



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Análise histopatológica da pele de transplantados renais submetidos a três esquemas diferentes de imunossupressão☆☆☆

Maria Victória Quaresma  ^{a,c}, Luiz Sergio Azevedo  ^{b,c}, Elias David-Neto  ^{b,c}
e Mírian Nacagami Sotto  ^{a,b,c,*}

^a Divisão de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Transplante Renal, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de maio de 2024; aceito em 28 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Histopatologia;
Neoplasias cutâneas;
Terapia de
imunossupressão;
Transplante de rim

Resumo

Fundamentos: Os receptores de transplante renal (RTR) utilizam medicamentos imunossupressores combinados: um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e um antimetabólico (azatioprina [AZA] ou um precursor do ácido micofenólico [MPA] – micofenolato mofetil ou sódico) ou um inibidor de mTOR (imTOR) – sirolimo ou everolimo. Esses tratamentos aumentam a incidência de neoplasias, sobretudo dos cânceres de pele não melanoma (CPNM).

Objetivos: Avaliar as alterações histopatológicas na pele de RTR sob três diferentes regimes imunossupressores: um imTOR (sirolimo ou everolimo) ou um antimetabólico (AZA ou MPA), comparando-os por grupos e com controles saudáveis.

Métodos: Estudo observacional, transversal e comparativo, em que 30 pacientes foram selecionados no Serviço de Transplante Renal e separados em três grupos: imTOR (n = 10), MPA (n = 10) e AZA (n = 10). O grupo controle foi formado por 10 indivíduos, voluntários, imunocompetentes não transplantados. Todos os RTR estavam em uso de tacrolimo e prednisona. Foram realizadas duas biopsias de pele íntegra de cada participante, uma em área fotoprotetida e outra em área fotoexposta. As amostras foram avaliadas sem conhecimento prévio do grupo ao qual o indivíduo pertencia.

Resultados: A alteração histopatológica mais significativa foi o adelgaçamento da epiderme no grupo imTOR, tanto na pele fotoexposta quanto na fotoprotetida.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.016>

☆ Como citar este artigo: Quaresma MV, Azevedo LS, David-Neto E, Sotto MN. Histopathological analysis of the skin of renal transplant recipients submitted to three different immunosuppression regimens. An Bras Dermatol. 2025;100. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.016>.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: mnsotto@usp.br (M.N. Sotto).

Limitações do estudo: O estudo foi realizado em número limitado de pacientes, o que pode influenciar na representatividade dos resultados.

Conclusões: Apenas os RTR tratados com imTOR tiveram interrupção da proliferação epidérmica. Esses achados contribuem para a compreensão da influência dos três esquemas de imunossupressão e seus subsequentes efeitos potenciais no processo da carcinogênese.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A transplantação de órgãos, particularmente dos receptores de transplantes renais (RTR), teve avanço extraordinário, em grande parte pela otimização dos regimes imunossuppressores, contribuindo significativamente para a redução das taxas de rejeição do enxerto e o aumento da sobrevida tanto do órgão quanto do paciente. As estratégias utilizadas para reduzir a imunogenicidade envolvem o uso de fármacos que bloqueiam a ação das células do sistema imune.¹ Na fase de manutenção, emprega-se uma combinação de três classes terapêuticas: um corticosteroide (prednisona) associado a um inibidor de calcineurina (CNI) (tacrolimo [TAC] ou ciclosporina [CsA]) e a um agente antiproliferativo: a azatioprina (AZA) ou um precursor do ácido micofenólico (MPA) (micofenolato de mofetila [MMF] ou micofenolato sódico [MPS]). Alternativamente, um desses agentes pode ser substituído por um inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (imTOR, do inglês, *mammalian target of rapamycin*), como o everolimo (EVE) ou o sirolimo (SRL, também chamado de rapamicina). Mudanças posteriores, como minimizações e conversões, apenas são preconizadas quando motivadas por eventos adversos ou relacionados à falência de eficácia ou de segurança.²

O uso de medicação imunossupressora traz diversos efeitos secundários, entre eles os cutâneos, particularmente os cânceres de pele não melanoma (CPNM), responsáveis por cerca de 90% de todos os cânceres de pele em RTR, que apresentam epidemiologia e patogênese diferentes em comparação à população em geral.³⁻⁹ Com incidência muito maior em RTR, os CPNM geram morbidade e mortalidade substanciais em virtude de sua recorrência comum e maior potencial metastático. Dentre os CPNM, o carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo mais comumente encontrado, sobrepujando o carcinoma basocelular (CBC).¹⁰ A proporção CEC/CBC é de 3-4:1, o inverso do observado na população em geral. As taxas de incidência de CPNM aumentam continuamente com o tempo após o transplante. Estima-se em cerca de 2,25% em um ano para 4,95% em dois anos, 7,43% em três anos, e depois aumenta para 10% a 27% e 40% a 60% após 10 e 20 anos de imunossupressão, respectivamente.¹¹ Em grandes séries, verifica-se que os RTR apresentam aumento estimado de 65 a 250 vezes na incidência de CEC e aumento de 10 vezes na incidência de CBC ao se comparar com populações imunocompetentes.¹²⁻¹⁴ Essa reversão epidemiológica aumenta com a maior exposição solar e duração do pós-transplante.¹⁵⁻¹⁹ Os RTR têm risco aumentado para desenvolver câncer de pele em áreas de pele fotoexpostas, como ocorre também com os indivíduos imunocompetentes.

Mecanismos diferentes pelos quais os medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de

pele incluem o comprometimento da imunovigilância sistêmica e efeito oncogênico direto.^{14,16,20} Fator agravante é a exposição à radiação ultravioleta (RUV), pois além de interagir com certos fármacos, aumentando a fotossensibilidade da pele, causa mutações gênicas e exerce imunossupressão local ou sistêmica.²¹⁻²³ A maioria dos tumores ocorre em locais de pele fotoexposta, em indivíduos de pele clara e naqueles com história de exposição crônica ao sol e/ou episódios de queimaduras solares na infância.²⁴⁻²⁶ A RUV causa mutações genéticas nos queratinócitos epidérmicos, que afetam a regulação do ciclo celular, suprime a resposta imune, inibe a expressão e a atividade das células apresentadoras de antígenos e compromete o reconhecimento de antígenos das células neoplásicas nos RTR. A localização geográfica onde os transplantados residem é fator agravante, em virtude do grau de exposição solar. Pacientes que vivem em países de alta exposição solar, como a Austrália, têm riscos de câncer de pele de 45% e 70%, após o transplante renal em 11 e 20 anos, respectivamente, e aqueles que vivem em países de exposição solar limitada, como a Holanda, têm riscos pós-transplante em 10 e 20 anos de 10% e 40%, respectivamente.²⁷⁻²⁹ Outros fatores que colocam a população geral em risco para os CPNM também estão associados a maior risco nos RTR. Esses incluem idade avançada, principalmente em virtude da taxa cumulativa de exposição solar; pele clara (fototipos baixos, I-III de Fitzpatrick), história de câncer de pele prévio e ceratoses actínicas. Riscos adicionais incluem duração do tratamento imunossupressor, intensidade da imunossupressão, idade aumentada no momento do transplante, depleção de células CD4 no sangue e infecção pelo papilomavírus humano.^{5,14,30-33}

Antes da descoberta das defesas imunológicas da pele, a interface cutânea era vista, apenas, como barreira passiva entre o indivíduo e o meio ambiente. Nas últimas décadas tornou-se evidente que os aspectos mecânicos da defesa epidérmica são reforçados por um sistema versátil e robusto de vigilância imunológica.³⁴ O papel específico dos fármacos imunossuppressores no desenvolvimento de CEC tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos. Presume-se que o comprometimento da imunovigilância contribua sobremaneira para a maior incidência dessas neoplasias. Os efeitos pró-oncogênicos da AZA são conhecidos desde os primeiros anos da transplantação de órgãos. Os efeitos oncogênicos dos precursores do MPA não estão claramente definidos.^{35,36}

A seguir, encontram-se resumidos os mecanismos de ação dos três imunossuppressores enfocados neste estudo.³⁷

A AZA é um análogo de purina que é incorporado ao DNA celular, onde inibe a síntese de nucleotídeos de purina e interfere na síntese e no metabolismo de RNA. A AZA leva ao acúmulo do seu metabólito nucleotídeo 6-tioguanina na cadeia de DNA, transformando-a em um cromóforo que

absorve luz no espectro da RUV-A e, assim, é capaz de funcionar como fonte de fotoprodutos oxidativos. Pode ser identificado, também, um mecanismo de dano indireto por meio da inibição dos mecanismos de reparação nos queratinócitos da epiderme e consequente persistência dos fotoprodutos oriundos da RUV tipo B (RUV-B).

O MPA é um inibidor reversível, seletivo e não competitivo da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), uma enzima importante na síntese *de novo* de purina que atua como catalisadora na produção da guanosina trifosfato *de novo* necessária à proliferação de linfócitos. Bloquear a IMPDH inibe muitas funções dos linfócitos, sem afetar significativamente outras células. O MMF é o éster 2-morfolinoetil semissintético do MPA que mostrou biodisponibilidade, tolerabilidade e eficácia. Efeitos adversos no trato gastrointestinal são frequentes, e para minimizá-los foi desenvolvida a formulação MPS, que apresenta um revestimento gastrorresistente, dissociando-se apenas no intestino. O uso desses fármacos está associado a risco significativamente menor de desenvolver malignidade em comparação com regimes de imunossupressão não baseados em MPA.

O mTOR é uma quinase chave no processo de divisão celular. O SRL e o EVE têm ação semelhante. Eles se ligam a uma imunofilina plasmática, o FKBP12 (FK Binding Protein), formando o complexo rapa/FKBP12 que inibe o mTOR (por isso são chamados inibidores do mTOR: imTOR). Isso reduz a transdução de sinais de ativação e proliferação de receptores da membrana dos linfócitos, principalmente aqueles associados ao receptor de interleucina 2 e do receptor de coestimulação linfocitária CD28.

O objetivo deste trabalho foi analisar comparativamente as alterações histopatológicas na pele fotoprotetida e na pele fotoexposta de transplantados renais em uso de três diferentes esquemas de imunossupressores (imTOR, MPA e AZA), comparando com indivíduos imunocompetentes não transplantados. Simultaneamente, foi feita análise no mesmo material sobre a expressão imuno-histoquímica dos marcadores de linfócitos B, T totais, T auxiliares, T citotóxicos e células de Langerhans. Essa análise já foi publicada.³⁸

Material e métodos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Instituição, sob número 1.685.977, estando em conformidade com os padrões éticos dos comitês nacionais e internacionais sobre experimentação em seres humanos (declaração de Helsinque). Os participantes foram selecionados a partir da população de transplantados renais que estavam em acompanhamento ambulatorial regular no Serviço de Transplante Renal (STR) da instituição. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os indivíduos que concordaram em participar deste estudo.

Critérios de inclusão e exclusão

Pacientes transplantados renais, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, que estavam sob esquemas imunossupressores estáveis contendo imTOR ou MPA ou AZA, por período mínimo de 12 meses e máximo de 72 meses. Todos também

estavam em uso de tacrolimo e prednisona. A terapia de indução foi realizada com timoglobulina (ATG) ou basiliximabe. A insuficiência renal influencia fatores imunológicos, podendo atuar como potencial viés sobre o desfecho estudado. Por isso, os pacientes foram selecionados com função renal estável, com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 45 mL/min/1,73 m², correspondendo a estágio $\leq$ G3a da classificação do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) e estimada pela fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Os pacientes apresentavam fototipos II, III, IV ou V, segundo a classificação de Fitzpatrick (1988). Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1 ou grupo imTOR: pacientes em uso de inibidores de mTOR (EVE ou SRL); grupo 2 ou grupo MPA: em uso de precursores do ácido micofenólico (MMF ou MPS); grupo 3 ou grupo AZA: em uso de azatioprina. Foram excluídos transplantados de qualquer órgão além do rim; fototipos de pele I e VI, segundo a classificação de Fitzpatrick (fototipos extremos poderiam atuar como viés); eventos neoplásicos prévios e/ou atuais; imunodeficiências não relacionadas ao transplante renal; em uso de outros imunossupressores além dos indicados neste estudo. Para comparação, foram incluídos indivíduos sadios não transplantados (grupo controle – GC) constituído por voluntários com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos e que não apresentavam história de doença de pele. Da mesma maneira, foram excluídos indivíduos com fototipos de pele I e VI segundo a classificação de Fitzpatrick, com histórico de eventos neoplásicos prévios e/ou atuais e de imunodeficiências primária ou secundária.

Para todos os indivíduos do estudo foram investigadas as variáveis relativas: ao sexo; à idade (anos completos); ao fototipo de pele; à dosagem de creatinina sérica (em mg/dL) nos últimos três meses e correspondente TFGe. Para os transplantados, foram avaliadas as variáveis clínicas relacionadas: ao tipo de terapia de indução (ATG ou basiliximabe); ao tipo de imunossupressor de manutenção (EVE, SRL, MPS, MMF ou AZA) e ao tempo de imunossupressão de manutenção (em meses completos).

Foram realizadas duas biopsias em pele íntegra, tanto nos pacientes quanto nos controles, uma na face interna do braço (área não exposta à radiação solar – fotoprotetida) e outra no dorso da mão ipsilateral (área exposta à luz solar – fotoexposta). Empregou-se *punch* de 4 mm de diâmetro utilizando-se anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2%, sem vasoconstritor. As amostras foram colocadas em solução fixadora de formol a 10%, tamponado com sais de fosfato Ph 7,4. Os espécimes foram processados por técnicas histológicas de rotina e incluídos em parafina. Foram feitos cortes histológicos sequenciais de 4 μ m de espessura, montados em lâminas de vidro e corados por Hematoxilina & eosina para estudo histopatológico.

A análise histopatológica foi feita sem conhecimento prévio do grupo ao qual o indivíduo pertencia. As variáveis avaliadas foram: a) estrato córneo da epiderme, classificando-o quanto ao tipo morfológico em três categorias: em cesta, lamelar e compacto; b) estrato granuloso da epiderme, sendo definido pelo aspecto morfológico nos sítios cutâneos de pele não glabra segundo a espessura em três categorias: normal ou de espessura habitual (presença de uma a três camadas celulares), hipergranulose, quando havia espessamento desse estrato (número de

Tabela 1 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Variáveis	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
Tamanho da amostra (n)	10	10	10	10	–
Idade (média, DP)	44,7 (14,6)	55,5 (19,2)	49,5 (11,9)	49,6 (17,07)	0,517 ^a
Sexo n (%)					0,971 ^b
Feminino	5 (50,0)	4 (40,0)	5 (50,0)	6 (60,0)	
Masculino	5 (50,0)	6 (60,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
Fototipo, n (%)					0,999 ^b
II	2 (20,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	
III	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	
IV	3 (30,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	
V	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	
Tempo de imunossupressão, média (DP)	–	42,7 (13,26)	47,7 (9,34)	42,1 (14,18)	0,550 ^a
Indução, n (%)	–				0,893 ^b
ATG	–	3 (30,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
Basiliximabe	–	7 (70,0)	5 (50,0)	6 (60,0)	
Creatinina, média (DP) ^d	0,86 (0,18)	1,39 (0,26)	1,06 (0,26)	1,25 (0,32)	< 0,001 ^a
TFGe, mediana (p.25; p.75)	106,8 (70,4; 111,65)	48,6 (46,98; 53,35)	71,9 (60,74; 81,87)	50,4 (57,29; 91,36)	< 0,001 ^c

Os dados são apresentados como n, número absoluto com porcentagens (%), média (desvio padrão) e mediana (p.25; p.75: percentis 25 e 75, respectivamente). ATG, antimaglobulina; AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

^c Teste de Dunn com correção de Bonferroni.

^d Apenas os grupos imTOR, MPA e AZA foram incluídos na análise estatística, pois os indivíduos do grupo controle têm os dois rins nativos funcionalmente normais e foram excluídos da análise.

camadas superior a três) e agranulose, quando da ausência dessa camada; c) número de camadas celulares do estrato espinhoso nos cones epiteliais (três cones/biopsia) e nos segmentos da epiderme entre cones epiteliais (três segmentos/biopsia), sendo anotadas as médias aritméticas/biopsia; d) grau de elastose solar, definido como a intensidade do material elástico de coloração pálida ou basofílica presente na derme como: discreto (fibrilar); moderado (fibrilar e amorfa); intenso (amorfa); ausente (sem a presença desse material na derme); e) infiltrado inflamatório linfocitário, categorizado pela intensidade de células presentes em torno das estruturas vasculares superficiais e/ou profundas na derme em: discreto; moderado; intenso; ausente.

Cálculo do tamanho amostral e análise estatística

Para determinação do número de indivíduos participantes (n) foi realizado o cálculo amostral, utilizando nível de significância de 5% e poder de 80%. A amostra calculada foi de 10 indivíduos em cada grupo.³⁸ Assim, foram incluídos 30 pacientes transplantados renais e 10 voluntários saudáveis. Para as variáveis categóricas, utilizou-se, respectivamente, por frequências absolutas (n) e relativas (%). Foram utilizados nessas análises os testes exato de Fisher para comparação das variáveis qualitativas entre os grupos; teste de Dunn com pós-estimação de Bonferroni para variáveis quantitativas sem distribuição normal e ANOVA com correção de Bonferroni para as que apresentaram distribuição normal. Para

as variáveis quantitativas, foram utilizadas médias e desvios padrão (DP) e medianas e intervalos interquartis (IIQ). O programa utilizado foi o *Stata*[®] (StataCorp, LC) versão 11.0.

Resultados

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Esses dados encontram-se resumidos na [tabela 1](#).

Resultados da avaliação histopatológica

Os resultados da avaliação histopatológica dos cortes de pele fotoprotetida e de pele fotoexposta estão apresentados nas [tabelas 2 e 3](#).

A pele fotoprotetida revelou estrato córneo com aspectos morfológicos “em cesta” (31/40; 77,5%) e lamelar (9/40; 22,5%). Esses achados foram vistos com igualdade na pele fotoprotetida dos quatro grupos. Em contrapartida, a análise dos fragmentos de pele fotoexposta demonstrou estrato córneo espesso e compacto em 30 casos (30/40, 75%) ([fig. 1](#)).

O estrato granuloso da epiderme se apresentou com sua espessura habitual na pele protegida dos indivíduos de todos os grupos (40/40; 100% – [tabela 2](#)). Por outro lado, a pele da região exposta à luz solar demonstrou hiperplasia do estrato granuloso da epiderme (hipergranulose) em 13 indivíduos,

Tabela 2 Distribuição dos dados histopatológicos em pele fotoprottegida, segundo os grupos

Variáveis	TOTAL	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
Número de camadas						
Entre cones	5,3	5,10	4,40	6,30	5,40	< 0,001*
(média, IC 95%)	(5,02; 5,58)	(4,94; 5,26)	(4,15; 4,65)	(5,72; 6,88)	(4,98; 5,82)	
Nos cones	7,64	7,37	5,97	8,97	8,27	< 0,001*
(média, IC 95%)	(7,22; 8,07)	(6,82; 7,91)	(5,55; 6,38)	(8,39; 9,54)	(7,75; 8,78)	
Córnea n (%)						
Compacta	–	–	–	–	–	> 0,999**
Em cesta	31 (77,5)	8 (80,0)	8 (80,0)	8 (80,0)	7 (70,0)	
Lamelar	9 (22,5)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	
Granulosa n (%)						
Agranulose	–	–	–	–	–	–
Espessura habitual	40 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	
Hipergranulose	–	–	–	–	–	
Elastose n (%)						
Ausente	13 (32,5)	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	> 0,999**
Discreta	27 (67,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	
Moderada	–	–	–	–	–	
Intensa	–	–	–	–	–	
Infiltrado inflamatório linfocitário perivascular n (%)						
Ausente	14 (35,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	4 (40,0)	> 0,999**
Discreto	25 (62,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	
Moderado	1 (2,5)	1 (10,0)	–	–	–	
Intenso	–	–	–	–	–	

Os dados são apresentados como n, número absoluto com porcentagens (%) e médias. AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; 95% IC, intervalo de confiança de 95%; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

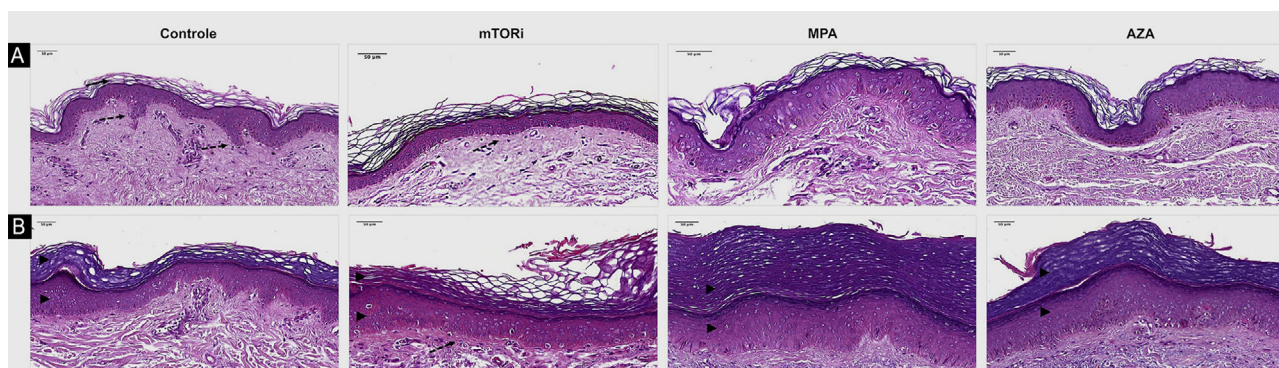


Figura 1 Diferenças histopatológicas relativas à análise epidérmica das peles fotoprottegida (A) e fotoexposta (B) dos grupos controle e de receptores de transplante renal submetidos aos esquemas de imunossupressão com inibidores de mTOR (imTOR), ácido micofenólico (MPA) e azatioprina (AZA). O grupo controle exibe epiderme com estrato córneo em “trama de cesto”, típica de locais de pele sã não acral fotoprottegida (seta) e cones epiteliais bem demarcados (seta descontinua). O grupo imTOR revela estrato córneo lamelar, número reduzido de camadas celulares epidérmicas e retificação dos cones epiteliais, tanto na pele fotoprottegida (seta descontinua – A) quanto na fotoexposta (B). Em regra, as amostras de pele fotoexposta (B) exibem epiderme mais espessa com hiperqueratose e aumento do número de camadas celulares nos cones epiteliais e nos segmentos epidérmicos entre os cones, sendo esses aspectos mais acentuados nos grupos MPA (cabeças de seta) e AZA (Hematoxilina & eosina, 40 × ; barra de escala 50 μm).

o que corresponde a 32,5% dos indivíduos dessa amostra (13/40), dos quais seis deles eram do grupo MPA (6/10; 60%), quatro do grupo AZA (4/10; 40%), dois do grupo controle (2/10; 20%) e um do grupo imTOR (1/10; 10% – [tabela 3](#)).

Em relação às alterações dérmicas, o achado mais expressivo foi a elastose solar da pele fotoexposta ([fig. 2](#)). Todos os espécimes de pele de área fotoexposta se mostraram com elastose solar mais pronunciada na derme superficial.

Tabela 3 Distribuição dos dados histopatológicos em pele fotoexposta, segundo os grupos

Variáveis	TOTAL	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
Número de camadas						
Entre cones	7,27	7,23	5,39	8,66	7,79	< 0,001*
(média, IC 95%)	(6,81; 7,74)	(6,64; 7,83)	(4,87; 5,92)	(8,10; 9,23)	(7,10; 8,50)	
Nos cones	10,02	9,63	7,83	11,40	11,20	< 0,001*
(média, IC 95%)	(9,37; 10,66)	(8,30; 10,97)	(6,92; 8,74)	(10,97; 11,83)	(9,92; 12,48)	
Córnea n (%)						
Compacta	30 (75,0)	8 (80,0)	6 (60,0)	9 (90,0)	7 (70,0)	0,720**
Em cesta	3 (7,5)	–	2 (20,0)	–	1 (10,0)	
Lamelar	7 (17,5)	2 (20,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	
Granulosa n (%)						
Agranulose	–	–	–	–	–	0,105**
Espessura habitual	27 (67,5)	8 (80,0)	9 (90,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	
Hipergranulose	13 (32,5)	2 (20,0)	1 (10,0)	6 (60,0)	4 (40,0)	
Elastose n (%)						
Ausente	–	–	–	–	–	0,963**
Discreta	–	–	–	–	–	
Moderada	12 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	
Intensa	28 (70,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	
Infiltrado inflamatório linfocitário perivascular n (%)						
Ausente	25 (62,5)	5 (50,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	0,662**
Discreto	15 (37,5)	5 (50,0)	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	
Moderado	–	–	–	–	–	
Intenso	–	–	–	–	–	

Os dados são apresentados como média e respectivos intervalos de confiança de 95%. AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; 95% IC, intervalo de confiança de 95%; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

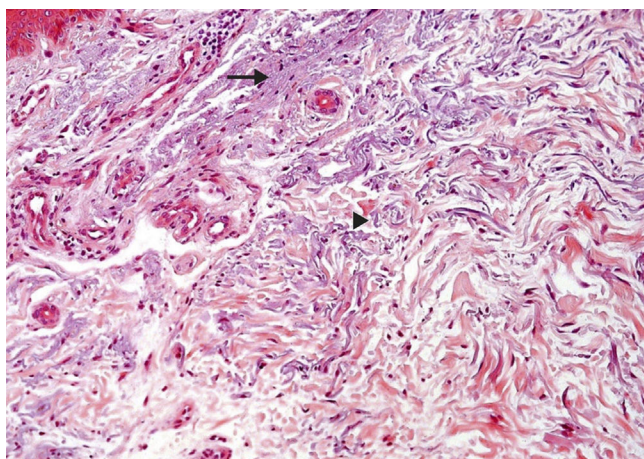


Figura 2 Caracterização histopatológica dos aspectos dérmicos encontrados na pele fotoexposta de transplantado renal do grupo imTOR. A elastose solar é caracterizada por áreas basofílicas amorfas (seta) e fibrilares (cabeça da seta) do tecido conjuntivo dérmico, onde as fibras elásticas perdem suas características usuais (Hematoxilina & eosina, 200 ×). imTOR, grupo inibidores de mTOR.

Verificou-se na pele fotoexposta intensa alteração elastótica, com presença de material basofílico amorfo profuso na derme superficial de 28 indivíduos (28/40; 70%) e em

12 observou-se alteração elastótica moderada caracterizada pela presença de material basofílico fibrilar e algumas áreas amorfas na derme superficial (12/40; 30% – [tabela 3](#)). Por outro lado, na pele fotoprotendida, observou-se discreta alteração elastótica com ínfima basofilia fibrilar na derme papilar em 27 indivíduos (27/40; 67,5%) e ausência de elastose dérmica em 13 (13/40; 32,5 – [tabela 2](#)).

Quanto ao infiltrado inflamatório, na derme os linfócitos perivasculars se mostraram discretos ou mesmo ausentes, tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprotendida dos transplantados e controles. A pele protegida revelou infiltrado linfocitário em torno dos vasos dérmicos superficiais de intensidade moderada em um indivíduo (1/40; 2,5%) do grupo controle e discreta em 25 indivíduos (25/40; 62,5%). Desses últimos, sete eram do grupo imTOR (7/10; 70%), seis do grupo MPA (6/10; 60%), seis do grupo AZA (6/10; 60%) e seis do GC (6/10; 60% – [tabela 2](#)). Já na pele exposta à luz solar, observou-se discreto infiltrado linfocitário perivascular superficial dérmico em 15 indivíduos (15/40; 37,5%). Desses, cinco eram do GC (5/10; 50%), quatro do grupo imTOR (4/10; 40%), quatro do grupo MPA (4/10; 40%) e dois do grupo AZA (2/10; 20% – [tabela 3](#)).

Foram verificadas diferenças de médias do número de camadas celulares nos cones ($p < 0,001$) e nos segmentos da epiderme entre os cones ($p < 0,001$) de pele protegida e exposta à luz solar entre os quatro grupos. Observa-se que nos pacientes dos grupos MPA e AZA figuram os maiores

valores médios do número de camadas celulares nos cones e nos segmentos epidérmicos entre os cones. Esses achados foram observados tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprotetida dos indivíduos do grupo MPA.

Discussão

Em relação aos dados demográficos, os grupos de estudo foram homogêneos, sem diferenças significantes de sexo, idade ou fototipo de pele. Do ponto de vista dos dados clínicos, as características relacionadas ao tipo de indução e duração do esquema imunossupressor foram semelhantes nos pacientes dos três grupos. Não foram encontradas diferenças no tempo de exposição aos três medicamentos. Esses dados permitiram, assim, uma comparação justa entre os grupos. A análise comparativa da função renal dos grupos (realizada apenas entre os RTR, já que não cabe comparação com os controles sadios que apresentam os dois rins nativos) apontou que o valor médio da creatinina sérica foi maior no grupo imTOR que nos grupos AZA e MPA, enquanto a TFG_e foi maior no grupo MPA que nos grupos imTOR e AZA, porém não foi possível fornecer explicação confiável para esses achados.

Alguns achados morfológicos foram vistos com igualdade na pele fotoprotetida dos quatro grupos, revelando alterações cutâneas leves que parecem não estar atreladas à fotoexposição nem à terapia imunossupressora. Por outro lado, a atrofia epidérmica associada à terapia com imTOR foi a alteração histopatológica mais insigne deste estudo, caracterizada pela diminuição da espessura da epiderme decorrente da redução do número de camadas do estrato espinhoso. Isso foi visto tanto na pele fotoprotetida quanto na pele fotoexposta desse grupo quando comparada com a espessura epidérmica dos demais grupos. Essa redução da proliferação epidérmica pode representar menor risco de ocorrência de mutações carcinogênicas, configurando a atrofia epidérmica no grupo imTOR como potencial efeito para prevenção da carcinogênese em RTR. Esse achado de atrofia epidérmica da pele do grupo imTOR foi corroborado por um estudo que mostrou redução na proliferação de células progenitoras da camada basal, levando a uma epiderme atrófica durante o desenvolvimento embrionário. Além disso, deve-se considerar que a via mTOR também está envolvida na ação do receptor do fator de crescimento epidérmico, que é um ativador potente de muitas quinases, incluindo a serina/treonina quinase mTOR.³⁹ Nos espécimes de pele fotoexposta de todos os grupos do estudo, quando comparados com os de pele fotoprotetida, observou-se hiperplasia epidérmica resultante da maior proliferação dos queratinócitos, o que ratifica ser esse tipo de alteração patológica na pele mediada pela RUV-B. Tal alteração foi mais preeminente na pele fotoexposta dos grupos MPA e AZA. Esses dados relacionados à maior espessura do estrato espinhoso da epiderme em área de pele fotoexposta não é um achado inusitado, estando esse efeito reacional à exposição solar já bem descrito. Um estudo mostrou que a estimulação da epiderme pela RUV-B promove a hiperproliferação das células da camada basal nos cones e nos segmentos da

epiderme entre os cones, com aumento do número de camadas celulares.⁴⁰ A maior proliferação epidérmica vista na pele fotoexposta dos grupos MPA, AZA e controle, quando comparados ao grupo imTOR, não exclui o papel da sinalização da via mTOR ativada pela RUV na proliferação celular e das cascatas de sinalização pró-sobrevivência dos queratinócitos epidérmicos da pele desses pacientes.

Conclusões

As análises histológicas realizadas comparativamente na pele de RTR em uso dos esquemas de imunossupressão imTOR, MPA e AZA, em relação ao GC, demonstraram que o imTOR foi superior em relação aos demais no que concerne à manutenção de alguns mecanismos de controle que podem estar atrelados à carcinogênese cutânea, já que apenas o imTOR conteve a proliferação da epiderme. A alteração morfológica mais singular deste estudo foi a atrofia epidérmica da pele dos RTR tratados com imTOR tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprotetida desses pacientes.

A partir de dados obtidos neste estudo, pode-se sugerir que a utilização da terapia com imTOR, comparada ao uso de MPA e AZA, pode ser recomendada como esquema imunossupressor nos pacientes que já apresentem neoplasia ou que tenham risco aumentado para desenvolver cânceres de pele relacionados à fotoexposição, como os CPNM. Entretanto, não há dados suficientes para definir se o melhor seria substituir MPA ou AZA por imTOR em pacientes com câncer de pele estabelecido ou se seria mais vantajoso acrescentar a medicação ao esquema em uso. No caso da AZA, especificamente, por ela ser reconhecida como carcinogênica, é possível que seja melhor sua suspensão e substituição por imTOR.

Suporte financeiro

Esta pesquisa recebeu apoio financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo – Sebastião Sampaio (FUNADERSP).

Contribuição dos autores

Maria Victória Quaresma: Pesquisadora principal.

Luiz Sergio Azevedo: Idealizador da pesquisa; Orientador da parte nefrológica e Revisor do trabalho.

Elias David-Neto: Coordenador do serviço e Revisor do trabalho.

Mirian Nacagami Sotto: Idealizadora do trabalho; Orientadora da parte histológica e Revisora do trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

A Francisco Winter dos Santos, pela análise estatística.

Referências

- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6:1111-31.
- Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedziejko V, Kipp M, et al. Current status regarding immunosuppressive treatment in patients after renal transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10301.
- Bottomley MJ, Massey PR, Thuraishingham R, Doyle A, Rao S, Bibee KP, et al. Interventions after first post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma: a proposed decision framework. *Transpl Int*. 2022;35:10880.
- Moloney FJ, de Freitas D, Conlon PJ, Murphy GM. Renal transplantation, immunosuppression and the skin: an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:1-8.
- Pisano C, Leitenberger JJ, Pugliano-Mauro M, Carroll BT. Updates in skin cancer in transplant recipients and immunosuppressed patients: review of the 2022-2023 scientific symposium of the international immunosuppression and transplant skin cancer collaborative. *Transpl Int*. 2024;37:12387.
- Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002;147:950-6.
- Massey PR, Schmults CD, Li SJ, Arron ST, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, et al. Consensus-based recommendations on the prevention of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a delphi consensus statement. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1219-26.
- Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:177-86.
- Shao EX, Betz-Stablein B, Khosrotehrani K, Campbell S, Isbel N, Green AC. Keratinocyte cancer mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2022;106:1078-83.
- Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*. 2014;27:385-94.
- Otley CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:783-90.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000;143:513-9.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49:506-9.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60:183-9.
- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1-17.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
- Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for non-melanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg*. 2004;30:622-7.
- Zavos G, Karidis NP, Tsourouflis G, Bocos J, Diles K, Sotirchos G, et al. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol*. 2011;50:1496-500.
- Stoff B, Salisbury C, Parker D, O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010;24:172-89.
- Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2017;177:1217-24.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*. 2005;309:1871-4.
- Attard NR, Karran P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:62-8.
- Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA photoactivation of DNA 6-thioguanine. *Photochem Photobiol*. 2012;88:5-13.
- Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes-Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2017;177:1208-16.
- Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany France, and Italy. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1647-56.
- Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013;13:119-29.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49:506-9.
- Bouwes-Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland Australia: a follow-up study. *Transplantation*. 1996;61:715-21.
- Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation*. 2004;77:574-9.
- Roeger LS, Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. Risk factors associated with the development of squamous cell carcinomas in immunosuppressed renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1992;6:202-11.
- Dyall-Smith D, Ross JB. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia. Canada. *Australas J Dermatol*. 1995;36:79-82.
- Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2004;140:1079-85.
- Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21 Suppl 1:S49-57.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:211-22.
- Strathie Page SJ, Tait CP. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015;56:77-83.
- Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, Lang SA, Steinbauer M, Schlitt HJ, et al. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation*. 2007;83:607-14.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.

38. Quaresma MV, Azevedo LS, Pereira NV, Saldanha MG, David-Neto E, Sotto MN. Lymphocyte subsets and Langerhans cells in the skin of kidney transplant recipients under three different immunosuppressive regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:2466–72.
39. Ding X, Bloch W, Iden S, Rüegg MA, Hall MN, Leptin M, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat Commun.* 2016;7:13226.
40. Baba H, Yoshida M, Yokota T, Uchiwa H, Watanabe S. Human epidermal basal cell responses to ultraviolet-B differ according to their location in the undulating epidermis. *J Dermatol Sci.* 2005;38:41–6.