

## Incidência de dermatoses em transplantados hepáticos

### Incidence of dermatosis in liver transplantation

NILTON NASSER<sup>1</sup>, MARCELO A. S. NOGARA<sup>2</sup>, RAFAELA ZANONI ANDRIONI<sup>3</sup>, JULIANA MINUZZI NIEDERAUER<sup>3</sup>

#### RESUMO

**Fundamentos:** Os transplantes trouxeram doenças específicas de organismos imunossuprimidos iatrogenicamente como patologias cutâneas. **Objetivos:** Determinar a incidência de dermatoses em transplantados hepáticos. **Métodos:** Estudo transversal em transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC, entre agosto de 2002 e março de 2009. Obteve-se amostra de conveniência de 157 indivíduos. Variáveis: Tipos de dermatoses, regime de imunossupressão, tempo de desenvolvimento de dermatoses. **Resultados:** Dos 157 prontuários analisados, encontrou-se 61 dermatoses, sendo 19 infecções fúngicas, 14 virais e 9 bacterianas, 8 neoplasias e 11 dermatoses não atribuídas aos imunossupressores. O regime mais utilizado foi associação de micofenolato mofetil e tacrolimo (n = 69) com 24 dermatoses, seguido de rapamicina e tacrolimo (n = 16) com 5 lesões. A monoterapia com tacrolimo (n = 66) apresentou 17 lesões, e a rapamicina e micofenolato mofetil (n = 2), 1 caso. A incidência de dermatoses foi de 58,3% (n = 28) no primeiro ano pós-transplante, entre o primeiro e o segundo ano 27,08%, e a partir do segundo ano, ocorreram 14,58% de dermatoses ( $p < 0,01$ ). **Conclusão:** A terapia imunossupressora é fator de risco para dermatoses. Em vista de nossos resultados, recomendamos o acompanhamento dermatológico destes pacientes transplantados hepáticos, visando a prevenção e o tratamento precoce das dermatoses.

**Unitermos:** Dermatoses, Transplante Hepático, Imunossupressão.

#### SUMMARY

**Background:** The transplants have brought specific diseases caused by iatrogenically immunosuppressed organisms as skin diseases. **Objectives:** To determine the incidence of dermatosis in liver transplants. **Material and Methods:** Transversal study in liver transplant patients at the Santa Isabel Hospital-Brazil, from August 2002 to March 2009. It was obtained a convenience sample of 157 individuals. Variables: types of dermatosis, immunosuppressive regimen, development time of dermatosis. **Results:** From the 157 records analyzed, 61 cases had dermatosis, which were caused by: 19 fungal, 14 viral, 9 bacterial, 8 neoplasms and 11 were not related to immunosuppression. The medication regime most used was the association of mycophenolate mofetil and tacrolimus (n = 69) with 24 dermatosis, followed by rapamycin and tacrolimus (n = 16) had 5 lesions. The monotherapy with tacrolimus (n = 66) had 17 lesions, and rapamycin mycophenolate mofetil (n = 2) had a single case. The incidence of dermatosis appeared in 58.3% (n = 28) from total in the first year after the transplant, 27.08% between the first and second year, and 14.58% ( $p < 0.01$ ) from the second year onwards. **Conclusions:** Immunosuppressive therapy is risk factor for dermatosis. In view of our results, we recommend monitoring dermatological these liver transplanted patients, leading to prevention and early treatment of dermatosis.

**Keywords:** Dermatitis, Liver Transplant, Immunosuppression.

**1.** Doutor em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Especialista em Dermatologia pela SBD e Professor Titular da Disciplina de Dermatologia do Curso de Medicina da Universidade Regional de Blumenau - FURB - Santa Catarina - SC - Brasil. **2.** Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo, Médico Responsável pelo Serviço de Transplante Hepático do Hospital Santa Isabel, Blumenau, SC, Brasil. Professor de Gastroenterologia da Universidade Regional de Blumenau - SC - Brasil. **3.** Acadêmicas do Curso de Medicina da Universidade Regional de Blumenau - FURB, Blumenau - SC - Brasil. **Endereço de correspondência:** Marcelo Augusto S. Nogara - Rua Coronel Vidal Ramos, 153 Jd. Blumenau - Blumenau - CEP 89010-330 / e-mail marcelonogara@gmail.com **Recebido em:** 25/04/2013. **Aprovado em:** 06/05/2013.

## INTRODUÇÃO

A realização de transplantes hepáticos começou nos Estados Unidos, em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, em 1963<sup>1</sup>. Atualmente foram realizados aproximadamente 1250 transplantes no Brasil no ano de 2009 segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), sendo que os transplantes de fígado ocupam o segundo lugar entre todos os transplantes realizados no Brasil. O estado de Santa Catarina está em segundo lugar (13,8 por milhão de população - pmp) entre os transplantes realizados no país<sup>2</sup>.

As indicações para esta operação se relacionam tanto a estádios agudos como crônicos. Atualmente, a cirrose alcoólica, cirrose por vírus da hepatite C, carcinoma hepatocelular e hemocromatose figuram entre as principais indicações para transplante hepático<sup>3</sup>, além de cirrose por vírus da hepatite B<sup>1</sup>. De todas estas, a mais encontrada é a lesão hepática causada por uso excessivo de álcool ou drogas.

O sucesso no pós-transplante depende da chamada imunossupressão que predispõe os indivíduos a uma baixa de imunidade que pode levar a estas patologias variadas<sup>4,5</sup>. Tanto excessos como deficiências na imunossupressão podem trazer malefícios aos pacientes, e equilibrar estes pontos e as diferenças entre os transplantados pode ser um desafio na prática. A imunossupressão excessiva pode produzir infecções e a leve pode permitir rejeições que sujeitem os pacientes à utilização de drogas cada vez mais potentes e tóxicas, que produzem efeitos indesejáveis em praticamente todos os casos<sup>1</sup>. As infecções fúngicas acometem cerca de 50% dos transplantados<sup>6</sup>, havendo diferenças no pós-transplante quanto ao tempo de surgimento de cada uma<sup>7</sup>.

Os imunossupressores previnem a rejeição do enxerto através de alguns mecanismos como por inibição da ativação de células imunes, produção de citocinas e interrupção da diferenciação e proliferação de células B e T<sup>8</sup>.

Há diversos relatos na literatura citando as mais diferentes ocorrências dermatológicas nos pacientes transplantados hepáticos<sup>8, 9, 10</sup>. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de novos cânceres de pele foram relatados em uma análise univariada, estando entre eles idade, sexo masculino, a ciclosporina e exposição solar frequente na vida<sup>11</sup>. Além destas variáveis, acrescenta-se o tratamento com micofenolato mofetil e o tipo de pele<sup>3</sup>. Em uma análise multivariada, apenas o tipo de pele e a carga total de sol correlacionam-se com o câncer de pele, especificamente o não-melanocítico<sup>3</sup>.

As alterações cutâneas descritas após o transplante hepático são variadas, bem como seus agentes causadores e a clínica.

Em uma pesquisa francesa, encontram-se as seguintes alterações decorrentes de tratamento imunossupressor em transplantados hepáticos: doenças infecciosas como erisipela, foliculite, infecções fúngicas comuns como infecções mucocutâneas por herpes simplex, zoster e verrugas cutâneas (verrugas comuns e condilomas). Os tumores cutâneos foram ceratoses actínicas e câncer de pele (espinocelular e carcinoma basocelular)<sup>10</sup>.

Na região de Blumenau, ocorre um aumento da radiação ultravioleta devido à diminuição da concentração da camada de ozônio, podendo ser incluído nos principais fatores do aumento dos carcinomas basocelulares<sup>12</sup>.

O objetivo geral do trabalho é determinar a incidência de dermatoses em pacientes transplantados hepáticos entre 2002 e março de 2009 no Hospital Santa Isabel de Blumenau, Santa Catarina, Brasil. O objetivo específico é realizar o levantamento das dermatoses registradas em prontuários de pacientes transplantados hepáticos entre 2002 e março de 2009 neste mesmo hospital.

## MÉTODOS

Foram incluídos no estudo pacientes transplantados hepáticos, independentemente de idade, atendidos pelo Serviço de Transplantes Hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau - SC, desde o início dos transplantes em agosto de 2002 até março de 2009. O instrumento utilizado foi a coleta de dados a partir dos prontuários cadastrados no TASY (software de gestão hospitalar).

Trata-se de um estudo transversal, tendo como variáveis os tipos de dermatoses segundo etiologia, os tipos de regimes de imunossupressão utilizados pelos pacientes e o período pós-transplante em que se desenvolveu alguma alteração dermatológica.

Uma amostra de conveniência de 157 indivíduos foi obtida com uma margem de erro de 2% e um nível de confiança de 95%. Foram excluídos da análise prontuários não disponíveis ou prontuários de re-transplantados.

Os dados foram organizados em uma planilha do Microsoft Office Excel 2007. As variáveis foram analisada pelo aplicativo OpenEpi - Epidemiologic Calculators, versão 2 (2002-2003), e apresentados em tabelas e gráficos descritivos, mostrando suas respectivas frequências. O teste utilizado para associação de dermatoses mais incidentes com o tempo de imunossupressão, assim como a relação de dermatoses com a realização de pulsoterapia, será o teste Qui-quadrado, considerando como significativa uma relação de  $p < 0,01$ .

Este trabalho foi aceito e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Regional de Blumenau em 2010, registro 018-10.

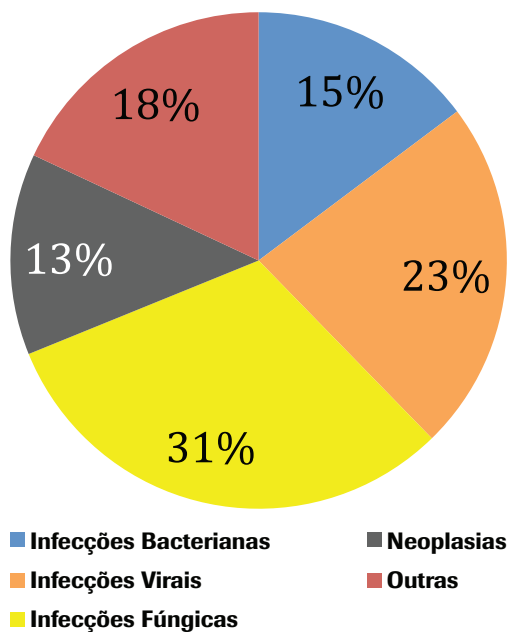
## RESULTADOS

De um total de 283 prontuários, 209 (73,85%) pacientes foram do sexo masculino e 74 (26,14%) do sexo feminino. Foram excluídos da análise 126 prontuários não disponíveis ou que fossem de pacientes re-transplantados. Esta exclusão não foi relevante pois os pacientes pouco diferiam em relação a sexo (maior prevalência masculina em ambos; grupo excluído = 73,8%; grupo estudado = 75,8%), idade (média idade - grupo excluído = 57,5 anos; grupo estudado = 45 anos) e etiologia do transplantado (moda = Hepatite C) daqueles que continuaram na pesquisa. Dos 157 prontuários analisados, 122 (77,7%) prontuários foram de homens para 35 (22,3%) prontuários de mulheres. Destes, 61 pacientes (38,85%) possuíam algum tipo de dermatose contra 96 (61,15%) pacientes sem relatos de lesões (tabela 1; gráfico 1).

**Tabela 1. Número total de pacientes transplantados hepáticos e dos casos estudados e dermatoses no Hospital Santa Isabel de Blumenau - 2002 a março de 2009**

	Sexo masculino	Sexo feminino	Total
Número de dermatoses encontradas	50 (81,96%)	11 (18,03%)	61
Número total de casos estudados	122 (77,70%)	35 (22,30%)	157
Número total de transplantados	209 (73,60%)	75 (26,40%)	284

**Gráfico 1. Distribuição de dermatoses por tipo em pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau entre o período de 2002 a março de 2009**



Das 61 dermatoses descritas, houve predominância das infecções fúngicas com 19 casos (31,14%), seguidas das virais com 14 casos (22,95%) e das bacterianas que apareceram em 9 casos (14,75%) (tabela 2). Desenvolveram neoplasias 13,11% (n = 9) dos pacientes, sendo que 18,03% (n = 11) desenvolveram outras dermatoses as quais não foram atribuídas ao tratamento imunossupressor.

**Tabela 2. Distribuição numérica e percentual de dermatoses por etiologia e sexo em pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau - 2002 a março de 2009**

Dermatoses por etiologia	TOTAL	%	IC(95%)
Infecções Bacterianas	9	14,75	6,97 - 26,17
Infecções Virais	14	22,95	13,15 - 35,50
Infecções Fúngicas	19	31,14	19,9 - 44,29
Neoplasias	8	13,11	5,84 - 24,22
Outras	11	18,03	9,36 - 29,98
Total de dermatoses encontradas	<b>61</b>	<b>100</b>	

Nas infecções bacterianas, a acne e impetigo, ambos com n = 2 (22,5%), foram as alterações mais comuns. Outras alterações como eritema nodoso, abscesso cutâneo, gengivite, erisipela e foliculite pouco divergiram quanto à incidência de seu aparecimento (n = 1; 11% de ocorrência) (tabela 3).

Quanto as infecções virais, houve predominância da infecção por vírus da família *Herpesviridae*, sendo de maior ocorrência o herpes simples (n = 6; 42,9%), seguido do herpes zoster

**Tabela 3. Distribuição numérica e percentual de dermatoses infecciosas bacterianas em pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau - 2002 a março de 2009**

Dermatoses encontradas	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Eritema nodoso	1	0	1 (11%)
Foliculite	1	0	1 (11%)
Impetigo	2	0	2 (22,5%)
Abscesso	1	0	1 (11%)
Acne	2	0	2 (22,5%)
Gengivite	0	1	1 (11%)
Erisipela	1	0	1 (11%)
Total de Infecções Bacterianas	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>9 (100%)</b>

e do citomegalovírus (ambos com n = 3; 21,4%). A verruga vulgar apareceu em 14% (n = 2) dos casos (tabela 4).

**Tabela 4. Distribuição numérica e percentual de dermatoses infecciosas virais nos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau entre o período de 2002 a março de 2009**

Dermatoses encontradas	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Verruga vulgar	1	1	2 (14,3%)
Citomegalovírus	2	1	3 (21,4%)
Herpes zoster	2	1	3 (21,4%)
Herpes simples	5	1	6 (42,9%)
Total infecções virais	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>14 (100%)</b>

As infecções mais prevalentes foram as fúngicas com 31,14% (n = 19) dos casos. Destas encontramos a micose oportunista não especificada (n = 10; 52,6%), seguida pela candidíase (n = 4; 21,1%). A ptíriase versicolor atingiu 16% (n = 3) dos casos e a onicomicose 10% (n = 2) dos casos (tabela 5).

**Tabela 5. Distribuição numérica e percentual de dermatoses infecciosas fúngicas nos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau entre o período de 2002 a março de 2009**

Dermatoses encontradas	Sexo Masculino	Sexo Feminino	TOTAL
Candidíase/monilíase	4	0	4 (21,1%)
Ptíriase versicolor	2	1	3 (15,8%)
Onicomicose	2	0	2 (10,5%)
Micose oportunista não especificada	9	1	10 (52,6%)
Total infecções fúngicas	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>19 (100%)</b>

Quanto às neoplasias, foram encontrados 8 (100%) carcinomas não melanomas sendo que destes, 3 carcinomas (38%) foram diagnosticados como carcinomas basocelulares (tabela 6).

Outras alterações dermatológicas relatadas foram a alopecia feminina com 18% dos casos (n = 2), as aftas com 55% (n = 6), além de hiperplasia gengival 9% (n = 1) e de ptíriase alba 18% (n = 2).

Em relação aos regimes imunossupressores, três pacientes fizeram uso de ciclosporina e em nenhum destes observou-se alterações dermatológicas. O regime mais utilizado foi a associação de micofenolato mofetil associado a tacrolimo (n = 69) sendo que, dentre os pacientes que utilizaram este regime, 34,7% (n = 24) apresentaram dermatose. O

**Tabela 6. Distribuição de dermatoses segundo o tempo de imunossupressão nos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau entre o período de 2002 a março de 2009**

Tempo (anos)	Número de dermatoses	%	IC (95%)
0 a 1	28	58,33	(44,39 - 72,28)
1 a 2	13	27,08	(14,51 - 39,65)
2 a 4	4	8,33	(0,51 - 16,15)
Mais de 4	3	6,25	(0 - 13,1)
Total	<b>48</b>	<b>100,00</b>	<b>19 (100%)</b>

( $\chi^2 = 33,5$  ; gl = 3 ;  $P < 0,01$ )

segundo regime mais utilizado foi rapamicina associada a tacrolimo (n = 16) que apresentou 31,2% (n = 5) de lesões, seguido da monoterapia com tacrolimo (n = 66) no qual 25,5% dos pacientes (n = 17) tiveram dermatoses. A rapamicina associada a micofenolato mofetil foi utilizada por 2 pacientes com um deles apresentando lesões dermatológicas. Um paciente não teve seu regime relatado em prontuário, mas não apresentou relato de dermatoses (tabela 7).

As dermatoses nos transplantados hepáticos apareceram em 58,3% (n = 28) dos casos no primeiro ano, 27,08% (n = 13) entre o primeiro e o segundo ano pós-transplante, e a partir do segundo ano ocorreram 14,58% (n = 7) de todas as dermatoses. Houve diferenças significativas ( $\chi^2 = 33,5$ ;  $p < 0,01$ ) entre o tempo de aparecimento das dermatoses conforme a tabela 6.

## DISCUSSÃO

A descrição de dermatoses em pacientes transplantados hepáticos é de suma importância devido à escassez de trabalhos relacionados ao tema. A importância do nosso estudo está no objetivo de conhecer a incidência destas dermatoses em transplantados hepáticos, visando a prevenção e tratamento precoce e melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

Os achados da literatura pesquisada em muitos aspectos coincidem com os achados do nosso estudo, reforçando a ocorrência destas dermatoses.

Os pacientes estudados apresentaram diversas dermatoses provocadas por infecções bacterianas, fúngicas, virais, além de neoplasias e outras alterações dermatológicas. De acordo com os prontuários dos transplantados hepáticos, no período de 2002 a 2009, as infecções fúngicas foram as mais incidentes com 19 casos (31,14%), seguidas das virais com 14 casos (22,95%) e das bacterianas que apareceram em

**Tabela 7. Distribuição numérica e percentual das dermatoses em relação à terapia imunossupressora nos pacientes transplantados hepáticos do Hospital Santa Isabel de Blumenau entre o período de 2002 a março de 2009.**

Pacientes com Dermatose	Regimes de Imunossupressão Utilizados						
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	
Sim	17 (25,5%)	0 (0%)	24 (34,7%)	5 (31,2%)	1 (50%)	0 (0%)	47 (100%)
Não	49 (74,2%)	3 (100%)	45 (65,2%)	11 (68,7%)	1 (50%)	1 (100%)	110 (100%)
<b>Total</b>	<b>66 (100%)</b>	<b>3 (100%)</b>	<b>69 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>1 (100%)</b>	<b>157 (100%)</b>

\*1- Tacrolimo; 2- Ciclosporina; 3-Micofenolato Mofetil + Tacrolimo; 4- Rapamicina + Tacrolimo; 5- Rapamicina + Micofenolato Mofetil; 6- Sem regime relatado.

9 casos (14,75%). As neoplasias com 8 casos (13,11%) e outras dermatoses com 11 casos (18,03%) também tiveram incidência importante.

### Infecções bacterianas

As infecções bacterianas foram encontradas em 9 pacientes (14,75%), sendo representadas pela acne (n = 2), impetigo contagioso (n = 2), erisipela, foliculite superficial, gengivite, abscesso e eritema nodoso com 1 caso cada.

Em um estudo realizado na Inglaterra com 100 pacientes, as dermatoses bacterianas ocorreram em apenas 5% dos pacientes, estando entre elas a foliculite (4%) e o eritema (1%)<sup>9</sup>. Outro estudo realizado na França relatou 2 casos de erisipela e 2 casos de foliculite em 86 pacientes transplantados hepáticos.<sup>10</sup>

### Infecções virais

Identificou-se uma predominância de infecção por vírus da família *Herpesviridae*, sendo o de maior ocorrência o herpes simples (42,9%; n = 6), seguido do herpes zoster e do citomegalovírus (ambos com 21,4%; n = 3). A verruga vulgar apareceu em 14% (n = 2) dos casos.

Em um estudo francês, as infecções virais mais encontradas foram citomegalovírus, herpes simples e varicela zoster, sendo que o herpes simples foi a mais encontrada com 13,9% e o herpes zoster com 3%<sup>10</sup>. Na Inglaterra 1% (n = 1) dos transplantados hepáticos<sup>9</sup>.

### Infecções fúngicas

Foi observado 31,14% (n = 19) de incidência de infecções fúngicas nos 61 pacientes transplantados hepáticos estudados, sendo a maior ocorrência de dermatoses. A micose oportunista não especificada (n = 10), a candidíase (n = 4), a pitiríase versicolor (n = 3) e a onicomicose (n = 2) foram as dermatoses fúngicas encontradas em nossa pesquisa. Na Inglaterra e nos EUA, as infecções fúngicas foram

as dermatoses mais encontradas nos transplantados hepáticos<sup>6,9</sup>. A maioria dos trabalhos associa a candidíase e a aspergilose como os principais fungos em transplantados hepáticos<sup>6,13</sup>. As candidíases, dermatofitoses, eritrasmas e pitiríase versicolor seriam mais associadas ao transplante renal<sup>13,14</sup>.

Em outro estudo com 35 transplantados hepáticos, se observou que 40% (n = 14) tiveram candidíase com peritonite e abscessos intra-abdominais, sendo o agente predominante a *C. albicans* em 65% dos casos, seguida da *C. glabrata* (21%)<sup>15</sup>.

### Neoplasias cutâneas

Neste estudo foram encontradas 8 neoplasias (13,8% do total), estando entre elas 3 carcinomas basocelulares e 5 carcinomas da pele não especificados. Estes dados são coincidentes com a literatura internacional que mostra predominância de cânceres basocelulares nos pacientes transplantados hepáticos<sup>9,10</sup>.

Estudos em transplantes de órgãos sólidos em geral descreveram os cânceres de pele como a principal alteração nestes pacientes, e sua incidência maior que na população em geral<sup>16,20</sup>.

Em um estudo francês com transplantados hepáticos, dos 18 cânceres encontrados, 7 eram carcinomas espinocelulares e 11 basocelulares. Este estudo mostrou que a incidência dos carcinomas da pele foi semelhante em pacientes transplantados hepáticos e renais<sup>10</sup>. Outro estudo com 100 pacientes transplantados hepáticos relatou que 4 destes pacientes desenvolveram câncer de pele, num total de 7 carcinomas, sendo 1 de células escamosas e 6 basocelulares<sup>9</sup>.

### Outras alterações dermatológicas

Foram encontradas em nosso estudo dermatoses não infecciosas e não neoplásicas (n = 11), como a alopecia

feminina descrita em duas pacientes. Em uma pesquisa realizada em 2002, encontraram-se outras alterações decorrentes de tratamento imunossupressor em transplantados hepáticos como a hiperplasia gengival (18,5%) e a acne (8,2%), encontradas também em nossos pacientes. Além destas alterações, 46,5% dos pacientes apresentaram hipertricose, 23,2% atrofia da pele, 13,9% púrpura senil e 17,4% hiperplasia sebácea<sup>10</sup>.

A alopecia foi considerada por alguns autores como consequência dermatológica da terapia imunossupressora realizada no transplante hepático<sup>21</sup>.

### Imunossupressão e Dermatoses

Em relação aos regimes imunossupressores, apenas três pacientes fizeram uso de ciclosporina e em nenhum destes observou-se alterações dermatológicas, apesar de haver relatos de que a ciclosporina seja forte causadora de câncer de pele<sup>17</sup>. O regime de imunossupressão em que mais se encontrou relação com dermatoses foi a associação de micofenolato mofetil associado a tacrolimo, sendo que de 69 pacientes que fizeram uso deste regime 34,7% (n = 24) apresentaram dermatoses.

O segundo regime mais utilizado e também mais relacionado a doenças de pele foi a rapamicina associada a tacrolimo (n = 16), sendo que 31,2% (n = 5) apresentaram dermatoses. A monoterapia com tacrolimo (n = 66), apresentou 25,5% (n = 17) lesões de pele. A literatura pesquisada apresenta apenas dados gerais de imunossupressão não relacionando com a incidência de dermatoses. Em uma pesquisa inglesa<sup>9</sup> com 100 pacientes transplantados hepáticos, a terapia mais utilizada foi a associação de tacrolimo e micofenolato mofetil como no presente trabalho. A monoterapia com tacrolimo ocorreu em 17%.

### Tempo de desenvolvimento de dermatoses

As dermatoses nos transplantados hepáticos apareceram em 58,3% dos casos (n = 28) no primeiro ano, 27,08% (n = 13) entre o primeiro e o segundo ano pós-transplante, e a partir do segundo ano ocorreram 14,58% (n = 7) de todas as dermatoses ( $p < 0,01$ ). Em um trabalho mexicano de revisão, o herpes zoster foi a manifestação dermatológica mais frequente entre seis meses e quatro anos de pós-transplante, e que a frequência de verrugas vulgares pode chegar a 95% nos durante os cinco anos posteriores ao transplante<sup>18</sup>. Um estudo multicêntrico em transplantados hepáticos observou que 75% das candidíases ocorreram no primeiro mês pós-transplante<sup>19</sup>.

Para Galimberti *et al* (2005), no primeiro mês pós-transplante de órgãos sólidos (fígado, rins e medula óssea) aparecem as infecções bacterianas e fúngicas na ferida

cirúrgica principalmente. Entre o primeiro e o sexto mês ocorrem as infecções oportunistas pela maior imunossupressão, aumentando o risco de reativação de alguma infecção por citomegalovírus, varicela zoster. Após 6 meses do transplante começam a aparecer as infecções crônicas como reativação de hepatite B e C, papiloma vírus, além de neoplasias<sup>19</sup>.

### CONCLUSÃO

Um dos principais responsáveis pela gênese de alterações cutâneas nos pacientes transplantados hepáticos é a terapia imunossupressora, apesar de haver fatores de risco inerentes aos pacientes como tipo de pele, doença associada e tempo de tratamento.

As dermatoses encontradas nestes transplantados hepáticos podem reduzir a qualidade e a expectativa de vida destes pacientes.

Recomendamos que os pacientes transplantados hepáticos tenham acompanhamento dermatológico, visando a prevenção e o tratamento precoce das dermatoses encontradas neste estudo inédito na literatura brasileira.

### REFERÊNCIAS

1. Mies S. Transplante de fígado. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 44, n. 2, June 1998. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42301998000200011-&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000200011-&lng=en&nrm=iso&tlng=pt) (acessado em 0/05/2013).
2. Registro Brasileiro de Transplantes. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, Ano XV - nº 3 - Janeiro/Setembro 2009. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2009/3trimestre.pdf> (acessado em 07/05/2013).
3. Herrero JI, España A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation-Study of risk factors. Liver Transpl. 2005 Sep;11(9):1100-6.
4. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents: efficacy, side effects, and utilization. Pediatr Clin North Am. 2003 Dec;50(6):1283-300.
5. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. In: Transforming Power of Immunosuppression: Experimental Mirage or Clinical Mirror to the Future. Rev Nature 1999; Vol. 397, pp. 530.
6. Euvrard S, Ulrich C, Lefrançois N. Imunossupressant and skin cancer in transplanted patients: focus in Rapamycin. Dermatol Surg 2004, 30:628-33.
7. Manzoni APDS. Alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos [Tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005. 115 p.
8. Otlej CC, Pittelkow MR. Skin Cancer in Liver Transplant Recipients.

- Liver Transplantation, vol 6, nº 3 (May), 2000: pp 253-262
9. Perera GK, Child FJ, Heaton N, O'grady J, Higgins EM. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *British Journal of Dermatology* 2006 154, pp868-872
  10. Salard D, Parriaux N, Derancourt C, Aubin F, Bresson-Hadni S, Miguet JP, Laurent R. Cutaneous complications following liver transplantation: epidemiologic and clinical study in 86 patients. *Ann Dermatol Venerol*; 129(10 Pt 1): 1134-8, 2002 Oct.
  11. Mithoefer AB, Sapran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Oct;8(10):939-44.
  12. Nasser N. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. *An. Bras. Dermatol*. Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, Aug. 2005. <http://www.anaisde-dermatologia.org.br/public/artigoprev.aspx?id=52> (acessado em 07/05/2013).
  13. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 1999; 1:229-236.
  14. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes JN. Skin infections in renal transplants recipients. *Clin Transplant*. 2001; 15: 32-8.
  15. Husain S, Tollemar J, Dominguez E, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener M, Kusne M, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 2023-2029.
  16. Kanitakis J, Alhaj-ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal Cell Carcinomas Developing in Solid Organ Transplant Recipients: Clinicopathologic Study of 176 Cases. *Archives of dermatology* 2003, vol. 139, no9, pp. 1133-1137, ISSN 0003-987X.
  17. Bressan AL, Souto RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na Dermatologia, Educação Continuada. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):9-22.
  18. Frías AG. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados. *An Med (Mex)* 2009; 54 (2): 88-96
  19. Galimberti R, Parra IH, Malieni D, Galimberti G, Kowalczuk A. Infecciones cutáneas em pacientes com transplante de organos sólidos. *Arch. Argent. Dermatol*. 55 (supl.1): 1-16, 2005.
  20. Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:167-79.
  21. Vogelsang GB, Higman ME. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol*. 2004;125:435-454.
  22. Ferreira CT, Vieira SMG, Silveira TR. Transplante hepático. *J de Ped*. 76 (Supl.2): S198, 2000.