

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PRISCILA VENTORIM LISBOA FERREIRA

**PREVALÊNCIA DAS INFECÇÕES CUTÂNEAS FÚNGICAS EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS ATENDIDOS EM HOSPITAL DA GRANDE
VITÓRIA, ES.**

VITÓRIA

2013

PRISCILA VENTORIM LISBOA FERREIRA

**PREVALÊNCIA DAS INFECÇÕES CUTÂNEAS FÚNGICAS EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS ATENDIDOS EM HOSPITAL DA GRANDE
VITÓRIA, ES.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, para a obtenção do Título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Profa. Dra. Mariceli Lamas de Araujo

VITÓRIA

2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)

(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Ferreira, Priscila Ventorim Lisboa, 1983-

F383p Prevalência das infecções cutâneas fúngicas em
transplantados renais atendidos em hospital da Grande Vitória,
ES / Priscila Ventorim Lisboa Ferreira. – 2013.

83 f. : il.

Orientadora: Mariceli Lamas de Araujo.

Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Dermatomicose. 2. Imunossupressão. 3. Dermatologia. 4.
Micoses. 5. Transplante de órgãos, tecidos, etc. 6. Rins -
Doenças. I. Araujo, Mariceli Lamas de. II. Universidade Federal
do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



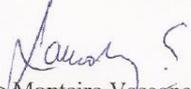
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

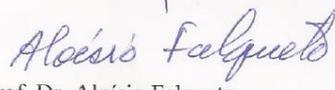
PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A mestranda PRISCILA VENTORIM LISBOA SANTOS apresentou a dissertação intitulada **“PREVALÊNCIA DAS INFEÇÕES CUTÂNEAS FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS ATENDIDOS EM HOSPITAL DA GRANDE VITÓRIA, ES.”** em sessão pública, no dia 14 de agosto de 2013, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu **aprovar** () **reprovar** a dissertação para habilitar a médica PRISCILA VENTORIM LISBOA SANTOS a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 14 de agosto de 2013


Prof. Dr. Lauro Monteiro Vasconcelos Filho
(Membro Externo)


Prof. Dr. Aloísio Falqueto
(Membro Interno)


Prof. Dra. Mariceli Lamas de Araujo
(Orientadora)

A todos que acreditam que a adversidade pode ser contornada
com fé e trabalho.

AGRADECIMENTOS

Sempre acreditei que nossos projetos são viabilizados de acordo com nossas oportunidades. Eu agradeço incessantemente ao Criador, por me oferecer tudo que fosse necessário para chegar até aqui.

Aos meus pais, Sinval e Olga, por sempre me ofertar todos os recursos que acreditavam importantes para que eu fosse uma pessoa íntegra e útil ao Universo. Ao meu irmão Gustavo, pela alegria.

Ao meu amado sócio de vida e trabalho, Léo, pelas aulas particulares e torcida positiva.

À minha querida orientadora, Dra. Mariceli, pelo incrível exemplo de que nível de conhecimento e humildade são diretamente proporcionais.

Ao Professor Lauro, por ter me acolhido no ambulatório de transplantados renais.

Aos meus colegas da turma PDI 2011, em especial à Marisa, pelo companheirismo e ajuda nas horas mais difíceis.

Aos funcionários do ambulatório de transplantes renais – enfermeira, recepcionistas, assistente social - pelo belo trabalho realizado e apoio na coleta de dados.

Aos funcionários do laboratório de Micologia da UFES, Simone e Mauro, pelo trabalho preciso e pelo suporte.

Aos pacientes transplantados renais, que foram para mim muito mais do que um N. Permitiram-me de forma tão gentil a fazer parte do seu universo. Talvez

tenham me ensinado, com seus sorrisos e exemplos de superação, muito mais do que eu a eles.

A todos que ajudaram, mesmo que com pensamentos positivos, na execução deste trabalho.

“Mesmo quando tudo parece desabar,
cabe a mim decidir
entre rir ou chorar,
ir ou ficar,
desistir ou lutar;
porque descobri, no caminho incerto da vida,
que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	09
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVO.....	16
Geral.....	16
Específico.....	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.1 Transplante de órgãos.....	17
4 Transplante e afecções cutâneas.....	19
4.1 Dermatoses em geral.....	19
4.2 Micoses cutâneas superficiais.....	21
4.3 Alterações iatrogênicas.....	30
5 Esquema de imunossupressão.....	27
5.1 Medicações imunossupressoras de manutenção do órgão	
Transplantado.....	30

6 Descrição das principais doenças fúngicas cutâneas.....	34
6.1 Onicomicoses.....	35
6.2 Pitiríase versicolor.....	36
6.3 Tineas ou tinhas.....	37
7 METODOLOGIA.....	41
8 RESULTADOS.....	46
9 DISCUSSÃO.....	59
10 CONCLUSÃO.....	67
11 PERSPECTIVAS.....	68
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
ANEXO 1.....	77
ANEXO 2.....	79
ANEXO 3.....	81

LISTA DE SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

CsA – Ciclosporina

DRC – Doença Renal Crônica

RTR – Receptor de Transplante renal

Tx – Transplante

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratificação dos pacientes analisados conforme o gênero -----	46
Tabela 2: Estratificação dos pacientes estudados conforme a raça.-----	46
Tabela 3: Estratificação dos pacientes estudados conforme procedência.---	47
Tabela 4: Divisão dos pacientes em grupos conforme tempo pós transplante-	47
Tabela 5: Esquemas imunossupressores utilizados.-----	49
Tabela 6: Medicções imunossupressoras presentes nos esquemas de imunossupressão pós transplante.-----	50
Tabela 7: Frequência das dermatoses infecciosas de acordo com os grupos de esquemas imunossupressores.-----	51
Tabela 8: Presença de dermatomicose de acordo com esquema imunossupressor -----	52
Tabela 9: Porcentagem de dermatomicoses e de dermatoses infecciosas de acordo com os grupos de esquemas de imunossupressão-----	53
Tabela 10: Frequencia das dermatomicoses -----	54
Tabela 11: Cruzamento entre micoses com número de medicações e esquema com prednisona -----	54
Tabela 12: Frequência de dermatomicoses e dermatoses de acordo com o tempo pós transplante.-----	56
Tabela 13: Cruzamento entre tempo pós-transplante e presença de dermatomicose -----	57
Tabela 14: Dermatomicoses causadas por leveduras e dermatófitos e correlação com tempo de transplante e esquema imunossupressor.-----	58

LISTA DE FIGURAS

Figuras 1 e 2: Onicomicose distrófica total por dermatófito. -----35

Figura 3: Pitiríase versicolor em dorso. -----37

Figura 4: *Tinea corporis*. -----39

Figura 5: Comparação das frequências de dermatomicoses dentre os grupos utilizando esquemas imunossupressores com e sem corticoides-----54

Figura 6: Distribuição dos percentuais das dermatoses infecciosas.-----55

RESUMO

Introdução: Diversas alterações cutâneas têm sido descritas nos pacientes transplantados renais, sendo a maior parte delas relativas aos efeitos imunossupressores diretos ou aos efeitos colaterais das drogas e podem ser agrupadas em infecções virais, bacterianas e fúngicas, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e iatrogênicas. **Objetivos:** 1- Determinar os agentes etiológicos e formas clínicas das micoses observadas nos pacientes transplantados renais estudados. 2- Correlacionar a ocorrência de micose com esquema imunossupressor. 3- Avaliar a prevalência de micoses em relação às dermatoses bacterianas e virais. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo tipo corte transversal, com amostragem por conveniência, que avaliou 82 pacientes transplantados renais em regime de medicações imunossupressoras, atendidos em um hospital da Grande Vitória (ES), nos anos de 2011 e 2012. Após exame dermatológico foram realizados exames micológicos através de microscopia e cultura, quando necessários. **Resultados:** A casuística consistiu, na maioria, de pacientes do sexo masculino, pardos e com média de idade de 49,2 anos. O esquema imunossupressor mais frequente foi a combinação de Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato sódico (46,3%) e foi o mais relacionado às dermatomicoses. O percentual de dermatomicoses foi de 28%, sendo 19,5% de onicomicoses, 6,1% de pitíriase versicolor e 2,4% de tineas. Com relação às dermatoses infecciosas, 7,3% apresentaram verrugas vulgares, 2,4% herpes simples e o mesmo percentual de 1,22% para molusco contagioso, erisipela e furunculose. O grupo de pacientes com transplante tardio (entre 3 e 5 anos) foi o que apresentou maior frequência de dermatomicoses. **Conclusões:** Os aspectos clínicos das dermatomicoses foram semelhantes, porém mais frequentes que aqueles observados na população em geral. O percentual de dermatoses infecciosas foi similar ao da população imunocompetente. **Palavras chave:** transplantados renais, micoses superficiais, dermatofitoses.

ABSTRACT

Introduction: Several cutaneous changes have been reported in renal transplant recipients, most of them due to immunosuppressive effects or side effects of the drugs and can be grouped into viral, bacterial and fungal infections, pre-neoplastic and neoplastic, and iatrogenic. **Objectives:** 1 - Determine the etiologic agents and clinical forms of mycoses observed in renal transplant recipients studied. 2 - Correlate the occurrence of fungal infection with immunosuppressive regimen and time of transplantation. 3 - Evaluate the frequency of bacterial and viral skin diseases. **Materials and Methods:** Descriptive cross-sectional study with convenience sampling, which evaluated 82 renal transplant recipients under immunosuppressive medications, treated at a hospital in Vitória (ES) in the years 2011 and 2012. After dermatological examination, skin scrapings were performed by light microscopy and mycological culture. **Results:** The sample consisted mostly of males and a mean age of 49.2 years. The most frequent regimen was the combination of Prednisone + Tacrolimus + Mycophenolate sodium (46.3%) and it was the most related to dermatomycoses. The frequency of dermatomycoses was 28%, with 19.5% of onychomycosis, 6.1% of pityriasis versicolor and 2.4% of *Tineas*. We also found 7.3% of common warts, 2.4% of herpes simplex and the same percentage of 1.22% for molluscum contagiosum, erysipelas and furunculosis. The group of patients with late transplant (between 3 and 5 years) showed the highest frequency of dermatomycoses. **Conclusions:** The clinical aspects of dermatomycoses was similar but it was more frequent than that observed in the general population. The percentage of cutaneous infections was similar to that of immunocompetent population.

Keywords: renal transplant recipients, superficial mycoses, dermatophyte.

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, o mundo está enfrentando uma epidemia da doença renal crônica. O transplante renal é o tratamento de eleição na fase final da doença renal crônica (DRC). O transplantado renal representa uma classe especial de pacientes. Em primeiro lugar, por fazer uso constante de medicações imunossupressoras que podem facilitar o aparecimento de enfermidades específicas. Por assegurar a maior sobrevida do receptor e do enxerto, à custa de um estado constante de imunossupressão. O transplante predispõe o organismo a uma resposta imune diminuída e aos efeitos colaterais das medicações imunossupressoras. A pele é um espelho de alterações multissistêmicas, já que reflete a melhora das características do estado urêmico e o surgimento das alterações consequentes ao uso das drogas imunossupressoras. Neste cenário, torna-se constante a busca por um imunossupressor capaz de induzir uma boa patência do enxerto com efeitos colaterais mínimos (GUPTA, 2001)

Inúmeras alterações cutâneas têm sido descritas nos pacientes transplantados renais, sendo a maior parte delas relativas aos efeitos imunossupressores diretos ou aos efeitos colaterais das drogas, podendo ser agrupadas em infecções virais, bacterianas e fúngicas, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, iatrogênicas e miscelânea (BENCINI et al. 1983).

Estudos recentes em alguns países foram realizados com objetivo de determinar o percentual de doenças infecciosas fúngicas em imunossuprimidos transplantados renais. De acordo com estudo realizado em 102 receptores de transplante renal, a causa mais comum de infecção cutânea foi fúngica,

ocorrendo em frequências entre 7 a 75%, o que constitui uma taxa mais elevada do que a que foi encontrada na população em geral (63,7%). Nesse estudo, o tratamento com ciclosporina e a terapia com azatioprina foram identificados como fatores de risco independentes para doença fúngica superficial (GULEC et al. 2003).

O levantamento bibliográfico de estudos sobre manifestações cutâneas em transplantados renais resultou num banco de dados na sua maioria composto por publicações de países de clima temperado, estimulando a realização deste trabalho, pela necessidade de percentuais de dermatomicoses em um país de clima tropical.

2 OBJETIVOS

Geral:

Realizar o levantamento da ocorrência de dermatoses em uma série de pacientes transplantados renais, com ênfase nas dermatomicoses.

Específicos:

- Estabelecer a etiologia e frequência das dermatomicoses no grupo de pacientes estudados.
- Correlacionar a ocorrência de infecções cutâneas fúngicas com o tempo de transplante e tipo de terapia imunossupressora.
- Avaliar a frequência de outras dermatoses infecciosas e não infecciosas.
- Comparar a frequência de dermatomicoses com dermatoses virais e bacterianas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS

Transplante de órgãos é a oferta de um novo órgão saudável, através da transferência do órgão de um doador para o corpo do receptor, sendo uma das alternativas de tratamento da Doença Renal Crônica (DRC). Segundo BAVINCK et al. (1996), o primeiro relato de transplante aparece nos manuscritos chineses que datam do terceiro século a.C., quando um cirurgião chamado Pien Chiao refere ter realizado um transplante combinado de estômago e coração. Uma das histórias mais famosas de transplante ocorreu na Idade Média, no século III, e diz respeito a um nobre que freqüentava a igreja onde Cosme e Damião, santos patronos da medicina, faziam pregações. Aparentemente o homem que havia contraído uma gangrena em uma das pernas foi salvo pelo transplante do órgão recebido de um escravo mouro que acabara de morrer, permanecendo desta forma com uma perna branca e outra negra. Este fato foi retratado por vários artistas sendo uma delas a pintura do espanhol Alonso de Sedano intitulada “Cosme e Damião”, datada do século XV/XVI que se encontra no acervo do Museu do Prado, em Madri.

Os primeiros transplantes renais foram realizados no início do século XX, de forma experimental em cães. Porém na maioria dos casos os rins eram rejeitados em torno de cinco a sete dias. O primeiro transplante renal humano com sucesso foi realizado por Joseph Murray em Boston em 1954 e o pioneirismo de seu trabalho rendeu-lhe um Prêmio Nobel em 1992. O doador e o receptor eram gêmeos idênticos e o sucesso foi grandemente garantido pelo fato de ambos terem compatibilidade genética (BAVINCK et al. 1996).

O desenvolvimento e aplicação de transplantes no tratamento de doenças terminais de alguns órgãos constituem um dos maiores êxitos na história da medicina, que em poucas décadas evoluiu de um procedimento arriscado para uma terapêutica eficaz (BARBARA et al.1996).

Com o passar do tempo, a taxa de sobrevivência ao final do primeiro ano de transplante foi elevando, devido aos avanços na compreensão dos processos de rejeição, na melhoria dos métodos de preservação dos órgãos e do cuidado ao paciente, além do desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras e das técnicas cirúrgicas (ALMYROUDIS et al. 2006)

O transplante renal foi o processo de tratamento de eleição e definitivo para melhorar a DRC estágio 5. No entanto, até o início da década de 80 sua evolução freqüentemente era pouco segura em decorrência de graves complicações cirúrgicas e clínicas. Em razão da rejeição, principal causa de morbimortalidade para os transplantados, fazendo com que estes pacientes retornassem ao tratamento dialítico e à lista de espera para transplantes, seja de doador vivo ou cadáver (THARAYIL et al. 2003). Com o advento da ciclosporina, um imunossupressor eficiente, e seu uso clínico, na década de 80, houve melhora na sobrevivência do enxerto no primeiro ano (90%) alavancando a realização de transplantes e de pesquisa nesta área. (CHAN et al. 2001).

No Brasil, a prevalência de pacientes renais crônicos em diálise está progressivamente aumentando, tendo passado de 100 para cada milhão de pessoas (pmp) em 1987 para 150 pmp em 1993, e para 214 pmp em 1997. Segundo estatísticas da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no primeiro semestre de 2012, o estado do Espírito Santo ocupou o primeiro lugar

em número de cirurgias por milhão de pessoas, dentre os estados brasileiros (ABTO, 2013).

Para a maioria dos pacientes renais crônicos, o transplante oferece a melhor oportunidade de reabilitação, e melhor qualidade de vida. Pacientes receptores de transplante renal (RTR) cujas cirurgias foram bem-sucedidas são usualmente capazes de retornar a uma vida normal (ALMYROUDIS et al. 2006).

Entretanto, este aumento de prevalência de DRC não foi acompanhado por aumento semelhante no número de transplantes realizados nem nas ações de prevenção e diagnóstico precoce de DRC, de tal forma que o número de pacientes aguardando transplantes aumenta de forma significativa ano a ano (ABTO, 2013).

4 TRANSPLANTE E AFECÇÕES CUTÂNEAS

4.1 DERMATOSES EM GERAL

Desde o final da década de 1990, a sobrevida do enxerto a curto prazo aumentou significativamente, graças à melhoria dos agentes anti-rejeição, tais como o micofenolato de mofetil, tacrolimus e sirolimus, bem como o aumento do uso de timoglobulina. Com a melhora dos esquemas imunossupressores, taxas de sobrevida do enxerto em mais de 90% têm sido relatados, no entanto, as taxas de infecção fúngica também aumentaram (THARAYIL et al. 2003).

Dentre os fatores de predisposição para infecção fúngica estão: a utilização de agentes imunossupressores e antibióticos de largo espectro; cateteres permanentes; aumento do número de procedimentos cirúrgicos; perturbações

da mucosa intestinal ou vesical; hiperglicemia; infecção com citomegalovírus e doença hepática crônica. Colonização por espécies de *Candida* também é um importante fator de risco para a infecção fúngica. Há relatos de colonização com espécies de *Candida* em até 45% dos receptores de rins. Outros fatores de risco como diabetes e diálise pré-transplante prolongada também influenciam no desenvolvimento de infecções fúngicas sistêmicas (NAMPOORY et al. 1996).

As infecções fúngicas são responsáveis por 5% de todas as infecções em receptores de transplante renal (ABOTT et al. 2001). Infecções causadas por fungos endêmicos geograficamente limitados são pouco frequentes. Espécies de *Aspergillus*, *Mucorales*, *Candida* e *Cryptococcus neoformans* são os fungos oportunistas que causam a maioria das infecções. Candidíase é a infecção fúngica mais frequente (47% dos casos), porém com baixas taxas de mortalidade. A aspergilose ocorre tanto como uma infecção primária ou secundária (EINOLLAHI et al. 2008). A frequência de aspergilose invasiva em receptores de transplante renal varia entre 0,5% e 2,2%, com uma alta taxa de letalidade, de até 88% (ERGIN et al. 2003). A terceira infecção fúngica mais comum, em receptores de transplante de órgãos sólidos é a criptococose. A incidência global de criptococose em pacientes transplantados de órgãos sólidos é de aproximadamente 2,8% e varia de 0,3% a 5% (HUSAIN et al. 2001).

Dentre os fatores de risco para mucormicose, estão o transplante renal, insuficiência renal, diabetes, e uso prévio de voriconazol ou caspofungina. Em receptores de enxerto renal, a criptococose é uma condição extremamente

rara, com incidência variando entre 0,2% e 1,2%, porém com alta taxa de mortalidade (SINGH et al. 2009).

Vários agentes causadores da infecção fúngica invasiva foram identificados. Uma análise dos prontuários de 850 pacientes transplantados renais entre 1977 e 2000 por GUPTA, 2001, mostrou que as infecções fúngicas sistêmicas foram documentadas em 83 pacientes (9,8%). Nestes indivíduos, as infecções fúngicas foram identificadas como se segue: a candidíase em 25 pacientes (2,8%), a aspergilose em 20 (2,3%), mucormicose em 17 (2,0%), criptococose em 16 (1,9%), e fungos que incluíam Feohifomicose em 3 pacientes e histoplasmose em 2. A maioria das infecções fúngicas ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, devido à utilização de numerosos imunossupressores.

O tempo médio para o início da infecção é também associado a agentes causadores. Pappas e cols relataram que os tempos médios para o aparecimento de candidíase, aspergilose e criptococose após o transplante, foram 103, 184 e 575 dias respectivamente (PAPPAS et al., 2010).

4.2 MICOSES CUTÂNEAS SUPERFICIAIS

A defesa contra microrganismos invasores é uma série complexa de interações cooperativas que envolvem a barreira tegumentar, os componentes da imunidade humoral (imunoglobulinas séricas e sistema complemento), a imunidade celular (linfócitos e macrófagos) e os neutrófilos. Os receptores de transplante de órgãos têm maior vulnerabilidade aos agentes infecciosos porque seus mecanismos de defesa são alterados por diferentes vias e em vários graus de gravidade e extensão. Essas alterações resultam em redução

do número e funcionalidade dos neutrófilos, desarranjo e supressão da imunidade humoral e celular, empobrecimento do poder de opsonização e perda da função reticuloendotelial (SERODY & SHEA, 1997).

As alterações dermatológicas dentre os pacientes dialisados e transplantados já foram motivo de diversos estudos. Nos últimos anos, entretanto, grandes progressos foram alcançados nas duas modalidades terapêuticas, os quais podem ter modificado tanto o tipo de alteração dermatológica associada a estas duas condições, quanto sua intensidade ou frequência. (ALIMAGHAM et al. 2005).

Desordens dermatológicas associadas a transplante renal são uma consequência dos medicamentos imunossupressores, bem como a condição de imunossupressão produzida (ZAMANIAN & FARSHCHIAN, 2007).

Quando a IRCT conduz a um transplante renal, algumas patologias reversíveis da pele, como prurido e xerose tendem a melhorar, mas uma maior tendência para desenvolver malignidades torna-se proeminente (AVERMAETE & BACHARACH-BUHLES, 2002).

De acordo com estudo realizado em 102 receptores de transplante renal, a causa mais comum de infecção cutânea foi fúngica, ocorrendo em frequências entre 7 e 75%, sendo a pitiríase versicolor a mais comum, com frequência de 48%, o que constitui uma taxa mais elevada do que a encontrada na população em geral. Em 65 (63,7%) dos seus 102 pacientes havia candidíase cutânea-oral, dermatofitose, ou pitiríase versicolor. Nesse estudo, o tratamento com

ciclosporina e a terapia com azatioprina foram identificados como fatores de risco independentes para doença fúngica superficial (GULEC et al. 2003).

De acordo com estudo italiano, dentre 105 receptores de transplante renal, 100 (95,2%) apresentavam manifestação dermatológica no momento do exame, sendo 55% com iatrogenias, 74% com lesões infecciosas (35,5% virais, 49,5% fúngicas e 14,9% bacterianas), 12% pré-neoplásicas e neoplásicas (BENCINI et al. 1983).

Estudo americano de revisão sobre as manifestações cutâneas de imunossupressão na população de RTR, com N=120, encontrou 68,3% com algum tipo de infecção fúngica, 50% com um único quadro de infecção fúngica e 18,3% com duas ou mais manifestações. No sub-grupo de tempo pós-transplante menor que 12 meses, a frequência de infecção fúngica foi de 56,3% em 32 casos; no grupo com 12 a 60 meses, a frequência foi de 75,7% dentre 70 casos (ABEL, 1989).

Um estudo com 14 pacientes transplantados renais em uso de imunossupressão demonstrou presença de infecções fúngicas em 87,7% dos pacientes, virais em 28,6% e bacterianas em 21,4%. Manifestações alérgicas tiveram prevalência de 7,1%, pré-tumorais de 7,1%, vasculares de 14,3% e tumorais de 14,3%. As iatrogênicas não diferiram daquelas descritas na literatura mundial, sendo, principalmente, relacionadas aos esteroides. As lesões cutâneas tenderam a ser mais atípicas e rebeldes à terapêutica quando os pacientes apresentavam déficit funcional renal, independente da dosagem das drogas imunodepressoras (MAMERI et al. 1989)

Outro estudo, com 120 pacientes seguidos, encontrou 100% de casos com manifestações dermatológicas pós-transplante renal. A dermatose viral mais frequente foi a verruga vulgar, a fúngica mais frequente foi pitiríase versicolor. Não houve uma infecção bacteriana predominante. Dentre as lesões pré-neoplásicas, destacou-se a ceratose actínica. Nas neoplásicas, o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, doença de Bowen, ceratose seborreica maligna bowenoide e sarcoma de Kaposi foram as lesões encontradas. Das iatrogênicas, as principais manifestações foram hipertricose, Cushing e acne (SARAY et al. 2004).

De acordo com outro estudo realizado no Chile com 91 pacientes em 2009, 62% dos pacientes transplantados renais apresentavam doenças cutâneas. A mais frequente foi onicomicose (58%), seguida de verruga vulgar (25%), dermatofitose (10%) e pitiríase versicolor (6%) (SANDOVAL et al. 2009).

Com relação às alterações ungueais, o transplante renal tem se mostrado capaz de reduzir a frequência da hemorragia subungueal e unhas meio-a-meio. Por outro lado, em um estudo com 116 pacientes, leuconíquia foi mais frequente nos transplantados renais (SARAY et al. 2004).

4.3 ALTERAÇÕES CUTÂNEAS IATROGÊNICAS

Em uma revisão da literatura sobre doenças de pele em receptores de transplante renal, baseada nos resultados de cinco anos de acompanhamento de 285 pacientes, constatou-se que infecções humanas por HPV e tumores malignos da pele são significativamente mais freqüentes em receptores de transplante renal do que em indivíduos imunocompetentes, além de trazer um pior prognóstico nesse grupo de pacientes (BARBARA et al. 1996).

Carcinomas de pele são os tumores mais observados em pacientes transplantados. Muitos fatores desempenham um papel importante na sua patogênese, tais como: influências genéticas, ambiental e iatrogênica. O câncer de pele não melanoma é cada vez mais reconhecido como uma complicação de imunossupressão a longo prazo, em receptores de transplante renal e fatores que contribuem para estes pacientes incluem não só a imunossupressão global, mas a mutagênese induzida por radiação ultravioleta, mas também a presença de infecção por HPV, incluindo a epidermodisplasia verruciforme (LEIGH et al. 1995).

Na população RTR, o câncer de pele aparece em idade mais precoce, além do comportamento de forma mais agressiva, e freqüentemente aparece em vários locais (CASABONNE et al. 2009).

Hiperplasia gengival, hipertricose, acne e fenótipo cushingóide são manifestações clínicas relacionadas com a maior parte dos esquemas imunossupressores (ALANGADEN et al. 2006), achados também encontrados por SecKin, em 1998, quando avaliou 80 transplantados renais, sendo as lesões relacionadas com as drogas imunossupressoras presentes em 97% dos seus pacientes, com a frequência de 40% para hiperplasia gengival, 76% para hipertricose, e 36% para acne.

Outra alteração comum encontrada nos receptores de transplante renal foram as verrugas planas, de ocorrência mais frequente em áreas fotoexpostas e, geralmente, múltiplas. De acordo com publicações para a avaliação de frequência de verrugas em receptores de transplante renal, quanto maior o tempo de imunossupressão, maior a prevalência de verrugas (RUDLINGER et

al. 1986). De 189 receptores de rim com enxerto funcionante com mais de cinco anos, 92% apresentavam verrugas (DYALL-SMITH et al. 1991). Alguns indivíduos imunossuprimidos têm um aumento da incidência de ambas as verrugas virais e tumores de pele não melanoma, fato que levou à sugestão de que o HPV pode desempenhar um papel patogênico (HARWOOD et al. 2000).

Em estudo realizado em 1995, a avaliação de lesões cutâneas em transplantados renais foi comparada a um grupo de pacientes em diálise. No grupo dos transplantados, o tempo de transplante foi maior nos pacientes com dermatoses virais, em suporte ao conceito de que o tempo de imunossupressão é um determinante dessas infecções. As lesões malignas e pré-malignas tiveram frequência relativamente baixa e semelhante nos dois grupos. O estudo confirmou os inúmeros relatos, que mostram a alta incidência de manifestações cutâneas em pacientes renais, bem como uma série de achados peculiares associados ao tipo de tratamento de cada população estudada (ISSA, 1995).

5 ESQUEMAS DE IMUNOSSUPRESSÃO

Os alvos principais na maioria dos esquemas imunossupressores são os linfócitos T. Esta imunossupressão pode ser alcançada por três diferentes vias: desvio do tráfego, depleção ou bloqueio de suas vias de resposta. (HALLORAN 2004).

A imunossupressão de manutenção é geralmente conseguida através da combinação de dois ou mais medicamentos a partir de diferentes classes de fármacos. Isso aumenta a eficácia do regime alvejando componentes exclusivos da resposta imune. Os objetivos da fase de imunossupressão de manutenção são para evitar episódios de rejeição aguda e aumentar a longo prazo a sobrevida do enxerto. A seleção cuidadosa de medicamentos contra rejeição, além de ajuste de dosagem são necessárias para compensar o risco de rejeição e o risco de toxicidade. Alguns dos eventos adversos mais notórios pós-transplante (por exemplo, infecção, malignidade) estão associados com o estado de imunossupressão; por conseguinte, é essencial que o grau de imunossupressão seja gradualmente reduzido na ausência de episódios de rejeição (LUAN et al. 2009).

Um dos pilares mais importantes para um transplante renal bem sucedido é o esquema imunossupressor eficiente. As medicações com esta finalidade são utilizadas tanto na indução (imunossupressão intensa pré e pós o transplante) quanto na manutenção da imunossupressão ou até na reversão de um processo de rejeição. A premissa comum para terapias imunossupressoras de transplante de rim é a utilização de múltiplos agentes para trabalhar em diferentes alvos imunológicos. O uso de um regime de múltiplos fármacos

permite atividade farmacológica em vários passos-chave na replicação de células T e doses mais baixas de cada agente individual, produzindo assim menos toxicidades relacionadas com a droga. Em geral, há três fases de imunossupressão clínica: terapia de indução, terapia de manutenção, e o tratamento de um estabelecido episódio de rejeição aguda (LODHI et al. 2011).

Avanços alcançados nas técnicas cirúrgicas em paralelo com melhorias no conhecimento dos mecanismos imunológicos de mediação contra a rejeição do enxerto permitiram que o primeiro transplante de rim realizado de um gêmeo para o outro, por Joseph E. Murray e seus colegas no Peter Bent Brigham Hospital, em 1954, em Boston, fosse bem sucedido. Murray utilizou a azatioprina, uma droga imunossupressora previamente testada em cães, o que permitiu que o receptor do transplante pudesse sobreviver um ano após a cirurgia. Mesmo assim, foi um grande avanço na medicina, demonstrando que era possível a realização de transplantes de órgãos com sucesso em humanos, mas ainda era necessário resolver o problema de rejeição entre doadores não aparentados; desde então, diversos tratamentos farmacológicos foram desenvolvidos (KLINTMALM & RUIZ 2012).

Os efeitos imunossupressores da ciclosporina A (CsA) foram descobertos em 1972 na Suíça. Alguns ensaios para comparar a CsA contra azatioprina e esteróides foram desenvolvidos e os resultados promissores levaram à aprovação clínica para a utilização da CsA em transplantes humanos, em 1980. A introdução da CsA contribuiu substancialmente para a melhoria da auto-enxerto e sobrevida do paciente (RIVELLI et al. 2007).

A imunossupressão pós-transplante é dividida em duas etapas, a terapia imunossupressora de indução e a fase de manutenção. Episódios de rejeição aguda ocorrem mais comumente no início do período pós-transplante e são raros além dos três meses após o transplante com regimes mais imunossupressores. Isto foi conseguido em grande parte por meio do uso de terapia de indução durante o período peritransplante. O termo terapia de indução refere-se a agentes potentes dados durante o período inicial após o transplante que não são contínuos a longo prazo. O agente de indução basiliximab é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG1k) específico contra a cadeia alfa do receptor de interleucina-2 (antígeno CD25), que se encontra presente na superfície dos linfócitos-T em resposta à estimulação antigênica. Basiliximab liga-se especificamente ao antígeno CD25 em linfócitos-T ativados, os quais contêm receptores de interleucina-2 de elevada afinidade, inibindo, assim, a ligação da interleucina-2, sinal para a proliferação das células-T. Outros agentes indutores utilizados freqüentemente incluem a imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos (timoglobulina), um anticorpo policlonal de linfócitos. Cita-se, ainda, a introdução recente de alemtuzumab, um anticorpo monoclonal humano que é específico para CD52 e esgota células T, linfócitos B e monócitos (HANAWAY et al. 2011).

Normalmente, um desses agentes de indução é também combinado com um curso curto de corticosteróide ou a utilização de corticosteróides a longo prazo, bem como a introdução de um regime de manutenção (SALVADORI & BERTONI, 2012).

Tendo em conta as vantagens e desvantagens de todos os agentes disponíveis e os vários regimes diferentes, ainda não há protocolo rígido. A timoglobulina é o agente mais comumente usado e é muito potente, enquanto que basiliximab é menos potente, mas oferece menos complicações. A escolha do regime depende de uma avaliação dos riscos de rejeição e complicações de uma maior imunossupressão (BESTARD et al. 2012).

A imunossupressão de manutenção pode ser melhor alcançada com uma abordagem combinada, embora existam alguns esquemas com inibidor de calcineurina em monoterapia. A terapia de combinação tem como objetivo reduzir os efeitos secundários de um único fármaco, mantendo a imunossupressão adequada. Isto é conseguido através da combinação com um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), e um agente anti-proliferativo, tais como azatioprina ou micofenolato. Diversos fatores como o grau de incompatibilidade do antígeno leucocitário humano, grupo étnico destinatário, transplantes anteriores, e história de rejeição aguda pregressa determinam a escolha e dosagem de agentes específicos de manutenção, com base no risco de rejeição aguda ou toxicidade (HALLORAN, 2004).

5.1 MEDICAÇÕES IMUNOSSUPRESSORAS DE MANUTENÇÃO DO ÓRGÃO TRANSPLANTADO

- Azatioprina

A azatioprina foi desenvolvida na década de 1960 e funciona como um anti-metabólito para diminuir a síntese de DNA e RNA dos linfócitos. Um mecanismo mais recentemente identificado de ação é a inibição da sinalização

intracelular após a ativação da via CD28. Os efeitos colaterais da azatioprina incluem leucopenia, trombocitopenia, perturbações gastrointestinais, hepatite, colestase e alopecia. Há necessidade de exames séricos com avaliação do leucograma, para rastreio da mielossupressão, efeito colateral potencialmente fatal (SALVADORI & BERTONI, 2012).

- Corticosteróides

Os corticosteróides têm sido o principal agente terapêutico durante a indução e manutenção da imunossupressão. O mecanismo de ação envolve a inibição de uma gama de citocinas, incluindo IL-1 e IL-6 por macrófagos, assim como todos os estágios de ativação de linfócitos-T. Os corticosteróides são também muito eficazes quando utilizados em doses elevadas para o tratamento de episódios de rejeição aguda. As complicações a longo prazo associadas com o uso de corticosteróides estão bem documentadas e incluem a hipertensão, diabetes mellitus, catarata, osteoporose, hiperlipidemia e infecções. Com o aumento da perda de transplante relacionada com a mortalidade cardiovascular e complicações infecciosas fatais, está sendo cada vez mais utilizado o esquema de imunossupressão livre de corticoides, fato possibilitado com a melhora progressiva da potência dos outros medicamentos imunossupressores. Apesar de menores taxas de efeitos colaterais, os esquemas livres de corticoides possuem maiores índices de rejeição aguda ao órgão transplantado (SCHACKE et al. 2002)

- Inibidores da calcineurina

Ciclosporina

Introduzida na década de 80, a ciclosporina se liga à molécula intracelular ciclofilina e o complexo inibe a calcineurina fosfatase. Isto, por sua vez, impede a desfosforilação do fator nuclear de linfócitos T ativados com a consequente inibição da síntese de IL-2. A citocina IL-2 é fundamental na condução da proliferação de linfócitos-T. Na introdução da ciclosporina, uma taxa de sobrevivência de aloenxertos renais elevou de aproximadamente 60% para taxas entre 80% e 90%. A ciclosporina está associada com nefrotoxicidade, devido à vasoconstrição causando isquemia e os efeitos tóxicos diretos nas células epiteliais tubulares renais, o que tem impulsionado tentativas para encontrar drogas alternativas (COLOMBO & AMMIRATI, 2011).

Tacrolimus

O tacrolimus é um macrolídeo relacionado estruturalmente com o antibiótico eritromicina. É um imunossupressor mais potente que a ciclosporina, com algumas publicações sugerindo melhora da sobrevida do enxerto, porém às custas de taxas mais elevadas de efeitos colaterais, como sintomas neurológicos, incluindo tremor e parestesia. Como mencionado acima, o tacrolimus é nefrotóxico, mas está associado a uma menor incidência de hipertensão e hiperlipidemia que a ciclosporina. Este fato é importante, pois a doença cardiovascular é a causa mais comum de morte prematura no receptor de transplante renal (HALLORAN, 2004).

Micofenolato

O ácido micofenólico inibe a enzima desidrogenase inosina monofosfato e diminui a proliferação de linfócitos T e B. O micofenolato é uma terapia

adjuvante mais potente usado junto com ciclosporina do que com azatioprina (BESTARD et al. 2012).

Os mecanismos de ação e efeitos colaterais dessas medicações são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Principais medicações imunossupressoras, mecanismos de ação e efeitos colaterais.

Medicação	Mecanismo de ação	Principais efeitos colaterais
Corticosteróides	Bloqueio da transcrição de genes de citocinas, IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, TNF- α e INF	Hipertensão Intolerância à glicose Dislipidemia Osteoporose
Ciclosporina	Inibe produção de IL-2, estímulo da produção de TGF- β	Nefrotoxicidade Hipertensão Intolerância à glicose Dislipidemia
Tacrolimus	Inibe produção de IL-2	Nefrotoxicidade Hipertensão Dislipidemia Intolerância à glicose
Azatioprina	Inibe a síntese de purinas	Mielossupressão

	e bloqueia a síntese de DNA e RNA. Inibe a sinalização de CD28+	
Micofenolato mofetil	Bloqueio de novo da via de síntese das purinas (seletivamente para linfócitos) e bloqueio da glicosilação	Diarreia e sintomas gastrointestinais Mielossupressão
Sirulimus/Everolimus	Bloqueio da progressão do ciclo de células IL-2 induzidas	Dislipidemia Trombocitopenia Úlceras orais Cicatrização lenta de lesões cutâneas
Belatacept	Bloqueia a coestimulação de CD28+	Desordem linfoproliferativa pós transplante em pacientes sem contato prévio com Epstein-Barr vírus

6 DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS DOENÇAS FÚNGICAS CUTÂNEAS

As micoses são doenças provocadas por fungos, dividindo-se em superficiais e profundas. As superficiais acometem a epiderme e seus anexos, afetando, às vezes, a derme e, mais raramente, outros órgãos internos. Caracterizam-se por não induzir anticorpos séricos, provocar inflamação local banal e, podem ser transmitidas por contato direto. Já as profundas invadem a derme e, em algumas ocasiões, hipoderme e vísceras. Produzem reação inflamatória granulomatosa, há presença de anticorpos, sendo desconhecido seu contágio homem a homem (RAMOS-E-SILVA, 2000).

6.1 ONICOMICOSSES

Onicomicose é uma das dermatoses mais freqüentes, com uma prevalência variando de 7 a 10 %, sendo responsável por 15 a 40 % das alterações ungueais. Trata-se de uma infecção ungueal causada classicamente por dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não-dermatófitos. São classificadas clinicamente em onicomicose subungueal distal, onicomicose superficial branca, onicomicose proximal subungueal e onicomicose distrófica total (RAMOS-E-SILVA, 2000).



Figuras 1 e 2: Onicomicose distrófica total por dermatófito (Fonte: RAMOS-E-SILVA, 2000).

O diagnóstico é essencialmente clínico (Figuras 1 e 2), sendo confirmado através do exame micológico direto positivo e cultura para fungos (RAMOS-E-SILVA, 2000).

O tratamento pode ser tópico ou sistêmico, de acordo com o número de unhas acometidas e grau de acometimento ungueal (se ultrapassa 50% da lâmina ungueal). As drogas utilizadas na terapia tópica das onicomicoses são: amorlfina 5% esmalte, ciclopirox 8% esmalte e tioconazol solução 28%. Para tratamento sistêmico, as drogas mais utilizadas em nosso meio são a Griseofulvina, Terbinafina, Itraconazol e Fluconazol (ZAITZ et al. 2010).

6.2 PITIRÍASE VERSICOLOR

A pitiríase versicolor é causada por fungos do gênero *Malassezia*, anteriormente conhecida como *Pityrosporum ovale*. É universal, acometendo qualquer raça e sexo, sendo, no entanto, mais comum no adulto. Ocorre em especial em regiões de clima quente e úmido. A *Malassezia spp.* pode estar na pele ou no cabelo sem provocar lesões que, quando presentes, se caracterizam por manchas hipocrômicas, eritematosas ou acastanhadas, daí o nome 'versicolor' (Figura 3). Essas máculas são confluentes, têm contornos geográficos, apresentam escamas furfuráceas e, em geral, não se acompanham de prurido. Afetam em especial o dorso e os braços e as recidivas são freqüentes. O diagnóstico é feito pelo exame direto do raspado da lesão, clarificado pelo hidróxido de potássio, no qual são observados grupos de esporos entrelaçados por pequenas hifas. Com a lâmpada de Wood, as lesões mostram cor amarelo-ouro. Para seu tratamento são utilizadas medicações tópicas e orais. Entre as tópicas, destacam-se a solução de hipossulfito de sódio, a de iodo com ácido salicílico, o sulfeto de selênio e várias drogas antifúngicas tópicas, como o cetoconazol, o clotrimazol, entre outras, devendo ser utilizadas por tempo prolongado (até seis meses). Já dentre as medicações orais estão o cetoconazol, o itraconazol e a terbinafina (HAY, 2011)



Figura 3: Pityriase versicolor em dorso. Fonte: Dermis, 2013

6.3 TINHAS OU *TINEAS*

As tinhas são dermatofitoses superficiais causadas pelos fungos dermatófitos. Os fungos dermatófitos caracterizam-se por apresentar duas fases evolutivas, a assexuada, na qual pode ser parasita, e a sexuada, quando é sapróbio no meio ambiente. Na fase parasitária, os gêneros são denominados de *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. As principais espécies do gênero *Trichophyton* são o *T. rubrum*, muito resistente aos tratamentos e causador da maioria dos quadros clínicos; o *T. schoenleinii* que, em geral, poupa as dobras naturais; o *T. tonsurans*, que poupa barba e pregas dos pés e mãos; e o *T. interdigitale*. Entre os fungos do gênero *Microsporum*, destacam-se o *M. audouinii*, com predileção pelo couro cabeludo; o *M. canis*, que acomete predominantemente os cabelos e a pele glabra; e o *M. gypseum*, que afeta o couro cabeludo e o tronco. No gênero *Epidermophyton*, o *E. floccosum* prefere dobras e pés, podendo acometer unhas e tronco, mas nunca os

cabelos e a barba. Conforme seu habitat, os dermatófitos são divididos em antropofílicos, bem-adaptados ao homem, com pouca ou nenhuma reação inflamatória; os zoofílicos, com predileção por animais, que, quando acometem o homem, apresentam reação inflamatória de média intensidade; e os geofílicos que, pela exuberância da inflamação que produzem no homem, têm tendência à cura espontânea. As manifestações clínicas dessas micoses superficiais dependem da hipersensibilidade retardada, mediada por linfócitos CD4, que pode ser avaliada pelo teste intradérmico de tricofitina, embora este esteja em desuso. É importante ressaltar que existe um fator fungistático natural; fator esse que impede a penetração no organismo para áreas mais profundas da pele e para outros órgãos. As mucosas nunca são atingidas pelos dermatófitos (ZAITZ et al. 2010).

Os dermatófitos provocam diferentes formas clínicas, sendo as mais freqüentes:

1. *Tinea capitis*: nesse quadro, os cabelos são invadidos e lesados, partindo o acometimento da porção próxima à raiz, provocando, por isso, tonsura. Com freqüência essa área de tonsura apresenta-se eritematosa e descamativa. A tinea tricofítica, causada por fungos do gênero *Trichophyton*, manifesta-se por pequenas e múltiplas áreas de alopecia (tonsuras), geralmente parciais, e os pêlos, quando observados ao microscópio, mostram esporos do fungo em seu interior, sendo, portanto, essa forma conhecida como endotrix. Já a tinea microspórica, cujo agente etiológico são fungos do gênero *Microsporum*, caracteriza-se por poucas e grandes áreas de tonsura. Para esse gênero, ao exame direto do pêlo acometido, seus esporos aparecem por fora dele, sendo

por isso chamado de ectotrix. Há outro tipo de tinha *capitis* muito menos freqüente, a tinha favosa, provocada pelo *T. schoenleinii*. Causa alopecia definitiva, e suas lesões aparecem como formações amareladas, resultantes da massa necrótica que se forma pelo aglomerado de micélio e esporos do fungo, células, sebo e exsudato, o que é chamado de godê fávico (SAMPAIO, 2008).

2. *Tinea corporis*: esse tipo de dermatofitose tem localização preferencial nos braços, face e pescoço e, em geral, vem acompanhado de prurido. Causa lesões eritematodescamativas, circinadas, isoladas ou confluentes (Figura 4), de crescimento centrífugo, podendo-se observar vesículas ou pústulas em sua borda (SAMPAIO, 2008).



Figura 4: tinea corporis. Fonte: Dermis, 2013.

3. *Tinea cruris* ou dermatofitose marginada: tem seu início a partir da prega inguinal, podendo atingir coxas, períneo, nádegas e região pubiana. A lesão é eritematodescamativa com bordas nítidas e muito prurido (SAMPAIO, 2008).

4. *Tinea pedis*: existem três quadros clínicos de dermatofitose dos pés:

a. eczematóide: caracterizada por vesículas plantares e digitais.

b. intertriginosa: afeta as pregas interdigitais, em especial, dos terceiros e quartos espaços, provocando fissuras e maceração. É freqüente sua associação com infecção bacteriana.

c. crônica: provoca lesões eritematodescamativas em toda região plantar, acompanhadas de discreta ou nenhuma inflamação (SAMPAIO, 2008).

5. *Tinea imbricata*: essa forma clínica, cuja etiologia é o dermatófito *T. concentricum*, ocorre principalmente em certas regiões da Polinésia, sendo, no Brasil, encontrada no pantanal mato-grossense e na Amazônia. Suas lesões caracterizam-se pela formação de círculos concêntricos de descamação que atingem grandes áreas do corpo (SAMPAIO, 2008).

Dermatofítides: são quadros hiperérgicos agudos ou subagudos, de tendência à simetria e recidiva em portador de dermatofitose, que ocorrem por disseminação hematogênica de dermatófitos ou seus produtos. Provocam, em geral, alterações de aspecto disidrosiforme. São lesões desabitadas com foco de *Tinea* à distância (RAMOS-E-SILVA, 2000).

O diagnóstico das dermatofitoses é feito pelo exame direto do raspado das lesões, quando são observadas hifas septadas e arthroconídeos. Esses fungos crescem na cultura no meio de Ágar Sabouraud, e cada espécie tem

características próprias. A luz de Wood pode auxiliar no diagnóstico etiológico, já que a *trichophyton* e a *microsporia* mostram coloração esverdeada, e a *trichophyton*, não (RAMOS-E-SILVA, 2000).

Para o tratamento das dermatofitoses provocadas por fungos zoofílicos e geofílicos é suficiente tratamento tópico na maioria dos casos, como formulações com iodo, ácido salicílico e ácido benzóico ou mesmo antifúngicos, como o miconazol, tolnaftato, clotrimazol, oxiconazol ou cetoconazol, pois a reação inflamatória intensa à presença do fungo auxilia bastante na cura. Já as dermatofitoses antropofílicas, ou seja, aquelas causadas por fungos mais bem adaptados ao homem, são bastante resistentes às medicações. Em geral, exigem tratamento oral, associado ou não a um dos tópicos mencionados anteriormente. Entre as medicações orais utilizadas estão a griseofulvina, o cetoconazol, o fluconazol, a terbinafina e o itraconazol. Ressalta-se a grande utilidade destas duas últimas medicações, pelos seus discretos efeitos adversos, além da possibilidade de ser prescrita no esquema conhecido como pulsoterapia, por meio do qual se administram doses de 400mg por dia, em duas tomadas às refeições, durante sete dias. O paciente descansa por três semanas e repete esse ciclo por três meses, para onicomicose das mãos, ou por seis meses, para a dos pés. Esse esquema promove a cura de casos resistentes a outros tratamentos, com menor custo e tempo de terapia (ZAITZ et al. 2010).

7 METODOLOGIA

7.1 Tipo de estudo

Estudo observacional descritivo transversal.

7.2 População estudada e local de estudo

Critérios de seleção da amostra

Amostragem por conveniência.

- Critérios de inclusão: pacientes transplantados renais, em regime de medicações imunossupressoras, maiores de 18 anos, que concordaram com o termo de consentimento informado e decidiram participar da pesquisa.
- Critérios de exclusão: pacientes com lesões cutâneas suspeitas que não podem por algum motivo realizar exame confirmatório histopatológico ou micológico direto; amostras de pacientes insuficientes ou extraviadas.

Aspectos éticos

Os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo e convidados a participar de forma voluntária, após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Esse projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e aprovado em março de 2006 (Anexo 3) e pelo Centro de Transplantes do Hospital Meridional.

Foram incluídos neste estudo pacientes transplantados renais, em regime de medicações imunossupressoras, atendidos no Ambulatório da Clínica do Rim, do Centro de transplantes do Hospital Meridional de Cariacica (ES), nos anos de 2011 e 2012. Todos os pacientes com critério de inclusão no estudo foram

convidados a assinar um termo de consentimento informado específico e foi preenchida uma ficha específica com dados sócio-demográficos, clínicos, exames recentes e medicações em uso na época da avaliação (Anexo 1).

Os pacientes foram examinados em consultório anexo ao consultório do nefrologista, por dermatologista, em busca de lesões clinicamente compatíveis com dermatomicoses.

No diagnóstico clínico da dermatofitose observa-se lesão eritemato-descamativa, circinada e pruriginosa, sendo classificadas em corporal, crural, inguinal, do pé. Quando afetam a unha, são também denominadas de onicomicoses. Estas apresentam-se clinicamente com onicólises com hiperqueratose subungueal, eventualmente proximal no leito ungueal. O intertrigo com candidíase traduz-se clinicamente por lesões em dobras úmidas, eritematosas, por vezes com manifestações satélites. A pitiríase versicolor produz lesões hipocrômicas ou acastanhadas, por vezes eritematosas, perifoliculares, descamativas e com teste de Zileri positivo na maior parte dos casos.

Após o exame clínico, quando necessário, o material foi colhido destes pacientes e transportado até o laboratório em recipientes estéreis, dentro de embalagem que oferece proteção contra luz, umidade e calor.

Estudo micológico

Material de pacientes com lesões de dermatomicoses superficiais foram submetidos a exame microscópico direto e cultura, realizado no laboratório de Micologia clínica do Departamento de Patologia/UFES.

O exame micológico requer treinamento de pessoal especializado. É necessária a limpeza prévia do sítio de coleta com álcool etílico e o instrumental deve ser previamente esterilizado. As amostras clínicas foram coletadas através da raspagem das lesões com lâmina de vidro estéril ou corte de fragmento ungueal com cortador de unha descontaminado.

A quantidade de material deve ser adequada e a escolha do local da coleta varia de acordo com a forma clínica de onicomicose: distal e lateral (transição unha sadia-alterada); superficial branca (lâmina ungueal); proximal subungueal (leito ungueal proximal); distrófica total (leito ungueal por curetagem); onicomicose por *Candida* (prega ungueal); onicólise (subungueal proximal). O exame micológico direto é realizado após a clarificação das escamas com solução aquosa de hidróxido de potássio.

A cultura é realizada em meio de Ágar Sabouraud com cloranfenicol e em meio com cloranfenicol e cicloheximida (actidione), conhecidos com o nome comercial de Mycosel ou Mycobiotic. Para identificação da espécie do fungo, é utilizada a técnica de microcultivo em lâmina. Além da coleta e processamento corretos do material, podemos utilizar algumas técnicas para ampliar a precisão do diagnóstico etiológico. Quando possível, as coletas devem ser realizadas em diferentes ocasiões, com intervalo de uma semana. Quando são isolados fungos filamentosos não-dermatófitos, devem ser realizadas culturas repetidas (no mínimo três), sendo o material coletado em diferentes ocasiões. É importante salientar que na coleta do material o paciente deve estar sem uso de antifúngico tópico há uma semana ou antifúngico sistêmico há dois meses.

O exame direto foi realizado através da visualização microscópica de escamas de pele, biópsia ou de unha, após tratamento com hidróxido de potássio a 20%. As culturas foram realizadas nos meios mencionados, em duplicata. Estes permaneceram incubados na temperatura ambiente por até 15 dias. A identificação dos fungos foi através de características morfológicas (observadas em microcultivo) e, quando necessário, de provas bioquímicas. Pacientes com doenças cutâneas foram encaminhados ao Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas para tratamento.

Análise estatística

O banco de dados foi montado no programa EXCEL versão 14.3.6, e foram realizadas medidas de frequência absoluta para as variáveis forma clínica, de acordo com esquema imunossupressor e tempo pós transplante.

Foi realizado teste não-paramétrico de Mann-Whitney (comparação do tempo pós transplante e presença de micoses) e teste de Fisher (cruzamento entre variáveis categóricas).

8 RESULTADOS

Foram avaliados 82 pacientes transplantados renais atendidos no Ambulatório de Nefrologia do Hospital Meridional, no período de março de 2011 a dezembro de 2012. Destes, 24 (29,2%) apresentaram dermatomicoses, sendo as unhas as superfícies mais acometidas.

- Gênero

De acordo com a amostra avaliada, a maioria foi composta por homens (60,9%), conforme Tabela 1.

Tabela 1: Estratificação dos pacientes analisados conforme o gênero.

Masculino	50	60,9%
Feminino	32	39%

- Idade

A idade dos pacientes avaliados variou entre 29 a 75 anos, sendo a média de 49,2 anos.

- Raça

Foi observado que a maioria dos pacientes (74,3%) era composta por pardos, de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2: Estratificação dos pacientes estudados conforme a raça.

Pardos	61	74,3%
Branco	16	19,5%
Negros	5	6,1%

- Procedência

De acordo com a Tabela 3, a procedência dos pacientes foi de cidades do estado do Espírito Santo, Bahia, Minas Gerais e Rio de Janeiro, sendo que a maioria dos pacientes (81,7%) era procedente do Espírito Santo.

Tabela 3: Estratificação dos pacientes estudados conforme procedência.

Espírito Santo	81,7%
Bahia	7,3%
Minas Gerais	7,3%
Rio de Janeiro	3,6%

- Tempo pós transplante

O tempo pós transplante variou de 1 mês a 24,9 anos, sendo a média de 6,65 anos. O grupo com maior número de pacientes foi o correspondente ao tempo pós transplante entre 5 e 10 anos (31,71% dos pacientes), conforme Tabela 4.

Tabela 4: Divisão dos pacientes em grupos conforme tempo pós transplante.

Tempo pós transplante	N	%
Tx < 1 ano	11	13,4%
1 ano ≤ Tx < 3 anos	21	25,6%
3 anos ≤ Tx < 5 anos	9	10,9%
5 anos ≤ Tx < 10 anos	26	31,7%
Tx ≥ 10 anos	15	18,3%

- Comorbidades

As principais comorbidades encontradas foram a hipertensão arterial e o diabetes, correspondendo a 76 casos (92,7%) e 17 casos (20,7%),

respectivamente. A associação das duas doenças foi encontrada em 14 pacientes (17,1%)

Dentre os exames laboratoriais avaliados, 8 pacientes (9,7%) apresentavam descompensação da glicemia sérica de jejum (glicose acima de 125). Apenas um paciente (1,2%) apresentava leucopenia (Leucócitos abaixo de 3300).

- **Medicações Imunossupressoras**

Com relação ao esquema imunossupressor, encontram-se abaixo os esquemas utilizados. Foram enumerados os esquemas de 1 a 15, em ordem decrescente de frequência, conforme Tabelas 5 e 6.

O esquema imunossupressor mais frequente foi a combinação de Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato sódico (46,3%), seguida pelas combinações Prednisona + Azatioprina (10,9%) e Prednisona + Azatioprina + Tacrolimus (10,9%).

Tabela 5: Esquemas imunossupressores utilizados.

Esquema	Drogas	Número de casos	Porcentagem
1	Prednisona + Micofenolato sódico + Tacrolimus	38	46,3%
2	Prednisona + Azatioprina	9	10,9%
3	Prednisona + Azatioprina + Tacrolimus	9	10,9%
4	Prednisona + Micofenolato sódico	8	9,7%
5	Prednisona + Azatioprina + Micofenolato sódico	4	4,9%
6	Prednisona + Ciclosporina + Micofenolato sódico	3	3,7%
7	Micofenolato sódico + Tacrolimus	3	3,7%
8	Ciclosporina + Micofenolato sódico	1	1,2%
9	Metilprednisolona endovenosa	1	1,2%
10	Prednisona + Azatioprina + Ciclosporina	1	1,2%
11	Ciclosporina + Tacrolimus	1	1,2%
12	Sirulimus + Tacrolimus	1	1,2%
13	Sirulimus + Micofenolato sódico	1	1,2%
14	Azatioprina + Micofenolato sódico	1	1,2%
15	Prednisona + Micofenolato Mofetil	1	1,2%

Tabela 6: Medicções imunossupressoras presentes nos esquemas de imunossupressão pós transplante.

Drogas	N
Prednisona	74 (90,2%)
Micofenolato sódico	59 (71,9%)
Tacrolimus	52 (63,4%)
Azatioprina	23 (28%)
Ciclosporina	7 (8,5%)
Sirulimus	2 (2,4%)
Metilprednisolona	1 (1,2%)
Micofenolato mofetil	1 (1,2%)

Na tabela 7, foram listadas as dermatoses (excluindo dermatomicoses) e dermatomicoses encontradas no grupo de 82 pacientes avaliados, de acordo com os esquemas imunossupressores; na tabela 8, a presença de dermatomicose de acordo com o grupo imunossupressor.

Tabela 7: Frequência das dermatoses e dermatomicoses de acordo com os esquemas de imunossupressão.

Esquema Imunossupressor	Dermatoses (não dermatomicoses)		Dermatomicoses		TOTAL DE PACIENTES
1- Pred + MicS + Tacro	28	41,8%	15	60%	38
2- Pred + Aza	12	17,9%	2	8%	9
3- Pred + Aza + Tacro	6	8,9%	1	4%	9
4- Pred + MicS	8	11,9%	1	4%	8
5- Pred + MicS + Ciclo	4	5,9%	1	4%	4
6- Pred + Aza + MicS	0	0	1	4%	3
7- MicS + Tacro	3	4,5%	0	0	3
8- Ciclo + MicS	0	0	2	8%	1
9- MetilP	2	2,9%	0	0	1
10- Pred + Aza + Ciclo	1	1,4%	0	0	1
11- Ciclo + Tacro	1	1,4%	0	0	1
12- Sir + Tacro	0	0	1	4%	1
13- Sir + MicS	0	0	0	0	1
14- Aza + MicS	2	2,9%	0	0	1
15- Pred + MicM	0	0	1	4%	1
TOTAL de dermatoses e dermatomicoses	67	100%	25	100%	82

Tabela 8: Presença de dermatomicose de acordo com esquema imunossupressor.

Esquema	Micose			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Prednisona + Micofenolato sódico + Tacrolimus	16	64,00	23	38,60
Prednisona + Azatioprina	2	8,00	7	12,28
Prednisona + Azatioprina + Tacrolimus	1	4,00	8	14,04
Prednisona + Micofenolato sódico	1	4,00	7	12,28
Prednisona + Azatioprina + Micofenolato sódico	1	4,00	3	5,26
Prednisona + Ciclosporina + Micofenolato sódico	1	4,00	2	3,51
Micofenolato sódico + Tacrolimus	-	-	3	5,26
Ciclosporina + Micofenolato sódico	1	4,00	-	-
Metilprednisolona endovenosa	-	-	1	1,75
Prednisona + Azatioprina + Ciclosporina	-	-	1	1,75
Ciclosporina + Tacrolimus	-	-	1	1,75
Sirulimus + Tacrolimus	1	4,00	-	-
Sirulimus + Micofenolato sódico	-	-	1	1,75
Azatioprina + Micofenolato sódico	-	-	1	1,75
Prednisona + Micofenolato Mofetil	1	4,00	-	-
Total	25	100,00	58	100,00

Para efeitos de comparação, os esquemas de imunossupressão foram divididos em grupos numerados de 1 a 3. O grupo 1 representa apenas o esquema 1; o grupo 2 os esquemas 2, 3 e 4 e o grupo 3, os esquemas 5 ao 15. Na Tabela 9, foram mostradas as frequências de dermatoses e dermatomicoses de acordo com os grupos de imunossupressão. No grupo 1 correspondeu à maior frequência de dermatoses.

Tabela 9: Frequência das dermatoses infecciosas de acordo com os grupos de esquemas imunossupressores.

Grupos	Dermatoses infecciosas	N
1 (esquema 1) 38 pacientes	Intertrigo por <i>Candida</i> spp.	1
	Verrugas virais	3
	<i>Tinea pedis</i>	1
	Pitiríase versicolor	3
	Molusco contagioso	1
	Onicomicose	10
	Erisipela	1
	Sub-total: 20 (55,5%)	
2 (esquema 2 + 3 +4) 26 pacientes	Verrugas virais	2
	<i>Tinea mannum</i>	1
	Onicomicose	3
	Sub-total: 6 (16,7%)	
3 (esquema 5 a 15) 18 pacientes	P. versicolor	2
	Onicomicose	3
	Herpes vírus	2
	Verrugas virais	1
	Furunculose	1
	Intertrigo fúngico em virilha	1
	Sub-total: 10 (27,8%)	
	Total	36 (100%)

No geral, as dermatomicoses mais frequentes estão listadas na Tabela 10.

Tabela 10: Frequência das dermatomicoses.

Dermatomicoses	N	%
Onicomicose	16	64%
Pitíriase versicolor	5	20%
Intertrigo fúngico	2	8%
Tinhas	2	8%
Total	25	100%

Observa-se menor frequência de dermatomicoses no grupo com esquema sem corticoide, conforme Tabela 11.

Tabela 11: Cruzamento entre micose com número de medicações e esquema com Prednisona.

Variáveis	Micose		p-valor
	Sim	Não	
Número de medicações			
Duas	6 (24,0%)	21 (36,8%)	0,255
Três	19 (76,0%)	36 (63,2%)	
Esquema com Prednisona			
Sim	23 (92,0%)	51 (89,5%)	1,000*
Não	2 (8,0%)	6 (10,5%)	
TOTAL	25 (100,0%)	57 (100,0%)	-

* Teste exato de Fisher

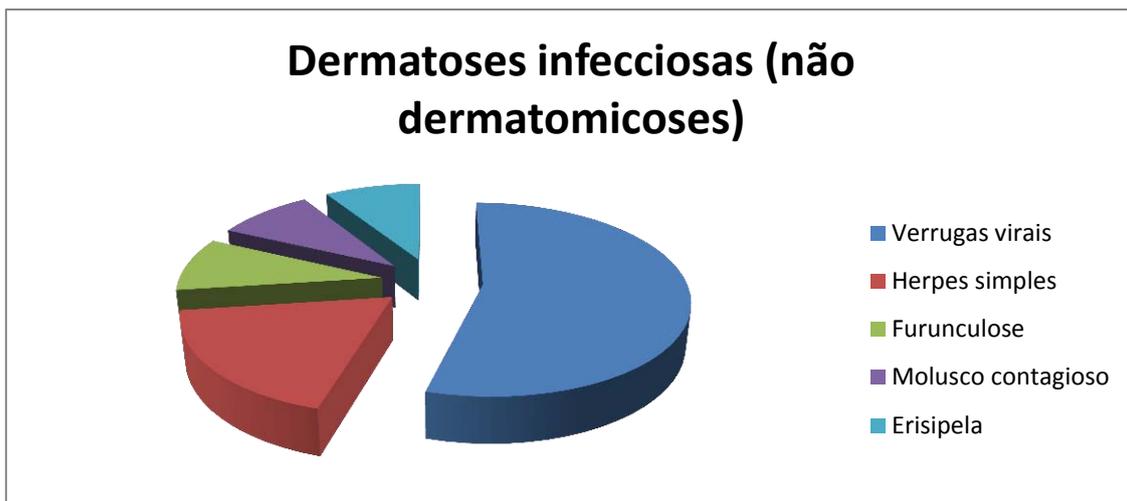


Figura 6: Distribuição dos percentuais das dermatoses infecciosas.

As frequências de dermatomicoses e dermatoses foram estratificadas de acordo com o tempo pós transplante, sendo que o grupo de pacientes com transplante tardio (entre 3 e 5 anos) foi o que apresentou maior frequência de dermatomicoses. O grupo de pacientes com tempo de transplante superior a 10 anos foi o que apresentou maior frequência de dermatoses não dermatomicoses, conforme Tabela 12. Foi realizado teste não paramétrico para avaliar se o tempo pós-transplante aumentava a presença de dermatomicoses, porém, não se observa diferença estatisticamente significativa do tempo pós transplante entre a presença ou não de dermatomicose (Tabela 13).

Tabela 12: Frequência de dermatomicoses e dermatoses de acordo com o tempo pós transplante.

Tempo pós transplante	N	N pacientes com Dermatomicoses	N de pacientes com Dermatoses não dermatomicoses
Tx < 1 ano	11	0	6 (54,5%)
1 ano ≤ Tx < 3 anos	21	5 (23,8%), sendo onicomicose:3 tinha <i>pedis</i> : 1 p. versicolor: 1	15 (71,4%)
3 anos ≤ Tx < 5 anos	9	6 (66,7%), sendo onicomicose: 4 p. versicolor: 1 intertrigo: 1	5 (55,5%)
5 anos ≤ Tx < 10 anos	26	9 (34,6%), sendo onicomicose: 7 p. versicolor: 2 * 1 paciente apresentou onicomicose + p. versicolor	13 (50%)
Tx ≥ 10 anos	15	5 (33,3%), sendo onicomicose: 2 tinha da mão:1 p. versicolor: 1 intertrigo: 1	11 (73,3%)

Tabela 13: Cruzamento entre tempo pós-transplante e presença de dermatomicose.

Variável	Micose	Mediana	Média	Desvio-padrão	p-valor
Tempo pós-transplante	Sim (n=25)	66	85,04	67,91	0,257
	Não (n=57)	39	77,58	78,58	

*teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Nos casos com exame micológico positivo, foi avaliada a ocorrência de infecções cutâneas por leveduras e dermatófitos em relação ao tempo de transplante e esquema imunossupressor , conforme Tabela 14.

Tabela 14: Dermatomicoses causadas por leveduras e dermatófitos e associação com tempo de transplante e esquema imunossupressor.

Fungos	Leveduras (6 casos)	Dermatófitos (15 casos)	Total
Tempo de transplante			
< 1 ano	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1 ≤ Tx <3 anos	1 (4,8%)	4 (19%)	5 (23,9%)
3 ≤ Tx < 5 anos	3 (14,3%)	2 (9,5%)	5 (23,9%)
5 ≤ Tx < 10 anos	2 (9,5%)	5 (23,8%)	7 (33,3%)
≥ 10 anos	0 (0%)	4 (19%)	4 (19,8%)
Total	6 casos (28,5%)	15 casos (71,4%)	21 (100%)
Esquema imunossupressor			
1	4	9	13 (61,9%)
2	0	2	2 (9,5%)
3	0	1	1 (4,7%)
4	1	0	1 (4,7%)
5	0	1	1 (4,7%)
6	1	0	1 (4,7%)
8	0	1	1 (4,7%)
15	0	1	1 (4,7%)
Total	6 casos (28,5%)	15 casos (71,4%)	21 (100%)
Formas clínicas encontradas	Onicomicose: 5 Intertrigo fúngico:1	Onicomicose: 11 Tinha da mão:1 Tinha do pé: 1 P. versicolor:1 Intertrigo fúngico:1	

9 DISCUSSÃO

O estudo consistiu na avaliação dos pacientes transplantados renais atendidos no ambulatório de Nefrologia do Hospital Meridional, tratando-se de amostragem por conveniência. Durante consulta médica com o nefrologista, o paciente era convidado a passar pelo exame dermatológico ao final do atendimento. O maior tempo de permanência no ambulatório para avaliação dermatológica foi um fator de desistência para alguns pacientes, principalmente os que aguardavam o transporte dos municípios de origem.

Devido à procedência da maioria dos pacientes ser de cidades do interior do estado do Espírito Santo, quando não de outros estados (Minas Gerais, Bahia e Rio de Janeiro), houve certa dificuldade em manter seguimento de alguns casos, pois, quando necessário, na necessidade de coleta de novo exame micológico, o paciente muitas vezes não pode comparecer à nova consulta.

Dos 82 casos, o percentual de dermatomicoses foi de 29,2%, sendo 64% de onicomicoses, 20% de pitíriase versicolor, 8% de tinhas e 8% de intertrigo fúngico. Não foi possível atribuir a topografia das lesões a alguma atividade laborativa (por uso de equipamentos de proteção individual ou uniformes específicos), já que os transplantados obtêm aposentadoria devido a doença crônica.

O esquema imunossupressor mais frequente foi a combinação de Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato sódico (46,3%), sendo que 90,2% estavam em uso de prednisona, 71,9% de micofenolato sódico e 63,4% em uso de tacrolimus.

Os pacientes em uso da combinação imunossupressora Prednisona + Tacrolimus + Micofenolato sódico apresentavam, em 60,5% dos casos, pelo menos uma dermatose infecciosa, enquanto que o percentual de dermatomicoses foi de 25% entre os pacientes que utilizaram esquemas sem prednisona. O percentual de dermatomicoses foi um pouco menor dentre os que não utilizavam prednisona, embora a dose utilizada na manutenção seja mais baixa, em média 2,5 a 10 mg/dia.

Dentre os pacientes que utilizaram 3 drogas imunossupressoras, o percentual de dermatomicoses foi de 29,1%, um pouco maior do que o grupo que utilizou duas drogas.

A frequência de dermatofitoses relatada na população, de acordo com estudos prévios, é considerada variável, o que dificulta a comparação com os resultados encontrados com os pacientes transplantados renais. Ameen (2010) descreve uma frequência de micoses cutâneas em pacientes imunocompetentes em torno de 20-25%. Mazon et al. 1997 referem que 10 a 15% da população terá algum tipo de dermatomicose ao longo da vida. Com isso, a frequência encontrada dentre os transplantados renais avaliados neste estudo foi um pouco maior do que a encontrada na população imunocompetente.

Considerando as micoses ungueais, a prevalência na população geral é de 7 a 10% de onicomicoses, a prevalência foi considerada maior do que a da população geral (AZULAY, 2004).

O percentual de infecções fúngicas descritas nos transplantados renais é também variável conforme estudos prévios, sendo maiores que aquelas

encontradas em nosso estudo. Bencini et al., em 1983, avaliando transplantados renais, observaram que a frequência de infecções fúngicas foi de 49,5%. Estudo realizado por Abel, em 1989, demonstrou prevalência de 68,3%. Estudo realizado por Mameri et al, em 1989, revelou 87,7% de dermatomicoses.

Com a evolução nos esquemas imunossupressores e surgimento de novas drogas, novos estudos foram publicados. Estudo que avaliou transplantados renais, realizado por Gulec et al, em 2003, demonstrou uma frequência de pitíriase versicolor (dermatomicose mais comumente encontrada) de 48% - frequência maior do que a do nosso estudo, porém, estes autores concluíram que os RTR não tinham fator de risco aumentado para dermatofitoses. Já as frequências encontradas por Sandoval et al, em 2009, foram de onicomicose em 58% dos casos, tinhas em 10% e pitíriase versicolor em 6% - um percentual menor do que observado no nosso estudo.

Segundo estudo de Dicle et al, em 2009, avaliando os registros médicos de 401 pacientes acompanhados pela Central de Transplantes em Universidade na Turquia, 220 (54,9%) tiveram alguma infecção da pele. Do total de 280 infecções em indivíduos identificados, 180 (64,3%) eram de etiologia fúngica, 77 (27,5%) viral, e 23 (8,2%) foram bacterianas. Pitíriase versicolor estava presente em 95 pacientes (23,7%), infecção por vírus do papiloma humano, em 44 (11%), onicomicose em 23 (5,7%). A duração da imunossupressão prolongada aumentou significativamente a prevalência das infecções da pele, e o intervalo significativo para o desenvolvimento de infecções fúngicas, após o transplante foi mais cedo para infecções fúngicas do que para as infecções virais ou bacterianas.

Estudo realizado com 100 pacientes transplantados renais em 2009, por Ghaninejad et al, identificou infecções cutâneas em 83% dos pacientes e a maioria destas foi infecções virais (65%), especialmente de vírus do papiloma humano (HPV), em 40% dos pacientes. Do total, 56 pacientes foram afetados por pelo menos um tipo de infecção fúngica superficial. Pitiríase versicolor foi detectada entre o primeiro e o terceiro ano de transplante em 35% dos casos; candidíase (34%) foi a micose mais freqüente no primeiro mês após o transplante.

Um total de 302 pacientes transplantados renais foi avaliado no estudo caso-controle de Bakr et al., de 2011, que encontraram em 191 casos (63,25%) algum tipo de infecção da pele. Folliculite (10,3%), pitiríase versicolor (30,1%), dermatofitose (19,5%) e onicomicose (7,6%) foram significativamente mais comuns em transplantados, em comparação com indivíduos controle.

Khosravi et al., em 2011, avaliaram 178 transplantados renais, sendo que 31 (25%) tinham a pele normal. As lesões iatrogênicas foram mais frequentes (70%), seguidas por lesões infecciosas (57%), e lesões cutâneas não infecciosas foram exibidas por 26% dos pacientes, enquanto que as lesões fúngicas foram mais prevalentes (58,7%).

George et al, em 2009, realizaram estudo com 365 RTR. Infecções fúngicas profundas eram relativamente raras (1,5%). Pitiríase versicolor e candidíase foram vistas nos pacientes com tempo pós-transplante mais curto (inferior a 2 anos), enquanto infecções por dermatófitos são comuns em pacientes com maior tempo pós-transplante. Entre as infecções fúngicas, dermatofitoses

representavam apenas 10% do total de lesões da pele, um percentual menor do que os outros estudos.

Selvi et al, em 1999, encontraram dermatofitose em 42% dos 100 pacientes transplantados renais selecionados, dos quais 17% tiveram a infecção por mais de um ano. *Tinea cruris* e *Tinea corporis* foram os tipos clínicos comuns observados. *Tinea unguium* foi observada como onicomicose branca subungueal proximal em 3% dos pacientes.

Dufrechou et al, em 2011, avaliaram 100 transplantados com idades entre os 21 e 77 anos, com um total de 104 dermatoses, sendo que 68% dos pacientes tiveram pelo menos uma manifestação cutânea. As dermatoses infecciosas foram encontradas em 27,9% dos casos.

Ao avaliar as dermatoses encontradas com relação ao tempo pós-transplante, observou-se o maior percentual de dermatomicoses no grupo compreendido entre 3 e 5 anos pós-transplante, com 66,6% de dermatomicoses. Este fato pode ser explicado pela dosagem de imunossupressores ser estabilizada até os primeiros anos de transplante, com posterior redução da dose imunossupressora. De acordo com estudo de Abel, 1989, a maior frequência de dermatomicoses foi no período pos operatório de 12 a 60 meses, com a frequência de 75,7%.

Em estudo realizado com 100 pacientes transplantados renais em 2009, por Ghaninejad et al, pitíriase versicolor foi detectada entre o primeiro e o terceiro ano de transplante em 35% dos casos; candidíase (34%) foi a micose mais freqüente no primeiro mês após o transplante.

Estudo de George et al, em 2009, encontrou pitíriase versicolor e candidíase nos pacientes com tempo pós-transplante mais curto (inferior a 2 anos), enquanto infecções por dermatófitos mais comuns em pacientes com maior tempo pós-transplante (superior a 2 anos).

Estudo realizado por Vettorato et al, em 2003, concluiu que a ocorrência das dermatoses infecciosas nos pacientes transplantados renais aumenta progressivamente conforme o tempo transcorrido a partir do transplante.

Considerando as dermatoses infecciosas não fúngicas, observamos a presença de verrugas virais em 7,3% dos pacientes, dado similar à população geral (LETO et al. 2011). Além disso, foi encontrado no nosso estudo o percentual de 2,4% de lesões cutâneas de herpes simples, e a mesma taxa de 1,22% para molusco contagioso, erisipela e furunculose.

Do ponto de vista clínico, as dermatomicoses encontradas não diferiam clinicamente das encontradas nos imunocompetentes. Porém, Virgili et al, em 2002, em estudo avaliando receptores de transplante de órgãos sólidos, consideraram que os quadros clínicos podem ser variados, com lesões podendo ser, em muitas vezes, inespecíficas ou ambíguas. Awasthi et al, em 2005, também concluíram que a forma clínica das micoses cutâneas em transplantados renais pode mimetizar outras doenças cutâneas, a partir do relato de uma *Tinea capitis* simulando tumor cutâneo.

Outro grupo de dermatose esperada no grupo transplantado renal, porém não encontrada neste estudo, é o grupo das micoses subcutâneas. Estudos prévios com transplantados renais demonstram a frequência aumentada de micoses subcutâneas. Um estudo envolvendo 774 transplantados renais, realizado por

Caroti et al, em 2010, avaliou transplantados renais entre 1991 a 2009, identificando nódulos subcutâneos em 7 pacientes, sendo que um caso foi por *Trichophyton rubrum*. George et al, em 2009, encontraram prevalência de 1,5%. Talvez um estudo com maior número de pacientes fosse necessário para investigar a prevalência das micoses subcutâneas na região da Grande Vitória.

Esta frequência aumentada de micoses subcutâneas dentre os transplantados renais atenta para a possibilidade de uma micose superficial ser um precursor para uma micose profunda, daí a importância da avaliação de lesões cutâneas para prevenção de possíveis infecções disseminadas. Além disso, medidas profiláticas para evitar a contaminação por fungos podem ser realizadas durante a internação, e os pacientes devem receber informações de modo a evitar a contaminação, não só durante o primeiro período após o transplante, quando altas doses de drogas imunossupressoras são dadas, mas também mais tarde, quando um estilo de vida normal é retomado (VIRGILI et al. 2002).

Outro fato relevante foi o grande número de pacientes em uso de antifúngicos tópicos (prescrito por algum médico ou uso por conta própria), algumas vezes utilizados cronicamente. Os antifúngicos utilizados foram os azólicos tópicos e shampoos anticaspa (com piritionato de zinco em concentrações de 1 a 1,5%). Este fato contribuiu para o número aumentado de dermatoses presentes clinicamente, porém, com micológico direto positivo e cultura negativa. O seguimento de alguns destes casos foi prejudicado devido à procedência destes ser de cidades distantes ou até de outros estados.

No geral, o resultado de nosso estudo reflete um bom nível de saúde dos pacientes, decorrente de um bom nível de higiene associado a um bom

seguimento pós-transplante, com ação eficaz das medicações imunossupressoras.

Com os novos esquemas de imunossupressão com doses cada vez menores de corticoides – e até mesmo esquemas “livres de corticóide” - espera-se que o percentual de dermatofitoses diminua ao longo dos anos.

10 CONCLUSÃO

- A grande melhoria nos esquemas de imunossupressão tem aumentado a sobrevida dos pacientes transplantados renais, com isso, há maior tempo de seguimento destes pacientes, sendo possível observação de doenças fúngicas, oportunistas ou não.
- Neste estudo observamos uma frequência de dermatomicoses um pouco maior que na população imunocompetente, dado que alerta o seguimento clínico destes pacientes, atentando para exame físico do tegumento.
- Este percentual encontrado foi inferior aos estudos realizados em outros grupos de transplantados renais, refletindo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, a partir de esquemas imunossupressores mais eficientes.
- A necessidade de estudos futuros torna-se importante a fim de comparar o percentual de dermatomicoses dos novos esquemas imunossupressores com os atuais, além do seguimento de tempo maior desse grupo.

11 PERSPECTIVAS

Espera-se que o melhor conhecimento do percentual das micoses superficiais que acometem indivíduos transplantados renais permita melhor abordagem e tratamento de tais lesões por estarem mais associadas a risco de complicações para esse grupo de pacientes.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL E. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:167-79

ABBOTT KC, HYPOLITE I, POROPATICH RK, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(4):203-211.

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2013. Estatísticas em transplantes. <http://www.abto.org.br/>. Acesso em jan/2013.

ALANGADEN GJ, THYAGARAJAN R, GRUBER SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-409.

ALIMAGHAM M, AMINI-AFSHAR S, FARAHMAND S, et al. Frequency of Urol J. 2005 Fall;2(4):193-6.

ALMYROUDIS NG, SUTTON DA, LINDEN P, RINALDI MG, FUNG J, KUSNE S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2365-2374.

AMEEN M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*. 2010 Mar 4;28(2):197-201.

AVERMAETE A., BACHARACH-BUHLES M. Skin changes and tumours after renal transplantation. *Nephron*. 2002 Jun;91(2):188-94; discussion 194-6

AWASTHI A, NADA R, GUPTA S, et al. An unusual cause of skin “tumours” in a renal transplant recipient. *Eur J Dermatol*, 2005;Sep-Oct (5), 401-3.

AZULAY, RD. *Dermatologia*. In: Azulay, RD. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.

BAKR NI, EL-SAWY E, HAMDY AF, et al. Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011 Apr;13(2):131-5.

BAVINCK, JAN N. BOUWES; HARDIE, DAVID R.; ET AL. THE The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia: A follow-up study. *Transplantation*. 1996; Vol 61(5): 715-721.

BARBARA A, TESSARI G, BOSCHIERO L et al. Renal transplantation and skin diseases: review of the literature and results of a 5-year follow-up of 285 patients. *Nephron*.1996; 73 (1): 131.

BENCINI PL, MONTAGNINO G, DE VECCHI A, et al. Cutaneous manifestations in renal transplant recipients. *Nephron*.1983; 56 (1): 54

BESTARD O, CAMPISTOL JM, MORALES JM, et al. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Nefrologia*. 2012 May 14;32(3):374-84.

CAROTI L, ZANAZZI M, ROGASI P, Fantoni E, et al. Subcutaneous nodules and infectious complications in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1146-7

CASABONNE D, LALLY A, MITCHELL L, et al. A case-control study of cutaneous squamous cell carcinoma among Caucasian organ transplant recipients: the role of antibodies against human papillomavirus and other risk factors. *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125(8): 121-4.

CHAN L, GASTON R, HARIHARAN S. Evolution of immunosuppression and continued importance of acute rejection in renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001;38 (6):2-9.

COLOMBO D, AMMIRATI E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Oct-Dec;25(4):493-504.

DICLE O, PARMAKSIZOGLU B, GURKAN A, et al. Skin infections in 401 renal transplant recipients in southern Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2009 Jun;7(2):133-6.

DERMIS - Dermatology Information System. Disponível em <http://www.dermis.net/>. Último acesso em jan/2013.

DUFRECHOU L, LARRE BORGES A, NIN M, et al. Cutaneous manifestations in 100 renal and reno-pancreatic recipients of Uruguay. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3377-9.

.DYALL-SMITH D, TROWELL H, DYALL-SMITH ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *Int J Dermatol*. 1991 Nov;30(11):785-9.

EINOLLAHI B, LESSAN-PEZESHKI M, POURFARZIANI V, et al. Invasive fungal infections following renal transplantation: a review of 2410 recipients. *Ann Transplant*. 2008;13(4):55-8.

ERGIN F, ARSLAN H, AZAP A, et al. Invasive aspergillosis in solid-organ transplantation: report of eight cases and review of the literature. *Transpl Int*. 2003;16(4):280-286.

GHANINEJAD H, EHSANI AH, GHIASI M, et al. Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Indian J Dermatol*. 2009 Jul;54(3):247-50.

GEORGE L, JOHN GT, JACOB CK, et al. Lesions in renal transplant recipients: a single center analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 May-Jun;75(3):255-61.

GULEC AT, DEMIRBILEK M, SECKIN D et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):187-92.

GULEC TO, DEMIRAG A, et al. Renal transplantation and skin diseases. *Transplant Proc*. 1998 May;30(3):802-4.

GUPTA KL. Fungal infections and the kidney. *Indian J Nephrol*. 2001;(11):147-154.

HAY RJ. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165 Suppl 2:2-8.

HALLORAN PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004; Dec (3):2715-2729.

HANAWAY MJ, WOODLE ES, MULGAONKAR S, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1909–1919.

HARWOOD CA, SURENTERAN T, MCGREGOR JM, Spink, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. 2000 Jul;61(3):289-97.

HUSAIN S, WAGENER MM, SINGH N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):375-81.

ISSA CMB. Manifestações cutâneas em receptores de transplante renal. Dissertação (mestrado). 1995. Universidade Estadual de Campinas, 1995.

IANHEZ LE. Transplante Renal no Brasil: história, evolução e problemas atuais. *J Bras Nefrol*, Mar 1994, v. 16, (1): 5-16.

KHOSRAVI M, GOLCHAI J, MOKHTARI G. Muco-cutaneous manifestations in 178 renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011 May-Jun;25(3):395-400.

KLINTMALM GB, RUIZ R. Renal-sparing regimens employing new agents. *Current Opinion in Organ Transplantation* 17(6):619 (2012)

LEIGH I, GLOVER M, CERIO R, et al. Cutaneous squamoproliferative lesions in renal transplant recipients. Differentiation from lesions in immunocompetent patients. *Am J Dermatopathol*. 1995 Dec;17(6):551-4.

LETO MGP, SANTOS JR GF, PORRO AM, et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-17

LODHI SA, LAMB KE, MEIER-KRIESCHE HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* 2011;11:1226–1235.

LUAN FL, STEFFICK DE, GADEGBEKU C, et al. Graft and patient survival in kidney transplant recipients selected for de novo steroid-free maintenance immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009;9:160–168.

MAMERI ACA, DELMAESTRO D, BOU HABIB JC. Manifestações cutâneas em transplantados renais: um estudo prospectivo. *An. bras. dermatol;* 1989 maio-jun 64(3):165-70.

MAZÓN A, SALVO S, VIVES R, et al. Etiologic and epidemiologic study of dermatomycoses in Navarra (Spain). *Rev Iberoam Micol.* 1997 Jun;14(2):65-8.

NAMPOORY, M. R. N., KHAN, Z. U., JOHNY, K. V., et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect.* 1996, (33): 95–101.

PAPPAS PG, WILLIAMS OD, CHILLER T. et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 15;50(12):1559-67

RAMOS-E-SILVA M. *Dermatologia Atual* 2000;6(1)27-34.

RIVELLI RF; GONÇALVES RT; GOUVEIA MSG, et al. Avaliação do esquema de imunossupressão composto por sirolimo, ciclosporina e prednisona em um grupo de receptores de enxerto renal J. bras. nefrol;29(1):3-8, Mar. 2007

RÜDLINGER R, SMITH IW, BUNNEY MH, et al. Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. Br J Dermatol. 1986 Dec;115(6):681-92.

SALVADORI M, BERTONI E. Renal transplant allocation criteria, desensitization strategies and immunosuppressive therapy in retransplant renal patients. J Nephrol. 2012 Nov-Dec;25(6):890-9.

SAMPAIO, RIVITTI. Dermatologia. Terceira edição. São Paulo (SP): ed Artes Médicas Ltda. 2008.

SANDOVAL M, ORTIZ M, DÍAZ C, et al. Cutaneous manifestations in renal transplant recipients of Santiago, Chile. Transplant Proc. 2009 Nov;41(9):3752-4.

SARAY Y, SEÇKIN D, GÜLEÇ AT, et al. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2004 Feb;50(2):197-202.

SECKIN D; GULEC TO; DEMIRAG A; BILGIN N. Renal-transplantation and skin diseases. Transplant proc.. 1998. 30 (3): 802 - 4

SELVI GS, KAMALAM A, AJITHDOS K, et al. Clinical and mycological features of dermatophytosis in renal transplant recipients. Mycoses 1999;42:75-8.

SERODY JS, SHEA TC. Prevention of infections in bone marrow transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Jun;11(2):459-77.

SCHACKE H, DOCKE WD, ASADULLAH K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96:23-43.

SINGH N, FORREST G; AST Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Infectious Diseases Community of Practice*. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S192-8.

THARAYIL JOHN G, SHANKAR V, TALAULIKAR G, et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. *Transplantation*. 2003;75(9):1544-1551.

VETTORATO G, CARVALHO AVE, LECOMPTE SM, et al. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An bras Dermatol*, 2003 maio/jun; 78(3):283-288.

VIRGILI A, ZAMPINO MR, MANTOVANI L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):19-35.

ZAITZ C, CAMPBELL I, MARQUES SA, RUIZ LRB, FRAMIL VMS. *Compêndio de Micologia Médica*. Segunda edição. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2010.

ZAMANIAN A, FARSHCHIAN M. Neoplastic skin lesions in Iranian renal transplant recipients: the role of immunosuppressive therapy. *J Drugs Dermatol*. 2007 Jul;6(7):703-6.

ANEXO 1**PROTOCOLO DE PESQUISA - PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

NOME: _____ SEXO: M() F() DATA NASCIMENTO: __/__/____

PRONT: _____

IDADE: ____ PROFISSÃO: _____ (USO CALÇADO/UNIFORME/ÁGUA?) _____

COR: B() P() N() EST CIVIL: SOLT() CAS() DIVOR() VIÚVO()

RESIDENCIA: _____ BAIRRO: _____

RENDA FAMILIAR (SAL. MIN): <1() 1-2() 3-5() >5() PESO: _____ Clearance

Cr: _____

COMORBIDADES: DM() A.IMUNE() CA HEMATO() CA ÓRGÃO SÓLIDO() DESN()

DATA TX: __/__/__

EXAMES: UREIA ____ CREAT ____ GLIC ____ LEUCO

MEDICAÇÕES EM USO	DOSE	TEMPO DE USO
PREDNISONA		
AZATIOPRINA		
CICLOSPORINA		
MICOFENOLATO SÓDICO		
MICOFENOLATO MOFETIL		
SIRULIMUS		
TACROLIMUS - PROGRAF		
EVERULIMUS		

HISTÓRIA PREVIA DE PATOLOGIA DERMATOLÓGICA:

TOPOGRAFIA	TEMPO PÓS TX	NÚMERO EPISÓDIOS	TTO	RESPOSTA TTO

PROCEDIMENTO INVASIVO ÚLTIMAS 3 SEMANAS: cateter urinário () cateter venoso ()
drenagem cirúrgica () alimentação parenteral () hemodiálise () diálise intraperitoneal ()
cirurgia outra, além do transplante () intubação endotraqueal () Outro

.....

TERAPIA ASSOCIADA ÚLTIMOS 3 MESES: Quimioterapia? Sim () Não ()

Radioterapia? Sim () Não () Corticosteróides ? Sim () Não ()

Antibióticos? Sim () Não () Antifúngicos? Sim () Não ()

Deferoxamina? Sim () Não () Se sim, qual? Dose?

.....

PATOLOGIA DERMATOLÓGICA	TOPOGRAFIA
FARMACODERMIA- CUSH/ESTR/ACNE	
XEROSE	
VIRAIS	
PRE-NEOPLASIAS - QA	
NEOPLÁSICAS - CBC/CEC/SK/MM	
INFLAMATORIAS	
METABÓLICAS	
VASCULARES	
BACTERIANAS	
FÚNGICAS	

TRATAMENTO: _____

BIÓPSIA: _____ MICOLÓGICO: _____

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL:

Nome do paciente: _____

Documento de Identidade Nº: _____ Sexo: M ___ F ___

Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Nº: _____ Apto: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: ____

CEP: _____ - ____ Telefone: (____) _____

TÍTULO: Doenças Infecciosas Cutâneas em pacientes imunocomprometidos

PESQUISADOR RESPONSÁVEL : Dra. Mariceli Araújo Ribeiro

End: Rua Sergipe, 129/201 Vila velha. ES CEP 29100-440

Tel. : 27 33357498

Você foi convidado a participar de um estudo de pesquisa. Você precisará decidir se quer participar ou não. Por favor, fique à vontade para tomar sua decisão. Leia cuidadosamente o que segue e pergunte ao médico do estudo qualquer questão que você possa ter.

Porque este estudo está sendo feito?

O propósito deste estudo é conhecer melhor as características das dermatomicoses, que são micoses da pele causadas por fungos. Estes fungos estão presentes na própria pele de indivíduos saudáveis, ou com sintomas da micose e podem ser adquiridos através do contacto entre os indivíduos saudáveis ou não, do contato com animais ou com o meio ambiente. Todos os seres humanos estão sujeitos a este tipo de micose.

Quem não poderá participar do estudo?

A única condição em que você não vai participar do estudo é se você não quiser.

O que eu terei de fazer? Quais são as exigências?

Neste estudo serão colhidas informações do seu prontuário. Nada diferente vai acontecer com você. Você não vai precisar colher sangue, fazer exames, receber medicamentos ou comparecer ao hospital por causa deste estudo. Todo o seu tratamento será conduzido da mesma forma que seria se você não participasse do estudo. Sendo assim, a única diferença é que, se você concordar em participar do estudo, um profissional envolvido no estudo (chamado de investigador) terá autorização para olhar o seu prontuário, e colher informações referentes ao seu caso.

Quantas pessoas estarão participando do estudo?

Quatro pessoas: uma pesquisadora responsável, duas médicas e uma estudante. Todos da UFES

Quais eventos adversos (ruins) podem ocorrer comigo por participar do estudo?

Como neste estudo só serão colhidas informações do seu prontuário, nenhum evento adverso poderá ocorrer com você por estar participando do estudo.

Que benefício posso esperar?

Este estudo servirá para se conhecer melhor as causas, e a evolução dos casos de dermatomicoses. Isso trará benefícios para pacientes que possam desenvolver esta infecção, porque medidas de prevenção poderão ser identificadas.

Quem poderá ver meus registros e saber que estou neste estudo?

Se você concordar em se tornar parte desse estudo, seu nome será guardado como confidencial. A menos que necessário por lei, somente o médico e a equipe do estudo, comitês independentes de ética e inspetores de agências regulatórias do governo terão acesso direto a seus registros médicos para checar as informações do estudo.

Quem eu devo procurar se tiver perguntas?

Para as questões sobre seus direitos como paciente do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital no telefone 3335 7409

Para perguntas sobre o estudo, entre em contato com a Dra Mariceli Araújo Ribeiro., no telefone 33357498.

Posso me recusar a participar do estudo? Posso ser solicitado a deixar o estudo?

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode escolher não tomar parte do estudo ou ainda poderá deixá-lo a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício a que tenha direito. Você receberá uma cópia assinada desse formulário de consentimento.

Li e entendi este formulário de consentimento. Todas as minhas perguntas foram respondidas. Participarei voluntariamente deste estudo.

Assinatura do Voluntário

Data e Hora

Assinatura da Pessoa que Conduziu a leitura do Consentimento

Data e Hora

Assinatura do Investigador

Data e Hora

Assinatura do representante legal (se necessário)

Data e Hora

ANEXO 3



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 09 de março de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

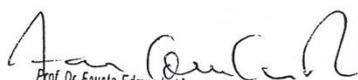
Para: Profa. Mariceli Araújo Ribeiro
Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado:
"Dermatomicoses em Pacientes Imunocomprometidos"

Senhora Pesquisadora,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa intitulado: "**Dermatomicoses em Pacientes Imunocomprometidos**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 08 de março de 2006.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro Biomédico/UFES

*Bevi esse
05/11/10*

*Dir. Rev. Cel. (Santão)
Instituto de Saúde do ICSOM*

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504