

**ISADORA ZAGO MIOTTO**

**Infecções virais mucocutâneas e neoplasias associadas  
em transplantados de órgãos sólidos e sua correlação  
com a imunossupressão**

**São Paulo**

**2023**

**ISADORA ZAGO MIOTTO**

**Infecções virais mucocutâneas e neoplasias associadas  
em transplantados de órgãos sólidos e sua correlação  
com a imunossupressão**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Walmar Roncalli  
Pereira de Oliveira  
Coorientador: Prof. Dr. Cyro Festa Neto

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miotto, Isadora Zago  
Infecções virais mucocutâneas e neoplasias  
associadas em transplantados de órgãos sólidos e sua  
correlação com a imunossupressão / Isadora Zago  
Miotto. -- São Paulo, 2023.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Dermatologia.  
Orientador: Walmar Roncalli Pereira de Oliveira.  
Coorientador: Cyro Festa Neto.

Descritores: 1.Transplante de órgãos  
2.Imunossupressão 3.Dermatopatias virais  
4.Papillomaviridae 5.Herpes simples 6.Herpes Zóster  
7.Sarcoma de Kaposi 8.Carcinoma de células de  
Merkel

USP/FM/DBD-012/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MIOTTO, Isadora Zago

Título: Infecções virais mucocutâneas e neoplasias associadas em transplantados de órgãos sólidos e sua correlação com a imunossupressão

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a).

Instituição:

Julgamento:

---

---

---

Prof(a). Dr(a).

Instituição:

Julgamento:

---

---

---

Prof(a). Dr(a).

Instituição:

Julgamento:

---

---

---

*À minha filha Anna,  
luz que ilumina meus dias.*

*Ao meu marido Raphael,  
grande incentivador dos meus sonhos.*

*Aos meus pais, Heberth e Fátima,  
por serem exemplo e porto seguro.*

*À minha irmã Giovanna,  
grande amiga e confidente.*

*A todos os meus amigos e familiares,  
pelo suporte e carinho.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Walmar Roncalli Pereira de Oliveira, pelo incentivo, ajuda, compreensão e amizade, indispensáveis para a execução desta tese. Ao meu coorientador, Prof. Dr. Cyro Festa Neto, pelo apoio e oportunidades concedidas.

Aos professores, médicos assistentes, preceptores, residentes e amigos do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP com quem tive o privilégio de conviver, pela amizade e contribuição para a minha formação como dermatologista.

Aos funcionários do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em especial à Ruth, ao Marcelo, ao Rodrigo, à Maria Auxiliadora, à Rosângela e ao Amadeu, pela paciência e eficiência ao me auxiliarem nos trâmites da pós-graduação.

À Rossana Lopez, pela presteza e contribuição para a análise estatística e interpretação dos dados desta tese.

Aos professores, colegas e amigos da Faculdade de Medicina da UFMG, universidade que me acolheu no início da minha formação e pela qual tenho grande apreço e saudade.

A todos os pacientes que já cruzaram o meu caminho, em especial aos que participaram deste projeto de pesquisa, por me motivarem a continuar estudando diariamente.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a. ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Transplantes de órgãos sólidos.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Dermatoses nos pacientes transplantados.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3</b>	<b>Infecções cutâneas virais.....</b>	<b>7</b>
1.3.1	Herpesvírus 1 e 2.....	8
1.3.2	Vírus varicela-zóster.....	9
1.3.3	Vírus Epstein-Barr.....	11
1.3.4	Citomegalovírus.....	12
1.3.5	Herpesvírus 6 e 7.....	13
1.3.6	Herpesvírus 8.....	14
1.3.7	Papilomavírus humano.....	15
1.3.8	Poliomavírus da célula de Merkel.....	16
1.3.9	Molusco contagioso.....	17
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>RELEVÂNCIA.....</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>METODOS.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2</b>	<b>Critérios de seleção dos pacientes.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>22</b>
<b>4.4</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Análise de variáveis sociodemográficas e clínicas.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>Ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados.....</b>	<b>29</b>



<b>5.3</b>	<b>Associação entre as características sociodemográficas e clínicas e a ocorrência de infecções virais.....</b>	<b>30</b>
<b>5.4</b>	<b>Análise do tempo até o surgimento da infecção: análise de sobrevida</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>6.1</b>	<b>Infecções virais nos pacientes transplantados de órgãos sólidos.....</b>	<b>49</b>
6.1.1	Imunossupressão e a ocorrência de infecções virais.....	50
6.1.2	Comorbidades e a ocorrência de infecções virais.....	53
6.1.3	Infecções pelo HPV nos transplantados.....	54
6.1.4	Herpes simples nos transplantados.....	57
6.1.5	Herpes zóster nos transplantados.....	58
6.1.6	Molusco contagioso nos transplantados.....	58
6.1.7	Infecção por citomegalovírus nos transplantados.....	59
6.1.8	Carcinoma de Merkel nos transplantados.....	60
6.1.9	Sarcoma de Kaposi nos transplantados.....	61
<b>6.2</b>	<b>Recomendações de seguimento dermatológico periódico.....</b>	<b>62</b>
6.2.1	Avaliação dermatológica pré-transplante.....	63
6.2.2	Seguimento dermatológico pós-transplante.....	65
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>82</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida livre de infecção por HPV genital (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	46
Figura 2	Sobrevida livre de infecção por HPV extragenital (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	46
Figura 3	Sobrevida livre de herpes simples (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	47
Figura 4	Sobrevida livre de herpes zóster (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020....	47
Figura 5	Sobrevida livre de molusco contagioso (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas dos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	25
Tabela 2	Tempos de seguimento dos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	26
Tabela 3	Indicação da realização do transplante. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	27
Tabela 4	Uso de fármacos imunossupressores e suas doses nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	28
Tabela 5	Infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	29
Tabela 6	Fatores associados à ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	31
Tabela 7	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	32
Tabela 8	Fatores associados à ocorrência de infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	33
Tabela 9	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	34
Tabela 10	Fatores associados à ocorrência de neoplasia associada à infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	35
Tabela 11	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de neoplasia associada à infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	36

Tabela 12	Fatores associados à ocorrência de infecção por HPV extragenital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	37
Tabela 13	Análise univariada dos fatores associados à infecção por HPV extragenital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	38
Tabela 14	Fatores associados à ocorrência de herpes simples nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	39
Tabela 15	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes simples nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	40
Tabela 16	Fatores associados à ocorrência de herpes zóster nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	41
Tabela 17	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes zóster nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	42
Tabela 18	Fatores associados à ocorrência de molusco contagioso nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	43
Tabela 19	Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de molusco contagioso nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020...	44
Tabela 20	Tempo desde o transplante até o aparecimento da infecção nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.....	45
Tabela 21	Recomendações de adiamento do transplante de órgãos sólidos em caso de diagnóstico prévio de neoplasia cutânea.....	63
Tabela 22	Vacinas de interesse dermatológico recomendadas rotineiramente para pacientes candidatos ao transplante e transplantados de órgãos sólidos.....	65

Tabela 23	Protocolo sugerido de seguimento dermatológico periódico dos pacientes transplantados de órgãos sólidos.....	66
Tabela 24	Periodicidade de seguimento pós-transplante recomendado aos portadores de neoplasias cutâneas.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS

AKT	<i>Protein kinase B</i>
CBC	Carcinoma basocelular
CCM	Carcinoma de células de Merkel
CEC	Carcinoma espinocelular
CK20	Citoqueratina 20
CMV	Citomegalovírus
CRIEs	Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais
DLPT	Doença linfoproliferativa pós-transplante
EBV	Vírus Epstein-Barr
EV	Epidermodisplasia verruciforme
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
HHV-1	Herpesvírus humano tipo 1
HHV-2	Herpesvírus humano tipo 2
HHV-3	Herpesvírus humano tipo 3
HHV-4	Herpesvírus humano tipo 4
HHV-5	Herpesvírus humano tipo 5
HHV-6	Herpesvírus humano tipo 6
HHV-7	Herpesvírus humano tipo 7
HHV-8	Herpesvírus humano tipo 8
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno leucocitário humano
HPV	Papilomavírus humano
HSV	Herpes simples vírus

IL	Interleucina
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MC	Molusco contagioso
MCV	Poliomavírus da célula de Merkel
MMF	Micofenolato mofetil
MPA	Ácido micofenólico
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PD-1	<i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RR	Risco relativo
SARS-COV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SK	Sarcoma de Kaposi
UFP	Unidades Formadoras de Placa
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VLP	<i>Virus-like particles</i>
VZV	Vírus varicela-zóster
6-MP	6-mercaptopurina

## RESUMO

Miotto IZ. *Infecções virais mucocutâneas e neoplasias associadas em transplantados de órgãos sólidos e sua correlação com a imunossupressão* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** Doentes transplantados de órgãos sólidos apresentam maior risco de ocorrência de múltiplas complicações dermatológicas secundárias à imunossupressão prolongada, com destaque para as dermatovirose e neoplasias mucocutâneas associadas. Tais afecções têm elevada incidência e morbimortalidade nos transplantados, além de manifestações clínicas e manejo distintos da população geral. **OBJETIVOS:** Avaliar a ocorrência de dermatovirose e neoplasias associadas nos transplantados de órgãos sólidos, bem como sua correlação com variáveis sociodemográficas e clínicas, com o tipo de transplante, duração e intensidade da imunossupressão. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no qual foram incluídos os doentes transplantados de órgãos sólidos em seguimento na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. (HC-FMUSP). A primeira informação disponível nos prontuários analisados data do ano 2002, enquanto a revisão dos dados foi feita ao longo do ano de 2020, período este considerado para análise. Os desfechos analisados foram a ocorrência de infecção pelo papilomavírus humano (HPV), herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, carcinoma de Merkel, sarcoma de Kaposi e infecção por citomegalovírus, além da ocorrência de neoplasias relacionadas ao HPV. **RESULTADOS:** Dos 528 casos avaliados, 53,8% apresentaram uma ou mais infecções virais. Destes, 10% evoluíram com o surgimento de neoplasia mucocutânea associada à infecção (carcinoma associado ao HPV, carcinoma de Merkel ou sarcoma de Kaposi). Observou-se maior risco de infecções virais nos pacientes submetidos ao transplante em idade mais jovem e naqueles com maior tempo de seguimento pós-transplante, além de risco 40% maior nos usuários de ciclosporina. Ademais, um maior risco de infecções extragenitais pelo HPV foi visto nos usuários de ciclosporina e azatioprina (59% e 78%, respectivamente), além de risco 82% maior de ocorrência de herpes simples nos usuários de micofenolato mofetil. **CONCLUSÕES:** A ocorrência de dermatovirose nos transplantados se relaciona diretamente à duração e à intensidade da terapia imunossupressora, sendo mais comum nos doentes em uso de maior número de drogas imunossupressoras e/ou drogas que acarretem maior impacto na imunidade celular.

**Descritores:** Transplante de órgãos; Imunossupressão; Dermatopatias virais; Papillomaviridae; Herpes simples; Herpes Zóster; Sarcoma de Kaposi; Carcinoma de células de Merkel.



## ABSTRACT

Miotto IZ. *Mucocutaneous viral infections and associated neoplasms in solid organ transplant recipients and the role of immunosuppression* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**BACKGROUND:** Solid organ transplants recipients (SOTRs) are susceptible to a variety of dermatological complications as a consequence of long-term immunosuppressive therapy. Among these complications, viral infections and related mucocutaneous neoplasms are noteworthy, both for their high prevalence and for their potential morbidity. **OBJECTIVES:** To evaluate the occurrence of cutaneous viral infections and related neoplasms in SOTRs and their correlation with sociodemographic and clinical variables, the type of transplant, duration and intensity of immunosuppressive therapy. **METHODS:** A retrospective cohort study was carried out and included SOTRs followed up at the Division of Dermatology of Hospital of Clinics, University of São Paulo Medical School (HC-FMUSP). The first information available in medical records dates from 2002, while data review was carried out throughout 2020, the period in between considered for analysis. The outcomes analyzed were the occurrence of human papillomavirus (HPV) infection, herpes simplex, herpes zoster, molluscum contagiosum, Merkel's carcinoma, Kaposi's sarcoma and cytomegalovirus infection, besides the occurrence of HPV-related neoplasms. **RESULTS:** 528 patients were included and 53.8% had one or more viral infections. Among those, 10% developed a viral associated malignancy (HPV-associated carcinoma, Merkel's carcinoma or Kaposi's sarcoma). A higher risk of infection was related to cyclosporine intake (1.40-fold risk), to a longer post-transplant follow-up and to the performance of transplantation at a younger age. Furthermore, a higher risk of extragenital infections related to HPV was observed in users of cyclosporine and azathioprine (1.59 and 1.78-fold-risk, respectively), and a 1.82-fold risk of herpes simplex infection was related to mycophenolate mofetil intake. **CONCLUSIONS:** The occurrence of cutaneous viral infections in SOTRs is directly related to the duration and intensity of immunosuppressive therapy. Patients using drugs that have a greater impact on cellular immunity and/or an immunosuppressive regimen composed by a greater number of drugs are at a higher risk.

**Descriptors:** Organ transplantation; Immunosuppression; Skin diseases, viral; Papillomaviridae; Herpes simplex; Herpes zoster; Sarcoma, Kaposi; Carcinoma, Merkel cell.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Transplantes de órgãos sólidos

Os transplantes de órgãos sólidos são capazes de trazer a esperança de cura ou melhora da sobrevivência a pacientes portadores de doenças crônicas, como cirrose hepática, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca e fibrose cística. O procedimento, inicialmente realizado de forma experimental, tornou-se uma prática rotineira, segura e custo-efetiva em comparação ao manejo clínico dos casos de falência de órgãos, sendo considerado um dos avanços na terapêutica médica mais notável das últimas décadas<sup>1-4</sup>.

A evolução dos transplantes de órgãos sólidos é resultado do grande avanço das políticas de doação de órgãos, da aceitação cultural do procedimento, das estratégias adotadas para prevenção da rejeição dos transplantes e da preservação dos órgãos até a realização do procedimento cirúrgico<sup>1-4</sup>.

Há relatos de transplantes de córnea e enxertos cutâneos bem-sucedidos realizados no início do século XX. Nesse período, também tiveram início experimentos de transplantes de órgãos sólidos em modelos animais. Houve um rápido avanço das técnicas operatórias e o início da compreensão dos mecanismos envolvidos na resposta imunológica do receptor de transplantes, que incluem sensibilização, memória e tolerância imune. Nas décadas subsequentes, observou-se a redução do risco de rejeição com a utilização de enxertos de doadores aparentados e a introdução de drogas com ação imunossupressora<sup>1-4</sup>.

O rim foi o primeiro órgão sólido transplantado de forma bem-sucedida, em 1954, nos Estados Unidos. O transplante foi realizado entre gêmeos idênticos, e o receptor sobreviveu durante oito anos, sem a utilização de imunossupressores e sem evidências de rejeição do enxerto, evoluindo a óbito por outras causas não relacionadas ao transplante. Nesse caso, um dos grandes fatores responsáveis pelo sucesso terapêutico foi a similaridade genética entre o doador e receptor<sup>2,5,6</sup>.

A introdução da terapia imunossupressora após o transplante foi a chave para superar a barreira da incompatibilidade genética, grande fator responsável pela rejeição dos enxertos. A partir da década de 1960, agentes inicialmente propostos para tratamento da leucemia foram desenvolvidos, incluindo metotrexato, ciclofosfamida e azatioprina. Estudos conduzidos pelo Dr. Thomas Starzl, nesse mesmo período, na Universidade do Colorado, mostraram que altas doses de prednisona (200mg/dia) associadas a azatioprina foram capazes de prevenir a rejeição de transplantes renais e induzir tolerância ao órgão transplantado<sup>1-4</sup>.

A demonstração da eficácia da combinação de drogas imunossupressoras levou a grandes avanços na ciência dos transplantes: permitiu que transplantes renais se tornassem procedimentos rotineiros, e não experimentais, com a utilização de doadores vivos e não vivos; favoreceu o desenvolvimento de grandes centros de excelência em transplantes ao redor do mundo; possibilitou que fosse explorada a realização de transplantes de outros órgãos, como fígado, pâncreas, coração e pulmão. O desenvolvimento das tecnologias em hemodiálise na década de 1960 também foi de suma importância, por se tornar uma “ponte” até a realização do transplante renal e permitir a melhora da sobrevida dos portadores de insuficiência renal crônica<sup>1-4</sup>.

Com o advento da imunossupressão farmacológica, observou-se melhora da sobrevida dos pacientes transplantados, mas novas complicações, como alterações metabólicas, maior incidência de neoplasias e maior susceptibilidade a infecções, se tornaram uma realidade. Um estudo conduzido por Hill et al.<sup>7</sup> em 1967 avaliou o desfecho de pacientes transplantados renais submetidos a terapias imunossupressoras variadas, incluindo radioterapia, esplenectomia, timectomia, corticoterapia em altas doses e azatioprina<sup>7</sup>. Observou-se elevada mortalidade por infecções oportunistas de origem bacteriana, fúngica, viral e protozoária. Esses achados, em um contexto histórico no qual os antimicrobianos e estratégias terapêuticas e profiláticas ainda não haviam sido desenvolvidos, revelam a evolução natural da imunossupressão crônica<sup>1-4</sup>.

As primeiras tentativas de transplante de outros órgãos ocorreram na década de 1960. O primeiro transplante cardíaco foi realizado na Cidade do Cabo, na África do Sul, pelo Dr. Christian Barnard em 1967. O primeiro

transplante pancreático ocorreu na Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos, em 1968. A primeira tentativa de transplante pulmonar foi feita em 1963 pelo Dr. James B. Hardy, sem sucesso. O primeiro transplante coração-pulmão foi realizado em 1968, pelo Dr. Denton Cooley na Universidade de Stanford, nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

A despeito dos avanços das técnicas cirúrgicas e das estratégias de imunossupressão farmacológica, a sobrevida em um ano após a realização dos transplantes de órgãos sólidos se manteve inferior a 50%, até o desenvolvimento de fármacos com alvo na resposta linfocitária do hospedeiro. A descoberta das propriedades imunomoduladoras da ciclosporina pelo Dr. Jean Borel em 1977, na Suíça, foi crucial para avanços no manejo desses pacientes. A droga tem ação direcionada à resposta imune T citotóxica e à síntese de anticorpos pelos linfócitos B, sem acarretar mielossupressão significativa<sup>2,8</sup>.

O uso da ciclosporina como parte de um esquema terapêutico com múltiplos fármacos imunossupressores permitiu grande aumento na sobrevida e imunotolerância ao enxerto. Na década de 1980, a sobrevida de pacientes transplantados renais em um ano atingiu níveis superiores a 89%, em contraste com a sobrevida inferior a 30% observada antes da introdução da droga<sup>2,8</sup>.

No início da década de 1990, o uso do tacrolimus foi avaliado como estratégia terapêutica em transplantados hepáticos refratários à ciclosporina, com bons resultados. Posteriormente, outros agentes imunossupressores, como sirolimus, permitiram o aprimoramento da combinação de fármacos de modo a reduzir a toxicidade e o risco de rejeição dos enxertos<sup>2,8</sup>.

No início da prática dos transplantes, a busca por doadores de órgãos não era amplamente difundida, mas a partir da década de 1990, campanhas orientando sobre a realização de transplantes como estratégia para manejo de diversas doenças e estimulando a doação de órgãos foram conduzidas em todo o mundo. Nas últimas décadas foram também estabelecidas jurisdições para regulamentação dos transplantes e a proibição da comercialização de órgãos e tecidos<sup>2,9,10</sup>.

O Brasil é o segundo país no mundo em número de transplantes de órgãos sólidos realizados, com tendência ascendente, atrás apenas dos Estados Unidos. Os órgãos sólidos mais transplantados no país são, em ordem

decrecente, rim, fígado, coração, pâncreas e pulmão<sup>11</sup>. Em 2020, no Brasil, foram realizados 4.805 transplantes renais, 2.050 transplantes hepáticos, 307 transplantes cardíacos, 145 transplantes pancreáticos e 65 transplantes pulmonares<sup>11</sup>. Cabe ressaltar o grande impacto da pandemia pelo SARS-COV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), de início, no Brasil, em meados de 2020, na realização do procedimento no país. Quando comparados os dados de 2019 e 2020, observamos queda de 38,7% na taxa de transplantes de pulmão, 24,5% nos transplantes renais, 16,7% nos transplantes cardíacos e 9% nos transplantes hepáticos, além da queda de 12,7% nos doadores de órgãos, com repercussão significativa no número de pacientes na lista de espera<sup>11,12</sup>.

A história dos transplantes de órgãos sólidos é resultado da notável evolução tecnológica da medicina e suas implicações bioéticas, legais e políticas. Novos desafios relacionados às repercussões dos transplantes à saúde dos receptores de órgãos continuarão existindo, ao passo que inovações no manejo clínico destes pacientes serão continuamente estudadas e colocadas em prática<sup>1-4</sup>.

## **1.2 Dermatoses nos pacientes transplantados**

Portadores de transplantes de órgãos sólidos constituem uma população de alto risco para o desenvolvimento de doenças dermatológicas, com destaque para neoplasias e doenças infecciosas, responsáveis pelo aumento da morbidade e mortalidade desses doentes. O reconhecimento e a abordagem precoce dessas afecções são essenciais para o manejo clínico dos transplantados, que deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, tendo o dermatologista um papel fundamental<sup>13-16</sup>.

As complicações dermatológicas podem ser classificadas em precoces e tardias, definidas pelo momento do seu aparecimento após o transplante. As complicações precoces ocorrem nos primeiros meses após o procedimento e relacionam-se aos efeitos adversos dos fármacos ou à terapia imunossupressora mais intensa administrada neste momento, enquanto as complicações tardias

são vistas ao longo dos anos subsequentes, como consequência da imunossupressão prolongada e/ou da toxicidade cumulativa das drogas<sup>16</sup>.

Vários fatores são considerados preditivos das complicações dermatológicas após o transplante, tais como: terapia imunossupressora de longa duração, idade no momento do transplante, infecção por vírus oncogênicos, presença de lesões cutâneas pré-malignas e malignas antes do transplante, fototipo baixo, duração e intensidade da exposição à radiação ultravioleta<sup>13</sup>.

O desenvolvimento de malignidades cutâneas é uma complicação tardia, mais comum após cerca de 5 a 10 anos após o transplante<sup>13</sup>. A maioria dos casos (95%) são cânceres de pele não melanoma, principalmente carcinoma espinocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC), mas também há maior incidência de carcinoma das células de Merkel, sarcoma de Kaposi e melanoma<sup>17,18</sup>.

Em comparação à população imunocompetente, observa-se aumento do risco de desenvolvimento de CBC em 10 vezes, aumento do risco de CEC em 65 vezes, aumento do risco de melanoma em 3 a 4 vezes, aumento do risco de carcinoma das células de Merkel em 5 a 10 vezes e aumento do risco de desenvolvimento de sarcoma de Kaposi em 84 vezes<sup>17,18</sup>. Os tumores tendem a ser mais agressivos e acarretam maior morbimortalidade aos pacientes transplantados. Além da imunossupressão, fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de neoplasias incluem exposição solar cumulativa e fototipo baixo<sup>17,18</sup>.

Estudo conduzido no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) na década de 1980 demonstrou uma incidência de neoplasias cutâneas 7,1 vezes maior em transplantados renais em comparação à população imunocompetente. Na época, a imunossupressão farmacológica empregada era mais intensa e envolvia fármacos hoje pouco utilizados para este fim, como a ciclofosfamida, além do uso eventual de outras estratégias imunossupressoras, como irradiação endolinfática e drenagem do ducto torácico<sup>19</sup>.

Infecções por vírus, bactérias e fungos podem ocorrer em qualquer momento após o transplante, mas estima-se que 70% dos casos graves ocorram

nos primeiros três meses. Nessa fase, destacam-se as infecções por citomegalovírus, *Candida*, bactérias Gram positivas e negativas<sup>20</sup>. O processo infeccioso deve ser prontamente reconhecido e controlado pela equipe assistente com introdução precoce de terapia antibiótica, antiviral e/ou antifúngica, suporte clínico e ajuste da terapia imunossupressora<sup>21</sup>.

Após o primeiro ano do transplante, observa-se predomínio de infecções crônicas relacionadas aos vírus da família *Papillomaviridae*. Ademais, infecções por vírus da família *Herpesviridae* são comuns, e ressalta-se a sua capacidade de persistência em estado de latência com risco de reativação no contexto de imunossupressão<sup>13-16,22,23</sup>.

Infecções bacterianas na população transplantada podem ser causadas por agentes pouco usuais, como *Actinomyces*, *Mycobacterium*, *Legionella* e *Nocardia*. Um amplo espectro de infecções fúngicas também pode ocorrer, incluindo desde infecções superficiais, como dermatofitoses e candidíase, até micoses profundas e por agentes oportunistas, como *Cryptococcus* e *Histoplasma*<sup>16</sup>.

O risco de desenvolvimento de infecções em transplantados de órgãos sólidos depende da exposição ambiental tanto do doador quanto do receptor do órgão, uma vez que o enxerto doado pode ser carreador de agentes infecciosos, como o citomegalovírus. Além disso, a imunossupressão tem papel fundamental na expressão clínica das infecções; patógenos associados a infecções mais brandas ou subclínicas em imunocompetentes podem se associar a quadros graves em pacientes transplantados<sup>21</sup>.

A toxicidade cutânea a fármacos também é um evento comum que pode ocorrer de forma idiossincrásica, como nos casos de hipersensibilidade à azatioprina, ou de forma cumulativa e esperada, como nos casos de erupção acneiforme associada à prednisona e hiperplasia gengival associada à ciclosporina<sup>16</sup>.

O seguimento dermatológico dessa população deve idealmente ter início antes da realização do transplante, visando o adequado reconhecimento de doenças que possam ser mais facilmente manejadas antes da introdução da imunossupressão, como verrugas virais e neoplasias cutâneas. Estratégias para minimizar a ocorrência e a gravidade de infecções devem ser adotadas antes do

transplante, como a indicação da vacinação contra o papilomavírus humano e o vírus varicela-zóster. A avaliação pré-transplante também é de grande valia na orientação quanto aos cuidados dermatológicos e medidas preventivas para tumores cutâneos, especialmente a fotoproteção<sup>16,24</sup>.

Em algumas circunstâncias, a avaliação pré-transplante também pode identificar condições que contraindiquem o procedimento, devido ao maior risco de recorrência ou progressão de uma doença dermatológica, como o melanoma e micoses profundas disseminadas ou com risco de disseminação. Entretanto, a avaliação deve ser individualizada e levar em consideração as doenças de base e as repercussões esperadas em caso de adiamento do procedimento<sup>16,18,25,26</sup>.

### 1.3 Infecções cutâneas virais

As infecções cutâneas por vírus podem ter a pele como seu sítio primário de acometimento ou se apresentarem como manifestações dermatológicas de infecções virais sistêmicas. Causas de acometimento cutâneo direto incluem infecções por papilomavírus humano, herpesvírus tipos 1 e 2, vírus varicela-zóster, poliomavírus da célula de Merkel e poxvírus associado ao molusco contagioso. Quadros sistêmicos que podem cursar com lesões cutâneas incluem infecções pelo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e herpes vírus tipos 6, 7 e 8. Tais infecções podem acarretar morbidade e mortalidade significativa aos receptores de transplantes de órgãos sólidos<sup>27</sup>.

Há oito vírus da família *Herpesviridae* de interesse em humanos, classificados em três subgrupos, alfa, beta e gama herpesvírus, de acordo com suas características virológicas e sítios de infecção. O curso clínico das infecções por esses patógenos é caracterizado por infecção primária, latência e potencial reativação. Os herpesvírus tipos 1 e 2 (HHV-1,2) e o vírus varicela-zóster (HHV-3, ou VZV) são classificados como alfa-herpesvírus, infectam as células epiteliais e permanecem em estado de latência nos neurônios. O vírus Epstein-Barr (EBV, ou HHV-4) é um gama-herpesvírus capaz de infectar células epiteliais e linfócitos B e permanecer em latência nos linfócitos. O citomegalovírus (CMV, ou HHV-5) é classificado como beta-herpesvírus, tem a capacidade de infectar linfócitos, macrófagos e células endoteliais e permanecer



em estado de latência nos linfócitos e macrófagos. Os herpesvírus tipos 6 e 7 (HHV-6,7) são beta-herpesvírus, infectam linfócitos T e podem permanecer em estado de latência nestas células. O herpesvírus tipo 8 (HHV-8) é um gama-herpesvírus, infecta linfócitos e pode permanecer latente em linfócitos e células endoteliais<sup>28</sup>.

Nas últimas décadas, observou-se grande avanço dos métodos diagnósticos complementares disponíveis para detecção das dermatoviroses, facilitando o diagnóstico assertivo e o tratamento adequado. Embora muitas vezes possamos suspeitar do diagnóstico com base apenas nas características clínicas das lesões, métodos como sorologia, citodiagnóstico de Tzanck, reação em cadeia da polimerase (PCR), exame anatomopatológico e imunohistoquímica são muito úteis, especialmente nos casos com manifestações clínicas atípicas, recorrentes na população transplantada. Outros métodos diagnósticos, como cultura viral, permanecem restritos a laboratórios de pesquisa, sem aplicabilidade na prática diária<sup>29,30</sup>.

A otimização da terapia imunossupressora foi essencial para a redução do risco de rejeição dos enxertos e melhora da expectativa de vida dos doentes transplantados, mas também acarretou em aumento da ocorrência das infecções virais. O desenvolvimento de novos fármacos utilizados tanto na profilaxia quanto no manejo das infecções e a indicação da vacinação contra os vírus HPV e VZV melhoraram esse cenário, mas o manejo dos processos infecciosos virais nessa população permanece desafiador<sup>22</sup>.

### 1.3.1 Herpesvírus 1 e 2

Os vírus HHV-1 e 2, também denominados vírus herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1,2), são patógenos ubíquos que infectam primariamente as mucosas oral e genital<sup>28</sup>. A infecção herpética é muito comum na população geral e a soroprevalência do HHV-1 e HHV-2 em adultos é estimada em 50-90% e 15-50%, respectivamente, com variações entre gêneros e grupos etários<sup>16,22</sup>. Estima-se que um terço da população mundial tenha vivenciado ao menos um episódio de infecção herpética sintomática e, antes da introdução da terapia

antiviral, a recorrência das infecções por HHV-1,2 nos pacientes transplantados de medula óssea era estimada em 80%<sup>31</sup>.

O HHV-1 é transmitido pelo contato com saliva e outras secreções contaminadas, enquanto o HHV-2 é transmitido primariamente por via sexual, e a transmissão pode ocorrer mesmo através de portadores assintomáticos. A replicação viral ocorre na pele e mucosas, com posterior migração para os gânglios dorsais da medula, especialmente os gânglios trigeminal e sacral. O vírus permanece em estado latente e a reativação pode ocorrer de forma espontânea ou após gatilhos diversos, como imunossupressão, exposição à radiação ultravioleta, estresse emocional e procedimentos cirúrgicos<sup>28,31</sup>.

A infecção herpética pode ou não ser sintomática, tanto em sua forma primária quanto nos episódios recorrentes. Na primoinfecção, os sintomas em geral ocorrem cerca de 3 a 7 dias após a exposição. Pródromos como linfadenopatia, mal-estar, anorexia e febre podem ocorrer antes do surgimento das lesões mucocutâneas. O quadro típico caracteriza-se pelo surgimento de vesículas agrupadas sobre base eritematosa que evoluem para pústulas, erosões e crostas, acompanhadas por dor ou ardência. Os episódios recorrentes podem ser subclínicos ou cursar com sintomas semelhantes à primoinfecção<sup>28</sup>. Em pacientes transplantados de órgãos sólidos, a infecção pode se manifestar por úlceras ou erosões mucocutâneas, de curso crônico ou recorrente. As lesões podem ser multifocais ou disseminadas e, em raros casos, pode haver acometimento sistêmico grave<sup>16,21,24,32</sup>.

### 1.3.2 Vírus varicela-zóster

O vírus varicela-zóster (VZV ou HHV-3) é o agente etiológico da varicela, na primoinfecção viral, e do herpes zóster, após sua reativação nos gânglios sensitivos da raiz dorsal da medula espinhal ou de pares cranianos<sup>16,27,33</sup>. Na era pré-vacina, cerca de 90% das crianças com idade inferior a 10 anos desenvolviam varicela, mas desde o desenvolvimento do imunizante, a incidência da infecção por VZV caiu de forma significativa<sup>28</sup>. Sua inclusão no calendário vacinal do Programa Nacional de Imunizações (PNI) no Brasil ocorreu

em 2013, como parte da vacina tetraviral (imunizante que engloba proteção contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela)<sup>34</sup>.

O herpes zóster pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas sua incidência é maior em idosos e imunossuprimidos. Estima-se que indivíduos com histórico de varicela na infância tenham um risco de 20% de desenvolvimento de herpes zóster ao longo da vida. Tal risco pode chegar a 50% na vigência de outros fatores, como neoplasias, imunossupressão farmacológica e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>28,31</sup>.

Pacientes transplantados que adquirem varicela tendem a apresentar quadros mais severos, com evolução para doença disseminada e elevada morbimortalidade. A reativação viral, no contexto do herpes zóster, é mais comumente vista no primeiro ano após o transplante e caracteriza-se pelo aparecimento de vesículas agrupadas sobre base eritematosa seguindo trajeto de dermatômos, com dor intensa associada. Em alguns casos, as lesões herpéticas podem ser exuberantes ou necróticas e podem se disseminar para além do dermatomo acometido<sup>16,35</sup>. A neuralgia pós-herpética é a principal complicação associada ao herpes zóster, caracterizada por dor intensa e persistente por meses a anos, mesmo após a resolução das lesões cutâneas. O quadro é mais comum nos imunossuprimidos, com relato de ocorrência em 42,7% dos pacientes transplantados acometidos em uma coorte canadense<sup>36</sup>.

Pacientes com quadro disseminado, envolvimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo ou do gânglio geniculado do nervo facial (síndrome de Ramsay-Hunt) devem ser manejados com terapia antiviral endovenosa. A infecção localizada em outros dermatômos pode ser tratada com terapia antiviral oral<sup>16</sup>.

Como estratégia preventiva, a vacinação contra herpes zóster é de grande valia, especialmente na população mais susceptível à reativação do VZV. O imunizante mais amplamente utilizado no Brasil, composto por vírus vivos atenuados (Zostavax®), é recomendado para adultos acima de 50 anos, mas contraindicado em pacientes imunossuprimidos, devido ao risco de desenvolvimento de infecção disseminada<sup>27</sup>. Nos últimos anos, uma vacina recombinante contra herpes zóster foi desenvolvida (Shingrix®), composta por antígenos de superfície viral, com bom perfil de segurança e demonstração de boa proteção imune. Tal imunizante é recomendado para adultos acima de 50

anos e para aqueles acima de 18 anos que apresentem fatores de risco adicionais à infecção herpética, como portadores do HIV e imunossuprimidos, incluindo os transplantados de órgãos sólidos<sup>16,37,38</sup>.

### 1.3.3 Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV ou HHV-4) é um gama-herpesvírus, ubíquo e responsável por um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo mononucleose infecciosa, leucoplasia pilosa oral, hidroa vaciniforme e distúrbios linfoproliferativos. Sua soroprevalência na população adulta chega a 95%, com picos de incidência na infância (1 a 6 anos) e adolescência (14 a 20 anos)<sup>28</sup>.

A transmissão ocorre primariamente pelo contato com saliva e ocasionalmente por hemoderivados, embora o vírus também já tenha sido detectado no leite materno e em secreções genitais. A infecção primária pode ser assintomática ou se apresentar como mononucleose infecciosa, quadro clínico caracterizado por exantema, febre, faringite, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e linfocitose atípica. O exantema surge mais comumente entre o 4º e 6º dia da doença e pode ter aspecto morbiliforme, urticariforme, escarlatiniforme, vesicular, eritema multiforme-símile, purpúrico ou petequial, com predomínio no tronco, face e membros superiores<sup>28</sup>.

Úlceras genitais dolorosas, eventualmente com tamanho superior a 1cm de diâmetro, podem ocorrer durante a infecção primária por EBV. Outras manifestações dermatológicas da primoinfecção incluem síndrome de Gianotti-Crosti, eritema nodoso, urticária, eritema multiforme, eritema anular centrífugo e ptiíase liquenoide. A administração inadvertida de amoxicilina ou ampicilina pode levar ao aparecimento de exantema morbiliforme, de início nas superfícies extensoras e posterior confluência, em geral 7-10 dias após a introdução do fármaco. Após a resolução do episódio inicial, o vírus pode permanecer em estado latente nos linfócitos B e, em pacientes com disfunção imune, há maior risco de progressão para distúrbios linfoproliferativos<sup>28</sup>.

Nos pacientes transplantados, o EBV é o agente causador de cerca de 90% dos casos de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), cuja prevalência varia entre 0,5-23%<sup>21,22,27</sup>. A DLPT é caracterizada pela proliferação

anormal de linfócitos, de ocorrência após o transplante, com uma ampla gama de manifestações clínicas. Alguns casos podem ser assintomáticos, enquanto outros podem se apresentar como síndrome mononucleose-símile ou cursar com infiltração linfoide de múltiplos órgãos, com elevada morbimortalidade<sup>31</sup>.

#### 1.3.4 Citomegalovírus

Citomegalovírus (CMV, HHV-5) é um beta-herpesvírus cuja soropositividade na população varia entre 60 a 70% nos países desenvolvidos<sup>28</sup>. Sua transmissão ocorre pelo contato com secreções contaminadas, como saliva, lágrima, urina, sêmen, leite, sangue e hemoderivados. O vírus também pode ser transmitido pelo transplante de órgãos sólidos contaminados e por via transplacentária<sup>22,28</sup>.

Nos transplantados, a infecção pode manifestar-se pela reativação do vírus presente no órgão transplantado ou como infecção primária nos indivíduos susceptíveis, com morbimortalidade significativa. Na ausência de profilaxia, a infecção é mais comum nos primeiros 6 meses após o transplante e está relacionada ao perfil imune do receptor e à terapia imunossupressora empregada<sup>22</sup>.

Mais de 90% dos casos de infecção por CMV são assintomáticos, mas um quadro mononucleose-símile pode ocorrer, caracterizado por mal-estar, febre, faringite, linfadenomegalia, artralgia, hepatoesplenomegalia, pneumonite e linfocitose. Exantema, de aspecto morbiliforme, urticariforme, petequial ou purpúrico, pode ocorrer em pequena parcela dos casos. Após a primoinfecção, o vírus entra em estado de latência e pode sofrer reativação, com replicação viral persistente e disfunção orgânica. A infecção crônica por CMV associa-se a um maior risco de rejeição do transplante e desenvolvimento de um quadro de imunodeficiência secundária, com maior susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas<sup>22,28</sup>.

Outras manifestações dermatológicas, com exceção do exantema visto na fase aguda, são menos comuns e, em geral, caracterizam-se por nódulos ou placas de superfície ulcerada e cicatrização lenta, localizados na região perineal

ou oral. Eventualmente, também são vistas lesões purpúricas e pápulas necróticas<sup>16</sup>.

O diagnóstico da infecção por CMV com base no aspecto das lesões cutâneas é difícil. A cultura viral em fibroblastos humanos é o padrão ouro diagnóstico, mas este é um método pouco disponível e de difícil execução. A sorologia é útil para a detecção de infecção prévia, mas tem pouca utilidade nos quadros de reativação viral. O PCR e o ensaio de antigenemia podem ser utilizados para diagnóstico da infecção aguda. O estudo anatomopatológico permite a visualização dos corpúsculos de inclusão nucleares e citoplasmáticos típicos nas células endoteliais dérmicas<sup>16,22,28</sup>.

O manejo da infecção em imunocompetentes é suportivo, enquanto nos imunossuprimidos ou nos pacientes com quadros graves emprega-se terapia antiviral. Ganciclovir e valganciclovir são as drogas de escolha, mas em caso de falência ou resistência, foscarnet e cidofovir podem ser utilizados. Nos pacientes transplantados, pode ser feita profilaxia pré e pós-transplante, especialmente se o doador ou o receptor do órgão forem soropositivos para CMV<sup>16,21,22,28</sup>.

### 1.3.5 Herpesvírus 6 e 7

Os herpesvírus tipos 6 e 7 (HHV-6 e 7) são os agentes etiológicos do exantema súbito, também denominado roséola infantil, infecção comumente observada na infância. O quadro clínico caracteriza-se por febre alta com duração de 3 a 5 dias e subsequente surgimento de exantema maculopapular não pruriginoso, que evolui para resolução em cerca de 1-2 dias<sup>22,27</sup>.

Ainda que a infecção tenda a ser branda e se resolva sem sequelas, os vírus têm a capacidade de permanecer em estado de latência, com risco de reativação em caso de imunossupressão. A reativação viral em transplantados de órgãos sólidos é relatada em 31-55% dos doentes, principalmente nos primeiros meses após o transplante, e se associa a um maior risco de rejeição do enxerto<sup>28</sup>.

### 1.3.6 Herpesvírus 8

O herpesvírus tipo 8 (HHV-8) é um gama-herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi. A variante da doença de maior importância nos transplantados de órgãos sólidos é o sarcoma de Kaposi iatrogênico, relacionado à imunossupressão. Sua prevalência nesses doentes é até 500 vezes maior que na população geral e ocorre mais precocemente que outras neoplasias cutâneas, geralmente no primeiro ano pós-transplante. Observa-se risco ainda maior nos pacientes transplantados hepáticos, devido à potencial transmissão viral através do doador do enxerto<sup>16,28</sup>.

O vírus infecta as células endoteliais dos vasos linfáticos e sanguíneos e leva à proliferação celular. No processo de oncogênese, a reativação do vírus em estado de latência devido à imunossupressão é de grande importância. Além disso, polimorfismos dos genes associados à síntese de IL-6 e IL-8 e do HLA DRB1\*04 também se associam a um maior risco de reativação viral<sup>16,28</sup>.

Clinicamente, a doença é caracterizada pelo surgimento de tumores vasculares multifocais na pele e mucosas, que se manifestam por pápulas, placas e nódulos eritematovioláceos ou acastanhados. Em contraste com o sarcoma de Kaposi clássico, em imunossuprimidos a doença tende a ter um curso mais rápido e agressivo. O diagnóstico pode ser confirmado pelo estudo anatomopatológico das lesões, que revela angiogênese e proliferação de células fusiformes, com positividade para o anticorpo anti-HHV-8<sup>16,21,22</sup>.

Nos transplantados, a modificação da terapia imunossupressora deve ser considerada como primeira estratégia terapêutica, quando possível<sup>28</sup>. Lesões isoladas podem ser submetidas a tratamento cirúrgico, criocirurgia, radioterapia, terapia tópica com imiquimode ou infiltração intralesional com bleomicina ou vimblastina. Quimioterapia sistêmica é indicada nos casos disseminados com progressão rápida ou envolvimento visceral. O papel da terapia antiviral contra HHV-8 ainda é controverso; o vírus é resistente a aciclovir e penciclovir, mas sensível a foscarnet, ganciclovir e cidofovir<sup>16,39,40</sup>.

### 1.3.7 Papilomavírus humano

O papilomavírus humano (HPV) consiste em uma família de vírus DNA com mais de 150 cepas virais, subdivididas em cinco gêneros (alfa, beta, gama, mu e nu), com diferentes tropismos pela pele e mucosas. O gênero alfa se associa às infecções genitais com maior propensão à evolução para neoplasias. O gênero beta é associado à epidermodisplasia verruciforme (EV), uma genodermatose caracterizada por lesões do tipo verruga plana, pitíriase versicolor-símile e queratose seborreica-símile, com potencial evolução para malignização<sup>16</sup>. Também é possível classificar o HPV em subtipos de baixo e alto risco, de acordo com a sua capacidade de progressão para malignidades cutaneomucosas. Os subtipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 são os mais associados a neoplasias anogenitais, enquanto os subtipos 6 e 11 se associam a lesões anogenitais benignas. Os HPV tipos 5 e 8 são mais comumente vistos nos casos de CEC relacionado à epidermodisplasia verruciforme<sup>28</sup>.

A imunidade celular é essencial para o controle da infecção pelo HPV. Pacientes imunossuprimidos estão sob maior risco de desenvolvimento de infecção viral persistente, e nos transplantados de órgãos sólidos observa-se elevada prevalência da infecção após 5 anos do transplante<sup>16</sup>. Nessa população, de forma semelhante aos pacientes imunocompetentes, as lesões, em geral, apresentam-se como verrugas de predomínio nas mãos, pés e face, mas tendem a ser maiores, mais verrucosas e confluentes<sup>27</sup>.

As lesões anogenitais pelo HPV nos pacientes transplantados apresentam risco de evolução para carcinoma anogenital invasivo 10 vezes maior que na população imunocompetente, principalmente nos casos de infecção por cepas oncogênicas, como 16 e 18<sup>16</sup>. Lesões cutâneas similares às aquelas encontradas na epidermodisplasia verruciforme são comuns e se associam à infecção por cepas de HPV relacionadas à EV, como 5, 8 e 20<sup>16</sup>.

O tratamento da infecção pelo HPV objetiva a destruição das lesões visíveis e o estímulo à resposta imune celular, mas não há terapias antivirais específicas que levem à erradicação viral. As opções terapêuticas de primeira linha incluem aplicação de ácido tricloroacético, ácido nítrico fumegante, podofilina, crioterapia e eletrocoagulação. Para casos recorrentes ou de difícil



manejo, pode-se lançar mão de imiquimode, laser e terapia fotodinâmica. Em caso de lesões disseminadas, a terapia com retinoides sistêmicos, como acitretina, é uma opção, mas há risco de recorrência após suspensão da droga<sup>16,28,41</sup>.

As vacinas contra o HPV são muito úteis na prevenção das infecções anogenitais e são formadas por partículas pseudovirais (*virus-like particles*, VLP), contendo a proteína principal do capsídeo viral, denominada L1, sem DNA viral<sup>27</sup>. Atualmente há três vacinas disponíveis, com eficácia contra as cepas de HPV genital mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de verrugas anogenitais e lesões malignas (HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). A aplicação da vacina deve idealmente ser feita antes do início da atividade sexual, de modo a garantir maior proteção imune<sup>41,42</sup>.

Nos pacientes transplantados, a infecção tende a ser ainda mais resistente às modalidades terapêuticas tradicionais, e a persistência do HPV nas lesões cutâneas e mucosas relaciona-se à intensidade da terapia imunossupressora. A vacinação prévia ao transplante tem papel protetor, especialmente nos pacientes jovens, e avaliações periódicas são fundamentais no manejo dessa população<sup>16,21,27,32,41</sup>.

#### 1.3.8 Poliomavírus da célula de Merkel

O poliomavírus da célula de Merkel (MCV) é um vírus DNA cuja infecção se associa ao desenvolvimento do carcinoma das células de Merkel (CCM), uma neoplasia neuroendócrina agressiva, com alto risco de metastatização e elevada morbimortalidade. O tumor origina-se nas células de Merkel, presentes na camada basal da epiderme. Cerca de 80% dos casos apresentam positividade para MCV e evidência de integração viral ao DNA do hospedeiro<sup>16,43,44</sup>.

O vírus é amplamente encontrado na população geral, de forma assintomática. A imunossupressão é um dos fatores associados ao desenvolvimento da neoplasia, que é 10-24 vezes mais comum em pacientes transplantados em comparação a indivíduos imunocompetentes. Outros fatores de risco incluem exposição solar crônica, idade avançada e fototipo baixo<sup>16,27,45</sup>.

CCM é mais comum nas áreas fotoexpostas, principalmente no segmento cefálico e extremidades superiores. O tumor manifesta-se por nódulos eritematoacastanhados solitários, sem tendência à ulceração, localmente invasivos e com tendência à disseminação linfonodal precoce<sup>27,46</sup>. Em pacientes transplantados, observa-se comportamento mais agressivo, com evolução para óbito após 2 anos do diagnóstico em mais de 50% dos casos<sup>16,47</sup>.

À histologia, observa-se neoplasia dérmica com extensão subcutânea, podendo se infiltrar até a fáscia e musculatura subjacentes, composta por infiltrado de células pequenas e mitoses frequentes, em padrão trabecular. O diagnóstico é confirmado pela imunohistoquímica, com marcação positiva para citoqueratina 20 (CK20), além da expressão de marcadores epiteliais e neuroendócrinos<sup>43,48</sup>.

O tratamento da neoplasia baseia-se na excisão cirúrgica com margens amplas em associação à pesquisa de linfonodos sentinela. Nos tumores inoperáveis ou em caso de acometimento linfonodal, radioterapia deve ser considerada, enquanto quimioterapia sistêmica é indicada nos casos de doença metastática. A inibição da via de sinalização PD-1/PD-L1 (*programmed death-ligand 1 / programmed cell death protein-1*), por meio de anticorpos monoclonais como pembrolizumab e nivolumab, tem sido preconizada. Além disso, nos casos de ocorrência após o transplante de órgãos sólidos, recomenda-se a redução da intensidade da terapia imunossupressora<sup>16,43,48</sup>.

### 1.3.9 Molusco contagioso

Molusco contagioso é causado por um vírus DNA da família *Poxviridae*, transmitido por contato direto. A infecção é comum na infância e também pode ocorrer em adultos, especialmente nos imunossuprimidos, com uma prevalência estimada de cerca de 7% nos transplantados de órgãos sólidos<sup>21,27,49</sup>.

A infecção caracteriza-se clinicamente pela presença de pápulas brilhantes com formato de domo e umbilicação central, de predomínio na face, tronco e extremidades. Em adultos jovens, a infecção pode ser transmitida por contato sexual, com predomínio das lesões na face interna das coxas, região inguinal, suprapúbica e genital. Em imunossuprimidos, a infecção pode ser

persistente, as lesões podem ser disseminadas e podem adquirir grandes dimensões, denominadas molusco gigante, medindo mais de 1cm de diâmetro<sup>16,28</sup>.

Na maioria dos casos, o diagnóstico pode ser feito com base em características clínicas, mas o exame anatomopatológico corrobora os achados e permite a observação de corpúsculos de inclusão citoplasmáticos, denominados corpúsculos de Henderson-Patterson, característicos da afecção<sup>21,22,27</sup>.

O tratamento do quadro inclui principalmente técnicas destrutivas, como curetagem e crioterapia, mas também podem ser indicados agentes tópicos de ação queratolítica, irritante ou antiviral, como cidofovir. Nas crianças imunocompetentes, o quadro tende a se resolver espontaneamente, em um período variável de meses a anos, mas o tratamento é indicado especialmente em caso de lesões numerosas<sup>28,50</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Este estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência de infecções virais cutaneomucosas e neoplasias associadas nos pacientes transplantados de órgãos sólidos, bem como sua correlação com o tipo de transplante, tempo transcorrido desde o transplante, terapia imunossupressora vigente e comorbidades clínicas nos pacientes em seguimento no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Analisar as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes transplantados de órgãos sólidos e a sua relação com a ocorrência de infecções virais cutâneas (HPV genital e extragenital, herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, infecção por citomegalovírus, sarcoma de Kaposi e carcinoma das células de Merkel), além da ocorrência de neoplasias relacionadas à infecção por HPV genital.
2. Correlacionar a ocorrência das infecções virais com o tempo transcorrido desde o transplante (duração da imunossupressão).
3. Elaborar rotinas de seguimento periódico e estratégias para redução do risco da ocorrência de infecções virais na população portadora de transplantes de órgãos sólidos.

### **3 RELEVÂNCIA**

As infecções virais cutâneas nos transplantados de órgãos sólidos são muito frequentes e apresentam curso clínico e prognóstico distintos quando comparadas à população imunocompetente. Apesar da alta incidência e repercussões clínicas, a literatura médica acerca do tema é escassa.

A análise da correlação entre a ocorrência das infecções virais e os fatores relacionados ao transplante, como tipo de órgão transplantado, terapia imunossupressora e duração da imunossupressão será de grande valia para a elaboração de estratégias de redução de risco das infecções.

Ressalta-se, também, a relevância deste estudo em termos de saúde pública, uma vez que a implantação de um protocolo sistematizado de avaliação dermatológica dos pacientes transplantados acarretará em melhora da assistência médica prestada e dos desfechos clínicos.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Após submissão e aprovação do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil (Certificado de Apresentação e Apreciação Ética nº 35243020.4.0000.0068) e na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (nº 4.197.755), foi realizado um estudo de coorte retrospectivo (Anexo A).

Foram incluídos pacientes com antecedente de transplante de órgãos sólidos em seguimento no Ambulatório de Dermatoses em Transplantados da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP.

O momento inicial da coorte foi definido como o ano da realização do transplante. Como momento final, foi considerada a data da última informação disponível nos prontuários. Os desfechos analisados foram a ocorrência de infecções virais cutaneomucosas (HPV genital, HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, infecção por citomegalovírus, carcinoma das células de Merkel e sarcoma de Kaposi) e a ocorrência de neoplasia relacionada à infecção por HPV genital. Mesmo após a ocorrência de um desses desfechos, manteve-se o seguimento dos pacientes, considerando a possibilidade de ocorrência simultânea ou posterior de outras infecções.

O momento de início do seguimento ambulatorial foi variável entre os pacientes, alguns sendo referenciados antes mesmo da realização do transplante, enquanto outros foram atendidos vários anos após a realização do procedimento. O referenciamento pré-transplante depende da equipe médica que centraliza a assistência a estes pacientes, como a nefrologia, hepatologia e cardiologia. Por não haver recomendação formal no serviço para que a avaliação pré-transplante incluía uma consulta dermatológica, não é de praxe que esse encaminhamento seja feito em todos os casos.

A periodicidade das consultas dermatológicas também foi variável em relação às demandas de cada caso; doentes portadores de neoplasias cutâneas, dermatoses infecciosas ou que desenvolveram reações adversas aos imunossupressores demandaram seguimento mais breve. Casos com evolução favorável e boa aderência às medidas preventivas orientadas, como

fotoproteção, foram manejados com avaliações mais espaçadas, semestrais ou anuais.

#### **4.2 Critérios de seleção dos pacientes**

Foram incluídos no estudo os pacientes com antecedente de transplante renal, hepático, pulmonar e cardíaco, bem como os portadores de transplantes combinados (pâncreas-rim e fígado-rim) em seguimento no Ambulatório de Dermatoses em Transplantados da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP.

Foram excluídos da análise os casos sem registro adequado ou com dados insuficientes nos prontuários médicos.

#### **4.3 Coleta de dados**

A coleta de dados foi feita a partir da análise de prontuários físicos e eletrônicos (Prontmed) e do sistema de registro de exames complementares (HCMED) do HC-FMUSP. A primeira informação disponível nos prontuários analisados data do ano 2002, enquanto a revisão dos dados foi feita ao longo do ano de 2020, período este considerado para análise.

Os seguintes dados foram obtidos: idade, gênero, órgão transplantado, origem do órgão transplantado (doador vivo ou não, aparentado ou não), indicação do transplante, comorbidades cujo curso clínico ou manejo estejam associados à disfunção imune ou imunossupressão (neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico, infecção pelo HIV e diabetes mellitus), terapia imunossupressora em uso, ocorrência de infecções virais cutaneomucosas (HPV genital, HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, carcinoma das células de Merkel, infecção por citomegalovírus e sarcoma de Kaposi), ocorrência de neoplasia relacionada à infecção por HPV genital e o tempo transcorrido desde a realização do transplante até o surgimento da infecção.

Em cada consulta ambulatorial, toda a superfície corpórea dos pacientes foi examinada de forma sistematizada, incluindo as mucosas oral e genital, visando à identificação de lesões infecciosas e neoplásicas. As infecções

cutâneas de etiologia viral foram diagnosticadas, em sua maioria, com base nas características clínicas das lesões. Casos em que houve dúvida diagnóstica ou suspeita de malignidade foram submetidos à biópsia cutânea e exame anatomopatológico.

Os casos suspeitos ou confirmados de malignidade genital relacionada à infecção pelo HPV foram submetidos à hibridização viral. Foram utilizados os *kits Ventana Inform HPV III Family 16 Probe* (identificação de cepas de HPV de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 66) e *Ventana Inform HPV II Family 6 Probe* (identificação de cepas de HPV de baixo risco: 6 e 11) do laboratório Roche®.

#### **4.4 Análise estatística**

Estatísticas descritivas foram calculadas para as variáveis em estudo. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas (%). Para as variáveis quantitativas foram calculadas a média, mediana, desvio padrão e os valores mínimo e máximo. A comparação entre grupos independentes foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney. A associação entre variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher (quando 25% ou mais dos valores esperados foi menor que 5).

Na análise dos fatores associados aos desfechos, foram calculados os riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança de 95% através do modelo de regressão de Poisson. Inicialmente, as variáveis foram avaliadas pelo risco relativo (RR) no modelo não ajustado (univariado), e aquelas variáveis com valor de  $p < 0,20$  foram consideradas candidatas para a construção de modelos explicativos. O método de construção do modelo foi o *stepwise backward*, partindo do modelo completo e retirando as variáveis que não resultaram significativas, permanecendo no modelo final aquelas variáveis que resultaram significativas ( $p < 0,05$ ) e aquelas variáveis de ajuste.

Para avaliar o tempo livre de infecção foi utilizada a análise de sobrevida, com a construção de curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e as tábuas de sobrevida. As probabilidades de estar livre de infecção foram calculadas para 1, 3, 5, 10 e 20 anos.



O nível de significância adotado para testar as hipóteses foi de 5% e as análises foram realizadas nos softwares SPSS for Windows v.25 e Stata/MP 14.0 for Windows.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise de variáveis sociodemográficas e clínicas

Foram incluídos 528 pacientes transplantados entre 1972 e 2020, em seguimento no Ambulatório de Dermatoses em Transplantados da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP (Anexo B). Destes, 15,7% realizaram o transplante antes do ano 2000; 35,2% entre 2000 e 2009; e 49,1% entre 2010 e 2020. A maioria era do sexo masculino (308 pacientes, 58,3%) e a média de idade no momento do transplante foi de 43,4 anos (mínimo de 0 e máximo de 76 anos). Dez pacientes foram excluídos da análise pela ausência de dados suficientes nos prontuários. As características clínicas são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Características clínicas dos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	n total = 528	n (%)
<b>Gênero</b>	Masculino	308 (58,3)
	Feminino	220 (41,7)
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	43,4 (16,2)
	Mediana (vmín-vmáx)	47 (0-76)
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	330 (62,5)
	Fígado	96 (18,2)
	Coração	42 (8,0)
	Pulmão	23 (4,4)
	Transplantes combinados*	37 (7,0)
<b>Origem do órgão transplantado</b>	Doador vivo aparentado	145 (27,5)
	Doador vivo não aparentado	26 (4,9)
	Doador não vivo	357 (67,6)
<b>Comorbidades clínicas</b>	Neoplasias	63 (11,9)
	Diabetes mellitus	215 (40,7)
	Lúpus eritematoso sistêmico	19 (3,6)
	Infecção pelo HIV	1 (0,2)

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

\* Pâncreas-rim e fígado-rim.

O órgão transplantado com maior frequência foi o rim (62,5%), seguido por fígado (18,2%), coração (8,0%) e pulmão (4,4%). O órgão transplantado foi proveniente de doadores não vivos em 67,6% dos casos.

Em relação às comorbidades, 63 pacientes eram portadores de algum tumor maligno, com destaque para os casos de hepatocarcinoma (38 casos, 60,3%), câncer de mama (4 casos, 6,3%) e linfoma (3 casos, 4,8%). Não temos informações referentes aos tratamentos oncológicos realizados por cada paciente.

O tempo médio entre a realização do transplante e a primeira avaliação dermatológica foi de 6,4 anos, enquanto o tempo médio de seguimento dos pacientes na coorte, desde a realização do transplante até a última informação disponível nos prontuários, foi de 12,3 anos. Já o tempo médio de seguimento no ambulatório de dermatologia foi de 7 anos. Essas informações são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Tempos de seguimento dos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

<b>Tempo desde o transplante até o final do seguimento (anos)</b>	Média (DP)	12,3 (8,6)
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-49)
<b>Tempo entre o transplante e o início do seguimento (anos)**</b>	Média (DP)	6,4 (7,5)
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-44)
<b>Tempo de seguimento no ambulatório de dermatologia (anos)</b>	Média (DP)	7,0 (4,8)
	Mediana (vmín-vmáx)	6 (0-19)

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo.

\*\* Considerando aqueles com transplante posterior ao início do seguimento (55 pacientes iniciaram seguimento antes do transplante).

As causas mais comuns para realização do transplante renal foram nefropatia hipertensiva (27,3%), glomerulonefrite (17,6%) e rins policísticos (10,3%). A principal indicação para realização do transplante hepático foi cirrose hepática pelo vírus C (46,9%). E em relação aos transplantes cardíaco e pulmonar, destacam-se a ocorrência de cardiomiopatia dilatada (50%) e fibrose cística (39,1%), respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3** - Indicação da realização do transplante. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

<b>Órgão transplantado</b>	<b>Motivo da realização do transplante</b>	<b>n (%)</b>
<b>Rim</b>  (n total = 330)	Nefropatia hipertensiva	90 (27,3)
	Glomerulonefrite	58 (17,6)
	Rins policísticos	34 (10,3)
	Nefropatia diabética	33 (10,0)
	Outros*	115 (34,8)
<b>Fígado</b>  (n total = 96)	Cirrose hepática por hepatite C	45 (46,9)
	Cirrose hepática etanólica	9 (9,4)
	Hepatite autoimune	9 (9,4)
	Cirrose hepática por hepatite B	8 (8,3)
	Outros**	25 (26,0)
<b>Coração</b>  (n total = 42)	Miocardiopatia dilatada	21 (50,0)
	Doença de Chagas	15 (35,6)
	Anomalia de Ebstein	2 (4,8)
	Outros***	4 (9,6)
<b>Pulmão</b>  (n total = 23)	Fibrose cística	9 (39,1)
	Bronquiectasia	6 (26,1)
	Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (13,0)
	Outros****	5 (21,8)
<b>Transplantes combinados</b>  (n total = 37)	Diabetes mellitus tipo 1	13 (35,1)
	Diabetes mellitus tipo 2	9 (24,3)
	Doença policística renal e hepática	3 (8,2)
	Outros*****	12 (32,4)

Transplantes combinados: pâncreas-rim e fígado-rim.

\* Nefrite lúpica, hidronefrose, nefrolitíase, nefropatia medicamentosa, rabdomiólise, choque hipovolêmico, má formação renal, pielonefrite, glomerulosclerose segmentar e focal, doença renal crônica de etiologia desconhecida, granulomatose de Wegener, esclerose mesangial difusa, anemia falciforme, síndrome nefrótica, síndrome hemolítico-urêmica, tuberculose renal.

\*\* Cirrose hepática criptogênica, colangite esclerosante, hepatopatia medicamentosa, hemocromatose, síndrome de Budd-Chiari, cirrose biliar primária, glicogenose tipo III, esteatohepatite não alcoólica.

\*\*\* Distrofia muscular de Becker, miocardiopatia restritiva, trauma cardíaco.

\*\*\*\* Deficiência de alfa-1-antitripsina, pneumopatia fibrosante, microlitíase alveolar pulmonar, pneumoconiose, síndrome de Kartagener.

\*\*\*\*\* Cirrose hepática alcoólica e nefropatia hipertensiva, cirrose hepática por hepatite B e nefropatia diabética, cirrose hepática criptogênica e nefropatia diabética, cirrose hepática alcoólica e nefropatia medicamentosa, fibrose cística e nefropatia medicamentosa, nefrite lúpica, nefropatia diabética e pancreatite alcoólica.

Em relação à terapia imunossupressora, a maioria dos doentes (68,2%) fazia uso de três fármacos, sendo o esquema mais comum composto por prednisona, tacrolimo e micofenolato mofetil, em 181 pacientes (34,3%). As drogas mais utilizadas foram prednisona (79%) e tacrolimo (73,1%) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Uso de fármacos imunossupressores e suas doses nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

<b>Fármacos Imunossupressores</b>		<b>Dose</b>	<b>n (%)</b>
<b>Prednisona</b>			417 (79,0)
• Dose em mg	Média (DP)	5,7 (1,8)	
	Mediana (vmín-vmáx)	5 (2,5-15)	
<b>Ciclosporina</b>			91 (17,2)
• Dose em mg	Média (DP)	131,4 (55,4)	
	Mediana (vmín-vmáx)	100 (50-350)	
<b>Azatioprina</b>			84 (15,9)
• Dose em mg	Média (DP)	114,9 (36,2)	
	Mediana (vmín-vmáx)	125 (25-200)	
<b>Tacrolimo</b>			386 (73,1)
• Dose em mg	Média (DP)	3,8 (2,5)	
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0,5-16)	
<b>Everolimo</b>			50 (9,5)
• Dose em mg	Média (DP)	3,5 (2,2)	
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (1-10)	
<b>Sirolimo</b>			38 (7,2)
• Dose em mg	Média (DP)	1,8 (0,6)	
	Mediana (vmín-vmáx)	2 (1-3)	
<b>Micofenolato mofetil</b>			282 (53,4)
• Dose em mg	Média (DP)	981,7 (329,7)	
	Mediana (vmín-vmáx)	1080 (180-2160)	
<b>Nº de fármacos</b>	0		4 (0,8)
<b>imunossupressores</b>	1		64 (12,1)
<b>em uso</b>	2		98 (18,6)
	3		360 (68,2)
	4		2 (0,4)
		Média (DP)	2,6 (0,7)
		Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)

DP: desvio padrão; mg: miligramas; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

## 5.2 Ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados

Dos 528 pacientes transplantados em seguimento, 53,8% (284 pacientes) apresentaram uma ou mais infecções virais durante o seguimento. Destes, 10% evoluíram com o surgimento de neoplasia cutaneomucosa associada à infecção viral (carcinoma de células escamosas associado ao HPV, carcinoma das células de Merkel ou sarcoma de Kaposi).

A infecção genital pelo HPV foi observada em 19,9% dos casos, enquanto a infecção extragenital pelo HPV ocorreu em 34,5% dos pacientes. Herpes simples e herpes zóster ocorreram em 9,3% e 4,4% dos transplantados, respectivamente. Molusco contagioso foi visto em 4% dos casos (Tabela 5).

**Tabela 5** - Infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Ocorrência de infecção viral	n	%
	284	53,8
<b>Infecção genital pelo HPV</b>	105	19,9
<b>Infecção extragenital pelo HPV</b>	182	34,5
<b>Herpes simples</b>	49	9,3
<b>Herpes zoster</b>	23	4,4
<b>Molusco contagioso</b>	21	4,0
<b>Infecção por citomegalovírus</b>	4	0,8
<b>Neoplasia mucocutânea associada à infecção viral</b>	53	10,0
• <b>CEC relacionado ao HPV genital</b>	50	9,5
• <b>Carcinoma das células de Merkel</b>	2	0,4
• <b>Sarcoma de Kaposi</b>	1	0,2

CEC: carcinoma espinocelular; HPV: papilomavírus humano.

Dentre os portadores de infecção extragenital por HPV, foram observadas lesões do tipo epidermodisplasia verruciforme-símile (verruga plana, lesões tipo pitíriase versicolor-símile e/ou queratose seborreica-símile) em 16 pacientes (3%). Dentre os casos de CEC genital relacionado ao HPV, 31 (62%) foram submetidos à hibridização *in situ* para HPV, com encontro de cepas virais de alto

e baixo risco em 40% e 8% dos casos, respectivamente, enquanto o exame resultou negativo em 7 casos (14%).

### **5.3 Associação entre as características sociodemográficas e clínicas e a ocorrência de infecções virais**

Foram realizadas análises entre as características sociodemográficas e clínicas associadas a cada um dos desfechos de interesse (infecção viral, infecção por HPV genital, infecção por HPV genital e neoplasia, infecção por HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster e molusco contagioso).

A partir dos resultados da análise bivariada (cada uma das características sociodemográficas e clínicas com a infecção), foram consideradas aquelas variáveis que resultaram em valor de  $p < 0,20$  para calcular o risco relativo a partir da regressão de Poisson, com o objetivo de observar quais as variáveis seriam as candidatas à construção de modelos de regressão múltiplos.

Foram calculados os valores de risco relativo univariado e múltiplo considerando os diferentes desfechos, e os resultados são apresentados nas tabelas a seguir (Tabelas 6 a 19).

Quando analisadas as infecções virais como um todo, as evidências amostrais demonstraram uma associação estatisticamente significativa com as variáveis gênero (predomínio no sexo feminino), idade no momento do transplante (predomínio nos pacientes transplantados em idade mais jovem), tempo desde o transplante (predomínio nos pacientes com seguimento mais longo) e órgão transplantado (predomínio nos transplantados renais, cardíacos e pulmonares). Observou-se ainda relação com o uso de prednisona, ciclosporina, azatioprina e com o número total de fármacos em uso, além de relação inversa com o uso de tacrolimo e com a presença de diabetes mellitus (Tabela 6).

**Tabela 6** - Fatores associados à ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Infecção viral			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 244	n = 284	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	154 (50,0)	154 (50,0)	0,039 <sup>1</sup>
	Feminino	90 (40,9)	130 (59,1)	
<b>Idade no momento do transplante (anos)</b>	Média (DP)	47,7 (14,4)	39,8 (16,8)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	51 (0-76)	42 (1-72)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	141 (42,7)	189 (57,3)	<0,001 <sup>2</sup>
	Fígado	64 (66,7)	32 (33,3)	
	Pulmão	9 (39,1)	14 (60,9)	
	Coração	10 (23,8)	32 (76,2)	
	Transplantes combinados	20 (54,1)	17 (45,9)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	10,9 (8,2)	13,5 (8,8)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	9 (0-45)	11,5 (0-49)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	33 (52,4)	30 (47,6)	0,295 <sup>1</sup>
	Diabetes mellitus	122 (56,7)	93 (43,3)	<0,001 <sup>1</sup>
	LES	7 (36,8)	12 (63,2)	0,404 <sup>1</sup>
	HIV	0	1 (100)	0,999 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	180 (43,2)	237 (56,8)	0,006 <sup>1</sup>
	Ciclosporina	24 (26,4)	67 (73,6)	<0,001 <sup>1</sup>
	Azatioprina	26 (31,0)	58 (69,0)	0,002 <sup>1</sup>
	Tacrolimo	198 (51,3)	188 (48,7)	<0,001 <sup>1</sup>
	Everolimo	28 (56,0)	22 (44,0)	0,145 <sup>1</sup>
	Sirolimo	16 (42,1)	22 (57,9)	0,598 <sup>1</sup>
	Micofenolato mofetil	130 (46,1)	152 (53,9)	0,956 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos em uso</b>	Média (DP)	2,5 (0,8)	2,6 (0,7)	0,026 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (0-4)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.



Os fatores independentes associados à ocorrência de infecções virais foram a idade no momento do transplante e o uso de ciclosporina, ajustados pela presença de diabetes mellitus. O aumento em um ano de idade no momento do transplante diminui o risco de infecção viral, enquanto o uso de ciclosporina aumenta em 40% o risco de infecção viral comparado a pacientes que não usaram o fármaco (RR 1,40, IC95% 1,06-1,85) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de infecções virais nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%)	Valor	RR (IC95%)	Valor
		Não ajustado	de p	Ajustado	de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1			
	Feminino	1,18 (0,94-1,49)	0,161		
<b>Idade no transplante (anos)</b>		0,99 (0,98-0,99)	<0,001	0,99 (0,98-0,99)	0,003
<b>Comorbidades</b>	Diabetes mellitus	0,71 (0,55-0,91)	0,007	0,78 (0,61-1,01)	0,058
<b>Imunossupressão</b>	Prednisona	1,34 (0,98-1,84)	0,065		
	Ciclosporina	1,48 (1,13-1,95)	0,005	1,40 (1,06-1,85)	0,016
	Azatioprina	1,36 (1,02-1,81)	0,038		
	Tacrolimo	0,72 (0,56-0,92)	0,009		
	Everolimo	0,80 (0,52-1,24)	0,322		
<b>Nº de fármacos</b>		1,16 (0,98-1,37)	0,092		

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Em relação aos fatores associados à infecção por HPV genital nos pacientes transplantados, observou-se correlação estatisticamente significativa com as variáveis gênero (predomínio no sexo feminino), idade no momento do transplante (predomínio nos pacientes transplantados em idade mais jovem), órgão transplantado, presença de diabetes mellitus, uso de prednisona, ciclosporina e o número de fármacos em uso (Tabela 8).

**Tabela 8** - Fatores associados à ocorrência de infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Infecção por HPV genital			Valor de p
		Não n = 423	Sim n = 105	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	257 (83,4)	51 (16,6)	0,023 <sup>1</sup>
	Feminino	166 (75,5)	54 (24,5)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	45,3 (16,1)	36,1 (14,5)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	49 (0-76)	35 (5-67)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	262 (79,4)	68 (20,6)	0,023 <sup>1</sup>
	Fígado	86 (89,6)	10 (10,4)	
	Pulmão	14 (60,9)	9 (39,1)	
	Coração	32 (76,2)	10 (23,8)	
	Transplantes combinados	29 (78,4)	8 (21,6)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	12,1 (8,7)	13,2 (8,3)	0,126 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-49)	12 (2-39)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	54 (85,7)	9 (14,3)	0,235 <sup>1</sup>
	Diabetes mellitus	184 (85,6)	31 (14,4)	0,009 <sup>1</sup>
	LES	13 (68,4)	6 (31,6)	0,237 <sup>2</sup>
	HIV	0	1 (100)	0,199 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	326 (78,2)	91 (21,8)	0,031 <sup>1</sup>
	Ciclosporina	66 (72,5)	25 (27,5)	0,046 <sup>1</sup>
	Azatioprina	68 (81,0)	16 (19,0)	0,834 <sup>1</sup>
	Tacrolimo	312 (80,8)	74 (19,2)	0,497 <sup>1</sup>
	Everolimo	43 (86,0)	7 (14,0)	0,273 <sup>1</sup>
	Sirolimo	29 (76,3)	9 (23,7)	0,543 <sup>1</sup>
	Micofenolato mofetil	218 (77,3)	64 (22,7)	0,083 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos em uso</b>	Média (DP)	2,5 (0,8)	2,7 (0,6)	0,015 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (1-4)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

Na análise dos fatores independentes associados à ocorrência de infecção por HPV genital, encontrou-se associação com a idade no momento do transplante e o número de fármacos em uso. Observou-se que o uso de um regime imunossupressor com mais fármacos relacionou-se a um maior risco de ocorrência de infecção por HPV genital (o incremento em uma unidade no número de fármacos aumenta em 50% o risco de ocorrência de infecção), enquanto o aumento da idade no momento do transplante diminui o risco de infecção por HPV genital (Tabela 9).

**Tabela 9** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%) Não ajustado	Valor de p	RR (IC95%) Ajustado	Valor de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1			
	Feminino	1,48 (1,01-2,17)	0,044		
<b>Idade no transplante (anos)</b>		0,97 (0,96-0,99)	<0,001	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
<b>Comorbidades</b>	Diabetes mellitus	0,61 (0,40-0,93)	0,021		
	Prednisona	1,73 (0,99-3,04)	0,056		
<b>Imunossupressão</b>	Ciclosporina	1,50 (0,96-2,35)	0,076		
	Micofenolato mofetil	1,36 (0,92-2,02)	0,123		
<b>Nº de fármacos</b>		1,47 (1,07-2,02)	0,019	1,50 (1,09-2,06)	0,013

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Na Tabela 10 são apresentadas as características dos transplantados de acordo com a presença de neoplasia associada à infecção pelo HPV genital. Os fatores associados estatisticamente com este desfecho foram gênero, idade no momento do transplante, tempo desde o transplante até o último seguimento, presença de diabetes mellitus e uso de prednisona ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 10** - Fatores associados à ocorrência de neoplasia associada à infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Neoplasia associada à infecção por HPV genital			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 475	n = 50	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	291 (95,1)	15 (4,9)	<0,001 <sup>1</sup>
	Feminino	184 (84,0)	36 (16,0)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	44,2 (16,2)	35,7 (13,9)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	48 (0-76)	35,5 (5-58)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	292 (89,0)	36 (11,0)	0,537 <sup>2</sup>
	Fígado	90 (94,7)	5 (5,3)	
	Pulmão	21 (91,3)	2 (8,7)	
	Coração	39 (92,9)	3 (7,1)	
	Transplantes combinados	33 (89,2)	4 (10,8)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	12,0 (8,5)	15,1 (8,3)	0,003 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-49)	15 (4-39)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	57 (90,5)	6 (9,5)	0,999 <sup>1</sup>
	Diabetes mellitus	200 (93,9)	13 (6,1)	0,027 <sup>1</sup>
	LES	15 (78,9)	4 (21,1)	0,097 <sup>2</sup>
	HIV	0	1 (100)	0,095 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	371 (89,2)	45 (10,8)	0,049 <sup>1</sup>
	Ciclosporina	78 (85,7)	13 (14,3)	0,089 <sup>1</sup>
	Azatioprina	73 (86,9)	11 (13,1)	0,224 <sup>1</sup>
	Tacrolimo	351 (91,6)	32 (8,4)	0,134 <sup>1</sup>
	Everolimo	46 (93,9)	3 (6,1)	0,394 <sup>1</sup>
	Sirolimo	31 (86,1)	5 (13,9)	0,372 <sup>2</sup>
	Micofenolato mofetil	256 (90,8)	26 (9,2)	0,798 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos em uso</b>	Média (DP)	2,5 (0,8)	2,7 (0,6)	0,197 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (1-3)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

A análise univariada dos fatores relacionados à ocorrência de neoplasia associada ao HPV genital demonstrou que as mulheres apresentaram risco três vezes maior em comparação aos pacientes do sexo masculino. Além disso, o aumento na idade no momento do transplante foi um fator que resultou protetor para a ocorrência de neoplasia associada à infecção por HPV genital (Tabela 11).

**Tabela 11** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de neoplasia associada à infecção por HPV genital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%)	Valor	RR (IC95%)	Valor
		Não ajustado	de p	Ajustado	de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1		1	
	Feminino	3,26 (1,78-5,97)	<0,001	2,99 (1,63-5,50)	<0,001
<b>Idade no transplante (anos)</b>		0,97 (0,96-0,99)	0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,004
<b>Comorbidades</b>	Diabetes mellitus	0,51 (0,27-0,97)	0,039		
	LES	2,32 (0,83-6,43)	0,107		
<b>Imunossupressão</b>	Prednisona	2,36 (0,94-5,94)	0,069		
	Ciclosporina	1,68 (0,89-3,15)	0,109		
	Sirolimo	1,51 (0,60-3,80)	0,383		

IC95%: intervalo de confiança de 95%; LES: lúpus eritematoso sistêmico; RR: risco relativo.

Um total de 182 pacientes transplantados apresentou infecção por HPV extragenital. Os fatores associados estatisticamente com este desfecho foram o gênero, idade no momento do transplante, órgão transplantado, tempo desde a realização do transplante, diabetes mellitus, uso de prednisona, ciclosporina, azatioprina e tacrolimo, além do número de fármacos em uso (Tabela 12).

**Tabela 12** - Fatores associados à ocorrência de infecção por HPV extragenital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Infecção por HPV extragenital			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 346	n = 182	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	219 (71,1)	89 (28,9)	0,001 <sup>1</sup>
	Feminino	127 (57,7)	93 (42,3)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	46,0 (15,1)	38,5 (17,2)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	49 (0-76)	41,5 (1-69)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	204 (61,8)	126 (38,2)	<0,001 <sup>2</sup>
	Fígado	81 (84,4)	15 (15,6)	
	Pulmão	16 (69,6)	7 (30,4)	
	Coração	18 (42,9)	24 (57,1)	
	Transplantes combinados	27 (73,0)	10 (27,0)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	11,1 (8,0)	14,7 (9,2)	<0,001 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	9 (0-45)	12 (2-49)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	44 (69,8)	19 (30,2)	0,443 <sup>1</sup>
	Diabetes mellitus	163 (75,8)	52 (24,2)	<0,001 <sup>1</sup>
	LES	9 (47,4)	10 (52,6)	0,090 <sup>1</sup>
	HIV	0	1 (100)	0,345 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	259 (62,1)	158 (37,9)	0,001 <sup>1</sup>
	Ciclosporina	40 (44,0)	51 (56,0)	<0,001 <sup>1</sup>
	Azatioprina	33 (39,3)	51 (60,7)	<0,001 <sup>1</sup>
	Tacrolimo	276 (71,5)	110 (28,5)	<0,001 <sup>1</sup>
	Everolimo	38 (76,0)	12 (24,0)	0,102 <sup>1</sup>
	Sirolimo	26 (68,4)	12 (31,6)	0,697 <sup>1</sup>
	Micofenolato mofetil	195 (69,1)	87 (30,9)	0,061 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos</b>	Média (DP)	2,5 (0,8)	2,6 (0,7)	0,045 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (0-4)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

Na análise univariada dos fatores associados à ocorrência de infecção por HPV extragenital, observou-se que pacientes com idade mais avançada no momento do transplante e portadores de diabetes mellitus apresentaram menor risco de infecção. Por outro lado, pacientes que faziam uso de ciclosporina e azatioprina apresentaram um aumento do risco em 59% e 78%, respectivamente (Tabela 13).

**Tabela 13** - Análise univariada dos fatores associados à infecção por HPV extragenital nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%) Não ajustado	Valor de p	RR (IC95%) Ajustado	Valor de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1			
	Feminino	1,46 (1,09-1,96)	0,010		
<b>Idade no transplante (anos)</b>		0,98 (0,97-0,99)	<0,001	0,99 (0,98-0,99)	0,007
<b>Comorbidades</b>	Diabetes mellitus	0,58 (0,42-0,80)	0,001	0,66 (0,48-0,92)	0,014
	LES	1,56 (0,82-2,95)	0,173		
<b>Imunossupressão</b>	Prednisona	1,75 (1,14-2,69)	0,010		
	Ciclosporina	1,87 (1,35-2,58)	<0,001	1,59 (1,14-2,22)	0,006
	Azatioprina	2,06 (1,49-2,84)	<0,001	1,78 (1,28-2,47)	0,001
	Tacrolimo	0,56 (0,42-0,76)	<0,001		
	Everolimo	0,67 (0,38-1,21)	0,188		
	Micofenolato mofetil	0,80 (0,60-1,07)	0,130		
	<b>Nº de fármacos</b>		1,20 (0,97-1,49)	0,101	

IC95%: intervalo de confiança de 95%; LES: lúpus eritematoso sistêmico; RR: risco relativo.

Em relação à ocorrência de herpes simples nos transplantados, observou-se uma associação estatisticamente significativa com as variáveis gênero e uso de micofenolato mofetil ( $p < 0,05$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14** - Fatores associados à ocorrência de herpes simples nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Ocorrência de herpes simples			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 479	n = 49	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	286 (92,9)	22 (7,1)	0,045 <sup>1</sup>
	Feminino	193 (87,7)	27 (12,3)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	43,2 (16,1)	46,2 (17,1)	0,158 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	47 (0-76)	51 (6-72)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	297 (90,0)	33 (10,0)	0,214 <sup>2</sup>
	Fígado	85 (88,5)	11 (11,5)	
	Pulmão	22 (95,7)	1 (4,3)	
	Coração	38 (90,5)	4 (9,5)	
	Transplantes combinados	37 (100)	0	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	12,4 (8,6)	11,6 (8,4)	0,606 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-45)	10 (2-49)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	58 (92,1)	5 (7,9)	0,695 <sup>1</sup>
	Diabetes mellitus	197 (91,6)	18 (8,4)	0,551 <sup>1</sup>
	LES	18 (94,7)	1 (5,3)	0,999 <sup>2</sup>
	HIV	1 (100)	0	0,999 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	381 (91,4)	36 (8,6)	0,321 <sup>1</sup>
	Ciclosporina	83 (91,2)	8 (8,8)	0,860 <sup>1</sup>
	Azatioprina	80 (95,2)	4 (4,8)	0,120 <sup>1</sup>
	Tacrolimo	349 (90,4)	37 (9,6)	0,690 <sup>1</sup>
	Everolimo	46 (92,0)	4 (8,0)	0,999 <sup>2</sup>
	Sirolimo	36 (94,7)	2 (5,3)	0,563 <sup>2</sup>
	Micofenolato mofetil	249 (88,3)	33 (11,7)	0,040 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos</b>	Média (DP)	2,6 (0,7)	2,5 (0,7)	0,666 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (1-3)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.



A análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes simples demonstrou que os pacientes transplantados do sexo feminino apresentaram risco 81% maior de apresentar a infecção em comparação aos pacientes do sexo masculino. Adicionalmente, observou-se que pacientes que usaram micofenolato mofetil apresentaram risco 82% maior, quando comparado àqueles que não usaram o fármaco. Estes dois fatores foram ajustados pela idade no momento do transplante (Tabela 15).

**Tabela 15** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes simples nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%)	Valor	RR (IC95%)	Valor
		Não ajustado	de p	Ajustado	de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1		1	
	Feminino	1,72 (0,98-3,02)	0,059	1,81 (1,03-3,19)	0,039
<b>Idade no transplante (anos)</b>		1,01 (0,99-1,03)	0,227	1,01 (0,99-1,03)	0,190
<b>Imunossupressão</b>	Azatioprina	2,06 (1,49-2,84)	<0,001		
	Micofenolato mofetil	0,80 (0,60-1,07)	0,130	1,82 (1,00-3,31)	0,050

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Na Tabela 16 são apresentadas as características dos transplantados de acordo com a ocorrência de herpes zóster. Somente a variável gênero apresentou associação estatisticamente significativa com a infecção.

**Tabela 16** - Fatores associados à ocorrência de herpes zóster nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Ocorrência de herpes zóster			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 505	n = 23	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	290 (94,2)	18 (5,8)	0,047 <sup>1</sup>
	Feminino	215 (97,7)	5 (2,3)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	43,3 (16,3)	45,9 (14,7)	0,589 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	47 (0-76)	47 (7-72)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	315 (95,5)	15 (4,5)	0,653 <sup>2</sup>
	Fígado	93 (96,9)	3 (3,1)	
	Pulmão	23 (100)	0	
	Coração	40 (95,2)	2 (4,8)	
	Transplantes combinados	34 (91,9)	3 (8,1)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	12,4 (8,7)	11,4 (6,0)	0,878 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-49)	11 (0-22)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	62 (98,4)	1 (1,6)	0,505 <sup>2</sup>
	Diabetes mellitus	205 (95,3)	10 (4,7)	0,783 <sup>1</sup>
	LES	19 (100)	0	0,999 <sup>2</sup>
	HIV	1 (100)	0	0,999 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	397 (95,2)	20 (4,8)	0,439 <sup>2</sup>
	Ciclosporina	87 (95,6)	4 (4,4)	0,999 <sup>2</sup>
	Azatioprina	80 (95,2)	4 (4,8)	0,774 <sup>2</sup>
	Tacrolimo	370 (95,9)	16 (4,1)	0,695 <sup>1</sup>
	Everolimo	49 (98,0)	1 (2,0)	0,713 <sup>2</sup>
	Sirolimo	35 (92,1)	3 (7,9)	0,225 <sup>2</sup>
	Micofenolato mofetil	267 (94,7)	15 (5,3)	0,246 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos</b>	Média (DP)	2,5 (0,7)	2,7 (0,7)	0,104 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (1-3)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

Na análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes zóster, observou-se que as mulheres apresentaram menor risco quando comparadas aos homens, com ajuste pelo uso de fármacos (Tabela 17).

**Tabela 17** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de herpes zóster nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%)	Valor	RR (IC95%)	Valor
		Não ajustado	de p	Ajustado	de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1		1	
	Feminino	0,39 (0,14-1,05)	0,062	0,37 (0,14-0,99)	0,050
<b>Nº de fármacos</b>		1,53 (0,76-3,09)	0,233	1,61 (0,80-3,25)	0,181

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Dentre os doentes transplantados, 21 (4%) apresentaram molusco contagioso durante o seguimento. Os fatores relacionados à ocorrência deste tipo de infecção de forma independente foram a idade no momento do transplante, o órgão transplantado e o uso de azatioprina (Tabela 18).

**Tabela 18** - Fatores associados à ocorrência de molusco contagioso nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica	Ocorrência de molusco contagioso			Valor de p
		Não	Sim	
		n = 507	n = 21	
		n (%)	n (%)	
<b>Gênero</b>	Masculino	293 (95,1)	15 (4,9)	0,214 <sup>1</sup>
	Feminino	214 (97,3)	6 (2,7)	
<b>Idade no transplante (anos)</b>	Média (DP)	43,7 (16,3)	36,9 (13,1)	0,021 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	47 (0-76)	34 (17-63)	
<b>Órgão transplantado</b>	Rim	317 (96,1)	13 (3,9)	0,007 <sup>2</sup>
	Fígado	95 (99,0)	1 (1,0)	
	Pulmão	19 (82,6)	4 (17,4)	
	Coração	42 (100)	0	
	Transplantes combinados	34 (91,9)	3 (8,1)	
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>	Média (DP)	12,4 (8,7)	10,8 (5,0)	0,843 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	10 (0-49)	10 (3-21)	
<b>Comorbidades</b>	Neoplasia	61 (96,8)	2 (3,2)	0,999 <sup>2</sup>
	Diabetes mellitus	208 (96,7)	7 (3,3)	0,482 <sup>1</sup>
	LES	19 (100)	0	0,999 <sup>2</sup>
	HIV	1 (100)	0	0,999 <sup>2</sup>
<b>Uso de fármacos imunossupressores</b>	Prednisona	398 (95,4)	19 (4,6)	0,275 <sup>2</sup>
	Ciclosporina	85 (93,4)	6 (6,6)	0,232 <sup>2</sup>
	Azatioprina	84 (100)	0	0,035 <sup>2</sup>
	Tacrolimo	373 (96,6)	13 (3,4)	0,237 <sup>1</sup>
	Everolimo	48 (96,0)	2 (4,0)	0,999 <sup>2</sup>
	Sirolimo	35 (92,1)	3 (7,9)	0,186 <sup>2</sup>
	Micofenolato mofetil	267 (94,7)	15 (5,3)	0,091 <sup>1</sup>
<b>Nº de fármacos</b>	Média (DP)	2,5 (0,7)	2,8 (0,8)	0,058 <sup>3</sup>
	Mediana (vmín-vmáx)	3 (0-4)	3 (0-3)	

DP: desvio padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LES: lúpus eritematoso sistêmico; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney.

A análise univariada dos fatores associados à ocorrência de molusco contagioso demonstrou uma correlação com a variável idade. Observou-se que o aumento da idade no momento do transplante diminui a incidência da infecção, ajustado pelo uso de sirolimo e micofenolato mofetil (Tabela 19).

**Tabela 19** - Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de molusco contagioso nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

Característica		RR (IC95%) Não ajustado	Valor de p	RR (IC95%) Ajustado	Valor de p
<b>Gênero</b>	Masculino	1			
	Feminino	0,56 (0,22-1,44)	0,230		
<b>Idade no transplante (anos)</b>		0,98 (0,95-1,00)	0,067	0,98 (0,95-0,99)	0,049
<b>Imunossupressão</b>	Sirolimo	2,15 (0,63-7,30)	0,220	3,06 (0,87-10,69)	0,080
	Micofenolato mofetil	2,18 (0,85-5,62)	0,106	2,54 (0,96-6,70)	0,059
<b>Nº de fármacos</b>		1,64 (0,77-3,52)	0,203		

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

#### 5.4 Análise do tempo até o aparecimento da infecção: análise de sobrevida

O objetivo desta análise foi calcular a probabilidade de ocorrência de infecção (HPV genital, HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster e molusco contagioso). Considerou-se o tempo entre o ano de realização do transplante e o ano de ocorrência da infecção (todos os desfechos). Os resultados são apresentados na Tabela 20.

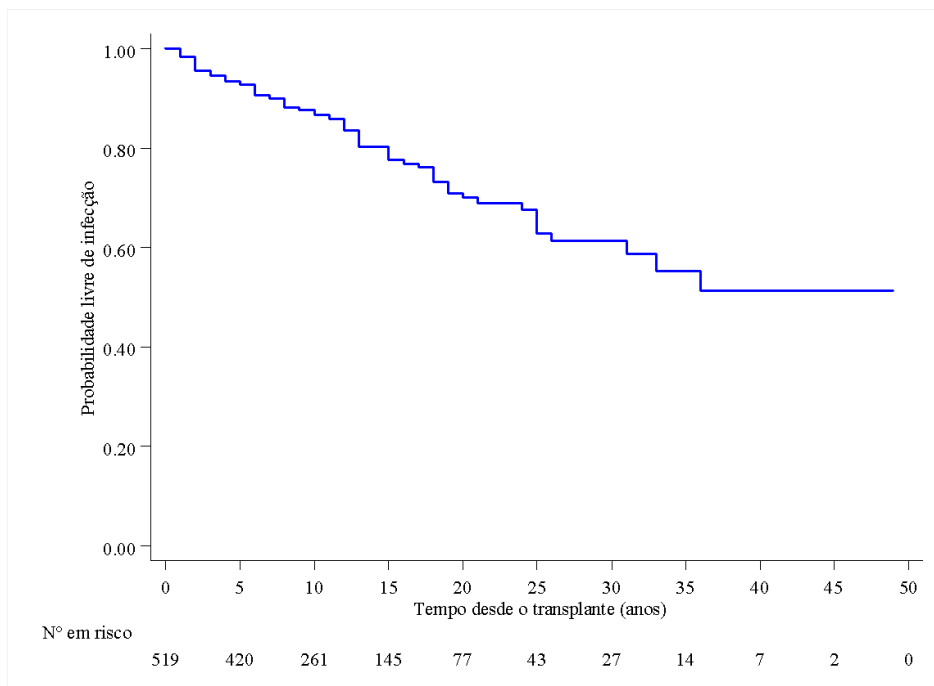
A probabilidade de estar livre de infecção (HPV genital, HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster e molusco contagioso) no primeiro ano após o transplante variou entre 97,2% e 99,2%. Em 20 anos, essa probabilidade de estar livre de infecção variou entre 53,8% e 93,6%.

**Tabela 20** - Tempo desde o transplante até o aparecimento da infecção nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

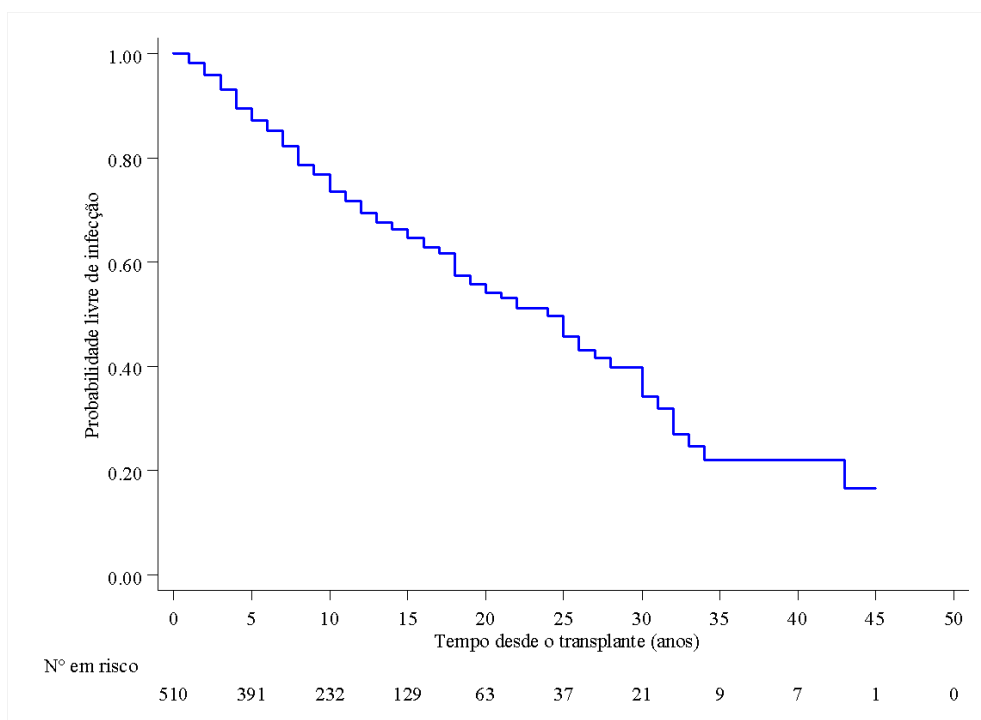
		Probabilidade livre de ocorrência de infecção				
		1-ano	3-anos	5-anos	10-anos	20-anos
<b>Tempo desde o transplante (anos)</b>						
<b>Média (DP)</b>	12,3 (8,6)					
<b>Mediana (vmín-máx)</b>	10 (0-49)					
		Eventos/Total				
<b>HPV genital</b>	105/528	97,2%	93,3%	91,6%	85,5%	69,0%
<b>HPV extragenital</b>	169/515	97,7%	92,5%	86,7%	73,1%	53,8%
<b>Herpes simples</b>	45/524	98,9%	97,1%	96,5%	92,1%	87,6%
<b>Herpes zóster</b>	23/528	98,9%	98,3%	97,9%	96,0%	93,6%
<b>Molusco contagioso</b>	19/526	99,2%	98,3%	98,1%	97,1%	93,4%

DP: desvio padrão; vmáx: valor máximo; vmín: valor mínimo.

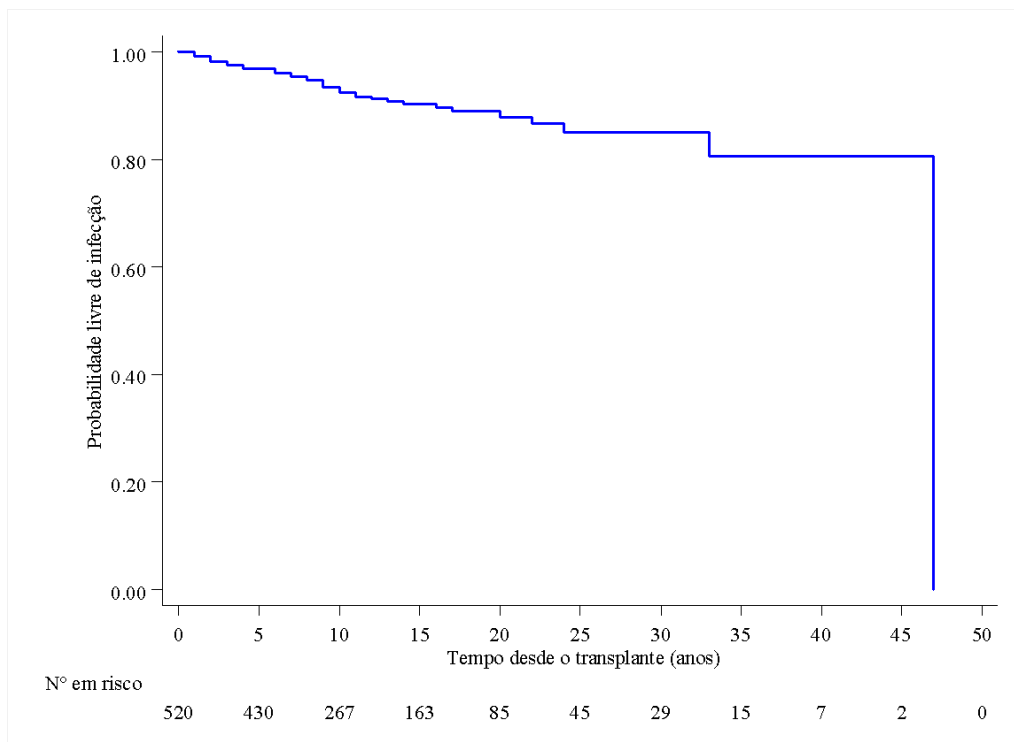
Curvas de sobrevida foram construídas para observar as probabilidades de estar livre de infecção, de acordo com o tempo de seguimento desde o ano de transplante até a ocorrência da infecção (Figuras 1 a 5).



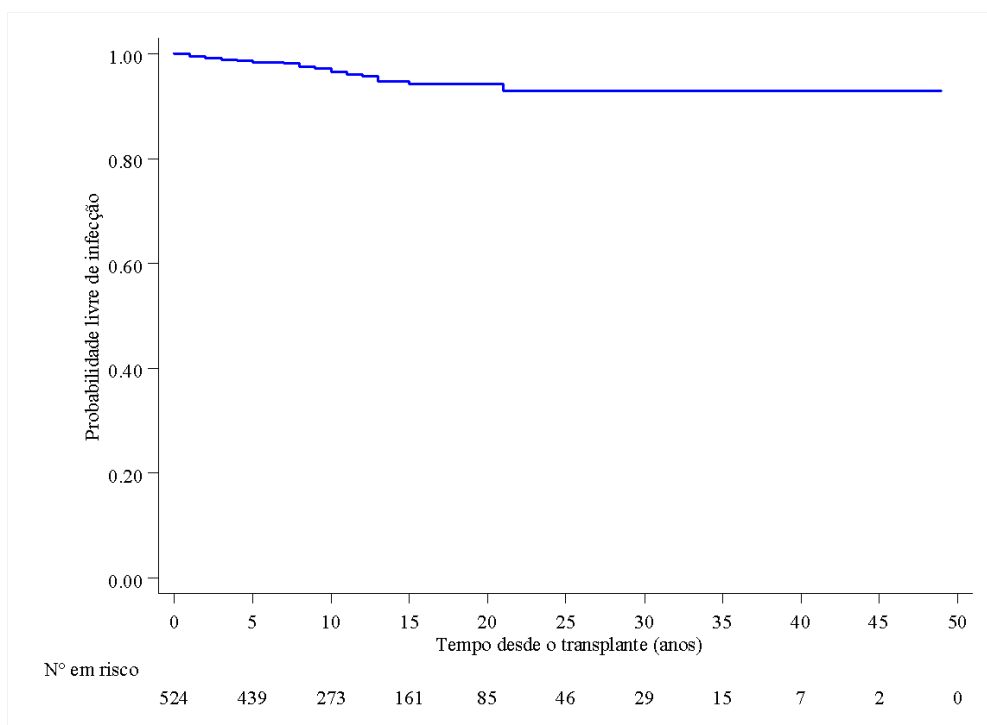
**Figura 1 -** Sobrevida livre de infecção por HPV genital (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.



**Figura 2 -** Sobrevida livre de infecção por HPV extragenital (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

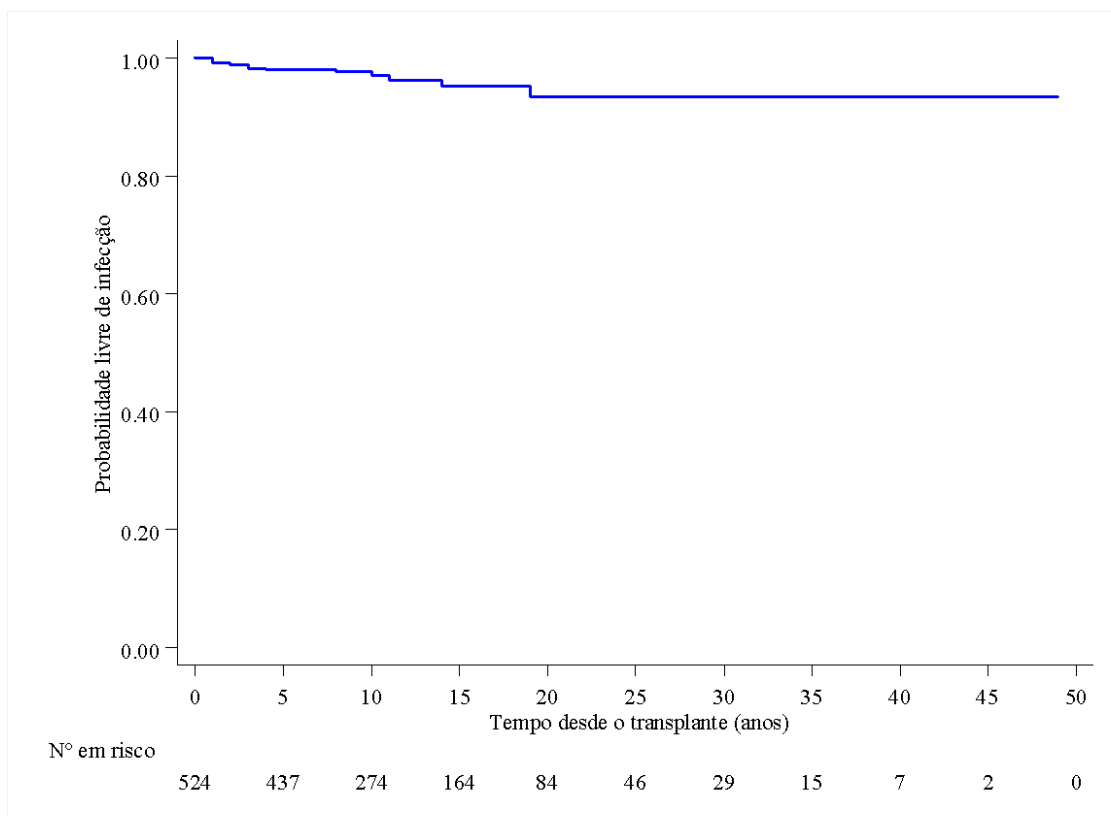


**Figura 3** - Sobrevida livre de herpes simples (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.



**Figura 4** - Sobrevida livre de herpes zóster (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.





**Figura 5** - Sobrevida livre de molusco contagioso (tempo entre o transplante e o surgimento da infecção) nos pacientes transplantados. Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP, 2002-2020.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Infecções virais nos pacientes transplantados de órgãos sólidos

Os transplantes de órgãos sólidos tornaram-se procedimentos rotineiros no Brasil e no mundo nas últimas décadas, com uma perspectiva de expansão ainda maior nos próximos anos. Com o crescimento da população transplantada, o avanço no conhecimento do manejo clínico pós-transplante e o aumento expressivo da expectativa de vida desses pacientes, é de se esperar também um aumento da frequência de complicações secundárias à imunossupressão prolongada<sup>51</sup>.

Do ponto de vista dermatológico, é preciso atentar-se ao maior risco de desenvolvimento de malignidades cutâneas e complicações infecciosas, com destaque para as infecções virais, observadas em 53,8% dos pacientes transplantados em seguimento no Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP. Observamos um predomínio dos casos de infecção extragenital pelo HPV (34,5%), seguido pelos casos de HPV genital (19,9%), herpes simples (9,3%), herpes zóster (4,4%) e molusco contagioso (4%). Eventualmente, identificamos mais de um tipo de infecção no mesmo paciente.

A literatura apresenta uma incidência de lesões virais cutaneomucosas após o transplante de 11-53%, com variações populacionais<sup>52</sup>. A infecção pelo HPV é uma das mais frequentemente relatadas, com incidência superior a 50% nos doentes transplantados há mais de 5 anos<sup>32</sup>. Em uma coorte dinamarquesa conduzida por Zachariae et al.<sup>53</sup> observou-se a ocorrência de verrugas virais em 52% dos casos. De forma análoga, Kentley et al.<sup>54</sup> identificaram uma elevada incidência de verrugas virais (41,7%), as quais se associaram a risco elevado de progressão para CEC. Outras dermatoviroses também foram identificadas neste estudo, porém em menor proporção: herpes simples (3,3%), herpes zóster (2,8%) e molusco contagioso (1,6%)<sup>54</sup>.

Comparando a literatura com os dados obtidos, identificamos uma proporção similar de dermatoviroses, porém menor proporção de verrugas virais. Tal fato pode estar associado à possibilidade de subnotificação de uma parcela dos casos. Pela inexistência de um protocolo de avaliação dermatológica pré-

transplante, o início do seguimento dos pacientes no ambulatório tende a ocorrer de forma tardia (média de 6,4 anos após o transplante). Algumas infecções de ocorrência nos primeiros anos, como herpes simples e herpes zóster, muitas vezes são manejadas por outros membros da equipe multidisciplinar do transplante, sem referenciamento à dermatologia. O atraso para início do acompanhamento especializado leva à perda de dados relacionados a algumas infecções e dificulta precisar o momento de surgimento de outras de evolução crônica, como as verrugas virais, uma vez que é necessário que o paciente forneça a informação, que pode não ser acurada (viés de memória).

### 6.1.1 Imunossupressão e a ocorrência de infecções virais

Sabe-se que a composição do regime imunossupressor e a duração da imunossupressão são pontos determinantes para a ocorrência de infecções virais nos transplantados<sup>27</sup>. De modo a analisar a relação entre esses fatores, avaliamos a combinação de fármacos utilizada pelos pacientes e a dose média em uso no momento da coleta de dados. Como limitação à análise, ressaltamos que não avaliamos os níveis séricos dos imunossupressores, por não serem dados amplamente disponíveis para todos os casos em estudo.

Em geral, os pacientes utilizam um regime imunossupressor composto por fármacos com mecanismos de ação complementares, visando à inibição da resposta imune celular e humoral. As respostas imunes inata e adaptativa, envolvidas no processo de rejeição dos enxertos, são complexas e dependem de vias de sinalização que levam à ativação celular, produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, proliferação e diferenciação celular<sup>55</sup>.

A escolha da terapia imunossupressora varia conforme o risco de rejeição do órgão transplantado, sendo mais intensa nos transplantes cardíaco e pulmonar, intermediária no transplante renal e mais branda no transplante hepático<sup>56</sup>. Tal fato é compatível com a observação da maior incidência de dermatovirose nos transplantados cardíacos, pulmonares e renais, em contraste com os transplantados hepáticos na coorte em estudo.

Comumente, um inibidor da calcineurina, um agente antimetabólico e um corticosteroide são utilizados em combinação na terapia de manutenção após o

transplante, com ajustes em caso de toxicidade às drogas. O conhecimento do mecanismo de ação e da farmacocinética dos imunossupressores é essencial para manejo adequado desses pacientes<sup>55,57,58</sup>.

Corticosteroides são as drogas mais antigas utilizadas após o transplante. Têm ação anti-inflamatória e imunossupressora e atuam por meio da inibição de vários estágios da cascata de ativação dos linfócitos T, incluindo a síntese de lipocortinas que, através da inibição da atividade da fosfolipase A2, suprimem a liberação de ácido araquidônico e inibem a adesão leucocitária aos tecidos<sup>59,60</sup>.

Ciclosporina e tacrolimus são inibidores da calcineurina e exercem ação imunomoduladora pelo bloqueio da ativação de células T e consequente liberação de citocinas inflamatórias. A ciclosporina se liga à ciclofilina, formando o complexo ciclosporina/ciclofilina, enquanto o tacrolimus se liga à proteína FKBP12, formando o complexo tacrolimus/FKBP12. Ambos os complexos têm a propriedade de inibir a defosforilação do fator nuclear de células T ativadas e a consequente transcrição de genes de citocinas, incluindo as interleucinas 2 e 4 (IL-2 e IL-4)<sup>61-63</sup>.

A azatioprina é um agente antimetabólico, pró-droga da 6-mercaptopurina (6-MP), metabolizada em formas ativas da tiopurina. Metabólitos da 6-MP atuam inibindo a síntese de novo de ribonucleotídeos e a interconversão de ribonucleotídeos de purina a serem incorporados no DNA e RNA celular, o que leva à citotoxicidade e inibição do crescimento celular<sup>57,58,64</sup>.

O ácido micofenólico (MPA) age inibindo a enzima inosina monofosfato desidrogenase, atuante na síntese de nucleotídeos de guanina, o que resulta na inibição seletiva da proliferação de linfócitos T e B, com mínimos efeitos em outros sistemas orgânicos. A droga é disponível comercialmente na forma de micofenolato mofetil (MMF) e micofenolato sódico<sup>65,66</sup>.

Sirolimo e everolimo são fármacos com ação inibitória sobre a via de sinalização da rapamicina (mTOR: *mammalian target of rapamycin*). As drogas, uma vez no citoplasma celular, formam complexos com as proteínas de ligação da imunofilina FK506 (FKBP12/FKBP1A). Esses complexos se ligam ao domínio FRB (ligação FKBP-rapamicina) de uma serina/treonina quinase, alvo da rapamicina, inibindo a proliferação celular<sup>55,66,67</sup>.

Considerando todas as dermatoviroses em conjunto, observamos um risco de ocorrência 40% maior nos pacientes em uso de ciclosporina como parte do seu regime imunossupressor, em comparação àqueles que não utilizaram o fármaco (RR 1,40, IC95% 1,06-1,85). Observamos, também, que um regime imunossupressor composto por mais fármacos relacionou-se a maior risco de ocorrência de infecção por HPV genital (o incremento em uma unidade no número de fármacos aumentou em 50% o risco de ocorrência de infecção), além do aumento do risco de infecção extragenital pelo HPV em 59% e 78% nos usuários de ciclosporina e azatioprina, respectivamente.

Um estudo conduzido por Sulowicz et al.<sup>52</sup>, com o objetivo de avaliar a ocorrência de infecções virais em transplantados renais, demonstrou uma incidência de dermatoviroses em 38,9% dos casos, sendo as verrugas virais as mais comuns (38,5%). As infecções foram mais frequentes nos doentes sob terapia imunossupressora por período mais prolongado (53 vs. 37 meses), composta principalmente por azatioprina e ciclosporina. Tais achados são condizentes com os dados encontrados e ressaltam a importância da constante reavaliação da terapia imunossupressora, considerando o risco-benefício de cada droga e a eventual necessidade de substituições ou ajustes de dose.

O conhecimento das complicações relacionadas ao uso de azatioprina e ciclosporina não é recente, sendo documentado não somente nos transplantados, mas também nos usuários desses fármacos para manejo de outros quadros. Seksik et al.<sup>68</sup> demonstraram aumento do risco de ocorrência de herpes simples genital e verrugas virais em uma coorte de portadores de doença inflamatória intestinal em uso de azatioprina, enquanto Szubińska-Lelonkiewicz et al.<sup>69</sup> observaram a ocorrência de infecção pelo HPV em 53,7% dos transplantados renais utilizando ciclosporina.

A supressão da atividade dos linfócitos T pelo uso prolongado da ciclosporina resulta no aumento da replicação viral e conseqüente aumento da incidência de infecções recalcitrantes e exuberantes. De forma similar, a azatioprina leva à supressão significativa da imunidade celular e seus usuários tendem a desenvolver infecções e tumores de curso agressivo e manejo desafiador<sup>69</sup>.

Além da composição do regime imunossupressor, destaca-se a importância da sua duração; uma maior ocorrência de infecções virais foi vista nos pacientes expostos à imunossupressão por período mais prolongado (13,5 vs. 10,9 anos entre os grupos com e sem infecção viral, respectivamente). Destaca-se, também, a relação inversa observada entre a ocorrência de infecções e a idade no momento do transplante; pacientes submetidos ao transplante em idade mais avançada tiveram uma menor incidência de infecções virais durante o seguimento (RR 0,99, IC95% 0,98-0,99). Postula-se que os transplantados em idade mais jovem tendem a ser expostos à imunossupressão por período mais prolongado e, conseqüentemente, mais sujeitos aos seus efeitos deletérios. Tais observações são compatíveis com dados da literatura que demonstram maior ocorrência de complicações infecciosas nos pacientes com longo período de seguimento e imunossupressão<sup>52,54</sup>.

#### 6.1.2 Comorbidades e a ocorrência de infecções virais

Avaliamos a presença de comorbidades que poderiam estar associadas à ocorrência de dermatovirose, considerando o impacto da doença e/ou de seu tratamento sobre a imunidade. Analisamos a presença de neoplasias, LES, infecção pelo HIV e diabetes mellitus e encontramos significância apenas em relação ao diabetes mellitus e à infecção extragenital por HPV, na qual a presença da comorbidade demonstrou ser um fator protetor (RR 0,66, IC 0,48-0,92).

Apesar de a literatura médica relacionar o diabetes mellitus ao maior risco de ocorrência de infecções pelo HPV, estudos recentes têm demonstrado o benefício do uso da metformina, antidiabético oral, como estratégia no manejo de infecções e neoplasias mucocutâneas relacionadas ao HPV<sup>70-74</sup>. Foi demonstrado que a metformina exerce um potencial efeito antitumoral direto por meio da redução da expressão dos oncogenes virais E6/E7 do HPV, representando uma estratégia terapêutica oncológica promissora<sup>72-75</sup>.

Como fator limitante do presente estudo, reside o fato de que não tivemos acesso ao tratamento utilizado pelos transplantados portadores de diabetes mellitus, impossibilitando avaliar quantos faziam uso da metformina.

Acreditamos que, apesar da distribuição das frequências em relação ao diabetes mellitus ter se mostrado distinta e estatisticamente significativa entre os grupos com e sem infecção viral, são necessários mais dados para avaliar a relevância clínica deste achado no contexto da população transplantada.

Em relação à infecção pelo vírus HIV, na casuística havia apenas um doente transplantado portador da comorbidade, impossibilitando a avaliação do impacto da imunossupressão farmacológica somada ao impacto da doença de base. Já em relação às neoplasias, destacamos o elevado número de casos de hepatocarcinoma (38 casos, 60,3%) no grupo em estudo, por ser uma das indicações da realização do transplante hepático, quando em associação à cirrose hepática.

### 6.1.3 Infecções pelo HPV nos transplantados

As lesões pelo HPV nos transplantados tendem a ser mais exuberantes, numerosas e refratárias aos tratamentos convencionais<sup>51</sup>. Dentre os pacientes com lesões cutaneomucosas pelo HPV no nosso estudo, foi feita uma subdivisão entre os casos com acometimento extragenital (lesões cutâneas classificadas como verrugas virais e lesões epidermodisplasia verruciforme-símile) e acometimento genital (condiloma acuminado e papulose bowenoide). Observamos uma incidência de casos de HPV extragenital e genital de 34,5% e 19,9%, respectivamente. Ademais, encontramos 50 casos de CEC anogenital relacionados ao HPV (9,5%).

Os casos típicos e de aspecto benigno foram, em sua maioria, diagnosticados e tratados com base em suas características clínicas, sem realização rotineira de exame anatomopatológico nem identificação das cepas virais envolvidas. Contudo, casos nos quais houve dúvida diagnóstica e casos de CEC relacionados ao HPV foram submetidos a exame anatomopatológico e hibridização viral, com encontro de cepas de alto risco em 40% dos casos. Além disso, todos os pacientes com acometimento anogenital pelo HPV foram referenciados para avaliação especializada quanto à presença de lesões suspeitas no colo do útero, uretra e canal anal pela ginecologia, urologia e/ou coloproctologia.

A incidência das infecções pelo HPV nos transplantados varia de forma considerável, com relatos de acometimento de 6 a 92% dos pacientes, com aumento progressivo ao longo dos anos de seguimento<sup>76</sup>. Na população imunocompetente, observam-se índices de infecção por HPV de 2 a 44%, com variações de acordo com as características socioeconômicas e geográficas do grupo em estudo<sup>77</sup>. O HPV pode, ainda, ser encontrado na flora cutânea comensal de indivíduos saudáveis, mesmo na ausência de lesões cutaneomucosas visíveis<sup>78</sup>.

Uma coorte histórica conduzida por Larsen et al.<sup>79</sup> demonstrou um aumento expressivo no risco de desenvolvimento de lesões anogenitais pelo HPV em um grupo de transplantados renais em comparação a uma população imunocompetente com características sociodemográficas semelhantes (RR 3,3, 95% CI 2,8-3,9). Tais dados são condizentes com os achados do presente estudo e enfatizam a associação entre a imunossupressão e o surgimento das infecções.

Uma ampla e diversa gama de cepas virais pode ser identificada nas lesões cutaneomucosas dos transplantados. A literatura aponta semelhanças entre as cepas virais do HPV identificadas nos transplantados e na população imunocompetente (acometimento pelo HPV tipos 1, 2, 6, 11, 27, 57, 16, 18, 31, 33), mas também uma maior prevalência de infecção por cepas raras de alfa-HPV (28, 29, 77, 94, 117), cepas de beta-HPV associadas a lesões do tipo epidermodisplasia verruciforme-símile (3, 5, 8, 9, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 47, 49) e novas cepas de gama-HPV (128 a 134)<sup>80</sup>.

No nosso estudo, não foi realizada a tipagem viral para todos os pacientes, por não acarretar mudança da condução clínica dos casos de comportamento benigno. As sondas de hibridização disponíveis no nosso serviço classificam os subtipos de HPV em cepas de alto e baixo risco oncogênico, sem definição individualizada da cepa envolvida. A avaliação rotineira dos subtipos do HPV presentes nas lesões dos transplantados deve ser recomendada caso esteja disponível e caso sua implementação esteja de acordo com a realidade dos serviços de saúde, visando à melhor compreensão da patogênese desses casos e à melhora da assistência prestada.



Em relação à imunossupressão e às infecções pelo HPV, ressaltamos a ocorrência de verrugas virais em 78% e 59% dos usuários de azatioprina e ciclosporina, respectivamente. Estudos demonstram que a escolha de regimes sem esses fármacos e/ou contendo sirolimo ou everolimo parece reduzir a ocorrência e a persistência das infecções. O bloqueio da via mTOR é promissor como estratégia no manejo de infecções refratárias ou exuberantes e nos casos de neoplasias relacionadas ao HPV<sup>81-87</sup>.

O HPV infecta as células da camada basal do epitélio e depende da interação entre o DNA viral e o maquinário celular do hospedeiro para que a infecção progrida. A cascata de sinalização PI3K (fosfoinosítídeo 3-quinase) / Akt (proteína quinase B) / mTOR é essencial na transdução de sinais e no controle celular, promovendo crescimento, proliferação e migração celular<sup>83,88</sup>. A desregulação da via PI3K/Akt/mTOR tem sido demonstrada em pelo menos 60% dos casos de neoplasias relacionadas ao HPV, contribuindo para o crescimento tumoral e resistência terapêutica<sup>81-88</sup>.

Shahidi et al.<sup>82</sup> demonstraram uma diminuição significativa no número e no tamanho de verrugas virais em pacientes transplantados renais após a mudança do regime imunossupressor, com troca de ciclosporina por sirolimus. De forma análoga, Dharancy et al.<sup>89</sup> demonstraram o rápido clareamento de verrugas virais em uma paciente transplantada hepática após introdução de sirolimus, após várias tentativas de tratamento tópico sem sucesso. Em relação ao manejo de neoplasias, um ensaio clínico conduzido por Day et al.<sup>90</sup> em pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço demonstrou uma redução satisfatória do crescimento tumoral por meio do bloqueio da via mTOR.

A mudança da composição e/ou ajuste de doses do regime imunossupressor nos transplantados deve ser considerada, sempre que possível, na vigência de infecções exuberantes/refratárias ou neoplasias relacionadas ao HPV. Quanto mais longa e mais intensa for a imunossupressão pós-transplante, maior é o risco estimado de ocorrência de infecções, como demonstrado nesta coorte e corroborado por outros estudos conduzidos na população transplantada<sup>27,52,54,91,92</sup>.

#### 6.1.4 Herpes simples nos transplantados

Observamos uma incidência de 9,3% de herpes simples no nosso estudo. É possível que tenhamos uma subnotificação de casos, uma vez que a infecção tende a ter curso agudo e autolimitado, sendo comumente manejada por outros membros da equipe multidisciplinar dos transplantes. Além disso, a profilaxia antiviral com drogas como aciclovir, indicada aos doentes sob maior risco de desenvolvimento de infecções herpéticas, contribui para a prevenção e consequente redução da sua incidência.

Sabe-se que há elevada soroprevalência de HSV-1,2 na população adulta imunocompetente, com variações de 50-80%. A literatura estima uma incidência de 15-45% de infecções por herpes simples após o transplante, a maioria decorrente da reativação viral, que ocorre principalmente nos primeiros anos após o procedimento<sup>32,93</sup>.

Como fatores relacionados ao herpes simples, encontramos maior risco de infecção nos pacientes do sexo feminino e associação positiva com o uso de micofenolato mofetil (risco 1,82 vezes maior). Piaserico et al.<sup>94</sup> demonstraram associação entre o uso de MMF e a reativação de infecções por Herpesvírus, em contraste a menor risco associado aos inibidores da via mTOR. De forma análoga, Yun et al.<sup>92</sup> avaliaram o risco de ocorrência de infecções por Herpesvírus nos usuários de MMF. Apesar dos nossos dados demonstrarem associação entre MMF e infecção herpética e estarem de acordo com os trabalhos supracitados, é necessário estudo mais amplo para confirmar essa associação, uma vez que o fármaco acarreta menor impacto sobre a imunidade celular quando comparado aos outros imunossupressores amplamente utilizados nos transplantados de órgãos sólidos.

#### 6.1.5 Herpes zóster nos transplantados

Observamos uma incidência de herpes zóster de 4,4%, sem a descrição de nenhum caso de varicela. A literatura estima que a infecção ocorra em 1-12% dos pacientes transplantados, incidência 10 a 100 vezes maior que a descrita na

população imunocompetente<sup>94,95</sup>. De forma similar ao postulado para o herpes simples, é possível que tenhamos uma subnotificação de casos.

O único fator associado à infecção encontrado no presente estudo foi o gênero, com maior risco observado no sexo masculino. Herrero et al.<sup>91</sup> avaliaram os fatores relacionados ao herpes zóster em transplantados hepáticos e demonstraram a sua ocorrência em 12% dos casos, também com predomínio no sexo masculino e associação com o uso de azatioprina e micofenolato mofetil. Outros fatores descritos como predisponentes para herpes zóster são idade avançada e órgão transplantado (maior risco nos enxertos cardíaco e pulmonar)<sup>95</sup>.

A infecção herpética nos transplantados, assim como outras dermatoviroses, parece relacionar-se à imunossupressão mais intensa e prolongada, ainda que tais fatores não tenham sido identificados de forma estatisticamente significativa neste estudo. Um incremento no número de pacientes afetados e a melhora da coleta de dados relativa aos primeiros meses e anos pós-transplante podem contribuir para uma análise mais robusta.

#### 6.1.6 Molusco contagioso nos transplantados

Observamos 21 casos (4%) de molusco contagioso na nossa casuística, com predomínio nos doentes mais jovens, de forma semelhante à faixa etária mais acometida pela doença na população geral. Não foi observada associação significativa com o regime imunossupressor ou comorbidades.

As lesões de molusco contagioso nos imunossuprimidos tendem a ser maiores, mais exuberantes, disseminadas e persistentes<sup>49</sup>. Entretanto, na maioria dos estudos que avaliam a ocorrência de infecções virais na população transplantada, são poucos os relatos de molusco contagioso, e a doença é menos frequente quando comparada às demais dermatoviroses. Euvrard et al.<sup>15</sup> identificaram uma prevalência da infecção de 6,9% em um grupo de crianças transplantadas, com apresentação clínica e distribuição típicas. Estudos na população geral imunocompetente demonstram uma prevalência que varia entre 5,1% e 11,5% em crianças e adolescentes com idade entre 0 e 16 anos<sup>96</sup>.

A relação entre a ocorrência de molusco contagioso e a intensidade e duração da imunossupressão é pouco explorada na literatura, mas inferimos que haja relação semelhante à observada nos casos de outras dermatovirose. Cabe ressaltar, também, a importância do diagnóstico preciso dos casos de molusco contagioso, uma vez que as lesões podem mimetizar outras dermatoses, como CBC, CEC, queratoacantoma, criptococose e histoplasmose<sup>50</sup>. O diagnóstico, sempre que possível, deve ser confirmado por estudo anatomopatológico<sup>15,49,97</sup>.

#### 6.1.7 Infecção por citomegalovírus nos transplantados

A infecção cutaneomucosa por citomegalovírus foi identificada em apenas quatro dos nossos doentes (0,8%), que apresentaram úlceras orais e/ou anogenitais. Pelo número limitado de casos, não foi possível estabelecer associação entre a ocorrência da infecção e as variáveis estudadas.

A literatura estima a ocorrência de infecção sistêmica pelo CMV em até 75% dos transplantados de órgãos sólidos na ausência de terapia antiviral profilática, observada principalmente nos primeiros meses após o transplante<sup>98</sup>. Manifestações cutâneas são descritas em 10-20% dos casos, têm aspecto variável e são muitas vezes inespecíficas, tais como: exantema maculopapular, petéquias, erupções vesicobolhosas e úlceras<sup>27</sup>. López-Pintor et al.<sup>99</sup> avaliaram os casos de úlceras orais por CMV em transplantados renais e encontraram uma incidência acumulada de 1,3%, com associação a maior risco de rejeição aguda dos enxertos. As úlceras relacionadas ao CMV podem ocorrer pela reativação do vírus latente presente no trato gastrointestinal ou por disseminação hematogênica e podem se associar a comprometimento visceral severo<sup>100,101</sup>.

A baixa frequência de casos de CMV no nosso estudo pode ser justificada por subdiagnóstico de casos de apresentação inespecífica e pela condução clínica por outros membros da equipe médica dos transplantes. A avaliação dermatológica sistematizada dos pacientes transplantados é de suma importância para o diagnóstico da infecção, que requer alta suspeição clínica para que os achados do exame clínico sejam corretamente interpretados e valorizados<sup>102</sup>.

Pela elevada morbimortalidade associada à infecção visceral pelo CMV, é imprescindível que seja feito rastreio para a infecção nos doadores e receptores de órgãos sólidos antes da realização do transplante, de modo a identificar o perfil imune, a susceptibilidade à infecção e o risco de reativação viral. A instituição de terapia antiviral profilática ou preemptiva é indicada em parcela significativa dos casos, principalmente na fase inicial pós-transplante, na qual a imunossupressão é mais intensa e mais associada a complicações infecciosas<sup>98,100,102</sup>.

#### 6.1.8 Carcinoma de Merkel nos transplantados

Encontramos dois casos de carcinoma das células de Merkel dentre nossos doentes (0,4%). Um transplantado hepático em uso de tacrolimo e everolimo que desenvolveu a neoplasia três anos após o transplante, e um transplantado renal em uso de prednisona, tacrolimo e sirolimo que desenvolveu o tumor de forma tardia, após 40 anos de seguimento.

É esperado que o surgimento de tumores nos doentes transplantados ocorra majoritariamente após longo período de imunossupressão. Entretanto, um dos nossos doentes desenvolveu a neoplasia de forma precoce, somente 3 anos após o transplante. Esse achado sinaliza tanto a heterogeneidade da doença quanto o papel do vírus na carcinogênese e sua interação com a terapia imunossupressora utilizada.

Um estudo multicêntrico conduzido por Clarke et al.<sup>103</sup> em transplantados de órgãos sólidos nos Estados Unidos entre 1987 e 2009 identificou 110 casos de carcinoma de Merkel em 189.498 pacientes, com incidência de 12,8 por 100.000 pessoas/ano, o que corresponde a um aumento de risco de quase 24 vezes em relação à população geral (RR 23,8, IC 19,6-28,7). Observou-se maior risco nos transplantados com mais de dez anos de seguimento e naqueles em uso de ciclosporina, azatioprina ou inibidores da via mTOR<sup>103</sup>.

Pelo baixo número de casos identificados no presente estudo, a avaliação dos fatores de risco para carcinoma de Merkel torna-se limitada, mas ressalta-se o uso de inibidores da via mTOR pelos dois pacientes acometidos, de forma similar ao descrito na literatura. A associação entre o uso de inibidores da via

mTOR e o desenvolvimento da neoplasia pode ser considerada inesperada, pois essas drogas exercem ação antiangiogênica e antiproliferativa e reduzem o risco de desenvolvimento de outros tumores, sobretudo CEC. Entretanto, há evidências de que antígenos virais do MCV interagem com proteínas da via de sinalização Akt sem passar pela via mTOR, o que sugere que fármacos inibidores dessa via exerçam influência menor no crescimento dos tumores de Merkel<sup>103</sup>.

Adicionalmente, Orellana et al.<sup>104</sup> demonstraram aumento da transcrição de proteínas virais do MCV relacionado à inibição da via mTOR em modelo *in vitro*. Nos transplantados sob maior risco de desenvolvimento do quadro, isto é, naqueles portadores do poliomavírus das células de Merkel, o ajuste da terapia imunossupressora pode ser considerado, mas estudos adicionais são necessários para a compreensão do papel do bloqueio das vias de sinalização no surgimento dessa neoplasia.

#### 6.1.9 Sarcoma de Kaposi nos transplantados

O sarcoma de Kaposi (SK) foi identificado em apenas um doente do nosso trabalho, transplantado renal em uso de tacrolimo e everolimo, que desenvolveu a neoplasia 13 anos após o transplante.

Os transplantados de órgãos sólidos apresentam risco de desenvolvimento de SK 400 a 500 vezes maior que a população imunocompetente<sup>105</sup>. Um estudo multicêntrico francês avaliou a ocorrência do SK em transplantados e demonstrou uma prevalência de 0,18%, de surgimento em geral nos primeiros anos pós-transplante e sem envolvimento visceral<sup>105</sup>.

Nos transplantados de órgãos sólidos, observa-se o desenvolvimento da forma iatrogênica do SK, relacionada à disfunção imune. Uma estratégia de manejo da neoplasia nesses doentes inclui a diminuição da imunossupressão e/ou a troca de fármacos da classe dos inibidores da calcineurina por inibidores da via mTOR, de forma similar à preconizada para os casos de infecções e neoplasias relacionadas ao HPV<sup>40,106</sup>. O ajuste da imunossupressão é capaz de induzir resposta satisfatória em cerca de 80% dos casos; nos demais, pode ser indicada quimioterapia sistêmica<sup>40</sup>.

Pelo baixo número de casos de SK no nosso estudo, não foi possível avaliar seus fatores de risco, porém a ocorrência tardia após o transplante diverge do padrão descrito na literatura, em geral relatado nos primeiros anos<sup>105,107</sup>.

É provável que, com a manutenção do seguimento dos nossos doentes e o acompanhamento de novos doentes transplantados, outros casos de SK sejam identificados, o que permitirá uma análise mais detalhada dos fatores envolvidos no processo carcinogênico viral. Sempre que possível, a vigilância ativa dos transplantados e o rastreo sorológico para HHV-8 devem ser indicados, visando à identificação dos indivíduos sob maior risco de desenvolvimento do tumor.

## **6.2 Recomendações de seguimento dermatológico periódico**

Os transplantados de órgãos sólidos devem ser considerados uma população com necessidades específicas de acompanhamento dermatológico regular, com foco não apenas no diagnóstico e manejo de dermatoses existentes, mas também na prevenção e educação quanto aos cuidados com a pele. As doenças dermatológicas nos pacientes transplantados diferem daquelas observadas na população imunocompetente e nos doentes imunossuprimidos por outras causas em termos de incidência, prevalência, curso clínico, gravidade e manejo terapêutico<sup>108-110</sup>.

É de grande valia estabelecer um canal de comunicação direto e eficaz entre a dermatologia e as demais especialidades médicas que prestam assistência aos doentes transplantados de órgãos sólidos, de modo a coordenar os cuidados, alinhar as condutas e evitar atrasos no manejo de casos potencialmente graves. Em um cenário ideal, o seguimento desses pacientes deve ter início antes do transplante e deve ser mantido por período indeterminado, uma vez que complicações tardias são comuns<sup>108-110</sup>.

### **6.2.1 Avaliação dermatológica pré-transplante**

Os pacientes candidatos ao transplante devem ser submetidos a um exame dermatológico completo sistematizado, incluindo as mucosas oral e

genital e os anexos cutâneos. A fotoproteção é a medida inicial mais importante a ser adotada visando à prevenção de malignidades cutâneas. Os pacientes devem ser orientados a utilizar fotoprotetores com alto fator de proteção para radiação ultravioleta A e B (UVA e UVB) e a evitar exposição solar nos períodos de maior incidência de radiação, entre 9 e 15 horas<sup>108-110</sup>. Uma coorte na Noruega demonstrou redução do risco de desenvolvimento de cânceres de pele não melanoma em uma população transplantada em seguimento desde a década de 1980, fato atribuído ao seguimento especializado regular e às medidas preventivas adotadas<sup>16</sup>.

Caso sejam identificadas dermatoses infecciosas ou neoplásicas antes do transplante, o tratamento deve ser instituído prontamente e, em alguns casos, o adiamento do transplante deve ser considerado<sup>26</sup> (Tabela 21).

**Tabela 21** - Recomendações de adiamento do transplante de órgãos sólidos em caso de diagnóstico prévio de neoplasia cutânea

Neoplasia cutânea	Adiamento do transplante
CEC de baixo grau	Não adiar transplante
CEC de alto grau	Adiar o transplante por 2 anos
CEC de alto grau com disseminação linfonodal	Adiar o transplante por 5 anos
CEC metastático	Contraindicar o transplante
Carcinoma de Merkel localizado	Adiar o transplante por 2 anos
Carcinoma de Merkel com disseminação linfonodal	Adiar o transplante por 3-5 anos
Carcinoma de Merkel metastático	Contraindicar o transplante
Melanoma <i>in situ</i>	Não adiar o transplante
Melanoma estágio Ia	Adiar o transplante por 2 anos
Melanoma estágios Ib/IIa	Adiar o transplante por 2-5 anos
Melanoma estágios IIb/IIc	Adiar o transplante por 5 anos
Melanoma estágios III e IV	Contraindicar o transplante

FONTE: Adaptado de Zwald et al.<sup>26</sup>  
CEC: carcinoma espinocelular.

No caso de lesões suspeitas de malignidade, deve ser realizada biópsia cutânea para confirmação diagnóstica e exérese cirúrgica com margens amplas, conforme protocolos de tratamento específicos para manejo de cada subtipo tumoral. Quando indicado, também podem ser empregadas estratégias não



cirúrgicas, como o uso do imiquimode, 5-fluorouracil e terapia fotodinâmica<sup>18,26,111</sup>.

No caso de lesões benignas relacionadas ao HPV, como as verrugas virais, o tratamento com medidas destrutivas locais deve ser indicado, como o uso de ácido salicílico, ácido nítrico fumegante, podofilina, eletrocoagulação e criocirurgia. Já em caso de lesões genitais pelo HPV, além do tratamento local, recomenda-se encaminhamento à ginecologia, coloproctologia e/ou urologia, para avaliação especializada. A realização de biópsia e tipagem viral deve ser indicada quando disponível, visando à identificação dos subtipos virais de alto risco oncogênico e o tratamento precoce e eficaz dos casos com progressão para malignidade. Pacientes do sexo feminino, mesmo na ausência de lesões genitais, devem ser orientadas a manter seguimento ginecológico periódico<sup>51,80</sup>.

Os pacientes também devem ser orientados quanto ao uso de métodos contraceptivos de barreira visando à prevenção do contágio de infecções sexualmente transmissíveis (IST), como HPV, sífilis, clamídia, gonorreia e HIV.

A atualização do cartão vacinal também deve ser orientada, idealmente antes do transplante, logo após a inclusão na lista de espera, quando podem ser indicadas vacinas compostas por microorganismos vivos atenuados com maior segurança<sup>42,109</sup>.

Pelo maior risco de desenvolvimento de neoplasias anogenitais e da orofaringe relacionadas ao HPV, a vacinação contra o vírus deve ser indicada aos candidatos ao transplante<sup>42</sup>. No Brasil, a vacina contra o HPV pode ser aplicada até os 29 anos nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) e até os 45 anos na rede privada<sup>112</sup>.

A vacina contra varicela (Varivax<sup>®</sup>), composta por vírus atenuados, pode ser aplicada nos candidatos ao transplante sem histórico de infecção adquirida prévia. A vacina contra herpes zóster composta por vírus atenuados (Zostavax<sup>®</sup>) pode ser administrada antes do transplante, aos pacientes acima dos 50 anos. A nova vacina recombinante contra herpes zóster (Shingrix<sup>®</sup>), recentemente disponibilizada na rede privada no Brasil, pode ser administrada com segurança, mesmo após a introdução da imunossupressão. Tanto a vacina Varivax<sup>®</sup> quanto a Zostavax<sup>®</sup> conferem proteção contra a infecção pelo VZV; o que as diferencia

é a concentração de Unidades Formadoras de Placa (UFP) virais, maior na vacina contra herpes zóster<sup>38,42,109,113</sup>.

A vacina triviral, que confere proteção contra sarampo, caxumba e rubéola, por ser composta por vírus atenuados, deve ser administrada apenas antes do transplante<sup>38,42,109</sup>. A Tabela 22 reúne as informações sobre as vacinas de interesse dermatológico indicadas aos pacientes transplantados.

**Tabela 22** - Vacinas de interesse dermatológico recomendadas rotineiramente para pacientes candidatos ao transplante e transplantados de órgãos sólidos

<b>Vacina</b>	<b>Aplicação pré-transplante</b>	<b>Aplicação pós-transplante</b>	<b>Observações</b>
<b>HPV</b>	Sim	Sim	Estudos com dados de imunogenicidade relativos à vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18)
<b>Triviral (sarampo, caxumba, rubéola)</b>	Sim	Não	
<b>Varicela-Zóster (Varivax®)</b>	Sim	Não*	* Há dados de segurança demonstrados em pequenos estudos com pacientes selecionados após o transplante
<b>Herpes Zóster (Zostavax®, Shingrix®)</b>	Sim	Sim*	* Apenas a vacina Shingrix® (recombinante) é indicada após o transplante

FONTE: Adaptado de Stucchi et al.<sup>109</sup>

### 6.2.2 Seguimento dermatológico pós-transplante

O seguimento dermatológico após o transplante visa à identificação precoce de complicações infecciosas, neoplásicas e a toxicidade cutânea aos fármacos imunossupressores. Recomenda-se que, se possível, seja feita uma avaliação nos primeiros 3 meses após o transplante e então anualmente, ou de forma individualizada<sup>18,26,27,114,115</sup> (Tabela 23).

**Tabela 23** - Protocolo sugerido de seguimento dermatológico periódico dos pacientes transplantados de órgãos sólidos

<b>Avaliação inicial (pré-transplante)</b>
<p>Detecção e manejo de dermatoses preexistentes</p> <p>Orientações de autocuidado: fotoproteção, uso de emolientes e preservativos</p> <p>Atualização da carteira de vacinação</p>
<b>Primeira avaliação pós-transplante (3 meses)</b>
<p><b>Identificação de toxicidade aguda aos imunossupressores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroides: cicatrização prejudicada, fragilidade cutânea, erupção acneiforme</li> <li>• Azatioprina: síndrome de hipersensibilidade aguda</li> <li>• Micofenolato mofetil: estomatite aftosa</li> <li>• Everolimo/sirolimo: cicatrização prejudicada, estomatite aftosa, erupção acneiforme</li> </ul> <p><b>Identificação de quadros infecciosos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virais: herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, citomegalovírus</li> <li>• Bacterianos: erisipela, celulite, foliculite, impetigo</li> <li>• Fúngicos: tineas, onicomicose, micoses profundas</li> </ul>
<b>Avaliações subsequentes (anuais)</b>
<p><b>Identificação de toxicidade tardia aos imunossupressores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroides: estrias, púrpura, erupção acneiforme, hirsutismo, fragilidade cutânea</li> <li>• Tacrolimus: alopecia induzida pelo fármaco</li> <li>• Azatioprina: fotossensibilidade, alopecia</li> <li>• Ciclosporina: hiperplasia sebácea, hipertricose, hiperplasia gengival, queratose pilar, foliculite, acne, cistos epidérmicos</li> <li>• Micofenolato mofetil: estomatite aftosa, acne, eczema disidrótico, edema periférico</li> <li>• Everolimo/sirolimo: erupção acneiforme, foliculite, furunculose, edema periférico, vasculite leucocitoclástica, granuloma piogênico, alterações ungueais</li> </ul> <p><b>Identificação de quadros infecciosos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virais: herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso, citomegalovírus, HPV</li> <li>• Bacterianos: erisipela, celulite, foliculite, impetigo</li> <li>• Fúngicos: tineas, onicomicose, micoses profundas</li> </ul> <p><b>Identificação de neoplasias cutâneas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBC, CEC, melanoma, carcinoma das células de Merkel, sarcoma de Kaposi</li> </ul>

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular; HPV: papilomavírus humano.

Nos pacientes com histórico de lesões pré-malignas e malignas, o manejo deve ser diferenciado, considerando o risco aumentado de recorrência e surgimento de outras neoplasias<sup>18,26,111</sup> (Tabela 24).

**Tabela 24** - Periodicidade de seguimento pós-transplante recomendado aos portadores de neoplasias cutâneas

<b>Lesões pré-malignas/malignas</b>	<b>Tempo de seguimento pós-transplante</b>
Queratoses actínicas / Campo de cancerização	A cada 3-6 meses
CBC	A cada 3-6 meses
Múltiplos CECs (ou CEC de alto grau)	A cada 3 meses
Melanoma	A cada 3 meses por 2 anos, e então a cada 6 meses

FONTE: Adaptado de Zwald et al.<sup>26</sup>

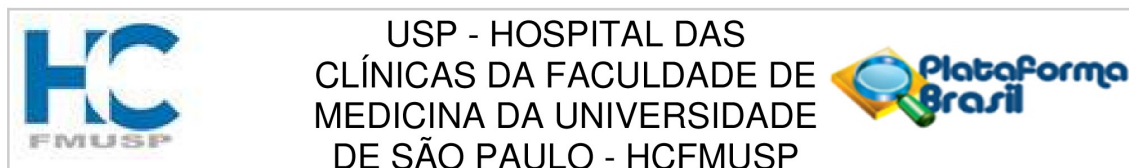
CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular.

## 7 CONCLUSÕES

1. A ocorrência de dermatovirose nos doentes transplantados de órgãos sólidos relaciona-se diretamente à duração e à intensidade da terapia imunossupressora, sendo mais comum nos doentes em uso de maior número de drogas imunossupressoras e/ou drogas que acarretam maior impacto sobre a imunidade celular, como a ciclosporina.
2. Tanto a azatioprina quanto a ciclosporina se associam a maior risco de infecções por HPV extragenital, enquanto o uso de micofenolato mofetil parece se associar a maior risco de herpes simples nos transplantados.
3. Doentes submetidos ao transplante em idade mais jovem estão mais sujeitos a apresentarem infecções virais durante o seguimento, assim como os transplantados com maior período de seguimento, fato atribuído ao maior tempo de exposição à imunossupressão. De forma análoga, o aumento na idade no momento do transplante parece ser um fator protetor para dermatovirose, sobretudo em relação às infecções e neoplasias associadas ao HPV e o molusco contagioso.
4. É necessária análise adicional para determinar o impacto de outras variáveis sociodemográficas e clínicas na ocorrência das infecções, como gênero e a presença de comorbidades.
5. Rotinas de seguimento dermatológico periódico são de suma importância para a detecção precoce e o manejo adequado de complicações cutaneomucosas relacionadas à imunossupressão.

## 8 ANEXOS

### Anexo A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Infecções Virais Cutâneas em Receptores de Transplantes de Órgãos Sólidos: Análise de Prevalência e Correlação com a Imunossupressão

**Pesquisador:** WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 35243020.4.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.197.755

##### Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado está claro e o cronograma é exequível.

##### Objetivo da Pesquisa:

Analisar os dados de prevalência das infecções virais em pacientes com antecedente de transplante de órgãos sólidos e sua relação com a imunossupressão, tipo de transplante, tempo transcorrido desde o transplante e comorbidades, nos pacientes em seguimento no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não há. Benefícios: Os resultados do estudo podem ser de grande valia no planejamento de estratégias de saúde e melhora da assistência dermatológica a essa população.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo observacional transversal, cuja casuística será composta pelos pacientes em seguimento no ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP. A coleta de dados será feita a partir da análise de prontuários. Serão analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, órgão transplantado, motivo do transplante, tempo transcorrido desde o transplante, comorbidades, imunossupressão vigente, infecções virais cutaneomucosas e tratamentos realizados.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

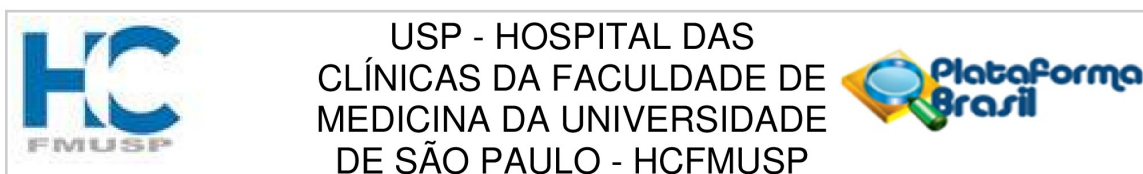
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.197.755

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos obrigatórios foram adequadamente anexados na Plataforma Brasil. É dispensada a aplicação do TCLE uma vez que o estudo será baseado em dados secundários.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou inadequações.

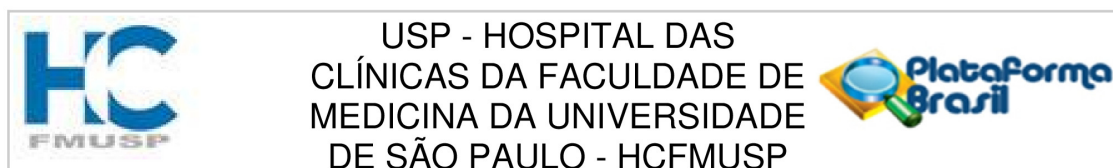
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568979.pdf	16/07/2020 23:18:55		Aceito
Outros	Aprovacao_do_Conselho_da_Dermatologia_14254.pdf	16/07/2020 23:18:19	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Termo_Dados_Digitais.pdf	16/07/2020 23:17:25	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/07/2020 22:07:40	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_Isencao_de_Custo.pdf	02/07/2020 10:07:19	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE.pdf	02/07/2020 10:06:09	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO_COMPLETO.docx	01/06/2020	WALMAR RONCALLI	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.197.755

/ Brochura Investigador	PROJETO_COMPLETO.docx	17:58:17	PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	01/06/2020 17:56:49	WALMAR RONCALLI PEREIRA DE OLIVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 06 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



## Anexo B - Coleta de dados

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
1	M	Rim	32	3	Sim	Não	HPV genital
2	M	Coração	36	3	Sim	Não	HPV extragenital
3	M	Rim	58	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
4	F	Rim	28	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
5	F	Rim	16	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital, herpes simples
6	M	Rim	47	3	Sim	Não	HPV genital, herpes zóster
7	M	Pulmão	37	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
8	M	Rim	45	3	Sim	Não	Molusco contagioso
9	M	Rim	30	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
10	M	Fígado	2	2	Sim	Não	HPV extragenital
11	M	Rim	13	3	Sim	Não	HPV extragenital
12	F	Rim	47	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
13	M	Rim	60	3	Sim	Não	HPV extragenital
14	F	Rim	36	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
15	M	Fígado	52	1	Sim	Não	Herpes zóster
16	F	Fígado	57	1	Sim	HPV + CEC	HPV genital, herpes simples
17	F	Fígado	58	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
18	F	Rim	26	2	Sim	Não	HPV extragenital
19	F	Rim	32	3	Sim	Não	HPV extragenital
20	F	Rim	22	3	Sim	Não	HPV extragenital
21	M	Pulmão	12	4	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
22	M	Rim	65	3	Sim	Não	Herpes simples
23	M	Coração	53	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, herpes simples
24	M	Rim	16	3	Sim	Não	HPV extragenital
25	M	Fígado	51	1	Sim	Não	HPV extragenital
26	M	Rim	35	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
27	M	Coração	57	2	Sim	Não	HPV genital
28	M	Pulmão	46	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
29	M	Rim	59	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
30	F	Rim	60	3	Sim	Não	HPV extragenital
31	M	Rim	68	3	Sim	Não	Herpes simples
32	F	Rim	53	3	Sim	Não	Herpes simples
33	F	Coração	62	2	Sim	Não	HPV extragenital
34	F	Rim	46	3	Sim	Não	HPV extragenital
35	M	Fígado	50	3	Sim	Não	HPV extragenital
36	M	Coração	39	2	Sim	Não	HPV extragenital
37	M	Rim	34	2	Sim	Não	HPV extragenital
38	F	Rim	48	3	Sim	Não	HPV extragenital
39	F	Rim	16	3	Sim	Não	HPV genital
40	F	Coração	11	2	Sim	Não	HPV extragenital
41	F	Rim	34	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital
42	M	Rim	55	3	Sim	Não	HPV extragenital
43	M	Rim	39	3	Sim	Não	HPV extragenital
44	M	Coração-rim	33	3	Sim	Não	HPV extragenital
45	F	Rim	42	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
46	M	Fígado	51	2	Sim	Não	HPV genital
47	M	Pulmão	22	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
48	F	Rim	37	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
49	M	Rim	59	3	Sim	Não	Herpes simples
50	M	Rim	30	1	Sim	Não	Herpes simples
51	F	Fígado	56	2	Sim	Não	Herpes simples
52	F	Pâncreas-rim	36	3	Sim	Não	HPV genital
53	F	Rim	37	3	Sim	Não	HPV genital, herpes simples, herpes zóster, molusco contagioso
54	M	Rim	19	3	Sim	Não	HPV extragenital
55	M	Rim	54	3	Sim	Não	HPV extragenital
56	M	Coração	16	2	Sim	Não	HPV extragenital
57	F	Rim	30	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infeção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
58	F	Rim	51	2	Sim	Não	Herpes simples
59	F	Rim	44	1	Sim	Não	HPV extragenital
60	M	Rim	64	3	Sim	Não	HPV extragenital
61	F	Rim	55	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
62	M	Fígado	10	1	Sim	Não	HPV extragenital
63	M	Rim	30	3	Sim	Não	Herpes zóster
64	M	Coração	57	2	Sim	Não	hpv extragenital
65	F	Rim	23	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
66	M	Rim	21	3	Sim	Não	HPV extragenital
67	F	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
68	M	Rim	25	3	Sim	Não	HPV extragenital
69	M	Coração	42	2	Sim	Não	HPV extragenital
70	F	Rim	51	3	Sim	Não	Herpes simples
71	F	Coração	58	3	Sim	Não	HPV extragenital
72	F	Rim	38	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital, herpes simples
73	F	Rim	62	3	Sim	Não	HPV extragenital
74	F	Rim	33	3	Sim	Não	HPV extragenital
75	F	Paratireoide-rim	31	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
76	M	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
77	F	Rim	64	3	Sim	Não	HPV extragenital
78	F	Fígado	5	1	Sim	HPV + CEC	HPV genital
79	F	Rim	10	2	Sim	Não	HPV extragenital
80	F	Rim	43	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
81	F	Rim	56	3	Sim	Não	Herpes simples, molusco contagioso
82	F	Rim	52	3	Sim	Não	HPV extragenital
83	M	Rim	53	2	Sim	Não	HPV extragenital
84	M	Rim	33	3	Sim	Não	HPV extragenital
85	F	Rim	7	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
86	M	Coração	32	2	Sim	Não	HPV genital
87	F	Rim	26	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, herpes simples
88	F	Rim	43	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
89	M	Rim	56	3	Sim	Não	HPV extragenital, molusco contagioso
90	M	Fígado	54	2	Sim	Não	HPV extragenital
91	M	Rim	50	3	Sim	Não	HPV extragenital
92	M	Rim	27	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
93	M	Rim	48	3	Sim	Não	Herpes simples
94	M	Rim	33	3	Sim	Não	HPV extragenital
95	M	Rim	49	3	Sim	Não	Molusco contagioso
96	F	Rim	41	3	Sim	Não	HPV extragenital
97	F	Rim	58	3	Sim	Não	HPV extragenital
98	M	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
99	M	Rim	22	3	Sim	Não	HPV genital, herpes simples, molusco contagioso
100	M	Fígado	47	1	Sim	Não	HPV genital, herpes simples
101	F	Rim	10	3	Sim	Não	HPV extragenital
102	F	Rim	14	3	Sim	Não	HPV genital
103	M	Pulmão	25	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
104	M	Coração	6	2	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
105	M	Rim	52	3	Sim	Não	Herpes zóster
106	F	Rim	63	3	Sim	Não	HPV extragenital
107	F	Rim	31	2	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
108	F	Coração	7	1	Sim	Não	HPV extragenital
109	F	Rim	40	3	Sim	Não	HPV extragenital
110	F	Rim	54	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital, herpes simples

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
111	F	Rim	52	3	Sim	Não	HPV extragenital
112	M	Coração	60	3	Sim	Não	HPV genital
113	M	Rim	54	3	Sim	Não	HPV extragenital
114	M	Pulmão	48	3	Sim	Não	HPV extragenital
115	F	Rim	29	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
116	F	Rim	60	3	Sim	Não	Herpes zóster
117	M	Rim	39	2	Sim	Não	HPV extragenital
118	F	Rim	50	3	Sim	Não	HPV extragenital
119	F	Rim	41	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, molusco contagioso
120	M	Fígado	18	2	Sim	Não	HPV genital
121	F	Rim	25	2	Sim	Não	HPV genital
122	F	Rim	59	3	Sim	Não	HPV extragenital
123	M	Fígado	65	2	Sim	Merkel	Carcinoma de Merkel
124	M	Rim	57	3	Sim	Não	Herpes simples
125	M	Rim	72	3	Sim	Não	Herpes simples
126	M	Pâncreas-rim	52	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
127	M	Rim	23	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
128	F	Coração	5	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital
129	M	Rim	38	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
130	M	Rim	31	3	Sim	Não	HPV genital
131	M	Coração	46	3	Sim	Não	HPV extragenital
132	M	Rim	46	3	Sim	Não	Herpes simples
133	M	Rim	41	3	Sim	Não	HPV extragenital
134	M	Rim	22	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
135	M	Fígado-rim	60	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
136	M	Rim	50	3	Sim	Não	HPV extragenital
137	M	Fígado	47	2	Sim	Não	Herpes simples
138	M	Rim	36	3	Sim	Não	HPV extragenital
139	M	Rim	40	3	Sim	Não	HPV genital
140	M	Coração	51	3	Sim	Não	HPV extragenital
141	M	Fígado	61	1	Sim	Não	Herpes zóster
142	M	Rim	21	3	Sim	Não	Herpes simples
143	M	Rim	64	3	Sim	Não	HPV extragenital
144	M	Rim	29	3	Sim	Não	HPV genital
145	F	Rim	28	3	Sim	Não	HPV genital
146	F	Rim	23	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
147	F	Rim	35	2	Sim	Não	HPV extragenital
148	M	Coração	23	3	Sim	Não	HPV genital
149	M	Rim	28	3	Sim	Não	Herpes zóster
150	F	Coração	13	1	Sim	Não	HPV extragenital
151	F	Pulmão	26	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
152	M	Rim	23	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
153	M	Rim	17	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
154	M	Fígado	69	2	Sim	Não	HPV extragenital
155	F	Rim	30	3	Sim	Não	HPV extragenital
156	M	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
157	F	Rim	58	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital
158	F	Rim	52	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
159	M	Rim	14	3	Sim	Não	HPV extragenital
160	M	Fígado	7	1	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster
161	M	Fígado-rim	48	3	Sim	Não	HPV genital
162	F	Pâncreas-rim	31	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
163	F	Rim	39	3	Sim	Não	HPV extragenital

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
164	M	Pâncreas-rim	45	3	Sim	Não	HPV extragenital
165	M	Coração	57	3	Sim	Não	HPV extragenital
166	M	Fígado-rim	68	3	Sim	Não	HPV extragenital
167	M	Rim	60	3	Sim	Não	HPV extragenital
168	M	Rim	44	3	Sim	Não	HPV genital, herpes zóster, molusco contagioso
169	M	Pâncreas-rim	32	2	Sim	Não	HPV extragenital
170	F	Rim	65	3	Sim	Não	Herpes simples, herpes zóster
171	M	Pâncreas-rim	35	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
172	F	Rim	38	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
173	M	Rim	72	3	Sim	Não	Herpes zóster
174	M	Pulmão	32	3	Sim	Não	Molusco contagioso
175	M	Coração	48	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
176	M	Rim	47	0	Sim	Não	HPV extragenital, molusco contagioso
177	F	Fígado-rim	47	3	Sim	Não	HPV extragenital
178	F	Coração	24	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
179	M	Pâncreas-rim	27	3	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
180	M	Fígado	51	1	Sim	Não	HPV extragenital, CMV
181	F	Rim	18	3	Sim	Não	HPV extragenital
182	M	Rim	35	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
183	M	Rim	48	3	Sim	Não	HPV extragenital
184	M	Rim	18	3	Sim	Não	HPV genital
185	F	Rim	43	3	Sim	Não	HPV extragenital
186	F	Fígado	71	2	Sim	Não	Herpes simples
187	F	Rim	67	3	Sim	Não	HPV genital
188	F	Rim	53	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
189	F	Rim	45	3	Sim	Não	HPV extragenital
190	F	Rim	37	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
191	F	Rim	61	3	Sim	Não	HPV extragenital
192	F	Rim	65	3	Sim	Não	HPV extragenital
193	F	Rim	34	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, herpes simples
194	F	Rim	33	3	Sim	Não	HPV extragenital
195	F	Rim	50	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
196	F	Rim	64	3	Sim	Não	HPV extragenital
197	F	Rim	27	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
198	F	Fígado	37	1	Sim	Não	HPV extragenital
199	F	Pulmão-rim	20	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
200	M	Rim	39	3	Sim	Não	HPV extragenital
201	F	Fígado	44	1	Sim	HPV + CEC	HPV genital
202	F	Rim	62	3	Sim	Não	Herpes simples
203	M	Rim	37	2	Sim	Não	HPV extragenital
204	F	Rim	47	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
205	F	Rim	52	3	Sim	Não	HPV extragenital
206	F	Rim	36	0	Sim	Não	HPV extragenital
207	F	Rim	26	3	Sim	Merkel	Carcinoma de Merkel
208	F	Pulmão	53	3	Sim	Não	HPV extragenital
209	M	Coração	2	2	Sim	Não	HPV extragenital
210	M	Rim	17	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, molusco contagioso
211	M	Pulmão	52	2	Sim	Não	HPV genital
212	M	Coração	58	2	Sim	Não	HPV genital
213	M	Fígado	67	1	Sim	Não	HPV extragenital
214	M	Fígado	61	1	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
215	F	Rim	14	3	Sim	Não	HPV extragenital
216	F	Fígado	59	2	Sim	Não	Herpes simples

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
217	F	Rim	48	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
218	M	Fígado	69	2	Sim	Não	Herpes simples
219	F	Rim	13	3	Sim	Não	HPV extragenital
220	F	Rim	4	2	Sim	Não	HPV extragenital
221	M	Pulmão	27	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
222	F	Rim	11	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital, herpes simples
223	F	Rim	50	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital, herpes zóster
224	F	Rim	63	3	Sim	Não	HPV genital, herpes simples, molusco contagioso
225	M	Pâncreas-rim	50	3	Sim	Não	HPV extragenital
226	M	Fígado	55	1	Sim	Não	HPV extragenital
227	M	Fígado	58	1	Sim	Não	Herpes simples
228	M	Rim	35	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital
229	F	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
230	M	Rim	59	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
231	M	Rim	47	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
232	M	Coração	22	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
233	M	Rim	19	2	Sim	Não	HPV extragenital
234	M	Rim	51	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
235	M	Rim	47	3	Sim	Não	HPV extragenital
236	M	Coração	56	2	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
237	F	Rim	30	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
238	F	Rim	36	3	Sim	Não	HPV extragenital
239	F	Rim	57	3	Sim	Não	HPV extragenital
240	M	Rim	37	3	Sim	Não	HPV genital
241	M	Fígado	53	1	Sim	Não	Herpes simples
242	M	Fígado	48	1	Sim	Não	HPV genital, molusco contagioso
243	M	Coração	21	2	Sim	Não	HPV extragenital
244	M	Pâncreas-rim	34	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster, molusco contagioso
245	M	Rim	27	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital
246	M	Rim	27	3	Sim	Não	HPV extragenital
247	F	Rim	20	2	Sim	Não	HPV extragenital
248	F	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
249	F	Rim	52	3	Sim	Não	HPV extragenital
250	M	Fígado-rim	54	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital
251	F	Coração	1	1	Sim	Não	HPV extragenital
252	F	Rim	31	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital, herpes simples
253	F	Pulmão	53	3	Sim	Não	Herpes simples
254	M	Rim	60	3	Sim	Não	HPV extragenital
255	M	Rim	44	3	Sim	Não	HPV extragenital
256	M	Coração	14	1	Sim	Não	HPV extragenital
257	M	Rim	54	3	Sim	Não	HPV genital
258	F	Rim	49	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
259	F	Rim	23	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
260	F	Rim	42	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples, herpes zóster
261	F	Fígado	34	2	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
262	F	Rim	7	3	Sim	Não	HPV extragenital
263	F	Rim	21	2	Sim	Não	HPV extragenital
264	F	Rim	21	3	Sim	Não	HPV extragenital
265	F	Rim	9	3	Sim	Não	HPV extragenital
266	F	Rim	45	3	Sim	HPV + CEC	HPV genital, HPV extragenital
267	F	Rim	53	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes simples
268	M	Pulmão	18	3	Sim	Não	HPV extragenital
269	M	Rim	27	3	Sim	Não	HPV extragenital

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
270	M	Coração	28	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
271	F	Rim	65	2	Sim	Não	HPV extragenital
272	F	Rim	38	3	Sim	Não	Herpes simples
273	F	Rim	50	3	Sim	Não	HPV genital
274	M	Rim	47	3	Sim	Não	HPV genital, herpes zóster
275	M	Rim	36	1	Sim	Não	HPV extragenital
276	F	Coração	7	3	Sim	Não	HPV extragenital
277	M	Pulmão	22	3	Sim	Não	HPV genital
278	M	Rim	16	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
279	M	Fígado	69	2	Sim	Não	Herpes simples
280	M	Rim	45	3	Sim	Não	HPV extragenital, herpes zóster
281	M	Rim	22	3	Sim	Não	HPV extragenital
282	M	Coração	38	2	Sim	Não	HPV genital, herpes simples
283	M	Rim	50	2	Sim	Kaposi	Sarcoma de Kaposi
284	F	Rim	48	3	Sim	Não	HPV genital, HPV extragenital
285	M	Fígado	55	1	Não	Não	
286	M	Fígado	59	2	Não	Não	
287	F	Rim	6	3	Não	Não	
288	M	Pâncreas-rim	45	3	Não	Não	
289	M	Rim	56	3	Não	Não	
290	M	Fígado	59	1	Não	Não	
291	M	Fígado	64	2	Não	Não	
292	M	Fígado	49	2	Não	Não	
293	M	Fígado	40	1	Não	Não	
294	M	Rim	47	3	Não	Não	
295	F	Rim	59	3	Não	Não	
296	F	Rim	3	3	Não	Não	
297	M	Rim	36	3	Não	Não	
298	F	Rim	42	3	Não	Não	
299	M	Pulmão	53	3	Não	Não	
300	M	Rim	60	3	Não	Não	
301	M	Rim	17	2	Não	Não	
302	M	Rim	54	3	Não	Não	
303	M	Pâncreas-rim	51	3	Não	Não	
304	M	Fígado	52	1	Não	Não	
305	M	Fígado	59	2	Não	Não	
306	M	Rim	49	3	Não	Não	
307	F	Fígado	61	1	Não	Não	
308	F	Rim	61	3	Não	Não	
309	M	Coração	57	3	Não	Não	
310	M	Rim	32	1	Não	Não	
311	M	Rim	53	4	Não	Não	
312	M	Fígado	60	1	Não	Não	
313	M	Coração	52	3	Não	Não	
314	F	Fígado-rim	64	3	Não	Não	
315	M	Pâncreas-rim	37	3	Não	Não	
316	M	Fígado-rim	60	3	Não	Não	
317	M	Rim	65	2	Não	Não	
318	M	Rim	46	3	Não	Não	
319	M	Rim	47	3	Não	Não	
320	M	Rim	29	2	Não	Não	
321	M	Rim	53	3	Não	Não	
322	F	Fígado	38	3	Não	Não	

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infeção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
323	F	Pâncreas-rim	40	3	Não	Não	
324	M	Fígado	49	2	Não	Não	
325	M	Pâncreas-rim	40	3	Não	Não	
326	M	Rim	50	3	Não	Não	
327	M	Rim	44	3	Não	Não	
328	M	Rim	44	3	Não	Não	
329	F	Rim	58	3	Não	Não	
330	M	Rim	61	3	Não	Não	
331	M	Pulmão	47	3	Não	Não	
332	F	Rim	22	3	Não	Não	
333	M	Fígado	58	2	Não	Não	
334	F	Fígado	15	2	Não	Não	
335	M	Rim	64	3	Não	Não	
336	F	Rim	49	3	Não	Não	
337	F	Rim	71	3	Não	Não	
338	M	Rim	27	3	Não	Não	
339	F	Rim	52	3	Não	Não	
340	M	Fígado	59	1	Não	Não	
341	M	Coração	59	3	Não	Não	
342	M	Rim	28	3	Não	Não	
343	F	Rim	40	3	Não	Não	
344	M	Rim	40	3	Não	Não	
345	M	Fígado	63	1	Não	Não	
346	M	Rim	48	3	Não	Não	
347	F	Rim	49	2	Não	Não	
348	F	Rim	26	3	Não	Não	
349	M	Rim	43	3	Não	Não	
350	M	Rim	31	3	Não	Não	
351	F	Rim	64	3	Não	Não	
352	F	Fígado	65	1	Não	Não	
353	M	Rim	40	3	Não	Não	
354	M	Rim	68	3	Não	Não	
355	M	Fígado	39	1	Não	Não	
356	M	Coração	58	2	Não	Não	
357	F	Pâncreas-rim	26	3	Não	Não	
358	M	Rim	30	3	Não	Não	
359	M	Rim	38	3	Não	Não	
360	M	Rim	42	3	Não	Não	
361	M	Rim	51	3	Não	Não	
362	M	Fígado	59	1	Não	Não	
363	F	Coração	4	1	Não	Não	
364	F	Fígado	36	2	Não	Não	
365	F	Rim	25	3	Não	Não	
366	M	Rim	59	3	Não	Não	
367	M	Rim	44	3	Não	Não	
368	M	Rim	64	3	Não	Não	
369	M	Fígado	60	2	Não	Não	
370	F	Rim	15	3	Não	Não	
371	M	Fígado	62	1	Não	Não	
372	M	Rim	64	3	Não	Não	
373	M	Pâncreas-rim	36	3	Não	Não	
374	F	Fígado	47	2	Não	Não	
375	F	Rim	66	3	Não	Não	

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
376	F	Rim	52	2	Não	Não	
377	M	Rim	41	3	Não	Não	
378	M	Rim	55	3	Não	Não	
379	F	Fígado	55	1	Não	Não	
380	F	Rim	38	3	Não	Não	
381	F	Fígado	49	3	Não	Não	
382	F	Pulmão	30	3	Não	Não	
383	M	Coração	42	3	Não	Não	
384	M	Rim	52	2	Não	Não	
385	M	Rim	29	2	Não	Não	
386	M	Rim	31	3	Não	Não	
387	M	Fígado	52	1	Não	Não	
388	M	Rim	58	3	Não	Não	
389	M	Rim	46	2	Não	Não	
390	M	Fígado	50	2	Não	Não	
391	M	Rim	34	3	Não	Não	
392	M	Fígado	67	1	Não	Não	
393	M	Fígado	55	1	Não	Não	
394	M	Rim	50	3	Não	Não	
395	M	Fígado	56	2	Não	Não	
396	M	Rim	34	2	Não	Não	
397	M	Rim	52	3	Não	Não	
398	M	Rim	54	2	Não	Não	
399	M	Rim	43	3	Não	Não	
400	M	Fígado	43	1	Não	Não	
401	M	Coração	59	3	Não	Não	
402	M	Rim	56	3	Não	Não	
403	M	Rim	26	3	Não	Não	
404	M	Rim	51	3	Não	Não	
405	M	Rim	53	3	Não	Não	
406	M	Rim	47	2	Não	Não	
407	M	Fígado	61	2	Não	Não	
408	M	Fígado	61	2	Não	Não	
409	M	Pâncreas-rim	36	3	Não	Não	
410	M	Rim	46	3	Não	Não	
411	M	Rim	69	3	Não	Não	
412	F	Rim	62	3	Não	Não	
413	F	Rim	61	3	Não	Não	
414	F	Rim	55	3	Não	Não	
415	F	Pâncreas-rim	33	2	Não	Não	
416	M	Rim	64	3	Não	Não	
417	F	Rim	40	2	Não	Não	
418	M	Pâncreas-rim	46	2	Não	Não	
419	F	Rim	52	3	Não	Não	
420	F	Fígado-rim	40	3	Não	Não	
421	M	Rim	52	3	Não	Não	
422	M	Fígado	59	1	Não	Não	
423	M	Fígado	57	2	Não	Não	
424	M	Rim	53	3	Não	Não	
425	M	Rim	49	3	Não	Não	
426	F	Rim	14	1	Não	Não	
427	F	Rim	26	2	Não	Não	
428	M	Rim	49	3	Não	Não	



ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
429	M	Rim	45	3	Não	Não	
430	M	Rim	59	3	Não	Não	
431	M	Rim	48	1	Não	Não	
432	M	Rim	44	3	Não	Não	
433	F	Rim	32	3	Não	Não	
434	F	Rim	43	3	Não	Não	
435	M	Rim	56	3	Não	Não	
436	M	Pâncreas-rim	44	3	Não	Não	
437	M	Pâncreas-rim	33	3	Não	Não	
438	M	Fígado	59	1	Não	Não	
439	F	Rim	42	3	Não	Não	
440	F	Rim	52	3	Não	Não	
441	F	Fígado-rim	51	3	Não	Não	
442	F	Rim	51	3	Não	Não	
443	F	Rim	53	3	Não	Não	
444	F	Rim	59	3	Não	Não	
445	F	Rim	51	3	Não	Não	
446	F	Rim	57	3	Não	Não	
447	F	Rim	60	3	Não	Não	
448	F	Pâncreas-rim	40	0	Não	Não	
449	F	Rim	52	1	Não	Não	
450	F	Fígado	36	3	Não	Não	
451	F	Rim	51	3	Não	Não	
452	F	Rim	53	3	Não	Não	
453	F	Rim	76	3	Não	Não	
454	F	Rim	51	3	Não	Não	
455	F	Fígado	49	2	Não	Não	
456	F	Rim	69	3	Não	Não	
457	F	Rim	57	3	Não	Não	
458	F	Rim	51	3	Não	Não	
459	F	Rim	59	3	Não	Não	
460	M	Fígado	5	1	Não	Não	
461	M	Pulmão	13	3	Não	Não	
462	M	Fígado	59	1	Não	Não	
463	M	Pulmão	23	3	Não	Não	
464	M	Fígado-rim	63	3	Não	Não	
465	F	Rim	44	3	Não	Não	
466	F	Rim	35	3	Não	Não	
467	F	Rim	50	3	Não	Não	
468	F	Pulmão	52	3	Não	Não	
469	F	Rim	56	3	Não	Não	
470	F	Fígado	65	1	Não	Não	
471	M	Fígado	62	2	Não	Não	
472	F	Rim	68	1	Não	Não	
473	F	Pulmão	63	3	Não	Não	
474	F	Rim	56	3	Não	Não	
475	F	Rim	28	3	Não	Não	
476	M	Rim	56	3	Não	Não	
477	M	Fígado	51	2	Não	Não	
478	M	Rim	33	3	Não	Não	
479	M	Corção	52	3	Não	Não	
480	M	Rim	48	3	Não	Não	
481	M	Rim	51	3	Não	Não	

ID	Gênero	Transplante	Idade ao transplante	Nº drogas em uso	Infecção viral	Neoplasia e infecção	Tipo de infecção Viral
482	M	Fígado	56	2	Não	Não	
483	M	Fígado	52	2	Não	Não	
484	M	Fígado	65	1	Não	Não	
485	F	Fígado	0	1	Não	Não	
486	M	Fígado	44	1	Não	Não	
487	F	Coração	55	3	Não	Não	
488	M	Rim	32	3	Não	Não	
489	M	Rim	34	3	Não	Não	
490	F	Fígado-rim	23	3	Não	Não	
491	M	Rim	64	3	Não	Não	
492	M	Fígado	48	1	Não	Não	
493	M	Rim	50	3	Não	Não	
494	F	Rim	60	3	Não	Não	
495	F	Fígado	58	1	Não	Não	
496	M	Rim	51	3	Não	Não	
497	M	Fígado	53	2	Não	Não	
498	F	Fígado	58	1	Não	Não	
499	M	Rim	46	3	Não	Não	
500	M	Fígado	66	2	Não	Não	
501	M	Rim	23	2	Não	Não	
502	F	Fígado	39	3	Não	Não	
503	F	Rim	32	3	Não	Não	
504	F	Rim	48	2	Não	Não	
505	F	Rim	28	3	Não	Não	
506	M	Rim	67	3	Não	Não	
507	M	Rim	70	2	Não	Não	
508	F	Rim	49	3	Não	Não	
509	F	Fígado	56	1	Não	Não	
510	M	Fígado	40	3	Não	Não	
511	M	Coração	62	3	Não	Não	
512	M	Rim	33	3	Não	Não	
513	M	Fígado	48	2	Não	Não	
514	F	Fígado	60	2	Não	Não	
515	M	Fígado	62	1	Não	Não	
516	M	Rim	61	3	Não	Não	
517	F	Fígado	33	1	Não	Não	
518	M	Fígado	1	2	Não	Não	
519	M	Rim	29	3	Não	Não	
520	M	Rim	22	3	Não	Não	
521	M	Pulmão	62	3	Não	Não	
522	M	Pulmão	65	2	Não	Não	
523	M	Rim	24	0	Não	Não	
524	F	Fígado	57	1	Não	Não	
525	M	Pâncreas-rim	52	3	Não	Não	
526	M	Fígado	59	1	Não	Não	
527	M	Fígado	56	1	Não	Não	
528	F	Rim	54	3	Não	Não	

## 9 REFERÊNCIAS

1. Zuber K, Howard T, Davis J. Transplant in the 21st century. *JAAPA*. 2014;27(11):26-34.
2. Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):165-84.
3. Morris PJ. Transplantation: a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2678-80.
4. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later: progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2761-6.
5. Thuret R, Kleinclauss F, Terrier N, Karam G, Timsit MO. Challenges in renal transplantation. *Prog Urol*. 2016;26(15):1001-44.
6. Timsit MO, Kleinclauss F, Thuret R. History of kidney transplantation surgery. *Prog Urol*. 2016;26(15):874-81.
7. Hill Jr RB, Dahrling BE, Starzi TE, Kifkind D. Death after transplantation. *Am J Med*. 1967;42(3):327-34.
8. Calne R. Cyclosporine as a milestone in immunosuppression *Transplant Proc*. 2004;36(2 Suppl):13S-5S.
9. Truog RD, Robinson WM. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2391-6.
10. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg*. 2008;248(4):599-607.
11. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). *RBT* [Internet]. 2020. [citado 2022 fev 22];(4):[88p.]. Disponível em: [https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt\\_2020\\_populacao-1](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt_2020_populacao-1).
12. Ribeiro Jr MAF, Costa CTK, Néder PR, Aveiro IA, Elias YGB, Augusto SS. Impact of covid-19 on the number of transplants performed in Brazil during the pandemic. Current situation. *Rev Col Bras Cir*. 2021;48:e20213042.

13. Oliveira WRP, Tirico M CCP, Souza AAV, Codarin FR, Silva LLC, Festa Neto C. Skin lesions in organ transplant recipients: a study of 177 consecutive Brazilian patients. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):440-8.
14. Hofbauer GFL, Freiburger SN, Iotzova-Weiss G, Shafaeddin B, Dziunycz PJ. Organ transplantation and skin: principles and concepts. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:1-8.
15. Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):932-9.
16. Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological complications after solid organ transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):185-212.
17. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):253-61.
18. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2509-30.
19. Tarsis S. *Tumores cutâneos malignos em transplantados renais* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1989.
20. Guenette A, Husain S. Infectious complications following solid organ transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):151-68.
21. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-79.
22. Jenkins FJ, Rowe DT, Rinaldo Jr CR. Herpesvirus infections in organ transplant recipients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(1):1-7.
23. Lima AM, Rocha SP, Reis Filho EGM, Eid DRM, Reis CMS. Study of dermatoses in kidney transplant patients. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):361-7.
24. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):659-76.
25. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):263-79.

26. Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, et al. Recommendations for solid organ transplantation for transplant candidates with a pretransplant diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma, merkel cell carcinoma and melanoma: a consensus opinion from the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC). *Am J Transplant.* 2016;16(2):407-13.
27. Ilyas M, Maganty N, Sharma A. Cutaneous infections from viral sources in solid organ transplant recipients. *J Clin Virol.* 2017;97:33-7.
28. Downing C, Mendoza N, Sra K, Tyring SK. Human herpesviruses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. Chap. 80, p.1400-22.
29. LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J.* 2014;11:1-17.
30. Molina-Ruiz AM, Santonja C, Rütten A, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in the diagnosis of cutaneous viral infections-part I. Cutaneous viral infections by herpesviruses and papillomaviruses. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(1):1-11.
31. Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, human herpes viruses and EBV. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):373-93.
32. Tan H-H, Goh C-L. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(1):13-29.
33. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e125-e34.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela): Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS-CONITEC - 21.* Brasília (DF): CONITEC; 2013.

35. Pergam SA, Limaye AP, AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13622.
36. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant*. 2004;4(1):108-15.
37. Syed YY. Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): a review in herpes zoster. *Drugs Aging*. 2018;35(12):1031-40.
38. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):311-7.
39. Raedemaeker J, Marot L, Camboni A, Kanaan N. Kaposi sarcoma after kidney transplantation. *BMJ Case Rep*. 2019;12(5):e229681.
40. Delyon J, Rabate C, Euvrard S, Harwood CA, Proby C, Güleç AT, et al. Management of kaposi sarcoma after solid organ transplantation: a European retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):448-55.
41. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13590.
42. Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(4):329-35.
43. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: a review. *J Cutan Pathol*. 2021;48:411-21.
44. Coggshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: an update and review: pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):433-42.
45. Ma JE, Brewer JD. Merkel cell carcinoma in immunosuppressed patients. *Cancers (Basel)*. 2014;6(3):1328-50.
46. Koljonen V, Sahi H, Böhling T, Mäkisalo H. Post-transplant merkel cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):442-7.

47. Ogawa T, Donizy P, Cheng-Lin W, Cornejo KM, Rys J, Hoang MP. Morphologic diversity of merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(9):629-40.
48. Garrett GL, Zargham H, Schulman JM, Jafarian F, Yu SS, Arron ST. Merkel cell carcinoma in organ transplant recipients: case reports and review of the literature. *JAAD Case Rep*. 2015;1(6):S29-32.
49. Mansur AT, Göktay F, Gündüz S, Serdar ZA. Multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2004;6(3):120-3.
50. Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. Molluscum contagiosum virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):877-88.
51. Chin-Hong PV. Time to take on HPV in transplant clinic: warts and all. *Am J Transplant*. 2019;19(1):11-2.
52. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Kuźniewski M, Ignacak E, Janda K, Sułowicz W. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(12):686-92.
53. Zachariae C, Sand C, Hansen JM, Sørensen SS, Koch K, Villumsen J, et al. Warts in a cohort of Danish kidney transplanted patients: impact on quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(6):615-8.
54. Kentley J, Allawh R, Rao S, Doyle A, Ahmad A, Nadhan K, et al. The burden of cutaneous disease in solid organ transplant recipients of color. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1215-26.
55. Van Gelder T, Van Schaik RH, Hesselink DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(12):725-31.
56. Ortega F. Organ transplantation in the 21th century. *Adv Exp Med Biol*. 2012;741:13-26.
57. Jasiak NM, Park JM. Immunosuppression in solid-organ transplantation essentials and practical tips. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(3):227-40.
58. Tönshoff B. Immunosuppressants in organ transplantation. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:441-69.
59. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336-9.

60. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2017;39(11):2216-29.
61. Farouk SS, Rein JL. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity: what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):56-66.
62. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(10):993-1025.
63. Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients. *AAPS J.* 2013;15(4):901-12.
64. Wise M, Callen JP. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):206-15.
65. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant.* 2020;34(8):e13997.
66. Ventura-Aguiar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):303-19.
67. Millán O, Wieland E, Marquet P, Brunet M. Pharmacodynamic monitoring of mTOR inhibitors. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):160-7.
68. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1106-13.
69. Szubińska-Lelonkiewicz D, Osiak M, Wychowański P, Siewert-Gutowska M, Fiedor P. Frequency of human papilloma virus occurrence among pathological changes of the oral cavity in kidney allotransplant recipients undergoing long-term pharmacological immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1878-80.
70. Yong M, Parkinson K, Goenka N, O'Mahony C. Diabetes and genital warts: an unhappy coalition. *Int J STD AIDS.* 2010;21(7):457-9.
71. Blumenthal MJ, Ujma S, Katz AA, Schäfer G. The role of type 2 diabetes for the development of pathogen-associated cancers in the face of the HIV/AIDS epidemic. *Front Microbiol.* 2017;8:2368.



72. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin: its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017;71:170-5.
73. Hoppe-Seyler K, Herrmann AL, Däschele A, Kuhn BJ, Strobel TD, Lohrey C, et al. Effects of Metformin on the virus/host cell crosstalk in human papillomavirus-positive cancer cells. *Int J Cancer.* 2021;149(5):1137–49.
74. Curry JM, Johnson J, Mollae M, Tassone P, Amin D, Knops A, et al. Metformin clinical trial in HPV+ and HPV-head and neck squamous cell carcinoma: impact on cancer cell apoptosis and immune infiltrate. *Front Oncol.* 2018;8:1-8.
75. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med.* 2015;66:17-29.
76. Serdar ZA, Eren PA, Canbakan M, Turan K, Tellioglu G, Gülle S, et al. Dermatologic findings in renal transplant recipients: possible effects of immunosuppression regimen and p53 mutations. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2538-41.
77. Kombe AJK, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health.* 2021;8:1-19.
78. Galati L, Brancaccio RN, Robitaille A, Cuenin C, Luzi F, Fiorucci G, et al. Detection of human papillomaviruses in paired healthy skin and actinic keratosis by next generation sequencing. *Papillomavirus Res.* 2020;9:100196.
79. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Sørensen SS, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients: a registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2019;19(1):156-65.
80. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:154-65.
81. Medda A, Duca D, Chiocca S. Human papillomavirus and cellular pathways: hits and targets. *Pathogens.* 2021;10(3):262.
82. Shahidi S, Moeinzadeh F, Mohammadi M, Gholamrezaei A. Sirolimus-based immunosuppression for treatment of cutaneous warts in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(5):351-3.

83. Zhang L, Wu J, Ling MT, Zhao L, Kong-Nan Z. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. *Mol Cancer*. 2015;14:87.
84. Harsha C, Banik K, Ang HL, Girisa S, Vikkurthi R, Parama D, et al. Targeting AKT/mTOR in oral cancer : mechanisms and advances in clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3285.
85. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 oncogenes: key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. *Trends Microbiol*. 2018;26(2):158-68.
86. Molinolo AA, Marsh C, El Dinali M, Gangane N, Jennison K, Hewitt S, et al. mTOR as a molecular target in HPV-associated oral and cervical squamous carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2558-68.
87. Callejas-Valera JL, Iglesias-Bartolome R, Amornphimoltham P, Palacios-Garcia J, Martin D, Califano JA, et al. mTOR inhibition prevents rapid-onset of carcinogen-induced malignancies in a novel inducible HPV-16 E6/E7 mouse model. *Carcinogenesis*. 2016;37(10):1014-25.
88. Bossler F, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR signaling regulates the virus/host cell crosstalk in HPV-positive cervical cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):1-13.
89. Dharancy S, Catteau B, Mortier L, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Conversion to sirolimus: a useful strategy for recalcitrant cutaneous viral warts in liver transplant recipient. *Liver Transplant*. 2006;12(12):1883-7.
90. Day TA, Shirai K, O'Brien PE, Matheus MG, Godwin K, Sood AJ, et al. Inhibition of mTOR signaling and clinical activity of rapamycin in head and neck cancer in a window of opportunity trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1156-64.
91. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl*. 2004;10(9):1140-3.
92. Yun JSW, Yap T, Martyres R, Kern JS, Varigos G, Scardamaglia L. The association of mycophenolate mofetil and human herpes virus infection. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(1):46-55.

93. Wilck MB, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):121-7.
94. Piaserico S, Sandini E, Peserico A, Alaibac M. Cutaneous viral infections in organ transplant patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(4):409-15.
95. Carratalà J, Montejo M, Pérez-Romero P. Infections caused by herpes viruses other than cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(Suppl 2):63-9.
96. Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. *Fam Pract.* 2014;31(2):130–6.
97. Bhat T, Coughlin CC. Dermatologic considerations in pediatric transplant recipients. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):520-5.
98. Razonable RR. Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(2):317-42.
99. López-Pintor RM, Hernández G, Arriba L, Morales JM, Jiménez C, Andrés A. Oral ulcers during the course of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2419-21.
100. Neumann ABF, Daxbacher ELR, Chiaratti FC, Jeunon T. Cutaneous involvement by cytomegalovirus in a renal transplant recipient as an indicator of severe systemic infection. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):80-3.
101. Harada K, Iwasaki A, Kato Y, Fujii N, Saito M, Tsuboi R. Cytomegalovirus oral ulcers in a patient with bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(6):685-7.
102. Drozd B, Andriescu E, Suárez A, De la Garza Bravo MM. Cutaneous cytomegalovirus manifestations, diagnosis, and treatment: a review. *Dermatol Online J.* 2019;25(1):1-9.
103. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):1-9.
104. Orellana JA, Kwun HJ, Artusi S, Chang Y, Moore PS. Sirolimus and other mechanistic target of rapamycin inhibitors directly activate latent pathogenic human polyomavirus replication. *J Infect Dis.* 2021;224(7):1160-9.

105. Charpentier C, Delyon J, Glotz D, Peraldi MN, Rerolle JP, Barrou B, et al. Kaposi sarcoma in HIV-positive solid-organ transplant recipients: a french multicentric national study and literature review. *Transplantation*. 2019;103(1):e22-8.
106. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi sarcoma updates. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):505-17.
107. Marigliò G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2017;372(1732):1-20.
108. Piai G, Battarra VC, Miglioresi L, Nacca M, Valente G. How to improve compliance with dermatologic screening in liver transplant recipients: experience in a (spoke) peripheral center for follow-up. *Transplant Proc*. 2019;51(1):184-6.
109. Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, Manuel O. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S72-80.
110. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, Baran DA, Lowenstein SE, Abdelmalek M, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int*. 2019;32(12):1268-76.
111. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(4):339-56.
112. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Vacinação pré e pós-transplantes de órgãos: adulto. São Paulo: ABTO, 2020.
113. Dulek DE, St Maurice A, Halasa NB. Vaccines in pediatric transplant recipients: past, present, and future. *Pediatr Transplant*. 2018;22(7):e13282.
114. Ilyas M, Colegio OR, Kaplan B, Sharma A. Cutaneous toxicities from transplantation-related medications. *Am J Transplant*. 2017;17(11):2782-9.
115. Miotto IZ, Souza BCE, Tying SK, Oliveira WRP. Immunosuppressant-induced cutaneous drug reactions in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2021;64:101355.

