadros apresentados	Casos: transplantados com neoplasia (n=44)	Controle transplantados sem neoplasia (n=111)	Valor de p*
Transferência para outro serviço			0,516
Sim	1 (2,3)	5 (4,5)	
Não	43 (97,7)	106 (95,5)	
Evolução do enxerto			0,813
Funcionante			
Sim	37 (84,1)	95 (84,7)	
Não	7 (15,9)	17 (15,3)	
Causa da perda do enxerto			0,191
Óbito com rim funcionante	3 (6,8)	5 (4,5)	
Disfunção crônica do enxerto	3 (6,8)	12 (10,8)	
Nefrotoxicidade	1 (2,3)	0 (0,0)	

* Valor de p obtido no teste de Qui-quadrado.

Valores de p em negrito indicam significância estatística ($p<0,05$).

Fonte: Elaborado pelo autor

6 DISCUSSÃO

O número de receptores renais tem aumentado progressivamente todos os anos, com as melhorias das técnicas cirúrgicas e o desenvolvimento de novos imunossuppressores, tem havido diminuição da rejeição ao órgão transplantado e da mortalidade a curto prazo nos pacientes submetidos a transplante renal (BRASIL, 2014a). Ao mesmo tempo em que a imunossupressão prolongada aumentou a sobrevida desses pacientes, também influenciou diretamente os mecanismos de defesa imune, com conseqüente diminuição da imunidade celular e aumento da suscetibilidade para neoplasias (BRASIL, 2016).

No presente estudo, a prevalência de neoplasia em transplantados renais foi de 5,93%, semelhantes ao encontrado em diferentes pesquisas, em que a prevalência variou de 1,67% a 13,7% (STERIOFF *et al.*, 1975; HIESSE *et al.*, 1997; PAULA; IANHEZ, 1999; POPOV *et al.*, 2007; SUN *et al.*, 2011; WATOREK *et al.*, 2011; APEL *et al.*, 2013). O estudo que mostrou menor prevalência (1,67%) foi realizado na China (SUN *et al.*, 2011) com 1000 transplantados renais durante os anos de 1994 a 2004. A respeito de uma prevalência tão baixa de neoplasias malignas, o estudo chinês menciona que a maioria dos transplantes renais relatados havia sido feito nos últimos cinco anos. Além disso, por não existir um sistema de registro de transplantes nacional antes de 2006, alguns pacientes que desenvolveram neoplasia podem não ter sido acompanhados devidamente. E o que apresentou maior prevalência (13,7%), executado na Alemanha (APEL *et al.*, 2013) entre os anos de 1966 e 2005, foi observado 257 neoplasias malignas em 1882 pacientes. Essa alta prevalência pode ser explicada pelo longo período do estudo, de quase 40 anos, que incluiu períodos em que os protocolos de tratamento utilizavam altas doses de corticoides. Quanto maior for o tempo de exposição aos imunossuppressores, maior a chance de desenvolver neoplasia (SUN *et al.*, 2011).

Os receptores renais analisados neste estudo tiveram uma média de idade de 46,2 anos à época do transplante. Segundo os achados de alguns estudos dos transplantados renais, a faixa de idade foi entre 34 a 49 anos e com média de 40 anos (ALBUQUERQUE; LIRA; LOPES, 2010; SOUSA, *et al.*, 2010; RBT, 2015). Observou-se que a idade esteve significativamente associada à neoplasia, em que a maior idade esteve associada a uma maior chance de ter neoplasia. Esse dado é compatível com os diversos estudos que demonstram a associação da neoplasia com a idade mais avançada (MOLONEY *et al.*, 2005; NAVARRO *et al.*, 2008; INCA, 2015).

O gênero masculino foi mais frequente na amostra, equivalente com os estudos relacionados ao perfil dos receptores renais que eram, em sua maioria, do sexo masculino. (BOUWES-BAVINK *et al.*, 2007; NAVARRO *et al.*, 2008; BORGES-COSTA *et al.*, 2013; PINHO *et al.*, 2016).

A distribuição dos pacientes segundo a cor da pele identificou que mais da metade da amostra foi composta de pacientes que apresentaram cor de pele parda. No censo demográfico de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 43,1% da população nacional se autodeclarou como sendo parda.

Nesta pesquisa, foi encontrada uma maior proporção de pacientes que tiveram doadores falecidos, em ambos os grupos. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO, 2016), o número de transplantes com doador falecido é cinco vezes maior que com doador vivo, o que caracteriza a falta de informação sobre a doação entre parentes de primeiro grau. De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes (2015), pela primeira vez, desde 2006, houve queda no número (1,7%) e taxa (7,4%) de transplantes renais. Os transplantes com doador falecido mantiveram-se estáveis (aumento de 2,7% no número e diminuição de 3,6% na taxa), enquanto que os com doador vivo continuam em queda acentuada (15,4% no número e 20,5% na taxa).

Dentre os pacientes transplantados que possuíam diabetes antes ou após o TX renal, observou-se que um terço dos pacientes apresentaram essa patologia. Esse fato pode ser justificado pelo diagnóstico prévio do Diabetes Mellitus antes do transplante, ao aumento da idade dos pacientes transplantados e o efeito diabetogênico dos imunossupressores, particularmente dos corticosteroides e tacrolimo (GAVIN *et al.*, 2004).

No presente estudo, houve uma maior proporção de rejeição aguda comprovada por biópsia nos pacientes com neoplasia quando comparadas aos que não apresentaram a doença, sendo esta diferença significativa. Verificou-se uma frequência média de 24,5% entre os casos. Embora estudos apontem que a rejeição aguda diminuiu de forma apreciável nos últimos anos (JALALZADEH *et al.*, 2015), esta complicação continua a ser um dos problemas mais complexos em transplante renal. A rejeição aguda está mais associada à neoplasia pelo fato de ser necessário uso de doses maiores de imunossupressores para tratamento da rejeição.

Quanto aos tipos de tratamento de rejeição realizados, foi identificado a imunoglobulina e plasmaférese, com uma proporção estatisticamente maior de aplicação destes tratamentos entre os casos em comparação aos controles. A recomendação de imunoglobulina humana para tratamento das rejeições humorais baseia-se em vários estudos

que demonstram sua eficácia, tanto isoladamente como em associação com plasmaférese, que tem aumentado significativamente a sobrevida dos enxertos (LEFAUCHER, 2009). A plasmaférese é usada no tratamento da rejeição mediada por anticorpos e em pacientes hipersensibilizados com DSA (anticorpos anti HLA do doador). O objetivo principal desse tratamento é remover anticorpos do plasma sanguíneo e evitar evolução da rejeição mediada por anticorpos para rejeição crônica (ABTO, 2015). Não foi encontrada na literatura estudada a associação entre imunoglobulina e plasmaférese com o surgimento da neoplasia.

As doenças de base registradas nos prontuários dos pacientes transplantados com neoplasia mais reportadas foram, em ordem decrescente, a Nefrosclerose Hipertensiva, a Doença Renal Desconhecida/Indeterminada e Nefropatia Diabética e entre os pacientes sem neoplasia apontam, de forma decrescente em número as Doenças Renais Desconhecida/Indeterminada, Nefrosclerose Hipertensiva, Glomerulonefrite Crônica e Nefropatia Diabética. Nos estudos encontrados, destacam-se o Diabetes Mellitus, a hipertensão arterial e as Glomerulonefrites (ROMÃO JR, 2007; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010; SILVA 2011). O Diabetes Mellitus é a patologia que aparece como a principal causa de DRC na Europa e nos EUA (SALGADO FILHO; BRITO, 2006) e está associado a quase metade dos novos casos de DRC entre pacientes norte-americanos (USRDS, 2011). No Brasil, o diabetes mellitus é a segunda doença de base definida da DRCT (OLIVEIRA; ROMÃO JR; ZATZ 2005; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010; SESSO *et al.*, 2010). Por outro, também é amplamente conhecido o fato de que a hipertensão pode levar à doença dos rins bem como agravar a disfunção renal (RITZ; ADAMCZAK; ZEIEK 2003). Desse modo, a hipertensão pode assumir tanto o papel de causa de base como o de complicação da doença. Estudos brasileiros indicam que a nefropatia hipertensiva é a principal doença renal de base nos pacientes em programas de diálise (SESSO; GORDAN, 2007; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010; SESSO *et al.*, 2010).

Neste estudo foram encontradas 55 neoplasias em 44 pacientes com diferentes locais de aparecimento, dentre eles foi identificado na pele, na tireoide, no colo do útero, na mama, na bexiga, no estômago, na conjuntiva, na próstata, na língua, no pulmão e no fígado. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2011), as neoplasias podem surgir em qualquer parte do corpo. Alguns órgãos são mais afetados do que outros; e cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor, mais ou menos agressivos. De acordo com INCA (2015), os tipos de câncer mais incidentes no mundo, com exceção de pele não melanoma, foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%),

estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%).

Foi detectado, em mais da metade dos casos, a neoplasia de pele como a mais frequente desenvolvida após o TX renal. O câncer de pele é o mais frequente no Brasil, e corresponde a cerca de 25% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresenta altos percentuais de cura, se for detectado precocemente. Entre os tumores de pele, o tipo não melanoma é o de maior incidência e menor mortalidade. O câncer de pele é mais comum em pessoas com mais de 40 anos, sendo relativamente raro em crianças e negros, com exceção daqueles portadores de doenças cutâneas prévias. Pessoas de pele clara, grupo étnico branco ou caucasiano, sensíveis à ação dos raios solares, são as principais acometidas (INCA, 2013).

O resultado obtido na biópsia entre os pacientes com neoplasia mais encontrados neste estudo foram Carcinoma Espinocelular, seguido por Carcinoma Basocelular e Carcinoma Papilífero. Um estudo recente realizado com transplantados renais em Portugal (PINHO *et al.* 2016) cita que os dois tipos mais comuns de câncer de pele são o carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular e contam com 95% dos cânceres de pele e 40% de todas as neoplasias em órgãos sólidos transplantados. Estes tumores de pele causam maior morbidade e mortalidade do que na população em geral. Dados Brasileiros divulgados pelo Instituto de Nacional do Câncer (2011) consideram que os tipos mais frequentes são o Carcinoma Basocelular (responsável por 70% dos diagnósticos) e carcinoma de células escamosas ou Carcinoma Epidermoide (representando 25% dos casos). O Carcinoma Basocelular, apesar de ser o mais incidente, é também o menos agressivo. Um fator importante na incidência desse tipo de neoplasia de pele no paciente transplantado, como também na população normal, é a exposição aos raios ultravioletas (BORGES-COSTA *et al.*, 2013). Quanto maior a exposição ao sol, maior a incidência desse tipo de neoplasia. Os sítios de localização da neoplasia mais frequentes neste estudo foram face e antebraço. Este fato pode ser explicado por estas áreas serem mais expostas à radiação solar (TESSARI; GIROLOMONI, 2012).

Considerando o tempo entre os diferentes momentos do estudo, destaca-se que o tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da neoplasia foi de 44,6 meses \pm 28,7. O tempo médio do aparecimento de neoplasias pós-transplante varia de doze a dezoito meses, sendo estimada a incidência de 1% a 2% dessas doenças a cada ano (HOSENPUD *et al.*, 2005). Uma pesquisa brasileira realizada com pacientes transplantados cardíacos encontrou um tempo médio de 73,1 meses (JUNIOR *et al.*, 2006).

O tempo entre o diagnóstico e o tratamento da neoplasia foi de 18,5 dias \pm 233,9. A nova legislação brasileira de número 12.732/12 (BRASIL, 2012) assegura aos pacientes com câncer o início do tratamento em, no máximo, 60 dias após a inclusão da doença em seu prontuário, no Sistema Único de Saúde (SUS). O prazo máximo vale para que o paciente passe por uma cirurgia ou inicie sessões de quimioterapia ou radioterapia, conforme prescrição médica. O tempo médio para início dos tratamentos no país tem sido de 46,6 dias. No Canadá, é preconizado que ao menos 75% dos tratamentos tenham início em 28 dias; enquanto, no Reino Unido, 99% das pacientes recebem seu tratamento em até 30 dias (BRASIL, 2011a). Portanto, o início do tratamento dos pacientes em estudo foi instituído dentro do prazo na maioria dos casos, em conformidade com a legislação vigente no país.

Neste presente estudo, foram encontradas ainda as três formas de tratamento disponíveis para o câncer, a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Sendo que a maioria dos pacientes que apresentaram neoplasia realizou cirurgia, principalmente exérese da lesão dos cânceres de pele. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2011), existem tratamentos curativos para um terço dos casos de câncer, particularmente para os cânceres de pele, mama, colo do útero, cavidade oral e cólon, quando são detectados precocemente e tratados de acordo com as melhores práticas clínicas.

Em relação à evolução clínica dos pacientes transplantados com neoplasia (casos), encontrou-se um maior número de pacientes que evoluíram para cura da doença, porém foram identificados pacientes que apresentaram metástase, recidiva da doença, em tratamento para neoplasia no momento do estudo e foram identificados óbitos relacionados à neoplasia, o que corrobora com o fato de, na maioria dos países desenvolvidos, o câncer ser a segunda maior causa de morte depois das doenças cardiovasculares. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015) considera que cerca de 40% das mortes por câncer poderiam ser evitadas, o que faz da prevenção um componente essencial de todos os planos de controle do câncer. A prevenção do câncer refere-se a um conjunto de medidas para reduzir ou evitar a exposição a fatores que aumentam a possibilidade de um indivíduo desenvolver uma determinada doença ou sofrer um determinado agravo, comumente chamados de fatores de risco.

Neste estudo, realizou-se a comparação dos tratamentos nas diferentes fases da imunossupressão de indução e imunossupressão de manutenção inicial e à época da pesquisa entre os transplantados com neoplasia e transplantados sem neoplasia. Na imunossupressão de indução, os tratamentos mais reportados foram basiliximab (Simulect^R), em mais da metade dos casos e timoglobulina em 40,9% dos casos e 35,1% dos controles.

Um estudo Europeu (LILLIU *et al.*, 2004), comparando a utilização de simulect vs timunoglobulina na indução de TX renal, indicou que houve reduções significativas no tempo de internação e número de episódios infecciosos com o uso de Simulect. Outro estudo aponta que o uso de indução imunológica com timoglobulina está relacionado à redução na incidência de rejeição aguda e de lesão de isquemia e reperfusão, traduzida clinicamente como disfunção retardada do enxerto (BRENNAN *et al.*, 2006).

Um estudo brasileiro (NGA *et al.*, 2015) pesquisou diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo concluiu que o uso de terapia de indução seja com inibidor do receptor da interleucina 2 (Simulect) quanto com timoglobulina resultou em menores taxas de rejeição em transplante com doador vivo quando comparados à não utilização de terapia de indução e o grupo de pacientes induzidos com timoglobulina apresentava maior risco imunológico (painel e doador distinto) com menores taxas de rejeição, apesar da maior gravidade dos casos de rejeição.

No presente estudo, na imunossupressão de manutenção inicial, à época do estudo, os tratamentos mais utilizados de ambos os grupos foram à prednisona, o micofenolato de sódio (Myfortic) e tacrolimo (Prograf). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no Transplante Renal do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b) recomenda o esquema tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo e alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado.

O uso de Prednisona foi observado em mais da metade dos pacientes, alguns centros transplantadores vêm realizando, há alguns anos com sucesso, o transplante de rim com esquemas de imunossupressores sem corticosteroides, com indução com imunoglobulina antitimócito para todos os pacientes (MATAS *et al.*, 2005; LUAN, STEFFICK, OJO, 2009). Uma meta-análise confirma que estratégias de redução ou interrupção de corticosteroides não se associam com aumento da mortalidade ou perda do enxerto e podem permitir redução de efeitos adversos dos corticosteroides após poucos dias do transplante se a terapia de indução incluiu anticorpos ou após três a seis meses se tal indução não foi utilizada. (PASCUAL *et al.* 2010).

O imunossupressor mais antigo e mais utilizado no Brasil é a azatioprina (ACURCIO *et al.*, 2013). Diferentemente do que foi encontrado nesta pesquisa, com o número significativamente maior no uso de micofenolato de sódio, estudos apontavam preferência no uso de azatioprina como imunossupressor inicial, pois havia indicativos de maior incidência de complicações infecciosas em comparação com pacientes em uso de

micofenolato (GERMANI *et al.*, 2009; CELIK *et al.*, 2009). No entanto, atualmente o esquema mais frequente, preconizado no mundo todo, é Prednisona, micofenolato e tacrolimo (SERGI, 2014).

O uso de tacrolimo foi o mais frequente como terapia de manutenção neste estudo. Um estudo multicêntrico americano, analisando resultados após cinco anos de seguimento, demonstrou o benefício significativo do uso de tacrolimo em relação à Ciclosporina em termos de sobrevida do enxerto renal, melhor função renal e menor taxa de conversão em longo prazo (VINCENTI *et al.*, 2002). Do mesmo modo, um estudo multicêntrico europeu, com mais de 400 pacientes, mostrou uma menor taxa de rejeição crônica e uma maior meia-vida dos enxertos com tacrolimo quando comparado a Ciclosporina (MAYER, 2002). Os protocolos de imunossupressores passaram a partir da década passada a adicionar novas drogas, como o sirolimo e o everolimo, que possuem baixa toxicidade renal quando comparados à Ciclosporina e ao tacrolimo.

Em contrapartida, uma maior proporção de everolimo, como terapia de manutenção à época do estudo, foi observada nos pacientes com neoplasia (casos) em comparação aos controles. Este fato justifica-se devido à conversão para everolimo depois do diagnóstico da neoplasia nos pacientes. Sergi, *et al.* (2014) confirma que as drogas inibidoras da mTOR têm indicação na substituição das drogas padrão nos casos de tumor maligno.

Alguns pacientes que apresentaram neoplasia fizeram alterações do esquema do imunossupressor durante a fase de tratamento. As principais mudanças do imunossupressor por classe foram a suspensão do micofenolato e conversão para inibidores da mTor. As indicações do uso dos inibidores da mTOR (everolimo e sirolimo) são nos casos de tumor maligno e nos casos de efeitos colaterais – nefrotoxicidade pelos inibidores da calcineurina nos vários tipos de transplante, nos casos de intolerância ao micofenolato (principalmente diarreia) e nos casos de infecção grave e resistente ao tratamento por citomegalovírus (SERGI *et al.*, 2014). Estudos revelam que a redução da imunossupressão é a primeira medida que se deve tomar, quando aparece a neoplasia após o TX. Geralmente se opta por reduzir a dose dos imunossupressores e não pela suspensão, pois com essa medida se consegue regressão da maioria dos casos de linfoma, câncer de pele e sarcoma de Kaposi. Para os pacientes com câncer de pele, é aconselhável a suspensão da azatioprina, considerada o principal agente envolvido na gênese desses tumores, mantendo-se esquema duplo com ciclosporina ou tacrolimo e prednisona ou com associação de sirolimo ou everolimo (BUELL *et al.*, 2005). Um estudo não mostrou piora dos marcadores renais ao ser trocada a Ciclosporina por

everolimo (FERNANDEZ I., 2006). O sirolimo inclusive pareceu diminuir o risco de câncer em alguns transplantados renais (LAW, 2005).

A evolução clínica entre os pacientes transplantados com neoplasia e sem neoplasia, neste estudo, identificou uma proporção semelhante em ambos os grupos de pacientes com enxerto funcionando à época do estudo. As causas de saída do programa foram transferência para acompanhamento em outro serviço e perda do enxerto renal. Entre as causas de perda do enxerto renal, o óbito com rim funcionando, a disfunção crônica do enxerto e a nefrotoxicidade foram encontrados.

Com o aprimoramento das medicações imunossupressoras e do manejo clínico dos pacientes transplantados renais, observou-se, ao longo do tempo, um aumento da taxa de sobrevida do enxerto renal e uma redução da taxa de mortalidade e após o TX, a principal causa de óbito dessa população são as doenças cardiovasculares (OJO, 2006; SALERMO *et al.*, 2010). A prevalência de fatores de risco cardiovascular é alta entre receptores de TX, pois muitos apresentam doenças cardiovasculares prévia, Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial ou dislipidemia no momento do transplante (FELLSTROM, *et al.* 2005). As neoplasias malignas são responsáveis por elevada proporção de mortalidade tardia após TX, variando de 10% a 47%, na medida em que aumenta a sobrevida em transplante e o período de seguimento (GUTIÉRREZ; CAMPISTOL, 2007).

Os pacientes transplantados renais estão mais suscetíveis a apresentarem infecções, principalmente bacteriana, fúngica e viral, o que constituiu importante fator de risco para a mortalidade, como consequência da terapia imunossupressora (FISHMAN, 2007). Além disso, algumas infecções, principalmente virais, podem contribuir para disfunção e/ou rejeição do enxerto e para o desenvolvimento de doença sistêmica e de algumas neoplasias (FISHMAN, 2007; GUTIÉRREZ, CAMPISTOL, 2007).

A análise univariada, no presente estudo, mostrou que estiveram associadas ao desenvolvimento de neoplasia as seguintes variáveis: a idade, o uso de azatioprina como medicação inicial, a realização de plasmaferese; o uso de tacrolimo e everolimo como manutenção e a rejeição aguda. Nos modelos de regressão logística multivariados, ajustados para as demais variáveis demográficas, observou-se que somente a idade, à época do transplante, esteve significativamente associada à neoplasia, em que a maior idade esteve associada a uma maior chance de ter neoplasia.

Pode-se inferir que o tamanho pequeno da amostra não indicou poder estatístico suficiente para identificar os imunossupressores de maior risco associado às neoplasias. O tempo de observação para o aparecimento de neoplasias deve ser maior. Além disso, no presente estudo, foram observados receptores de transplantes, que realizaram o TX renal de jan. 2005 a dez. 2014. Como a neoplasia requer tempo para crescer será necessário ampliar a pesquisa, em outro estudo, e incluir todos os pacientes transplantados desde 1977 na unidade em estudo.

Dentre as neoplasias, não foi encontrada, neste estudo, nenhuma doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), mesmo existindo alto risco de desenvolvimento na população estudada. Estudos mostram que a exata incidência da doença é desconhecida, variando de 2% a 20%, porém sabe-se que ela é maior em crianças (LIM *et al.*, 2002; GAO *et al.*, 2003).

Apesar das complicações, o transplante renal permite ao paciente transplantado uma melhor qualidade de vida. No entanto, a individualização da imunossupressão e o manejo adequado quando o diagnóstico de neoplasia pós transplante é feito permitem que os pacientes tenham uma evolução boa, inclusive muitas vezes com cura. As pesquisas realizadas pela comunidade científica transplantadora têm como objetivo encontrar drogas imunossupressoras com menor toxicidade e maior efetividade. O melhor tratamento para a neoplasia é a prevenção, portanto as ações preventivas devem seguir aquelas recomendadas para a população geral, como por exemplo no caso do câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pele entre outros, que podem ser diagnosticados precocemente e com isto ter melhor tratamento e evolução.

Faz-se necessário também um Registro Nacional de Neoplasias em transplantados a fim de obter uma maior casuística para se identificar as drogas imunossupressoras com maior potencial de risco, bem como estudos do tipo casos controle ou coorte histórico para fornecer evidências mais robustas nesta área.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo, a prevalência de neoplasia em transplantados renais foi de 5,93%.

As neoplasias mais frequentes foram da pele, seguida de tireoide. Outros tipos de neoplasias apresentadas pelos pacientes da amostra foram colo do útero, mama, bexiga, estômago, conjuntiva, próstata, língua, pulmão e fígado.

Os sítios de localização da neoplasia de pele mais frequentes foram face, antebraço e região esternal ou ombro.

Os tipos histológicos mais frequentes encontrados nos pacientes que desenvolveram neoplasia pós-transplante renal foram Carcinoma Espinocelular, seguido por Carcinoma Basocelular e Carcinoma Papilífero.

O tempo médio entre o transplante e o diagnóstico da neoplasia foi de 44,6 meses \pm 28,7.

A análise univariada mostrou que a idade, o uso de azatioprina como medicação inicial, a realização de imunoglobulina e plasmafereze; o uso de tacrolimo e everolimo como manutenção e a rejeição aguda foram associados ao desenvolvimento de neoplasia.

Nos modelos de regressão logística multivariados, ajustados para as demais variáveis demográficas, observou-se que somente a idade, à época do transplante, esteve significativamente associada à neoplasia, sendo que a maior idade esteve associada a uma maior chance de ter neoplasia.

As principais condutas tomadas com relação aos imunossuppressores encontrados no estudo foram: a suspensão dos micofenolatos e conversão para os inibidores da m-Tor.

A maioria dos pacientes com neoplasia (54,5%) evoluiu para cura da doença. Foi identificado casos de metástases, recidiva da doença, pacientes em tratamento no momento do estudo e óbitos relacionados à neoplasia.

Entre os pacientes que não apresentaram neoplasia, as causas de saída do programa foram transferência para acompanhamento em outro serviço e perda do enxerto renal. Entre as causas de perda do enxerto renal, o óbito com rim funcionante, a disfunção crônica do enxerto, a nefrotoxicidade e perda do seguimento do tratamento.

Outros estudos são necessários para fornecer evidências mais robustas para a comunidade científica transplantadora. A criação de um registro brasileiro de neoplasias pós-transplante fornecerá informações importantes que poderão beneficiar os pacientes transplantados com objetivo de causar menores danos com a imunossupressão.

REFERÊNCIAS

- ABTO – Associação Brasileira de Transplante de órgãos. **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XXII, nº 2, 22 p., jan./jun. 2016.
- ACURCIO, Francisco de Assis *et al.* Análise de custo-efetividade dos imunossuppressores utilizados no tratamento de manutenção do transplante renal em pacientes adultos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 29, p. 92-109. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v29s1/a09.pdf>>. Acesso em: 28 de nov. 2016.
- AGHA, I. A., *et al.* Short course induction immunosuppression with Thymoglobulin for renal transplant recipients. **Transplantation**. v. 73, n.3, p. 473-5. 2002.
- ALBUQUERQUE, J. G., LIRA, A. L. B. C., LOPES, M. V. O. Fatores preditivos de diagnósticos de enfermagem em pacientes submetidos ao transplante renal. **Rev. bras. Enferm.** v. 63, n. 1, p. 98-103. 2010.
- APEL, H. *et al.* De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. **Clin Transplant**, v. 27, n. 1, p. E30-6, jan./fev. 2013.
- BASTOS, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro Nefrologia**; v. 33, n. 1, p. 93-108. 2011.
- BERG, D.; OTLEY, C.C. Skin câncer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. **J.Am.Acad.Dermatol.** v. 47, p. 1-7. 2002.
- BORGES-COSTA, L., *et al.* Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: Incidence and Association with Clinical and Demographic Factors. **Acta Med Port.** v. 26, p. 123-6. 2013. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/4104/3236>>. Acesso em: 28 de nov. 2016.
- BOUWES-BAVINK, J. N., *et al.* Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: A case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. **J Invest Dermatol.** v. 127, p. 1647-56. 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2478722/>>. Acesso em: 20 de nov. 2016.
- BRANCO, F. *et al.* The incidence of cancer and potential role of sirolimus immunosuppression conversion on mortality among a single-center renal transplantation cohort of 1,816 patients. **Transplant Proc**, v. 43, n. 1, p. 137-41, jan./fev. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 3407, de 5 de agosto de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplantes e dispõe sobre a Coordenação Nacional de Transplantes. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/Portaria%20GM%20MS%20n%C2%BA%203.407,%20de%2005ago98.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS N° 2.600, de 31 de outubro de 2009**. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, 2009. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 30 jul. 2015.

_____. Ministério da Saúde Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. **Plano Nacional de Saúde – PNS 2012-2015**. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/plano_nacional_saude_2012_2015.pdf>. Brasília, 2011. Acesso em: 25 mar. 2016.

_____. Tribunal de Contas da União. Secretaria de Fiscalização e Avaliação de Programas do Governo. **Relatório de auditoria operacional na Política Nacional de Atenção Oncológica**. Brasília: TCU; 2011. Disponível em: <<http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/relatorio-tribuna-contas-uniao.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: entra em vigor lei dos 60 dias para tratamento do câncer. Brasília. **Lei 12.732/12**. 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/10953/162/entra-em-vigor-lei-dos-60-dias-paratratamento-do-cancer.html>>. Acesso em: 18 out 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. **Sistema de informações sobre mortalidade (SIM)**. Brasília, DF, 2013. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 25 jul. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF, 2014a. Disponível em <<http://sonerj.org.br/wp-content/uploads/2014/03/diretriz-cl-nica-drc-versao-final2.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014**, republicada em 14 de agosto de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Imunossupressão no transplante renal. 2014b. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0712_13_08_2014.html>. Acesso em: 27 set. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Transplantes**. Brasília, DF, 2015a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/23/transplantes-2014-u.pdf>>. Acesso em: 27 set. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Lista de espera para transplante**. Brasília, DF, 2015b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/31/lista-de-espera-junho-2.pdf>>. Acesso em: 27 set. 2015>.

_____. Ministério da Saúde. **Uso de Imunossupressores em Transplantes Pulmonares**, Brasília, DF, 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Everolimo-Sirolimo-Tacrolimo_final.pdf>. Acesso em: 06 set. 2016.

BRENNAN, D. C., *et al.*; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. **N Engl J Med.** v. 355, n. 19, p. 1967-77. 2006.

BUELL, J. F.; GROSS, T. G.; WOODLE, E. S. Malignancy after transplantation. **Transplantation.** v. 80, n. 2, p. 254-64. 2005.

CAMPISTOL, J. M.; GUTIERREZ-DALMAU, A., TORREGROSA, J. V. Conversion to sirolimus: a success full treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. **Transplantation.** v. 77, n. 5, p. 760-2. 2004.

CELIK, M. R., *et al.*. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. **J Heart Lung Transplant.** v. 28, n. 7, p. 697-703. 2009.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública** (USP. Impresso), v. 44, p. 639-649, 2010.

FELLSTROM, B. *et al.* Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. **Am J Transplant** v. 5, p. 1986-91, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996249>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

FERNANDEZ, A. *et al.* Conversion from calcineurin inhibitors to everolimus in kidney transplant recipients with malignant neoplasia. **Transplant Proc**, v. 38, n. 8, p. 2453-5, out. 2006.

FISHMAN, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. **N Engl J Med.** v. 357, p. 2601-14, 2007. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra064928>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

GAO, S. Z., *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplantation recipients: 30-year experience at Stanford University. **J Heart Lung Transplant.** v. 22, n. 5, p. 505-14. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742411>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

GARCIA, V. D. A política de transplantes no Brasil. **Revista da AMRIGS.** v. 50, n. 4, p. 313-20, out./dez. 2006. Disponível em: <<http://www.amrigs.org.br/revista/50-04/aesp01.pdf>>. Acesso em: 15 jun 2015.

GAVIN, J. R., *et al.* American Diabetes Association. Position statement: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care.** v.27, p. 5-10. 2004.

GERMANI, G., *et al.* Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. **Am J Transplant.** v. 9, n. 8, p. 1725-31. 2009.

GHODS, A. J.; OSSAREH, S. Lymphoma-the most common neoplasia in renal transplant recipients. **Transplant Proc.** v. 32, n. 3, p. 585-6, may. 2000.

GRULICH, A. E.; VAN LEEUWEN, M. T.; FALSTER, M. O.; VAJDIC, C. M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **The Lancet**, v. 370, n. 9581, p. 59-67, jul. 2007.

GUTIÉRREZ, D. A., CAMISTOL, J. M. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: **a systematic review**. **Drugs**. v. 67, n. 8, p, 1167-98. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521218>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

HAFEZ, M H.; ABDELLATIF, D. A.; ELKHATIB, M. M. Prevention of Renal Disease Progression and Renal Replacement Therapy in Emerging Countries. **Artif Organs** v. 30, p. 501-9, 2006.

HAROON, M. K. Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 11, p. 2934-2941, 2003.

HIESSE, C.; *et al.* Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. **Transplant Proc**, v. 29, n. 1-2, p. 831-3, fev./mar. 1997.

HOSENPUD, J. D., *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report. **J Heart Lung Transplant**, v. 14, p. 805-15, 2005.

IANHEZ, L. E. **História da Nefrologia no Brasil**. 2014. Disponível em: <<http://www.luizestevam.com.br/content.asp?IDConteudo=10>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

IBGE. Censo Demográfico 2010. Disponível em: < <http://censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **TNM: classificação de tumores malignos**. Tradução Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf> >. Acesso em: 26 out. 2015.

_____. Ministério da Saúde. **INCA – ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. 2011. Acesso em: 06 ago. 2016.

_____. Ministério da Saúde. **INCA - Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=13>. 2013. Acesso em: 18 out. 2015.

_____. **INCA – Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=13>. Rio de Janeiro, 2015. Acesso em: 18 mar. 2016.

_____. (Brasil). **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional: v. IV**. Rio de Janeiro, 2010.

INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION. Publications (2014). Disponível em <<http://www.irodat.org/>>. Acesso em: 02 set. 2016.

KASISKE, B. L.; SNYDER, J. J.; GILBERTSON, D. T., WANG, C. Cancer after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplant**. v. 4, n. 6, p. 905-13. 2004.

JALALZADEH, M., *et al.* The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephrourol Mon.* v. 7, n.1. 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330708/>>. Acesso em: 25 nov. 2016.

JUNIOR, W. T. M., *et al.* Transplante cardíaco e neoplasias: experiência na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. **Arq. Bras. Cardiol.** vol. 86, nº. 2. São Paulo fev. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006000200006#end>. Acesso em: 26 nov. 2016.

KDIGO. **Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease.** v.3, n.1, p. 1-150. jan. 2013. Disponível em: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf> Acesso em: abr. 2015.

K/DOQI. Clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** v. 43 (suppl 2), p. 1-290. 2004.

KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T. Vitamin D in the cancer patient. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 7, n. 3, p. 272-7, set. 2013.

KOUKOURGIANNI, F. *et al.* Malignancy incidence after renal transplantation in children: a 20-year single-centre experience. **Nephrol Dial Transplant**, v. 25, n. 2, p. 611-6, fev. 2010.

LAMB, D. **Transplante de Órgãos e Ética.** Trad. Jorge Curbelo. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos/Editora Hucitec, 2000.

LATA, A. G. B. *et al.* Diagnósticos de enfermagem em adultos em tratamento de Hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v.21, n. especial, ago. 2008. disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/ape/v21nspe/a04v21ns.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2016.

LAW, B. K. Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant? *Crit Rev OncolHematol*, v. 56, n. 1, p. 47-60, Oct 2005. LYSAGHT, M. J. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. **J Am SocNephrol**, v. 13 Suppl 1, p. 37-40, jan. 2002.

LEBRANCHU, Y. *et al.* Immunoprophylaxis with Basiliximab compared with Antithymocyte Globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. **Am J Transplant**. v. 2, n. 1, p. 48-56. 2002.

LEFAUCHER, C. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/antiCD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. **Am J Transplant**, v.9, n. 2, p. 1099-1107, 2009.

- LILLIU, H. *et al.* Cost-minimization study comparing Simulect vs. Thymoglobulin in renal transplant induction. **Clinical transplantation**. v. 18, n. 3, p. 247-53. 2004.
- LIM, G. Y., *et al.* Post-transplantation lymphoproliferative disorder: manifestations in pediatric thoracic organ recipients. **Radiology**. v. 222, n. 3, p. 699-708. 2002.
- LIMA, P. C. M.; LUERSEN, G. F.; GULO-NETO, S., HARTMANN, M. J. Transplantes de órgãos e tecidos. **Acta Médica**. v. 28, p. 280-90. 2007.
- LOPES, A. D.; MAGALHÃES, N. Muito além da cirurgia. **Revista Veja**, ed. 2107, v. 42, n. 14, p. 102-12, 8 abr. 2009.
- LUAN, F. L., STEFFICK, D. E., OJO, A. O. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? **Kidney Int.** v. 76, p. 825, 2009.
- MAJEWSKI, M. *et al.* The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 97, n. 8, p. 4285-90. 2000.
- MATAS, A. J., *et al.* Prednisone-free maintenance immunosuppression - a 5-year experience. **Am J Transplant**. v. 5, p. 2473, 2005.
- MAYER, A. D. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study. **Transplant. Proc.**, v. 34, n.5, p. 1491-2, 2002.
- MCDONALD, R. A. *et al.* Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. **Am J Transplant**. v. 8, n. 5, p. 984-9. 2008.
- MONTENEGRO, M. R. *et al.* **Patologia, processos gerais**. Atheneu; 6. ed.; 2015.
- MOLONEY, F. J., *et al.*, A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. **Br J Dermatol**. v. 154, p. 498-504. 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445782>>. Acesso em: 16 nov. de 2016.
- MUELLER, T.F. Thymoglobulin: an immunologic overview. **Curr Opin Organ Transplant**. v. 8, p. 305-12. 2003.
- NAVARRO, M. D., *et al.* Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. **Transplant Proc**. v.40, p. 2936-40. 2008. Disponível em: <[http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345\(08\)01284-0](http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345(08)01284-0)>. Acesso em: 15 de set. 2016.
- NGA, H. S., *et al.* Diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo. **J Bras Nefrol** v. 37, n. 2, p. 206-11. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n2/0101-2800-jbn-37-02-0206.pdf>>. Acesso em: 26 de nov. 2016.
- OJO, A. O, *et al.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. **Kidney Int**, v. 57, n. 1, p. 307-13, jan. 2000.

OJO, A. O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. **Transplantation**. v. 82, p. 603-11, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969281>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

OLIVEIRA, C. M. **Protocolo imunossupressor do Tx Renal** – HUWC. Versão abr. 2015.

OLIVEIRA, M. B.; ROMÃO J. R., J. E.; ZATZ, R. End-stage renal disease in Brazil: Epidemiology, prevention, and treatment. **Kidney Int Suppl**. v. 97, p. 82-8. 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Fatos sobre doenças crônicas não-transmissíveis**. Geneva: OMS; 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/hpr/ncd.facts.shtml>>. Acesso em: 09 out. 2015.

_____. **World health organization**. 2015. Disponível em <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 11 set. 2015.

PAULA, F. J. D.; IANHEZ, L. E. Malignant neoplasias in post renal transplant. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, n. 21, p. 161- 166, 1999.

PASCUAL, J., *et al.* Steroide avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2010.

PENN, I.; HAMMOND, W.; BRETTSCHEIDER, L. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplantation Proc*, v.1, p. 106-12, 1969.

PENN, I. Immunosuppression - A contributory factor in lymphoma formation. **ClinTransplant**. v. 6, p. 214-9. 1992.

PENN, I. Post-transplant malignancy. The role of immunosuppression, **Drug Safety**, v. 23, n. 2, p.101-13, 2000.

PEREIRA, W. A. **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PINHO, A. *et al.* Non-melanoma skin cancer in Portuguese kidney transplant recipients - incidence and risk factors. **An. Bras. Dermatol**. v. 91, n.4 Rio de jan. jul./ago. 2016. Disponível em<<http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164891>>. Acesso em: 22 de nov. 2016.

POPOV, Z. *et al.* De novo malignancies after renal transplantation--a single-center experience in the Balkans. **Transplant Proc**, v. 39, n. 8, p. 2589-91, out. 2007.

PRITZKER, K. Neoplasia in renal transplant recipients. **CanMedAssoc J**, v. 107, n. 11, p. 1059, 1062, dec. 1972. REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES (2012) - Órgão Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Ano 18, nº 4, 20 p., jan./dez. 2002.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES (2015) - **Órgão Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. Ano XXI, nº 4, 88 p., jan./dez. 2015.

RIELA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

RITZ, E.; ADAMCZAK, M.; ZEIER, M. Kidney and Hypertension – Causes. **Herz**; v. 28, p. 663–667. 2003.

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara – KOOGAN, 2000.

ROMÃO JR. A Doença Renal Crônica: do Diagnóstico ao tratamento. **Prática Hospitalar**. Ano IX. n. 52. jul-ago 2007.

SALERMO, M. P., *et al.* Evolution of causes of mortality in renal transplantation in the last 10 years. **Transplant Proc**, v. 42, p. 1077-9. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534227>>. Acesso em: 30 de nov. 2016.

SALGADO FILHO, N.; BRITO, D.J.A. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**. XXVIII (supl.2), 2006.

SERGI, F. F. A., *et al.* Conversão para inibidores da mTOR em transplantes. **JBT. J. Bras Transpl.**, 2014.

SESSO, R. C. Censo Brasileiro de Diálise. **J BrasNefol**; v. 32, p. 380-4, 2010.

SESSO, R. C.; *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 36, p. 476-481, 2014.

SILVA, J.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados renais em hospital universitário e o conhecimento sobre uso de drogas imunossupressoras. **JBT J Bras Transpl.** v. 14, p. 1449-94. 2011.

SOUSA, S. R., *et al.* Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. **J. Bras. Nefrol.** v. 32, n. 1, p. 77-84. 2010.

STERIOFF, S.; RIOS, C. N.; ZACHARY, J. B.; WILLIAMS, G. M. Neoplasia in kidney transplant recipients. **Am J Surg**, v. 130, n. 5, p. 622-6, nov. 1975.

SUN, Q. *et al.* Special malignancy pattern in Chinese renal transplantation recipients: a single center experience and literature review. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 12, p. 3347-51. 2011.

TESSARI, G., GIROLOMONI, G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. **Dermatol Surg**. v. 38, p. 1622-30. 2012.

THOMAS, Jerry R.; NELSON, Jack K.; SILVERMAN, Stephen J. **Research methods in physical activity**. 7. ed. Champaign : Human Kinetics Publishers, 2015.

TONELLI, M.; *et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. **Am J Transplant**, v. 11, n. 10, p. 2093- 109, out. 2011.

TROFE, J. *et al.* Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. **Transplantation**, v. 78, n. 7, p. 972-7. 2004.

USRDS 2011, **US Renal Data System**. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 7, 26 ii, 2011.

VAJDIC, C. M.; *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, v. 296, p. 2823-31, dec. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179459>>. Acesso em: 01 de out. 2016.

VILAÇA, M. V. Relator. **Relatório de avaliação de programa. Programa doação, captação e transplante de órgãos e tecidos**. Brasília (DF): Tribunal de Contas da União, Secretaria de Fiscalização e Avaliação de Programas de Governo, 2006.

VINCENTI, F. *et al.* A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in Kidney transplantation: evidence for improved allograft at five years. **Transplantation**, v.73, n. 5, p. 775-82, 2002.

VIVEKANAND, J.H.A. *et al.* Chronic kidney disease: global dimensions and perspectives. *Lancet*, v. 382, p. 260-72, july. 2013. Disponível em: <<http://goo.gl/17vhj8>>. Acesso em: 11 set. 2015.

WATOREK, E.; BORATYNSKA, M.; SMOLSKA, D.; PATRZALEK, D.; KLINGER, M. Malignancy after renal transplantation in the new era of immunosuppression. **Ann Transplant**, v. 16, n. 2, p. 14-8, abr./jun. 2011.

WEBSTER, A. C., *et al.* Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: A cohort study of 15,183 recipients. **Am J Transplant**, v. 7, p. 2140–51, set. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640312>>. Acesso em: 01 de out. 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO COLETA DE DADOS

PARTE 1

TRANSPLANTE

Nome (iniciais) _____ Data do nascimento |__|_|_|_|_|_|

Número Prontuário _____ Sexo (M/F) |__|_|

Cor da pele: Branca |__|_| Preta |__|_| Parda |__|_| Outra _____

Número de transplantes prévios _____

Tipo de Doador: Falecido |__|_| Vivo Relacionado |__|_| Vivo Não Relacionado |__|_| Mismatches |__|_|

Data do transplante |__|_|_|_|_|_|

Doença Primária _____

História Familiar de CA SIM |__|_| NÃO |__|_| NÃO AVALIADO |__|_|

Diabetes _____ SIM |__|_| NÃO |__|_| NÃO AVALIADO |__|_|

Sorologia do **RECEPTOR** (pré-transplante) (+ / - /NA):

CMV IgG |__|_| CMV IgM |__|_| AgHBS |__|_| Anti-HVC |__|_| Anti-HIV |__|_| Outro _____ CMV tratado (S/N) |__|_| Herpes simples (+ / - /NA) |__|_| Herpes zoster (+ / - /NA) |__|_|

Idade do **Doador** _____ Sexo do Doador (M/F) |__|_|

Sorologia do **DOADOR** (pré-txp) (+ / - /NA):

CMV IgG |__|_| CMV IgM |__|_| AgHBS |__|_| Anti-HVC |__|_| Anti-HIV |__|_|

Imunossupressão - indução

Simulect - indução (S/N) |__|_| Metilprednisolona- indução (S/N) |__|_|

Zenapax - indução (S/N) |__|_| Thymoglobulina - indução (S/N) |__|_|

Imunoglobulina - indução (S/N) |__|_| Plasmaférese- indução (S/N) |__|_|

Imunossupressão inicial: (S/N)

Prednisona |__|_| Azatioprina (Aza) |__|_|

Micofenolato de sódio (Myfortic) |__|_| Tacrolimo (Prograf) |__|_|

Ciclosporina (cya) |__|_| Micofenolato Mofetil (mmf) (Cellcept) |__|_|

Sirolimo (Rapamune) |__|_| Everolimo (Certican) |__|_|

Imunossupressão atual: Data |__|_|_|_|_|_| (S/N)

Prednisona |__|_| Azatioprina (Aza) |__|_|

Micofenolato de sódio (Myfortic) |__|_| Tacrolimo (Prograf) |__|_|

Ciclosporina (cya) |__|_| Micofenolato Mofetil (mmf) (Cellcept) |__|_|

Sirolimo (Rapamune) |__|_| Everolimo (Certican) |__|_|

Rejeição aguda (RA) : (S/N) |__|_| Data RA |__|_|_|_|_|_|

Biópsia Renal (Bx) : (S/N) |__|_| Data BX |__|_|_|_|_|_|

Laudos Bx _____

Fez tratamentos para suspeita de rejeição (S/N) |__|_|

Tratamento rejeição:

Metilprednisolona (S/N) |__|_| DOSE _____ Thymoglobulina (S/N) |__|_| DOSE _____

Imunoglobulina (S/N) |__|_| DOSE _____ Plasmaférese (S/N) |__|_| QUANTAS _____

PARTE 2**NEOPLASIA**

Neoplasia desenvolvida pós txp: _____

Data diagnóstico neoplasia |__|_|_|_|

Diagnóstico confirmado por biópsia (S/N) |__|_| Data da biópsia |__|_|_|_|

Resultado biópsia _____

Localização da neoplasia: _____

Estadiamento da neoplasia _____

Tempo entre o tx e o aparecimento da neoplasia _____ meses

Creatinina sérica basal (antes até 3m) do diagnóstico da neoplasia): _____

Creatinina sérica basal (no momento do diagnóstico da neoplasia): _____

Creatinina sérica atual: _____ DATA |__|_|_|_|

Tratamento - neoplasia:

Quimioterapia (S/N) |__|_| Data início |__|_|_|_|

Esquema QT _____

Radioterapia (S/N) |__|_| Data início |__|_|_|_|

Cirurgia (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_|

Tipo de cirurgia _____

Outro: _____ Data |__|_|_|_|

Diminuição da aza (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Diminuição da pred (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_|

Diminuição da cyA (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Diminuição do MMF (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_|

Diminuição do tac (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Outro: _____ Data |__|_|_|_|

Suspensão da aza (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Suspensão da pred (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_|

Suspensão da cyA (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Suspensão do MMF (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_|

Suspensão do tac (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Outro: _____ Data |__|_|_|_|

Conversão para mTORi (S/N) |__|_| Data |__|_|_|_| Everolimus |__|_| ou Sirolimus|__|_|

EVOLUÇÃO DA NEOPLASIA/PACIENTE (S/N)

Cura |__|_| Óbito |__|_| Outro _____

EVOLUÇÃO ENXERTO/PACIENTE

Enxerto funcionante (S/N) |__|_| Perda do enxerto (S/N) |__|_| Data do evento |__|_|_|_|

Causa da perda do enxerto _____

Óbito |__|_| Data do evento |__|_|_|_|

Causa do óbito _____

Óbito com rim funcionante (S/N) |__|_|

Perda de seguimento (S/N) |__|_| Data da última visita |__|_|_|_|

OBS:

APÊNDICE B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ*****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO***Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE

**DECLARAÇÃO DE FIEL DEPOSITÁRIO
SETOR DE ARQUIVO MÉDICO – SAME / HUWC**

Eu, Ana Paula Santos de Lima, chefe da Unidade de Regulação Assistencial do SAME – HUWC, fiel depositário dos prontuários médicos dos pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio, autorizo **Lívia Cristina Barros Barreto** a colher dados dos prontuários para fins de seu estudo: **“NEOPLASIA MALIGNA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM USO DE IMUNOSSUPRESSOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO”**.

Fortaleza, 13 de abril de 2016.

Ana Paula Santos de Lima
Chefe Unidade de Regulação Assistencial do SAME – HUWC

**APÊNDICE C – TERMO DE CIÊNCIA DO MÉDICO RESPONSÁVEL PELO SETOR
DE TRANSPLANTE RENAL**

Eu, JOSENILIA MARIA ALVES GOMES, Gerente de Atenção a Saúde do HUWC/UFC, conheço o protocolo de pesquisa intitulado: NEOPLASIA MALIGNA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM USO DE IMUNOSSUPRESSOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, desenvolvido por Lívia Cristina Barros Barreto, conheço seus objetivos e a metodologia que será desenvolvida, estando ciente de que o pesquisador não irá interferir no fluxo normal deste Serviço.

Fortaleza, 08 de agosto de 2016.

Josenilia Maria Alves Gomes
Gerente de Atenção a Saúde do HUWC/UFC

**APÊNDICE D – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

Eu, Livia Cristina Barros Barreto, portador do CPF nº 015.440.163-36, Pesquisador Responsável pelo projeto intitulado “NEOPLASIA MALIGNA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM USO DE IMUNOSSUPRESSOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO”, solicito perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de material já coletado e autorizado através do Termo de Fiel Depositário. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Fortaleza, 04 de agosto de 2016.

Pesquisador(a) Responsável

**APÊNDICE E – TERMO DE ANUÊNCIA DO SETOR DE ENSINO E PESQUISA
CLÍNICA DOS HUs e UFC**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND

CARTA DE ANUÊNCIA

Aceitamos a pesquisadora LÍVIA CRISTINA BARROS BARRETO do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Estadual do Ceará - UECE, a desenvolver sua pesquisa de mestrado intitulada NEOPLASIA MALIGNA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM USO DE IMUNOSSUPRESSOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, sob a orientação da Professora Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes. No período de agosto a outubro de 2016.

Ciente dos objetivos e da metodologia da pesquisa acima citada, concedemos a anuência para seu desenvolvimento, desde que sejam assegurados os requisitos abaixo:

- ✓ O cumprimento das determinações éticas da Resolução nº466/2012 CNS/CONEP;
- ✓ A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- ✓ Não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa;
- ✓ No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Fortaleza, 08 de agosto de 2016.

Renan Magalhães Montenegro Jr.
Gerente de Ensino e Pesquisa dos HUs UFC

ANEXO

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Pesquisador: LIVIA CRISTINA BARROS BARRETO

Título da Pesquisa: NEOPLASIA MALIGNA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS EM USO DE IMUNOSSUPRESSOR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Instituição Proponente: Programa de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública

Versão: 2

CAAE: 55924816.2.0000.5045

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.749.709

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação de mestrado Acadêmico em Saúde Pública da UECE, de Livia Cristina Barros Barreto, com orientação da professora Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes. Estudo analítico documental, com abordagem quantitativa. Os dados serão obtidos na ficha de acompanhamento pós transplante, arquivadas no setor de transplante renal e de seus prontuários médicos do serviço de arquivo médico e estatística (SAME). A coleta de dados será realizada através do preenchimento do instrumento estruturado O orçamento é de receptores de transplante renal acompanhados no ambulatório no HUWC-UFC, que transplantaram no período de 2005 a 2014. O orçamento é de R\$ 1.490,00 e o cronograma prevê apresentação da dissertação para dez/2016.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Analisar os casos de neoplasia maligna em pacientes transplantados renais em uso de imunossupressores.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência de neoplasia maligna na clientela;
- Averiguar os principais tipos de neoplasias malignas presentes nos pacientes transplantados

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

Telefone: (85)3366-8613

UF: CE

Município: FORTALEZA

Fax: (85)3281-4961