

CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA E SUA RELAÇÃO COM IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

NON-MELANOMA SKIN CANCER AND ITS RELATIONSHIP WITH IMMUNOSUPPRESSORS IN RENAL TRANSPLANTED PATIENTS

CARLA ISABELA GONÇALVES¹, KAWANY DE JESUS FERNANDES¹, FABIANA DE OLIVEIRA SOLLA SOBRAL², RENAN FAVA MARSON^{3*}

1. Acadêmicas do curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior de Cacoal - FANORTE; 2. Biomédica, Professora Mestre do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná CEULJI-ULBRA; 3. Biomédico, Professor Mestre, Coordenador do curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior de Cacoal – FANORTE.

* Rua Anísio Serrão, 2325, Centro Cacoal, Rondônia, Brasil. CEP: 76963-728. renanfmarson@gmail.com

Recebido em 27/10/2018. Aceito para publicação em 22/11/2018

RESUMO

O câncer de pele acomete muitas pessoas em todo o mundo. O câncer de pele não melanoma apresenta altos índices de cura se diagnosticado precocemente. Pode ser diagnosticado de dois tipos, os basocelulares e espinocelulares, esse tipo de câncer constitui uma afecção maligna que mais cresce em pacientes receptores de transplantes renais devido ao uso de imunossuppressores. A doença renal crônica atinge cerca de dois milhões de brasileiros, o transplante renal é uma opção de tratamento em pacientes portadores dessa patologia. Este transplante visa melhoria na qualidade de vida do paciente. Através disso levaram-se a uma procura de fatores de risco, específicos desta população associada ao aparecimento destes cânceres de pele não melanoma.

PALAVRAS-CHAVE: Basocelular; espinocelular; epidemiologia; transplantes renais.

ABSTRACT

Skin cancer affects many people around the world. Non-melanoma skin cancer has high rates of cure if diagnosed early. It can be diagnosed of two types, the basocellular and squamous cell, this type of cancer is a malignant disease that grows most in renal transplant recipients due to the use of immunosuppressants. A chronic kidney disease with about two million Brazilians, kidney transplantation is a treatment option in patients with this pathology. This transplant aims to improve the quality of life of the patient. The authors concluded that melanoma syndrome is one of the factors that most hinder the development of the disease.

KEYWORDS: Skin cancer; basal cell; squamous cell; epidemiology; kidney transplants.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma é o câncer mais frequente no Brasil, representando 30% de todos os tumores malignos no país. Sendo detectado precocemente, exibe altos percentuais de cura e

apresenta uma baixa mortalidade. É o câncer de pele mais comum em pessoas acima dos 40 anos, sendo raros em crianças e negros, tendo a exceção os portadores de doenças cutâneas anteriores. As principais vítimas são pessoas sensíveis a ação dos raios solares ultravioletas (UV), com peles claras, olhos claros, ou com doenças cutâneas prévias¹.

O câncer de pele não melanoma é formado através dos melanócitos, sendo responsável por 80% de todas as mortes por câncer de pele nas últimas décadas, tendo em vista que a sua incidência teve um aumento significativo nas últimas décadas, tornando-se um problema de saúde pública².

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2018), o câncer de pele não-melanoma apresenta diversas linhagens de tumores, sendo os mais frequentes, carcinoma basocelular e epidemoide, sendo o basocelular o mais frequente, menos agressivo e com uma estimativa de novos casos por volta de 165.580 mil pessoas em 2018³.

Fumo, radiação ionizante, radiação UV são os principais fatores de risco para a formação de tumores não melanomas. Segundo epidemiologistas utiliza-se a temporalidade, consistência e resposta a dose medicamentosa, como critérios principais⁴.

Nas campanhas de câncer de pele é possível a obtenção antecipada do diagnóstico de tal forma a se tornar mais objetivo o tratamento, e conseqüentemente aumentar a qualidade e o tempo de vida desse paciente⁵.

Apesar da baixa mortalidade, alguns casos levam a deformidades físicas e úlceras grave, sobrecarregando os serviços de saúde⁶.

A imunossupressão processada nos pacientes transplantados imediatamente pós transplante, é mantida para garantir a sobrevida do enxerto em longo prazo, implicando em diversas alterações no organismo dos pacientes, sendo alterações imunológicas relacionadas as alterações cutâneas, e entre elas as neoplasias cutâneas⁷.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária acerca dos aspectos do câncer de pele e sua relação com imunossuppressores em pacientes submetidos a transplantes renais. Para esse trabalho foram utilizados recursos disponibilizados nos bancos de dados da internet, nos sites Google acadêmico, SciELO, CAPES periódicos e LILACS, dando ênfase para a escolha de assuntos atuais e relevantes. A revisão literária nos permitiu fazer comparações entre os pesquisadores e o tema pesquisado. Esse tipo de pesquisa adota uma necessidade de várias observações com o propósito de identificar as ideias que já foram abordadas ao longo dos anos para que haja hipóteses sobre o tema abordado. Os artigos foram selecionados após a busca utilizando os descritores: câncer de pele não melanoma, transplantes renais e imunossuppressores.

3. DESENVOLVIMENTO

Câncer de pele não melanoma

A pele sendo o maior órgão do corpo tem como maior incidência vários tipos de câncer, o CPNM (câncer de pele não melanoma) pode apresentar tumores de diferentes linhagens⁶.

Dentre os vários tipos de cânceres, destaca-se o câncer de pele, podendo ser dividido em câncer de pele melanoma (CPM) e câncer de pele não melanoma (CPNM), incluindo a carcinoma basocelular e espinocelular³.

Segundo Robbins & Contran o resultado da ação da exposição solar gera um acúmulo levando assim as queratoses actínicas que são lesões epiteliais pré-malignas resultando em câncer de pele⁸.

De acordo com Robbins & Contran e segundo o instituto nacional do câncer a estimativa de incidência de câncer de pele não melanoma no Brasil em 2008 foram de 62.680 em homens e 71.490 em mulheres totalizando 134.170 casos⁸.

A radiação UV, constituída pelas frações UVA, UVB e UVC, são os principais responsáveis pela formação de alterações cutâneas levando a formação de tumores.

São fatores importantes referentes ao câncer de pele a profissão exercida, bem como a cor da pele. Pele clara tem menor proteção em relação aos raios ultravioletas, sendo de grande risco para esse tipo de neoplasias¹¹.

A maior prevalência é encontrada em homens, e as regiões anatómicas mais acometidas são em plena exposição solar^{9,10}.

Alguns tipos de dermatoses são mais comuns em transplantados renais do que aos comparados com a população geral, é atribuído principalmente a imunossupressão medicamentosa. Os tipos de dermatoses variam de acordo com sexo, etnia, idade localização geográfica e tipos de pele¹¹.

Câncer não Melanoma Basocelulares

De acordo com Robbins e Contran o câncer de pele basocelular é uma neoplasia de origens epiteliais que se caracterizam por apresentar células que se parecem com a da camada basal da epiderme, contendo núcleo basofílico grande e ovalado. Os carcinomas basocelulares são caracterizados por um tumor pouco agressivo tratados com medicamentos tais como corticóides ou antimicóticos⁸.

Este tipo de carcinoma se origina nas células basais da epiderme e seus adjacentes, havendo alterações simultâneas dos melanócitos¹².

Dados disponíveis mostram também um aumento da incidência deste tipo de CPNM, com taxas maiores que 10 vezes que as encontradas na população não transplantada¹³.

Devido a existir uma subnotificação de carcinoma basocelular pela lenta progressão e baixa letalidade, os dados sobre esta neoplasia em estudos na população são menos confiáveis, pois os estudos são menos frequentes¹⁴.

Câncer não Melanoma Espinocelular

O carcinoma espinocelular, deriva de células epidérmicas apresentando diferentes formas como carcinoma incompleto e forma invasiva, possuem características de tumor maligno como as anaplasias, crescimento acelerado, invasão dos tecidos locais e a capacidade de metástase. Dentre os tipos de câncer de pele não melanoma o espinocelular é o que mais sofre alterações após o transplante renal^{15,16}.

Apesar de esse tipo de tumor ter baixa mortalidade e baixo potencial para gerar metástases, é altamente destrutivo localmente, implicando grande morbidade¹⁷.

Carcinomas espinocelulares é dentro dos cânceres de pele não melanoma o que mais se altera drasticamente após o transplante renal¹⁶.

Segundo Borges-Costa (2013) o número de doentes transplantados vem aumentando progressivamente todos os anos, assim como também a sobrevivência dos rins transplantados. Os resultados são consequência dos avanços de imunossuppressores e está ligado juntamente com a exposição à radiação solar, que é um dos fatores de risco para as ocorrências de não melanoma. O tipo de câncer não melanoma, sobretudo o carcinoma espinocelular, é a grande causa significativa de mobilidade em pacientes transplantados e é responsável por altos custos para o sistema de saúde. A vigilância e a educação para a prevenção são essenciais nesses pacientes tendo em vista que a maioria irá desenvolver um segundo cancro cutâneo nos primeiros cinco anos após o diagnóstico do primeiro¹⁸.

O aparecimento de lesões cutâneas neoplásicas em transplantados é na maioria das vezes, múltiplos, mais agressivo e com maior risco de metástases (em torno de 7%), determinando uma menor sobrevida, além de aparecerem em idades precoces comparados a população geral, sendo essa característica particularmente importante em carcinomas espinocelulares^{14,19,20}.

Estudos brasileiros, publicado em 2014, retrospectivo e com 64 pacientes, verificou uma preponderância de 67% de carcinomas espinocelulares. Os basocelulas foram de 2:1, confirmando a diferente relação entre os tipos de câncer de pele não melanoma²¹.

Insuficiências renais e o transplante

A doença renal crônica atinge basicamente dois milhões de brasileiros, dentre eles aproximadamente noventa mil estão em tratamento dialítico de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2018), entre esses pacientes apenas 47% se encontram na lista de espera de transplante renal²².

O transplante renal é uma opção de tratamento em paciente portadores de insuficiência renal crônica. Este transplante visa melhoria na qualidade de vida do paciente tendo isso como o foco principal²².

Dentre os avanços já conquistados mediante pesquisas, tornou o transplante renal a uma técnica segura e confiável, visando mínimos riscos de rejeições agudas, tendo disponíveis drogas eficientes sendo elas os imunossuppressores, levando o transplante a bons resultados em longo prazo²³.

É frequentemente encontrado envolvimento cutâneo na insuficiência renal crônica, devido a funções complementares da pele e dos rins na excreção, com o equilíbrio hidroeletrólítico e na homeostase. Cerca de 50 a 100% dos pacientes com insuficiência renal crônica tem no mínimo uma doença de pele, tendo em vista que a maioria delas desaparecem após o transplante renal. Com frequência nota-se que ocorrem em transplantados doenças infecciosas, ceratoses actínicas e carcinomas cutâneos, como consequência do tratamento com imunossuppressores⁷.

O uso de imunossuppressores em pacientes transplantados renais

O transplante de órgãos é notado pelo sistema imune como algo incompatível, que não pertence aquele organismo, sendo os imunossuppressores algo inevitável, auxiliando assim o sistema imunológico a não rejeitar o órgão transplantado²⁴.

Pacientes que realizaram os transplantes renais precisam fazer o uso de imunossuppressores nos período pós-transplante, para prevenir a rejeição do órgão transplantado, a principal causa de suspensão do enxerto²⁵.

As drogas imunossupressoras podem simbolizar um problema pela faixa estreita entre a dose terapêutica e os efeitos tóxicos, havendo uma importante monitorização biológica sobre essas drogas, assim como a imposição de estudar os métodos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, sendo fatores importantes para a precisão de cada dose por paciente²⁶.

As drogas imunossupressoras devem permanecer em níveis que sejam suficiente alta para prevenir a rejeição e ao mesmo tempo baixa do nível tóxico para minimizar os efeitos da neurotoxicidade em pacientes

transplantados²⁷.

Devem ser avaliados outros aspectos além da imunossupressão relacionada aos medicamentos nos pacientes transplantados renais, que podem causar maior risco de câncer de pele²⁸.

A terapia através de drogas imunossupressoras pós-transplante renal tem ações em diversos alvos. Azatioprina, o micofenolato mofetil e a leflunomida fazem com que causem diminuição na síntese de nucleotídeos, inibindo assim que haja proliferação de linfócitos T e B efetores. O tacrolimus e a ciclosporina A inibem a transcrição da interleucina-2 e enzimas importantes para o mecanismo de citotoxicidade. Através da prednisona é inibido a proliferação de células T, agindo assim como imunoglobulina anti-célula T. A sirolimus age como um potencializador da ciclosporina A, ligando-se a imunofilinae inibindo citocinas, transdução e os fatores de crescimento celular^{16,29}.

Desde quando a ciclosporina foi incluída no protocolo de imunossupressão intensiva na década de 1980 e no início da década de 1990, dobrou-se as taxas de sobrevida após transplante renal, possibilitando assim que os pacientes pudessem chegar a idades mais avançadas, tendo um melhor controle da doença renal. O aumento desta sobrevida está diretamente relacionado ao aumento progressivo nas taxas de incidência de câncer de pele não melanoma, com o maior tempo de vida e exposição solar dos transplantados e pela maior possibilidade dos diagnósticos. Através disso levaram-se a uma procura de fatores de risco, específicos desta população associada ao aparecimento destes tumores^{15, 17, 31-33}.

4. CONCLUSÃO

São muitos os trabalhos e artigos publicados até o momento sobre as neoplasias cutâneas não melanomas em pacientes transplantados renais, porém a relação entre a dose e o tipo de imunossupressão com o aparecimento de tumores cutâneos ainda não está totalmente estabelecida, bem como não existem estudos amplos e esclarecidos, com número significativo de pacientes, em particular no Brasil.

Com esse artigo pode-se ampliar o conhecimento no uso de imunossuppressores em pacientes transplantados renais, alertando também sobre os riscos de seu uso, tendo em vista que é de suma importância para estes pacientes, analisando a maior sobrevida nos portadores de doença renal crônica através do transplante, dando aos portadores uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- [1] Instituto Nacional do Cancer. Estimativa 2008: Incidência de cancer no Brasil. Rio de Janeiro; [s.d.] [citado 2009 Out 23]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acesso em: 9 de abril de 2018.
- [2] Acosta AE, Fierro E, Velásquez VE, Rueda X.

- Melanoma: pathogenesis, clinic and histopathology. *Rev. Assoc. Col. Dermatol.* Volumen 17, número 2, junho de 2009; 87-108.
- [3] Brasil, Instituto Nacional de câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Pele Não-Melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ nao_melanoma . Acesso em: 31 de março de 2018.
- [4] Okuno E. Epidemiologia do câncer devido a radiações e a elaboração de recomendações. *Rev. Brasileira de Física Médica.* 2009; 44-45.
- [5] Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *Anais Bras. Dermatol.* 2006; 81(6):533-9.
- [6] Instituto Nacional do Cancer. Estimativa 2008: Incidência de cancer no Brasil. Rio de Janeiro; [s.d.] [citado 2009 Out 23]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acesso em: 9 de abril de 2018.
- [7] Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, *et al.* Skin Cancers and other cutaneous disease in renal recipients: a single Italian center observational study. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(2):242-7.
- [8] Kumar V *et al.* Robbins & Cotran bases patológicas das doenças. In: Robbins & Cotran bases patológicas das doenças. 9 ed.
- [9] Falsarella PM, Alves-Filho G, Mazzali M. Skin malignancies in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc.* 2008; 40(3):767-8.
- [10] Moloney FJ, Comber H, O'lorcain P, *et al.* A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(3):498-504.
- [11] Pompim RC, Corrente JE, Marino J, *et al.* Câncer de pele: Uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. *Ciênc. saúde coletiva.* 2008; 13(4).
- [12] Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin Disease in Kidney Transplant Recipients. *Urol J* 2006; 3(4):230-3.
- [13] Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. *Dermatol. Surg.* 2012; 38(10):1622-30.
- [14] Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, *et al.* Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49(3):506-9.
- [15] Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47:1-17.
- [16] Gobatto GE, Trez EG, Fardo RG. Câncer de pele: análise de 435 casos. *Rev. cient. AMECS.* 1996; 5(2):117-22.
- [17] Fortina AB, Piaserico S, Abeni D, *et al.* Immunosuppressive Level and Other Risk Factors for Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Heart Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1079-85.
- [18] Broetto J, De Freitas JOG, Sperli AE, *et al.* Tratamento cirúrgico dos carcinomas basocelular e espinocelular: experiência dos serviços de cirurgia plástica do hospital Ipiranga. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2012; 27(4).
- [19] Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, *et al.* Cancro Cutâneo em Doentes com Transplante Renal: Incidência e Associações com Fatores Clínicos e Sociodemográficos. *Acta. Med. Port.* 2013 Mar-Apr; 26(2):123-126.
- [20] Kalinova L, Majek O, Stehik D, *et al.* Skin Cancer Incidence in Renal Transplant Recipients – A Single Center Study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(3):257-60.
- [21] Bannon FJ, Mccaughan JA, Traynor C, *et al.* Surveillance of Nonmelanoma Skin Cancer Incidence rates in Kidney Transplant Recipients in Ireland. *Transplantation* 2014; 98(6):646-52.
- [22] Ferreira FR, Ogawa MM, Nascimento LFC, Tomimori J. Epidemiological profile of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: experience of a referral center. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):745-50.
- [23] Sociedade Brasileira de Nefrologia. O Que é transplante renal? Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/tratamentos/transplante-renal/> Acesso em: 30 de março de 2018.
- [24] Sampaio ELM, Freitas TVS, Galante NZ, *et al.* Terapia de indução com alentuzumabe em receptores de transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* 2010.
- [25] Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Disponível em: Medicamentos Imunossupressores. <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=487&c=0&s=156> Acesso em: 19 de abril de 2018.
- [26] Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- [27] Kahan BD. *et al.* Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation.* 1986; 41(4):459-64.
- [28] Verleden GM, Besse T, Maes B. Successful conversion from cyclosporine to tacrolimus for gastric motor dysfunction in a lung transplant recipient. *Transplantation.* 2002; 73(12):1974-6.
- [29] Stockfleet E, Nindl I, Sterry W. *et al.* Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg.* 2004; 30:604-9.
- [30] Hojo M, Morimoto T, Malucio M. *et al.* Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *NATURE|VOL 397|11 FEBRUARY 1999|www.nature.com.*
- [31] Schweitzer, EJ, Matas MD, Kristen J. *et al.* Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg.* 1991; 214(6): 679-88.
- [32] Jain AR, Reyes J, Kashya PR. *et al.* Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. *Ann Surg.* 2000; 232(4):490-500.
- [33] Martinez J, Otley CC, Stasko T. *et al.* Defining the Clinical Course of Metastatic Skin Cancer in Organ Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2003; 139(11):301-6.