

Alterações dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados

Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients

Autores

Clarissa Morais
Busatto Gerhardt¹
Bruna Calvi Gussão²
Jorge Paulo Strogoff de Matos²
Jocemir Ronaldo Lagon²
Jane Marcy Neffá Pinto³

¹Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

²Divisão de Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF.

³Divisão de Dermatologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF.

O referido estudo foi realizado nas Divisões de Dermatologia e Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Na atualidade, o mundo está enfrentando uma epidemia de doença renal crônica (DRC). Bases de dados contendo informações sobre os pacientes no estágio terminal da doença renal (DRCt), especialmente nos Estados Unidos, foram as fontes das primeiras informações a respeito deste assunto. O Brasil possui a terceira maior população em diálise no mundo, e atualmente existem cerca de 680 centros de diálise, distribuídos por todas as unidades da federação, atendendo uma população estimada em quase 90.000 pacientes. O envolvimento cutâneo na insuficiência renal crônica é caracterizado por uma diversidade de manifestações, as quais podem ser relacionadas a três processos: à doença renal primária; ao estado urêmico ou a medidas terapêuticas empregadas no seu manuseio. As alterações dermatológicas nessas duas classes de pacientes, dialisados e transplantados, já foram motivo de diversos estudos. Nos últimos anos, entretanto, grandes progressos foram alcançados nestas duas modalidades terapêuticas, os quais podem ter modificado tanto o tipo de alteração dermatológica associada a estas duas condições, quanto a sua intensidade ou frequência. Este artigo tem como objetivo oferecer uma atualização sobre o tema dermatoses em hemodialisados e transplantados.

Palavras-chave: dermatopatias, diálise renal, transplante de rim.

ABSTRACT

Recently, the world is facing an escalation in the incidence of chronic kidney disease (CKD). Databases containing information about patients in end stage renal disease (ESRD), especially in the United States, were the sources of initial information about it. Brazil has the third largest population on dialysis in the world, and there are about 680 dialysis centers, spread across all units of the federation in the present, providing treatment to an estimated population of almost 90,000 patients. Cutaneous involvement in the chronic renal failure is characterized by a number of manifestations, which may be related to three processes: the primary renal disease, the uremic state, or the therapeutic measures used in their handling. The skin changes in these two classes of patients, dialysis and transplant recipients, have been the subject of several studies. In recent years, however, great progress has been achieved in these two therapeutic modalities, which may have changed not only the type of the dermatologic disorders associated with these two conditions, but also their intensity or frequency. This article aims to yield an update as to the topic skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients.

Keywords: skin diseases, renal dialysis, kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

Na atualidade, o mundo está enfrentando uma epidemia da doença renal crônica (DRC). Bases de dados contendo informações sobre os pacientes no estágio terminal da doença renal (DRCt), especialmente

nos Estados Unidos, foram as fontes das primeiras informações a respeito deste assunto.¹ Japão e Formosa (Taiwan) são os países com maior prevalência da DRCt. Em 2003, os números se aproximaram de 1.800 e 1.600 pacientes por milhão de habitantes, respectivamente. Tal prevalência

Data de submissão: 08/12/2010
Data de definição: 24/03/2011

Correspondência para:
Jocemir Ronaldo Lagon
Rua Conselheiro Barros, 29
Bloco 2 – Rio Comprido
Rio de Janeiro – RJ – Brasil
CEP: 20261-070
E-mail: jocerl@huap.uff.br

é um pouco menor nos Estados Unidos e na Espanha, com números correspondentes da ordem de 1.500 e 1.000 pacientes com DRcT, por milhão de habitantes.² No Brasil, ainda não existem informações fidedignas a respeito deste número. No entanto, nos países em desenvolvimento, esses valores se encontram abaixo daqueles originados no Primeiro Mundo, o que reflete, talvez, em uma pior qualidade dos sistemas públicos de saúde. Deve-se mencionar que o número de pacientes com DRcT no mundo está crescendo e que o maior potencial de crescimento se encontra nos países em desenvolvimento.³ A nefropatia diabética é a causa líder da DRcT nos países desenvolvidos e está próxima aos números de hipertensão e glomerulonefrite crônica, como maiores causas da DRcT nos países em desenvolvimento.⁴

No Brasil, que tem a terceira maior população em diálise no mundo, atualmente existem cerca de 680 centros de diálise, distribuídos por todas as unidades da federação, atendendo uma população estimada em quase 90.000 pacientes.⁵ Quando a prevalência é ajustada à população, encontra-se o resultado de 390 pacientes em diálise, por milhão da população (pmp). Deve-se ressaltar que o Brasil é um país muito heterogêneo e que a taxa da prevalência é maior nas áreas mais desenvolvidas, variando de 159 a 493 pmp. Se for agregado o número de transplantados renais com enxerto funcionante, extraoficialmente estimado pela ABTO em 27.500 (~150 pmp), o ajuste total da prevalência em pacientes com DRcT no Brasil, em janeiro de 2007, chega a aproximadamente 540 pmp. O número ainda indica acesso insuficiente ao tratamento por grande parte da população.

Estatísticas a respeito das modalidades de diálise mostram que 91% dos pacientes são tratados com hemodiálise e 9%, com diálise peritoneal. Dos pacientes em diálise, 26% eram diabéticos. Pacientes com idade avançada (≥ 65 anos) têm maior representatividade dentre pacientes em diálise (26%) em comparação com a população brasileira acima de 60 anos (10%),⁶ reforçando a concepção de que idade avançada é um fator de risco para a DRcT.

As duas formas de terapia renal substitutiva, a saber, a diálise e o transplante, têm suas restrições. Na diálise regular, por exemplo, mesmo os pacientes considerados bem dialisados são mantidos com valores séricos de ureia e creatinina muito superiores aos encontrados em pessoas normais. Por isso, constituem uma população especial, que está sujeita a desenvolver perturbações em diversos órgãos e sistemas, decorrentes deste estado de incompleta correção dos seus distúrbios bioquímico-metabólicos. O transplantado

renal, por outro lado, também representa uma classe especial de pacientes. Em primeiro lugar, por fazer uso crônico de substâncias imunossupressoras que podem propiciar o aparecimento de enfermidades específicas. Além disso, com frequência, o nível de filtração glomerular alcançado após a cirurgia fica abaixo do valor normal. Portanto, de acordo com o que é preconizado nas diretrizes do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), o paciente com transplante renal bem-sucedido é, não raramente, um portador de DRcT em estágio 2 ou até 3.

As alterações dermatológicas nessas duas classes de pacientes, dialisados e transplantados, já foram motivo de diversos estudos.⁷⁻¹⁰ Nos últimos anos, entretanto, grandes progressos foram alcançados nas duas modalidades terapêuticas, os quais podem ter modificado tanto o tipo de alteração dermatológica associada a estas duas condições, quanto sua intensidade ou frequência. Os achados de literatura, no que concerne às dermatoses em hemodialisados e transplantados renais, são, a seguir, revisados.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES RENAIS HEMODIALISADOS E TRANSPLANTADOS

O envolvimento cutâneo na insuficiência renal crônica é caracterizado por uma diversidade de manifestações, as quais podem ser relacionadas ao processo que causa a falência renal, ao estado urêmico ou a medidas terapêuticas empregadas no seu manuseio. Um envolvimento variado e complexo multissistêmico frequentemente ocorre, e a pele, mucosas e fâneros podem apresentar importantes achados ao primeiro exame médico.

Com o surgimento das técnicas de terapia substitutiva da função renal (diálise e transplante), houve grandes avanços na área da Nefrologia, concomitante a um aumento da sobrevida dos pacientes com DRcT e a uma mudança no perfil de manifestações cutâneas dos pacientes submetidos a esses tratamentos. Assim, algumas das manifestações cutâneas dos pacientes em terapia renal substitutiva podem também ser resultantes do próprio tratamento dialítico ou imunossupressor, pós-transplante renal. No presente estudo, pretende-se analisar apenas os tratados por hemodiálise ou transplante renal.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NOS PACIENTES HEMODIALISADOS

Prurido é frequentemente descrito em pacientes com DRcT. Historicamente, a incidência de prurido renal varia entre 50 a 90% dos pacientes

submetidos à hemodiálise, sendo o sintoma clínico mais importante.^{11,12} Alguns pacientes percebem alívio do prurido somente durante ou logo depois da hemodiálise, enquanto outros relatam exacerbação sintomática durante esse período.¹³

Em um estudo de pacientes com prurido submetidos à hemodiálise, encontrou-se prurido grave em 8%; moderado, em 24%; e leve, em 66% dos pacientes examinados.¹⁴ Entretanto, nesse estudo, contendo 29 pacientes, os efeitos da duração da hemodiálise na intensidade do prurido não foram considerados na análise. Outro relato demonstrou uma significativa melhora do sintoma nos pacientes que tiveram o tratamento dialítico prolongado: dos 23 pacientes dialisados a curto prazo (entre dois a três anos), 78% deles se queixaram de prurido, enquanto dos 28 pacientes dialisados a longo prazo (mais de oito anos), apenas 43% mantiveram a queixa.⁷ Por outro lado, não foi possível confirmar que o prurido diminuiu com o tratamento dialítico progressivo, em outro relato.¹⁵ Embora de etiologia pouco compreendida, formas de prurido urêmico localizadas e generalizadas são principalmente causadas por uma combinação de diversos mecanismos: aumento dos níveis de histamina, vitamina A e paratormônio; hiperplasia de mastócitos; polineuropatia periférica e xerose.^{11,16,17} Recentemente, estudos têm mostrado que o prurido urêmico pode ser uma consequência do estado inflamatório associado à insuficiência renal crônica, em que observa-se um aumento de citocinas inflamatórias, acompanhado de baixos níveis de albumina sérica e altos níveis de ferritina no plasma.¹⁸⁻²⁰

Em pacientes com prurido, clinicamente, a pele pode parecer normal ou demonstrar padrões variando de liquenificação ou lesões hiperkeratóticas.

O tratamento do prurido renal é frequentemente empírico. Hidratantes tópicos aliviam o prurido associado à xerose. Corticoides tópicos e fototerapia com ultravioleta são frequentemente usados para suprimir a inflamação nas áreas tratadas. Capsaicina tópica depleta a substância P das terminações nervosas, suprimindo, dessa forma, a sensação de coceira.²¹ Melhorar a eficácia da diálise e/ou alterar a concentração do dialisado podem ajudar no alívio do prurido.^{22,16} Alguns pacientes se mostraram responsivos ao tratamento com lidocaína intravenosa, heparina e colestiramina.¹⁶ Opções cirúrgicas incluem paratireoidectomia subtotal, estimulação com agulhas elétricas e transplante renal.^{16,17,12} A eritropoietina pode ser efetiva em diminuir as concentrações da histamina plasmática com subsequente melhora do prurido, segundo relato.²³ Estudos preliminares indicam

que o uso de óleo de prímula oral e pomada de tacrolimus possam ter efeito terapêutico.^{24,25} Outra droga disponível é a talidomida, a qual, em um estudo com 14 pacientes com prurido urêmico, mostrou alívio ou desaparecimento do sintoma em cerca de 70% dos pacientes.²⁶

A pele do indivíduo com DRCt é tipicamente seca e frequentemente com descamação de aspecto ictiosiforme. Um total de 96% dos pacientes dialisados apresentam xeroderma com diminuição da secreção das glândulas sebáceas e sudoríparas. Esta condição pode resultar, em parte, por alteração do metabolismo da vitamina A na DRCt, junto com mudanças do estado de hidratação, ocasionadas pelo tratamento hemodialítico.²⁷

A cor da pele é também alterada na DRCt. Geralmente, há palidez devido à anemia crônica e, frequentemente, a pele exibe característico tom amarelo-acinzentado, possivelmente por acúmulo de carotenoides e pigmentos nitrogenados (urocromos) na derme.²⁷ O envelhecimento da pele se exacerba.

Em pacientes submetidos à hemodiálise de longo prazo, formas peculiares de hiperpigmentação se desenvolvem em mais de 50%.²³ Hiperpigmentação nas áreas fotoexpostas têm sido descritas em inúmeros pacientes. Em estudo de prevalência, que foi realizado com 102 pacientes em diálise, o achado mais frequente foi a alteração na pigmentação da pele, sendo observada em 70% dos casos. A hiperpigmentação difusa foi notada em 22% dos pacientes.^{28,10}

A hiperpigmentação poderia ser decorrente de elevação da concentração de melanina na camada basal e superficial da derme. Tal fenômeno ocorreria devido ao acúmulo do hormônio estimulador de beta-melanócitos (B-MSH), com a diminuição da função renal.²⁹

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) também pode estar relacionada ao surgimento de hiperpigmentação em pacientes em hemodiálise. O vírus é um importante desencadeador de um distúrbio do metabolismo das porfirinas, que pode se expressar clinicamente por este sintoma.³⁰

Elastose actínica é frequentemente observada, bem como lentigos e púrpura senis. A ocorrência precoce de elastose actínica leva ao enrugamento extenso da face e formação de comedões, lembrando Favre-Racouchot.³¹ Também leva à formação de extenso enrugamento na nuca (cútis *rhomboidalis nuchae*) e dilatações vasculares (telangiectasias). Baseados em múltiplas análises, um estudo concluiu que a aceleração do envelhecimento da pele ocorre em função do tempo de diálise.³²

As unhas também apresentam alteração da cor. Unhas de Lindsey, ou unhas meio-a-meio, têm coloração habitual na sua metade distal e cor branca na metade proximal. O termo 'unhas de Terry' tem sido usado para unhas nas quais apenas os 20% distais são de coloração habitual. Estas alterações são fortemente associadas à DRCt, mas também podem ser encontradas em pacientes com doença hepática crônica e indivíduos saudáveis.²⁷ Em um estudo com 182 pacientes submetidos à hemodiálise, 127 (69,8%) apresentaram pelo menos um tipo de alteração ungueal. Ausência de lúnula, hemorragias subungueais, e unha meio-a-meio foram as alterações predominantes em comparação com 143 indivíduos saudáveis.²¹

A frequência dos tumores cutâneos malignos foi relatada como aumentada durante a hemodiálise. Um relato descreveu lesões cutâneas carcinomatosas em 2,6% dos 114 pacientes examinados, submetidos à hemodiálise.³²

Hematomas cutâneos extensos, devido a anormalidades da coagulação e das plaquetas, são bastante comuns. O fluxo sanguíneo cutâneo é significativamente reduzido em pacientes hemodialisados, comparados com indivíduos de controle saudáveis. Uma correlação entre os níveis de alterações vasculares e a duração da diálise foi descrita em um estudo sobre angiopatia dérmica, em pacientes submetidos à hemodiálise.³³ O fluxo sanguíneo reduzido não apenas explica o aumento da vulnerabilidade, como também explica a dificuldade da cicatrização de feridas nos pacientes dialisados.^{33,34} Um estudo comparou pacientes com DRCt sem diálise com pacientes em diálise, não sendo possível distinguir entre os dois grupos a respeito das alterações na microangiografia dérmica.³⁵

A porfiria cutânea tarda (PCT) tem sido descrita nos pacientes com DRCt que se submetem à hemodiálise, com desenvolvimento de bolhas nas áreas fotoexpostas, especialmente mãos e face.^{36,37} Estas bolhas são de tamanho variável, surgindo mesmo após exposição solar mínima, especialmente no dorso das mãos e dedos.³⁸ Subsequentemente, surgem erosões com crostas hemorrágicas e cicatrizes atróficas. A porfiria também pode levar a hiper ou hipopigmentações. Após cicatrização das lesões, a formação de mília não é incomum. Embora a etiologia deste fenômeno ainda não seja clara, um *clearance* inadequado de precursores da porfirina, ligados ao plasma pela excreção urinária ou hemodiálise, pode levar a um depósito de porfirinas na pele manifestado clinicamente como fotossensibilidade e bulose subepidérmica.³⁹⁻⁴¹

Dermatose bolhosa da diálise ou pseudoporfiria pode ocorrer de 8 a 18% dos pacientes que se

submetem à hemodiálise.^{30,39-41} É uma condição frequentemente indistinguível da PCT, com marcada fragilidade cutânea e formação de bolhas nas áreas fotoexpostas. Portanto, hipertricose é menos comum e os níveis de porfirinas plasmáticas são tipicamente normais.^{39,30}

O tratamento da PCT ou pseudoporfiria é difícil na maioria dos pacientes com DRCt. Flebotomia pode reduzir o conteúdo hepático de ferro, permitindo que nova uroporfirinogênio decarboxilase hepática seja formada.⁴² Entretanto, pacientes com DRCt frequentemente podem ter anemia, tolerando mal a flebotomia. Eritropoietina intravenosa, na medida em que incita a eritropoiese, pode tanto reduzir as reservas corporais totais de ferro, quanto melhorar a tolerabilidade à flebotomia.^{42,43} A desferoxamina também pode diminuir os níveis de porfirinas séricas.⁴³ Alguns pacientes podem necessitar de transplante renal para a resolução completa dos sintomas.

Pacientes dependentes de diálise mostram intolerância a baixas temperaturas e ao fenômeno de Raynaud.^{9,42} Doenças menos frequentes são: contratura de Dupuytren^{7,38,44} e prurigo nodular.^{9,14} As alterações dos pelos também são menos descritas, geralmente relacionadas com alopecia difusa não-cicatricial e tendo como prováveis causas o uso da heparina, as alterações endócrinas associadas à oligo ou amenorreia ou o aumento da vitamina A nos pacientes urêmicos.^{9,45}

A calcificação metastática da pele na DRCt resulta do hiperparatireoidismo secundário e terciário ou pode estar associada à doença óssea adinâmica. Níveis anormalmente elevados de PTH podem provocar o depósito de cristais de pirofosfato de cálcio na derme, tecido subcutâneo e paredes arteriais.⁴⁶ A calcificação vascular é, de fato, muito comum nos pacientes com DRCt, porém, é raramente sintomática. Ocasionalmente, entretanto, os vasos calcificados podem trombosar agudamente, com aparecimento de livedo reticular, que é denominado de calcifilaxia. As áreas livedoides são extremamente dolorosas devido à isquemia, tornando-se rapidamente hemorrágicas e ulceradas. A calcifilaxia é associada com a alta taxa de mortalidade, principalmente quando há envolvimento do tronco, em oposição a uma expectativa de melhor prognóstico quando o envolvimento é limitado às extremidades.⁴⁶ São inúmeros os mecanismos potencialmente implicados,⁴⁷ e os fatores de risco já descritos são: sexo feminino, déficit de antitrombina III e/ou proteína C ou S,⁴⁸ uso de corticosteroides,⁴⁹ imunossupressores,⁵⁰ anticoagulantes orais (dicumarínicos),⁵¹ estrógenos,⁵² sobrecarga de ferro

intravenosa,⁵³ tabagismo, diabetes *mellitus*, insuficiência vascular, obesidade mórbida, desnutrição,⁵⁴ dislipidemia, emagrecimento, traumatismos locais e situações de gravidade como sepse, endocardite, cirrose hepática e processos com base imunológica subjacente.⁵⁵

A avaliação laboratorial geralmente demonstra elevação marcada do paratormônio (PTH). Os níveis séricos de cálcio e fósforo e o produto cálcio-fósforo são frequentemente apenas pouco elevados ou podem ser normais.

Em adição, a calcificação vascular e a calcifilaxia, nódulos calcificados, podem ocorrer na derme ou no tecido gorduroso de pacientes com DRt. Estes depósitos de cálcio são idênticos aos encontrados na calcinose cutânea de outras causas. O tecido envolvido pode sofrer ulceração, mas de evolução subaguda, sem lívido ou dor isquêmica. O prognóstico dos pacientes com essa forma não-vascular de calcificação é excelente.

O tratamento da calcifilaxia é extremamente difícil. Manejo da dor, debridamento do tecido gangrenoso e, especialmente, a paratireoidectomia têm mostrado algum sucesso,^{56,46} porém, evidências convincentes da melhora prognóstica ainda são frágeis. Estudos para avaliar o papel do uso de anticoagulantes e trombolíticos ainda necessitam ser conduzidos. A forma não-vascular da calcinose associada à DRt pode ser manejada com excisão cirúrgica dos nódulos calcificados.

Dermatoses perfurantes adquiridas como foliculite perfurante ou outras dermatoses perfurantes, como colagenose perfurante reativa,⁵⁷ podem ocorrer em associação com DRt.^{40,58} Esta condição, que ocorre em mais de 10% dos pacientes que se submetem à hemodiálise, parece ser mais comum em negros.^{59,57,40}

Clinicamente, os pacientes apresentam pápulas hiperkeratóticas com uma espécie de cratera central preenchida por crosta, no tronco e superfícies extensoras, frequentemente com distribuição linear.⁵⁹ A eliminação transepidermica simultânea de colágeno e elastina tem sido detectada.⁵⁷ A etiologia deste processo não é clara, mas mecanismos propostos incluem: microangiopatia diabética, microtrauma causado por prurido crônico, desregulação do mecanismo das vitaminas A ou D, anormalidade das fibras de colágeno e/ou elastina ou inflamação local e degradação do tecido conjuntivo causado por microdepósito dérmico de substâncias, como ácido úrico e pirofosfato de cálcio.^{56,57} Corticoides tópicos e intralesionais, retinoides tópicos e sistêmicos, crioterapia e radiação ultravioleta têm sido tratamentos descritos.^{59,57}

A dermatopatia fibrosante nefrogênica (DFN) afeta principalmente indivíduos submetidos à hemodiálise e muitos que retornaram para a hemodiálise após falência de transplante renal. Também têm sido descritas em poucos pacientes com insuficiência renal aguda.^{60,61} Na primeira metade de 2006, surgiram as primeiras evidências de uma relação entre contrastes à base de gadolínio, em particular gadodiamida, e o desenvolvimento da DFN.^{62,63} Clinicamente, os pacientes progressivamente desenvolvem placas dérmicas escleróticas e eritematosas nos braços e pernas, poupando cabeça e pescoço.^{60,61} Prurido é uma característica comum, e todos os pacientes descritos têm doença persistente, mesmo que a falência renal tenha sido resolvida em alguns casos, não há tratamento efetivo.^{60,61} Diretrizes norte-americanas e europeias concordam que pacientes com função renal reduzida, em particular, gravemente reduzida, estão em maior risco de desenvolver DFN, e que, nestes pacientes, o uso de contrastes à base de gadolínio deva ser evitado.⁶⁴

Infecções da pele ocorrem com mais frequência do que em controles saudáveis.⁶⁵ Infecções por agentes menos comuns como pseudomonas e até mesmo micobactérias (tuberculose) podem ocorrer.^{65,66} Essas infecções podem ser explicadas como resultado de imunidade comprometida, o que pode ser percebido mesmo antes do início da hemodiálise. A natureza do defeito de imunidade é desconhecida, mas linfopenia e diminuição da atividade das células B e T podem estar presentes.^{59,66}

Um artigo revisou os mecanismos de desenvolvimento e as potenciais causas responsáveis pela disfunção imune dos pacientes com DRt, principalmente relacionadas ao sistema fagocítico mononuclear, o qual tem importante papel contra as infecções bacterianas. Os achados foram atribuídos a alterações na expressão de receptores, embora evidências mais convincentes apontam para distúrbios funcionais metabólicos, especialmente na produção de radicais livres NADPH-oxidase. Os fatores causais mais importantes são: toxicidade urêmica, sobrecarga de ferro, anemia, bioincompatibilidade do dialisado e o tipo de terapia de substituição renal. Foi concluído que o defeito fagocítico é multifatorial e cada fator deve ter medidas terapêuticas específicas.⁶⁷

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI

O transplante renal é, sem dúvidas, uma modalidade de tratamento capaz de garantir o equilíbrio homeostático do paciente portador de DRt, revertendo

com sucesso o quadro urêmico. Por outro lado, assegurar a maior sobrevivência do receptor e do enxerto, à custa de um estado crônico de imunossupressão, predispõe o organismo a uma resposta imune cronicamente alterada e a efeitos colaterais das medicações imunossupressoras. A pele se torna um espelho de alterações multissistêmicas, já que reflete a melhora das características do estado urêmico e o surgimento das alterações consequentes ao uso das drogas imunossupressoras.

Atualmente, busca-se um imunossupressor capaz de induzir uma boa patência do enxerto com efeitos colaterais mínimos. Dentre as drogas imunossupressoras, estão os esteroides, agentes antiproliferativos, inibidores da calcineurina, anticorpos monoclonais e inibidores da mammalian target of rapamycin (mTOR).

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

As lesões iatrogênicas são descritas em praticamente todos os estudos e são decorrentes principalmente da corticoterapia. Geralmente, são mais evidentes no primeiro ano de tratamento, com melhora progressiva à medida que a dose diminui.³¹

Um estudo com 14 pacientes transplantados renais em uso de imunossupressão demonstrou presença de infecções fúngicas em 87,7% dos pacientes; virais, em 28,6%; e bacterianas, em 21,4%. Manifestações alérgicas tiveram prevalência de 7,1%, pré-tumorais de 7,1%, vasculares de 14,3% e tumorais de 14,3%. As iatrogênicas não diferiram daquelas descritas na literatura mundial, sendo, principalmente, relacionadas aos esteroides. As lesões cutâneas tenderam a ser mais atípicas e rebeldes à terapêutica quando os pacientes apresentavam déficit funcional renal, independente da dosagem das drogas imunodepressoras.⁶⁸

Outro estudo, com 120 pacientes seguidos, encontrou 100% de casos com manifestações dermatológicas pós-transplante renal. A dermatose viral mais frequente foi a verruga vulgar, a fúngica mais frequente foi pitíriase versicolor. Não houve uma infecção bacteriana predominante. Dentre as lesões pré-neoplásicas, destacou-se a ceratose actínica. Nas neoplásicas, o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, doença de Bowen, ceratose seborreica maligna bowenoide e sarcoma de Kaposi foram as lesões encontradas. Das iatrogênicas, as principais manifestações foram hipertricose, Cushing e acne.⁵² Em miscelâneas, destacou-se a dermatite seborreica. O tempo pós-transplante interferiu significativamente no

desenvolvimento das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, mas não nas demais dermatoses. As variáveis 'tipo do doador', 'tipo' e 'tempo de diálise', 'número de transfusões' e 'tipo do esquema imunossupressor' não interferiram significativamente no aparecimento de lesões dermatológicas.⁵²

Em relação às alterações ungueais, o transplante renal tem se mostrado capaz de reduzir a frequência da hemorragia subungueal e unhas meio-a-meio. Por outro lado, em um estudo com 116 pacientes, leuconíquia foi mais frequente nos transplantados renais.²¹

Poucos estudos na literatura comparam simultaneamente as manifestações dermatológicas de pacientes hemodialisados com pacientes transplantados renais. Uma tese de mestrado, concluída em 1995, teve como objetivo comparar essas duas populações em uma amostra extraída das cidades de Niterói e Rio de Janeiro.²² Foram examinados 141 pacientes em programa regular de hemodiálise e 60 pacientes transplantados renais. A xerose foi encontrada em 90,1% dos hemodialisados, constituindo o sinal mais comum neste grupo. Os pacientes afetados tinham maior tempo de hemodiálise. O prurido foi encontrado em 58,2% dos hemodialisados, constituindo o sintoma mais frequente deste grupo. Os pacientes afetados eram mais velhos. A hiperpigmentação difusa e a unha meio-a-meio também foram dermatoses frequentes nos pacientes em hemodiálise. Das alterações pilosas, as mais comuns foram a alopecia no grupo hemodiálise e a hipertricose, nos transplantados. As lesões purpúricas tiveram prevalência semelhante nos dois grupos, embora com etiologias distintas. As dermatoses infecciosas foram mais observadas nos pacientes receptores de transplante, porém, em ambos os grupos as mais encontradas foram as de etiologia fúngica. O tempo de transplante foi maior nos pacientes com dermatoses virais, em suporte ao conceito de que o tempo de imunossupressão é um determinante dessas infecções. As lesões malignas e pré-malignas tiveram frequência relativamente baixa e semelhante nos dois grupos.²² O estudo confirmou os inúmeros relatos, que mostram a alta incidência de manifestações cutâneas em pacientes renais, bem como uma série de achados peculiares associados ao tipo de tratamento de cada população estudada.

CONCLUSÃO

A revisão da literatura mostra que os achados cutâneos são frequentes, causando grande transtorno e queda da qualidade de vida em hemodialisados e transplantados.

No que diz respeito ao hemodialisado, a xerose é o sinal mais comumente encontrado e o prurido, o sintoma mais frequente, sendo que o tempo e a duração do

tratamento influenciam diretamente em todos os achados dermatológicos. Quanto ao transplantado, o tempo de transplante também influencia negativamente no surgimento de lesões na pele, principalmente infecciosas, neoplásicas e pré-neoplásicas, pois maior é a carga cumulativa de imunossupressão imposta a esses pacientes. Avaliações dermatológicas periódicas, possibilitando a redução da exposição aos fatores de risco dessas populações, são primordiais à prevenção, ao diagnóstico e tratamento dessas afecções.

Deve ser ressaltado que as técnicas de terapia renal substitutiva apresentaram substanciais progressos nas últimas décadas. Seria interessante avaliar se estas inovações seriam traduzidas em redução da frequência e gravidade das dermatoses nessa população.

REFERÊNCIAS

- Port FK. The end-stage renal disease program: trends over the past 18 years. *Am J Kidney Dis* 1992;20:3-7.
- US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2005 Annual Data Report: International comparisons. *Am J Kidney Dis* 2006;47:215-26.
- Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease is rising rapidly worldwide. *BMJ* 2006;332:563-4.
- US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2005 Annual Data Report: Patient characteristics. *Am J Kidney Dis* 2006;47:81-94.
- Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon JR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. *J Bras Nefrol* 2008;30:233-8.
- Brasil. IBGE divulga indicadores sociais dos últimos dez anos. [cited 2008 July 22]. Available at http://www.ibge.com.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=987&id_pagina=1.
- Altmeyer P, Kachel HG, Koch KM, Holzmann H. Skin changes in long-term dialysis patients. Clinical study. *Hautarzt* 1982;33:303-9.
- Avermaete A, Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Skin changes in dialysis patients: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2293-6.
- Griffon-Euvard S, Bustamante R, Thivolet J. Manifestaciones dermatológicas en enfermos con insuficiencia renal crónica. *Med Cut I L A* 1976;4:401-13.
- Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992;31:860-3.
- De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacci G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992;326:969.
- Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998;37:247.
- Gilchrest BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982;118:154.
- Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Lins LE. Pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med Scand* 1988;224: 55-60.
- Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:103-6.
- Schwartz IF, Iaina A. Management of uremic pruritus. *Semin Dial* 2000;13:177.
- Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol* 1995;14:297.
- Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:892-8.
- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39.
- Virga G, Visentin I, La Milia V, Bonadonna A. Inflammation and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2164-9.
- Saray Y, Seçkin D, Güleç A, Akgün S, Haberal M. Nail disorders in hemodialysis patients and renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:197-202.
- Lugon NV. Manifestações cutâneas em pacientes renais: comparação entre hemodialisados e transplantados. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1995.
- Deleixhe-Mauhin F, Krezinski JM, Rorive G, Pierard GE. Quantification of skin color in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:950-3.
- Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschner DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus [letter]. *Perit Dial Int* 2000;20:802.
- Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, Saima S, Kikuchi Y, Shay J, *et al.* Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* 1999;81:151.
- Silva SRB, Viana P, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus. *Nephron* 1994;67:270-3.
- Sweeney S, Cropley TG. Cutaneous changes in renal disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KE, Goldsmith LA, Katz S (Eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6a. USA: Mc Graw Hill; 2003. p.1622-4.
- Choi HK, Thomé FS, Orlandini T, Barros E. Hiperpigmentação cutânea em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise infectados pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49.
- Gilkes JJ, Eady RA, Rees LH, Munro DD, Moorhead JF. Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. *Br Med J* 1975;1:656-7.
- Poh-Fitzpatrick MB, Masullo AS, Grossman ME. Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease on hemodialysis. *Arch Dermatol* 1980;116:191-5.
- Bencini PL, Montagnino G, de Vecchi A, Tarantino A, Crosti C, Caputo R, *et al.* Cutaneous manifestations in renal transplant recipients. *Nephron*. 1983; 34:79-83.

32. Tercedor J, Lopez-Hernandez B, Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Cerezo S, Serrano-Ortega S. Multivariate analysis of cutaneous markers of aging in chronic hemodialyzed patients. *Int J Dermatol* 1995;34:546-50.
33. Lundin AP, Fani K, Berlyne GM, Friedman EA. Dermal angiopathy in hemodialysis patients: the effect of time. *Kidney Int* 1995;47:1775-80.
34. Taylor JE, Belch JJ, Henderson I, Stewart WK. Peripheral microcirculatory blood flow in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Int Angiol* 1996;15:33-8.
35. Altmeyer P, Kachel HG, Runne U. Microangiopathy, connective tissue changes and amyloid deposits in chronic renal failure. *Hautarzt* 1983;34:277-83.
36. Koszo F, Foldes M, Morvay M, Judak R, Vakis G, Dobozy A. Chronic hemodialysis-related porphyria/pseudoporphyria. *Orv Hetil* 1994;135:2131-6.
37. Suga C, Ikezawa Z. Porphyria cutanea tarda in hemodialyzed patients. *Nippo Rinsho* 1995;53:1484-90.
38. Chazot C, Chazot I, Charra B, Terrat JC, Vanel T, Calemard E, *et al.* Functional study of hands among patients dialysed for more than 10 years. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:347-51.
39. Kelly MA, O'Rourke KD. Treatment of porphyria cutanea tarda with phlebotomy in a patient on peritoneal dialysis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:336.
40. Patterson JW. The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:561.
41. Sarkell B, Patterson JW. Treatment of porphyria cutanea tarda of end-stage renal disease with erythropoietin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:499.
42. Anderson KE, Goeger DE, Carson RW, Lee SM, Stead RB. Erythropoietin for the treatment of porphyria cutanea tarda in a patient on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1990;322:315.
43. Stevens BR, Fleischer AB Jr, Piering F, Crosby DL. Porphyria cutanea tarda in the setting of renal failure. Response to renal transplantation. *Arch Dermatol* 1993;129:337.
44. Morvay M, Lubach D, Froese P, Luth PJ. Skin changes in hemodialysis patients. *Z Hautkr* 1987;62:891-3.
45. Yatizid H, Digenis P, Pountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced renal failure. *Br Med J* 1975;2:352-3.
46. Worth RL. Calciophylaxis: Pathogenesis and therapy. *J Cutan Med Surg* 1998;2:245.
47. Marrón B, Coronel F, López-Bran E, Barrientos A. Calcifilaxia: una patogenia incierta y un tratamiento controvertido. *Nefrología* 2001;6:596-600.
48. Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciophylaxis. *Am J Med* 1990;88:252-7.
49. Dereure O, Leray H, Barneon G, Canaud B, Mion C, Guilhou JJ. Extensive necrotizing livedo reticularis in a patient with chronic renal failure, hyperparathyroidism and coagulation disorder: regression after subtotal parathyroidectomy. *Dermatology* 1996;192:167-70.
50. Wenzel-Seifert K, Harwig S, Keller F. Fulminant calcinosis in two patients after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 1991;11:497-500.
51. Rudwaleit M, Schwarz A, Trautmann C, Offermann G, Distler A. Severe calciophylaxis in a renal patient on long-term oral anticoagulant therapy. *Am J Nephrol* 1996;16:344-8.
52. Jakoby MG, Semenkovich CF. The role of osteoprogenitors in vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:11-5.
53. Braden G, Goerdt P, Pekow P, O'Shea M, Mulhern J, Sweet S, *et al.* Calciophylaxis in haemodialysis patients: patient profiles and temporal association with IV iron dextran. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:549.
54. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciophylaxis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:376-83.
55. Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciophylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 2000;113:280-7.
56. Haftek M, Euvrard S, Kanitakis J, Delawari E, Schmitt D. Acquired perforating dermatosis of diabetes mellitus and renal failure: further ultrastructural clues to its pathogenesis. *J Cutan Pathol* 1993;20:350.
57. Morton CA, Henderson IS, Jones MC, Lowe JG. Acquired perforating dermatoses in a British dialysis population. *Br J Dermatol* 1996;135:671-7.
58. Rapini RP, Herbert AA, Drucker CR. Acquired perforating dermatosis. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol* 1989;125:1074-8.
59. Farrel AM. Acquired perforating dermatosis in renal and diabetic patients. *Lancet* 1997;349:895-6.
60. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383-93.
61. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialyses patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
62. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
63. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;43:148-57.
64. Thomsen HS. How to Avoid Nephrogenic Systemic Fibrosis: Current and the United States. *Radiol Clin N Am* 2009;47:871-5.
65. Harada T, Sakata H, Yasumori R, Tadokoro M, Kohara N, Matsuo S, *et al.* Tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Kekkaku* 1989;64:641-8.
66. McKerrow KJ, Hawthorn RJ, Thompson W. An investigation of circulating and in situ lymphocyte subsets and Langerhans cells in the skin and cervix of patients with chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1989;120:745-55.
67. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1541-54.
68. Mameri ACA, Delmaestro D, Bou Habib JC. Manifestações cutâneas em transplantados renais: um estudo prospectivo. *An Bras Dermatol* 1989;64:165-70.