

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências Sociais e Aplicadas

Departamento de Economia

Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde

Joaquim de Oliveira Borba Junior

**DOENÇA ONCOLÓGICA EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Recife

2024

Joaquim de Oliveira Borba Junior

**DOENÇA ONCOLÓGICA EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, do Centro de Ciências Sociais e Aplicadas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira

Recife

2024

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Junior, Joaquim de Oliveira Borba.

Doença oncológica em receptores de transplante renal: uma coorte retrospectiva / Joaquim de Oliveira Borba Junior. - Recife, 2024.

59 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Sociais e Aplicadas, Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, 2024.

Orientação: Michelly Cristiny Pereira.

Inclui referências, anexos e apêndices.

1. Transplante de rim; 2. Câncer; 3. Mortalidade; 4. Incidência. I. Pereira, Michelly Cristiny. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

Joaquim de Oliveira Borba Junior

**DOENÇA ONCOLÓGICA EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, do Centro de Ciências Sociais e Aplicadas, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira

Aprovada em:

Banca examinadora

Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maira Galdino Da Rocha Pitta (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Filipe Carrilho de Aguiar (Examinador Externo)
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marinus de Moraes Lima (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco

Recife

2024

O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil na vida de alguém.

Dalai Lama

AGRADECIMENTOS

À Deus que se faz presente em todos os momentos e durante todo o tempo do mestrado estive ao meu lado nas dificuldades e na superação de todos os desafios que surgiram ao longo do caminho.

Agradeço a meus pais, Joaquim Borba e Maria José Borba, que sempre estiveram ao meu lado, apoiando em todas as etapas da minha vida e servindo como base e modelo na minha formação pessoal e profissional.

Aos meus irmãos, João Borba, Iara Borba, Antônio Nunes e Hideraldo Borba, que mesmo em todas as dificuldades e distâncias que a vida nos impusera, me apoia desde a adolescência nos estudos, investindo nos meus sonhos e do meu lado em todos os momentos dessa jornada.

Ao apoio incondicional da minha esposa, Anna Karla, agradeço a ajuda em todos os detalhes, tanto na elaboração e formatação da dissertação quanto no incentivo e apoio na rotina árdua de trabalho, estudo e família.

Aos meus filhos, Filipe e Anna Clara, que apesar de muito pequenos, são companheiros, parceiros e tiveram a compreensão necessária nas noites de ausência para elaboração desta dissertação.

Aos amigos de trabalho do Hospital das Clínicas, em especial a chefia da Unidade de Transplantes, Dra. Larissa Guedes, representando toda a equipe e dando todo suporte e tempo para a elaboração da dissertação. Ao Real Hospital Português, em nome da Dra. Tatiana Sena e equipe de diaristas do serviço de transplante renal. A equipe da Davita Hospitalar, em especial aos colegas, Dra. Bianca Alencar e Dr. José Lucena pelo suporte nos plantões em que estive ausente, nos períodos de aulas teóricas e de coleta de dados.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Michelly Cristiny, pelo apoio em todas as etapas do processo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde, que fortaleceram os alicerces e serviram de base para a minha formação profissional e acadêmica, permitindo ampliar os meus conhecimentos nas áreas de economia e gestão pública de saúde.

Aos colegas de turma, um carinho especial por todos os momentos de aprendizado coletivo e troca de experiências que foram essenciais para o crescimento e amadurecimento vivenciados durante o mestrado.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores de risco identificados para a ocorrência de doença oncológica em receptores de transplante renal	24
Figura 2 - Fluxograma da seleção dos prontuários dos participantes do estudo	30
Figura 3 – Curvas de sobrevida de receptores de transplante renal assistidos em um hospital público de Pernambuco. Recife, PE, 2023.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil demográfico e clínico de receptores de transplante renal assistidos em um hospital público de Pernambuco. Recife, PE, 2023.....	31
Tabela 2 – Perfil demográfico e clínico de receptores de transplante renal com doença oncológica assistidos em um hospital público de Pernambuco. Recife, PE, 2023	33
Tabela 3 – Potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da doença oncológica em receptores de transplante renal assistidos em um hospital público de Pernambuco. Recife, PE, 2023	34
Tabela 4 – Desfechos e etiologia de óbitos de receptores de transplante renal com doença oncológica assistidos em um hospital público de Pernambuco. Recife, PE, 2023.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANZDATA	Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
ABTO	Associação Brasileira De Transplantes De Órgãos
CMV	Citomegalovírus
CTS	Collaborative Transplant Study
DGF	Função Retardada do Enxerto
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
EBV	Epstein Barr Vírus
EUA	Estados Unidos da América
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
IC	Intervalo de Confiança
ICNs	Inibidores da Calcineurina
IL	Interleucina
IL2RAs	Antagonistas dos Receptores de Interleucina-II Monoclonais Não Depletoras de Células T
IQ	Intervalo Interquartilico
IMPDH	Inibidor da Enzima Inosina Monofosfato Desidrogenase
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MEC	Ministério da Educação

MPA	Ácido Micofenólico
NDC	Núcleo de Documentação Clínica
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PTLD	Doenças Linfoproliferativas Pós Transplante
RAC	Rejeição Aguda Celular
RAMA	Rejeição Aguda Mediada por Anticorpos
r-ATG	Rabbit anti- thymocyte globulin
RNA	Ácido Ribonucleico
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
UNOS	United Network for Organ Sharing
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
Tregs	Células T Regulatórias
TRS	Terapia Renal Substitutiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL E TRANSPLANTE RENAL ..	18
3.2 IMUNOSSUPRESSÃO E TRANSPLANTE RENAL	19
3.3 DOENÇA ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL	23
4 MÉTODO.....	28
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	28
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	28
4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	28
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	29
4.5 COLETA DE DADOS.....	29
4.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	29
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
5. RESULTADOS.....	31
6. DISCUSSÃO.....	39
7. CONCLUSÃO.....	43

REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICES.....	51
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	52
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE.	54
ANEXOS.....	55
ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA.....	56
ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA	57
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	58

RESUMO

O advento de novos imunossuppressores e o pareamento de doadores com receptores de enxerto renal contribuíram para a maior durabilidade do transplante renal. Contudo, o aumento na incidência de doença oncológica também é observado nesta população, sendo associado a diversos fatores, como o tempo de transplante renal, idade do receptor no momento do transplante, tempo de diálise pré-transplante e sexo masculino. Na população brasileira, ainda é incipiente estudos sobre a doença oncológica em pacientes transplantados renais. Sendo assim, o estudo tem como objetivo avaliar a doença oncológica em receptores de transplante renal assistidos em serviço público por meio da identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento das neoplasias, identificação daquelas mais prevalentes e análise da morbimortalidade secundária as neoplasias em pacientes transplantados renais. Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, de abordagem quantitativa, realizado com os prontuários de pacientes transplantados renais, acompanhados em hospital público universitário, localizado na cidade do Recife, Pernambuco, no período de 21 de abril de 1980 até 31 de dezembro de 2022, totalizando 436 prontuários elegíveis. Foram investigadas variáveis demográficas e clínicas e analisadas por meio de estatística descritiva e inferencial. Estimada as curvas de sobrevivência pela Técnica não-paramétrica de Kaplan-Meier e para comparação entre os grupos foi utilizado o Log Rank (Mantel-Cox). A doença oncológica apresentou uma incidência de 16,5% entre os receptores de transplante renal, sendo o de pele não melanoma responsável por 47,2% dos casos. A idade do receptor ($p = 0,005$) e ausência de função retardada do enxerto renal ($p=0,035$) foram os fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença oncológica. O óbito foi o desfecho associado à doença oncológica quando comparado com a perda do enxerto sem óbito e transplante ativo ($p=0,001$). A sobrevida nos pacientes transplantados renais portadores de doença oncológica foi significativamente menor quando comparado aos receptores sem a doença ($p=0.008$). Faz-se necessárias políticas públicas que avaliem precocemente os pacientes transplantados renais para a ocorrência da doença oncológica, com vistas a reduzir a morbimortalidade, aumentar a sobrevida do enxerto e reduzir os custos associados à saúde.

Palavras-chave: Transplante de rim. Câncer. Mortalidade. Incidência.

ABSTRACT

The advent of new immunosuppressants and the matching of donors with kidney graft recipients contribute to the greater durability of kidney transplantation. However, an increase in the prevalence of cancer is also observed in this population, being associated with several factors such as transplant time, recipient age at the time of transplant, pre-transplant dialysis time and male gender. In the Brazilian population, studies on the impact of cancer on kidney transplant patients are still incipient. Therefore, the study aims to evaluate the impact of oncological disease on kidney transplant recipients by identifying risk factors for the development of cancers, identifying those most prevalent and analyzing morbidity and mortality secondary to neoplasms in kidney transplant patients. This is a retrospective cohort study evaluating information in medical records of kidney transplant patients, followed up at a public university hospital, located in the city of Recife, Pernambuco, from 1980 until December 31, 2022. Sociodemographic, clinical and laboratory variables that may imply an increased risk for oncological disease were investigated. Then, the data will be tabulated and analyzed using descriptive and inferential statistics. Survival curves were estimated using the non-parametric Kaplan-Meier technique and the Log Rank (Mantel-Cox) was used for comparison between groups. Oncological disease had an incidence of 16.5% among kidney transplant recipients, with non-melanoma skin cancer accounting for 47.2% of cases. Recipient age ($p=0.005$) and absent delayed renal exercise function ($p=0.035$) were the risk factors associated with the development of oncological disease. Death was the stage associated with oncological disease when compared with graft loss without death and active transplantation ($p=0.001$). Survival in kidney transplant patients with oncological disease was significantly lower when compared to recipients without cancer, with a p-value of 0.008. It is expected that the results of the study can support the development of actions to prevent neoplasms among kidney graft recipients, in addition to assisting in planning for better allocation of resources and reduction of costs associated with the treatment of these conditions.

Keywords: Kidney transplant. Cancer. Mortality. Incidence

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) é uma modalidade de tratamento da doença renal crônica terminal (DRCT), sendo considerada a melhor terapêutica para a qualidade de vida e sobrevivência desses pacientes (DAVENPORT, 2020). Associado a isso, também contribui para a redução de custos em saúde quando comparado às modalidades de hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) (EGGERS, 1984; LOUBEAU et al., 2001; SCHWEITZER et al., 1998; SILVA et al., 2016).

Com a maior durabilidade do enxerto renal devido ao surgimento de novos imunossupressores e ao pareamento de doadores com receptores, as doenças oncológicas surgiram como uma das três causas mais comuns de morbimortalidade em receptores de TR junto com as doenças cardiovasculares e as infecções (AU et al., 2018).

A mortalidade por neoplasias malignas na população de receptores de TR chega a ser 2-3 vezes maior do que na população geral (AU et al., 2019; KIBERD et al., 2009; BENONI et al., 2020). Estudo de coorte na Nova Zelândia e Austrália corrobora com o aumento da incidência proporcional da doença oncológica com o maior tempo de TR, idade do receptor no momento do TR, tempo de diálise pré-transplante e sexo masculino (ROSALES et al., 2019).

Com relação à imunossupressão, os estudos ainda não estabelecem a relação do agente imunossupressor específico, exceto para alguns subtipos de câncer de pele, onde a presença de azatioprina parece estar relacionada (MITTAL et al., 2017).

Ao avaliar os receptores de TR na população brasileira, ainda é insuficiente a literatura a cerca desse grupo de pacientes, conforme descrito em um artigo de revisão em 2023 e em resultados de um estudo realizado na cidade de São Paulo, o qual avaliou os tipos de câncer no grupo de receptores de TR, porém sem referências a fatores de risco (BRITO ET AL., 2024; PAULA et al., 1999).

Diante do exposto, a pesquisa proposta se justifica pela incipiência de estudos locais em pacientes transplantados renais para a avaliação da incidência da doença oncológica e os desfechos de mortalidade e sobrevivência do enxerto renal. Dessa forma, o estudo poderá contribuir para a avaliação da doença oncológica na evolução dos pacientes transplantados renais e subsidiar o desenvolvimento de ações com vistas à prevenção de neoplasias entre os receptores de enxerto renal, bem como auxiliar na melhor alocação de recursos e redução de custos associados ao tratamento destas afecções.

Quais são os fatores de risco associados à doença oncológica em receptores de transplante renal e como essa condição impacta a sobrevida e mortalidade desses pacientes em um hospital público de Pernambuco?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a presença de doença oncológica em receptores de transplante renal assistidos em um hospital público de Pernambuco.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população quanto às variáveis demográficas e clínicas;
- Identificar a incidência da doença oncológica e os tipos histopatológicos;
- Analisar os potenciais fatores de risco relacionados à doença oncológica;
- Medir o desfecho da doença oncológica ao longo do tempo nas variáveis óbito, perda do enxerto sem óbito e transplante em atividade;
- Avaliar as curvas de sobrevida dos receptores de transplante renal com doença oncológica comparada aos ausentes de doença;
- Comparar as curvas de sobrevida dos receptores de transplante renal com doença oncológica de pele não melanoma com os demais tipos histopatológicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL E TRANSPLANTE RENAL

A doença renal crônica terminal (DRCT) é a fase final da doença renal crônica (DRC), na qual há uma perda progressiva e irreversível da função renal. Essa condição é caracterizada por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 15 mL/min/1,73m², necessitando de uma programação de terapia renal substitutiva (TRS) para manter a vida do paciente (USRDS, 2020).

Existem três modalidades de tratamento para a DRCT, a saber: HD, DP e TR. A HD é o processo no qual uma máquina filtra o sangue do paciente para remover resíduos e excesso de líquidos. Outro tipo de tratamento é a DP, a qual utiliza a membrana peritoneal do abdome do paciente para filtrar o sangue internamente. Por último, temos TR que consiste na substituição dos rins danificados por um rim saudável de um doador vivo ou falecido (KDIGO, 2024).

No Brasil, a prevalência de pacientes em TRS tem aumentado significativamente. De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2022, havia cerca de 153.831 pacientes em diálise, dos quais aproximadamente 95.3% estavam em HD, com 4,6% deles realizando hemodiafiltração, enquanto 4,7% estavam em diálise peritoneal (DP). Em termos globais, estima-se que mais de 2 milhões de pessoas estejam em TRS, com a maioria sendo tratada por HD. Esses números mostram um aumento contínuo no número absoluto e na prevalência de pacientes em diálise no país (NERBASS ET AL., 2023). Enquanto isso, apenas cerca de 49.583 estavam vivendo com um TR funcional nesse mesmo período (ABTO, 2022). Globalmente, os Estados Unidos registram cerca de 500.000 pacientes em diálise, enquanto aproximadamente 200.000 possuem transplantes renais funcionais (USRDS,2020).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 130.000 transplantes renais são realizados anualmente em todo o mundo. Nos Estados Unidos (EUA), cerca de 21.000 transplantes renais são realizados a cada ano, tornando-se o tipo mais comum de transplante de órgão sólido (USRDS, 2020).

Existem diferentes tipos de TR, cada um adaptado às necessidades específicas dos pacientes e à disponibilidade dos órgãos, a saber: TR de doador vivo e TR de doador falecido. O TR de doador vivo pode advir do doador parente, em que o rim é doado por um membro da família, como um pai, irmão ou outro parente. Isso pode aumentar a compatibilidade e reduzir

o risco de rejeição. A outra forma é o doador não aparentado em que um amigo ou cônjuge do paciente, que não possui relação de parentesco, pode doar o rim. Em ambos os tipos de oferta, os doadores passam por extensas avaliações médicas e psicológicas para garantir a segurança do procedimento. O TR de Doador Falecido ocorre quando os rins são doados por pessoas que sofreram morte encefálica e que consentiram com a doação de órgãos, ou cujas famílias consentiram após a morte. Os órgãos são alocados de acordo com critérios de compatibilidade e urgência (HUMAR, et al., 2017).

O TR oferece várias vantagens em comparação à diálise, entre elas destaca-se a melhora da qualidade de vida, maior sobrevida, menor custo a longo prazo e melhores desfechos a longo prazo (LAUPACIS, 1996; WOLFE, 1999). A taxa de sobrevivência de cinco anos para pacientes transplantados é significativamente maior do que para aqueles em diálise. Além disso, o TR está associado a uma menor incidência de complicações cardiovasculares, infecções e desnutrição (STROHMAIER, 2022).

Entretanto, os receptores de transplantes renais apresentam morbidade e mortalidade significativas além da disfunção do enxerto renal, principalmente pelo desenvolvimento de doença oncológica pós-transplante (MASSICOTTE-AZARNIOUCH et al., 2024). Estudos comprovam que pacientes que recebem um transplante renal têm um risco aumentado de desenvolver a doença oncológica em comparação com a população geral (AU et al., 2018; KIBERD et al., 2009; BENONI et al., 2020; ROSALES et al., 2019; CHAPMAN et al., 2013; VILLENEUVE et al., 2017; ENGELS et al., 2011; KASISKE et al., 2004).

3.2 IMUNOSSUPRESSÃO E TRANSPLANTE RENAL

A imunossupressão tem como objetivo reduzir o índice de rejeição e otimizar a função renal do enxerto e a sobrevida do paciente. Entretanto, o uso destas medicações implica em risco aumentado de desenvolvimento e agressividade da doença oncológica, doenças cardiovasculares e infecciosas nos pacientes transplantados renais (MEIER-KRIESCHE et al., 2004; NAVARRO et al., 2008; LAMB et al., 2011).

A rejeição aguda do enxerto renal é uma condição de piora da função renal associada às alterações histopatológicas do órgão transplantado. A elevação persistente de creatinina acima de 10% em relação ao valor de base do paciente é suficiente para considerar esse diagnóstico (SOLEZ K et al., 2008). A leitura da biópsia renal obedece aos critérios padronizados propostos pela Classificação de Banff, baseado nas lesões histopatológicas presentes em biópsias do aloenxerto renal (JEONG, 2020).

Pode-se classificar as rejeições de enxertos renais em relação a sua fisiopatologia em 5 categorias: rejeição hiperaguda, rejeição aguda que pode ser mediada por anticorpos (RAMA) ou mediada por células T (RAC), rejeição crônica e rejeição aguda sobreposta à rejeição crônica (JOOSTEN et al., 2005).

A rejeição hiperaguda é caracterizada pelo surgimento precoce, minutos a horas após o transplante associadas a incompatibilidades não detectadas pelos testes de triagem existente no período, ocasionando uma perda imediata do enxerto (JOOSTEN et al., 2005).

A RAMA é caracterizada pela presença de anticorpos circulantes doador específicos associada a achados histológicos com a presença de sinais de ativação do complemento (C4d) no tecido (CARPIO et al., 2011).

A rejeição aguda celular é caracterizada pelo aumento de creatinina relacionada a achados na biopsia renal com inflamação intersticial associado a tubulite moderada com ou sem comprometimento arterial (PESTANA et al., 2022).

A rejeição crônica é definida pela perda progressiva e irreversível no decorrer do tempo de causa imunológica (celular e / ou humoral) na ausência de outras etiologias associadas normalmente relacionadas a sensibilização prévia ou redução excessiva da imunossupressão. Quando se encontra a esse processo crônico sinais de atividade inflamatória na biopsia renal, considera-se uma rejeição aguda sobreposta a rejeição crônica (PESTANA et al., 2022).

A terapia de imunossupressão no transplante renal pode ser organizada em terapia de indução fornecida no perioperatório e terapia de manutenção para proteção do aloenxerto a longo prazo (CHOI, 2019).

Dentro do contexto da imunossupressão, surge a terapia de indução que tem como finalidade a supressão das respostas celulares e humorais com o objetivo de reduzir a incidência e a gravidade da rejeição de aloenxertos, bem como permitir a redução da terapia de manutenção a longo prazo (CAI, 2010; LAFTAVI et al., 2001). Os agentes utilizados dependem de diversos fatores. Para isso, os riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente com base no risco imunológico e suscetibilidade a complicações (BUTTIGIEG et al., 2016).

Agentes de indução possuem diversos mecanismos de ação que poderão resultar em diferentes efeitos na modulação celular e na resposta imune humoral. A utilização de terapias mais potentes como os agentes depletors de linfócitos pode ser vantajosa para receptores com maior risco para rejeição. Por outro lado, pode aumentar o risco, especialmente em pacientes com infecções crônicas como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) e hepatites B e C devido à maior suscetibilidade a infecções oportunistas (STOCK et al., 2010; ROTH et al., 2011).

Entre as terapias de indução, destaca-se a imunoglobulina antitimócito, do inglês *rabbit anti-thymocyte globulin* (r-ATG) e os antagonistas dos receptores de interleucina-II monoclonais não depletors de células T (IL2RAs) basiliximab e daclizumab. Contudo, esse último foi retirado do mercado pelo laboratório desde de 2009 (KDIGO, 2009; HELLEMANS et al., 2017; ALLOWAY et al., 2019).

A r-ATG atua na redução dos linfócitos T, enquanto o IL2RAs são anticorpos monoclonais CD25 que inibem a expansão clonal e a viabilidade dos linfócitos T ativados (CAI, 2010; VINCENTI et al., 1998).

A r-ATG contém anticorpos direcionados às células T, células B, neutrófilos, plaquetas, moléculas de adesão e complemento, com potencial de ligação com as células T e os remove da circulação por opsonização no tecido esplênico e linfóide, sendo também utilizado para tratar a rejeição aguda de alto grau, bem como quando a terapia com esteróides é insuficiente (CANTAROVICH et al., 2002; BRENNAN et al., 2006; ALONSO et al., 2014).

Os IL2RAs atuam especificamente na cadeia CD25 do receptor de interleucina II e inibem a ativação dos linfócitos T impedindo a estimulação da transcrição e secreção de IL-2 mediada pela calcineurina (PESTANA et al., 2022).

A utilização de depletors de linfócitos quando combinados com esteroides mostraram ser mais eficientes na prevenção de perda do enxerto do que IL2RAs (VILLENEUVE et al., 2007). Entretanto, em pacientes que receberam rim de doador vivo com baixo risco imunológico e baixas doses de r-ATG nenhuma diferença foi evidenciada na sobrevida do enxerto, função renal e infecções gerais quando comparado com basiliximab (KIM et al., 2020).

A terapia de manutenção geralmente é combinada com três drogas com sinergismo e mecanismos de ação diferentes, incluindo inibidores de calcineurina (ICNs), antimetabólitos ou inibidores da mammalian target of rapamycin (mTOR) e corticosteroides para a maioria dos pacientes (ZHANG et al., 2013; TEDESCO-SILVA et al., 2019; NEUWIRT et al., 2019).

A introdução dos ICNs, na década de 1980, contribuiu decisivamente para o aumento de sobrevida do enxerto tornando o transplante de órgãos a terapia padrão ouro de tratamento para as doenças renais em estágios terminais. Para terapia de manutenção, recomenda-se a associação de um ICNs (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da mTOR (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (TEDESCO-SILVA et al., 2019). A mudança eletiva no regime de imunossupressão não é recomendada, entretanto modificações podem ser necessárias, seja por efeitos adversos ou falha terapêutica (OPELZ et al., 2008).

A ciclosporina e tacrolimo atuam como um inibidor da calcineurina, responsável pela ativação de uma importante molécula de transdução de sinal na via da ativação das células T. A inibição dessa via resulta em uma diminuição na maturação dos linfócitos T e na produção de interleucinas, incluindo a IL-2 (LiverTox et al., 2020).

A azatioprina e o ácido micofenólico são agentes antimetabólitos utilizados na prevenção da rejeição de transplantes. A azatioprina, uma pró-droga da 6-mercaptopurina, atua inibindo a produção de DNA e RNA, o que interfere na proliferação de linfócitos B e T. Esses medicamentos são frequentemente combinados com prednisona e inibidores da calcineurina para um tratamento imunossupressor mais eficaz) (STARZL et al., 1968; BROEN et al., 2020).

O micofenolato de mofetil e o micofenolato sódico são pró-fármacos do ácido micofenólico (MPA), um inibidor da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) que participa de uma etapa da via de síntese de novo do nucleotídeo guanosina. Os linfócitos T e B dependem dessa via para a síntese de purinas, as quais são essenciais para a proliferação celular (BUELL et al., 2005).

O MPA está associado à redução no risco relativo para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) e a redução significativa no risco de perda do enxerto e mortalidade quando comparado com a azatioprina (CHERIKH et al., 2003).

Estudo de coorte observacional conduzido prospectivamente com seguimento de três anos, avaliou o risco de linfoma e outras doenças oncológicas em receptores de transplante renal, a partir de dois grandes registros, o *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)/United Network for Organ Sharing (UNOS)* e o *Collaborative Transplant Study (CTS)*. Os resultados apontam que o MPA não estava associado a um risco aumentado de linfoma ou outras doenças malignas no pós-transplante renal e poderia estar associado a um risco menor de câncer em algumas populações (ROBSON et al., 2005).

Outra classe de imunossuppressores, são os inibidores da mTOR, os quais atuam na inativação da proteína quinase mTOR, reguladora chave no ciclo celular, angiogênese e proliferação celular (BJORNSTI et al., 2004). Contudo, são drogas empregadas em uma parcela pequena de pacientes transplantados renais devido à substituição aos ICNs nos pacientes com doença oncológica, aqueles previamente acometidos por sarcoma de Kaposi ou na prevenção de infecção por citomegalovírus (CMV) no pós-transplante renal (PICON et al., 2014; TEDESCO-SILVA et al., 2019).

Não existe consenso na literatura em relação a utilização do inibidor de mTOR na redução do risco de desenvolvimento de doença oncológica. Estudo que avaliou o uso de inibidores de mTOR não encontrou associação com a redução do risco para o desenvolvimento

da doença oncológica e mortalidade em receptores de transplante renal (KAO et al., 2016). Contudo, estudo observou que, entre os receptores de TR, a exposição por mais de 5 anos aos inibidores da mTOR forneceram um papel protetor na redução do risco de neoplasia geral e malignidade urotelial (HOU et al., 2018).

Ainda sobre os imunossupressores, o OKT3 foi o primeiro anticorpo monoclonal anti-CD3 disponível para tratamento em humanos. Estudos clínicos mostraram que o OKT3 é superior aos esteróides em altas doses como tratamento de primeira linha para rejeição aguda do enxerto renal. Esse anticorpo monoclonal atua bloqueando a função das células T, que desempenham um papel crucial na rejeição de órgãos transplantados, ligando-se a uma molécula específica (CD3) presente na membrana das células T humanas, impedindo sua ativação e resposta imune contra o enxerto (PARLEVLIET, 1992). Porém com o advento do r-ATG e devido aos efeitos adversos, não é mais comercializado.

3.3 DOENÇA ONCOLÓGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

A doença oncológica refere-se a uma ampla gama de condições nas quais células anormais crescem e se dividem de maneira descontrolada, formando tumores. Esses tumores podem ser benignos (não cancerosos) ou malignos (cancerosos), com capacidade de invadir e destruir tecidos adjacentes e metastatizar para outras partes do corpo (HANAHAN et al., 2000).

No mundo, a doença oncológica representa uma das principais causas de morte. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), em 2020, foram estimados 19,3 milhões de novos casos da doença e 10 milhões de mortes globalmente. Os tipos de doença oncológica variam por região, porém os mais frequentes atingem o pulmão, mama, colorretal, próstata e estômago (INCA, 2020).

A literatura é controversa em relação aos fatores associados ao surgimento de neoplasias, contudo acredita-se que o risco aumentado para a doença seja multifatorial e envolve uma combinação de eventos, como a atividade imunológica prejudicada contra o vírus e alterações na vigilância imunológica de células neoplásicas, dano ao DNA e distúrbio nos mecanismos de reparo do DNA e regulação positiva de citocinas que podem promover a progressão do tumor (por exemplo, fator de crescimento transformador β 1, interleucina [IL] - 10 e fator de crescimento endotelial vascular). Todos esses eventos geralmente ocorrem durante a exposição geral ou cumulativa à imunossupressão (RAMA et al., 2010). Dessa forma, prejudica a imunovigilância antitumoral e a atividade antiviral, bem como potencializa os

efeitos carcinogênicos de outros agentes como os raios ultravioletas (CENGIZ et al., 1988; BIRKELAND et al., 2003).

O desenvolvimento da doença oncológica em pacientes transplantados foi relatado pela primeira vez na década de 60 (DOAK et al., 1968; PENN et al., 1969). São responsáveis pelas principais causas de morbidade e mortalidade após o TR, sendo considerada a terceira causa de morte após a doença cardiovascular e infecções (CHAPMAN, 2013; SPRANGERS et al., 2018).

Os fatores de risco associados ao aumento de incidência da doença oncológica entre os receptores renais podem estar relacionados ao paciente, ao órgão transplantado e aos medicamentos imunossupressores (WONG et al., 2013; MANICKAVASAGAR et al., 2020). Diversos fatores contribuem para o aumento da sua ocorrência entre os receptores de transplante renal, incluindo a idade do paciente, o tipo e a duração da imunossupressão, a presença de infecções virais (como o vírus Epstein-Barr [EBV] e o vírus do papiloma humano [HPV]), assim como pela presença de fatores genéticos e ambientais (ENGELS et al., 2011). Sexo masculino, aumento da idade, tempo decorrido após o transplante, necessidade de diálise pré-transplante e sua duração são apontados como possíveis fatores de risco para a ocorrência da doença oncológica, além dos fatores já conhecidos na população geral como tabagismo e exposição solar (WONG et al., 2013, KISS et al., 2015).

Estudo realizado entre os anos de 1992 a 2008, aponta as diferenças raciais e étnicas como fatores de risco para o desenvolvimento de doença oncológica entre receptores renais americanos. Os receptores negros tiveram menor incidência de linfoma não Hodgkin e maior incidência de neoplasia renal e de próstata quando comparados com os receptores brancos. Por outro lado, receptores hispânicos tiveram menor incidência de linfoma de não Hodgkin, pulmão, mama e próstata. Com relação à doença na região colorretal, não houve diferença entre os grupos (HALL et al., 2013).

A literatura descreve o duplo papel do sistema imunológico, tanto no desenvolvimento da doença oncológica por meio de inflamação crônica, via sistema imune inato, bem como no controle e supressão da doença via resposta imune adaptativa (ZITVOGEL et al., 2006). Contudo, não existe consenso sobre o uso de diferentes tipos de drogas imunossupressoras e os riscos associados à ocorrência de tumores. O conflito se deve principalmente aos múltiplos fatores de confusão associados à doença oncológica e às diferentes drogas imunossupressoras, que possuem a capacidade de suprimir a imunidade após o transplante e a imunidade antitumoral (SPRANGERS et al., 2018).

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na vigilância contra o câncer, identificando e eliminando células potencialmente cancerígenas antes que elas se desenvolvam em tumores malignos. Em indivíduos imunossuprimidos, essa vigilância é comprometida, permitindo que células anormais escapem do controle imunológico e proliferem descontroladamente. Estudos indicam que a deficiência imunológica está associada a um aumento no risco de cânceres virais, como o linfoma associado ao Epstein Barr vírus (EBV) (STEWART et al., 2014).

A infecção crônica por vírus oncogênicos é um dos principais fatores que contribuem para a oncogênese em pacientes imunossuprimidos. Entre os vírus, destaca-se o EBV, conhecido por causar linfomas em pacientes transplantados, enquanto o HPV está associado a cânceres cervicais e anais em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O mecanismo exato pelo qual esses vírus induzem o câncer envolve a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, levando à desregulação de genes que controlam o crescimento e a morte celular (YARCHOAN et al., 2020).

Além de infecções virais, a própria imunossupressão é um fator de risco. Os medicamentos imunossupressores utilizados em transplantes de órgãos, como a ciclosporina e o tacrolimus, podem promover a oncogênese ao inibir a resposta imune antitumoral e ocasionar efeitos pró-tumorais diretos. Esses medicamentos podem causar danos ao DNA, promover a angiogênese e a proliferação celular, criando um ambiente propício para o desenvolvimento da doença oncológica (INGRAHAM et al., 2015; SPRANGERS et al., 2018; SHERSTON et al., 2014). Todavia, alguns imunossupressores disponíveis influenciam em diferentes vias antitumorais e os inibidores de mTOR possuem um perfil protetor (BALDO et al., 2008).

Outro aspecto importante é o papel das células T regulatórias (Tregs) no microambiente tumoral de pacientes imunossuprimidos. As Tregs são células do sistema imunológico que suprimem a resposta imune e, em condições normais, previnem a autoimunidade. No entanto, em um contexto de imunossupressão, o aumento da atividade das Tregs pode facilitar o crescimento tumoral ao inibir as células T efetoras que normalmente atacam as células cancerígenas (NISHIKAWA et al., 2010).

Os possíveis mecanismos associando a imunossupressão ao aumento do risco de desenvolver câncer em pacientes transplantados, estão representados na Figura 1.

Figura 1 - Fatores de risco para a ocorrência de doença oncológica em receptores de transplante renal.

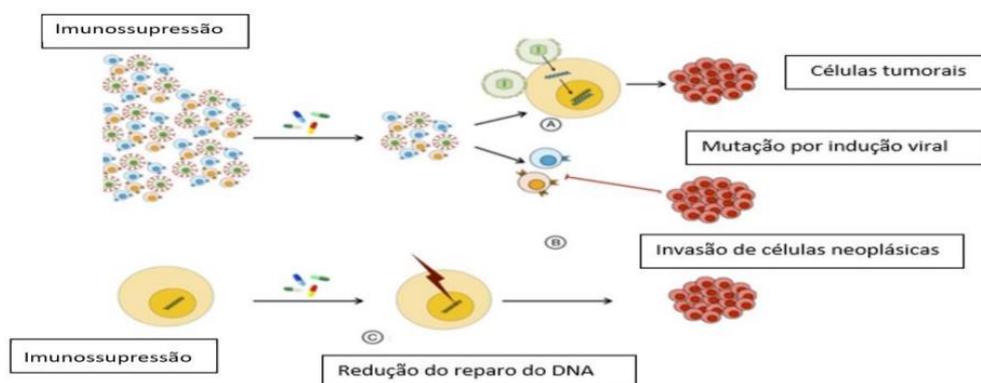


Figura 1: Representação dos potenciais mecanismos para o aumento do risco de desenvolvimento de doença oncológica secundária à imunossupressão. A: Imunossupressão a longo prazo pode aumentar o risco de malignidade causada por oncovírus (GUTIERREZ-DALMAU A et al., 2007) **B:** Redução da imunovigilância das células neoplásicas devido ao modo de ação inespecífico da maioria dos imunossupressores. **C:** Medicamentos imunossupressores tem propriedades pró-oncogênicas por meio da redução do reparo do DNA, da angiogênese e do aumento da invasão celular. Adaptado de Sherston *et al.*, 2014).

Existem diferenças epidemiológicas em relação à frequência mundial de neoplasias pós transplante. Em contraste com estudos dos países ocidentais, onde os cânceres de pele, linfomas e os cânceres anogenitais são os mais prevalentes (VAJDIC et al., 2006; COLLETT et al., 2010). Em receptores renais asiáticos, a incidência de câncer de pele é baixa, o que pode ser atribuído às variações genéticas nessa população sendo mais incidentes os cânceres urogenitais, fígado e linfomas (VATHSALA A. et al., 2009; CHEN QP, 2010; LI et al., 2012; CHEUNG et al., 2012).

Outros tumores como cânceres de vulva e períneo ocorrem em uma idade mais precoce do que na população em geral e são precedidos por histórico de condiloma acuminado em mais de 57% dos casos. A redução ou interrupção da terapia imunossupressora é considerada em alguns pacientes com PTLD ou sarcoma de kaposi, mas apresenta o risco de rejeição do aloenxerto (GORMLEY, 2012 PENN, 2000; PENN, 1996).

Estudo retrospectivo realizado em um centro alemão sobre a ocorrência de neoplasias malignas após o TR identificou 257 neoplasias em 231 pacientes, uma incidência de 13,7%. O tempo médio de acompanhamento foi de 9,9 anos. Os dados observados corresponderam a um aumento de 12,1 vezes no risco geral de desenvolver um tumor maligno não-cutâneo em comparação com a população não transplantada. Destaca-se que as neoplasias do trato urinário foram as mais frequentes entre os tumores não cutâneos (32,1%), seguidas pelos do trato gastrointestinal (30,7%) e ginecológicos (14%) (APEL et al., 2013).

Estudo unicêntrico nos EUA, identificou que as taxas de neoplasias em receptores renais foram duas vezes maiores para os tumores do cólon, pulmão, próstata, estômago, esôfago, pâncreas, ovário e mama, enquanto que o câncer de rim foi aproximadamente 15 vezes mais comum nos receptores renais em relação à população em geral (KASISKE et al., 2004).

Dados da *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA), com mais de 13.000 transplantes renais realizados no período de 1980 e 2003, evidenciou que os receptores de TR tinham pelo menos quatro vezes o risco aumentado de desenvolver cânceres de esôfago, fígado, cavidade nasal, vulva, vagina, colo do útero, órgãos genitais masculinos, bexiga, tireoide e de glândulas endócrinas em relação à população.

A gestão da imunossupressão é um equilíbrio delicado entre prevenir a rejeição do enxerto e minimizar o risco de infecção e câncer, para isso, continuamente buscam-se novos agentes imunossupressores e regimes de dosagem (KASISKE et al., 2004). A redução da dose de imunossupressores ou a mudança para agentes menos oncogênicos pode ser considerada em alguns casos (ENGELS et al., 2011).

O tratamento da doença oncológica em receptores de transplante renal apresenta desafios únicos devido à necessidade de manter a imunossupressão. O manejo multidisciplinar é crucial, envolvendo nefrologistas, oncologistas e cirurgiões. Abordagens de tratamento podem incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia e, em alguns casos, a modificação do regime imunossupressor (COLLET et al., 2010).

O prognóstico para receptores de transplantes que desenvolvem a doença oncológica varia amplamente dependendo do tipo de doença, estágio no momento do diagnóstico e a resposta ao tratamento. Em geral, a detecção precoce e o manejo agressivo são essenciais para melhorar as taxas de sobrevivência (VILLENEUVE et al., 2007).

A prevenção e a detecção precoce da doença oncológica em pacientes transplantados são fundamentais para melhorar os resultados a longo prazo. Protocolos de rastreamento rigorosos são recomendados para essa população, incluindo exames dermatológicos regulares, triagens de câncer de colo de útero, próstata e mama, bem como vigilância para linfomas e outras neoplasias (CHAPMAN et al., 2013).

A relação entre transplante renal e doença oncológica é complexa e multifacetada. Embora o TR ofereça uma melhoria significativa na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes com DRCT, também está associado a um aumento substancial no risco de câncer. A compreensão e a gestão adequada desse risco são essenciais para otimizar os resultados a longo prazo para os receptores de transplante renal a fim de contribuir para a melhora na sua sobrevivência (CHAPMAN et al., 2013).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Este é um estudo de coorte retrospectiva, com abordagem quantitativa, baseado na coleta e análise de dados pregressos de pacientes transplantados renais. A metodologia retrospectiva permite a identificação de fatores de risco a partir de informações já coletadas ao longo de um período de acompanhamento, possibilitando a análise da incidência de doenças e condições entre os indivíduos estudados (CAMARGO et al., 2019). A abordagem quantitativa foi utilizada para mensurar os resultados de forma objetiva e estatística, permitindo a generalização dos achados e a identificação de padrões (GERHARDT et al., 2009).

4.2 Local do Estudo:

O estudo foi realizado no serviço de Transplante do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), atualmente filiado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

4.3 População e Amostra

A população do estudo foi composta por pacientes transplantados renais acompanhados no serviço, que inclui os indivíduos transplantados em outros locais transferidos para esta unidade e os transplantes renais que ocorreram nessa unidade com data de transplante renal até 31 de dezembro de 2022, de forma que em dezembro de 2023 tivessem pelo menos 1 ano de acompanhamento após o procedimento. A amostra foi do tipo censitário, ou seja, todos os pacientes com dados que contivessem informações específicas relacionadas ao transplante renal através de pesquisa em prontuário.

4.4 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, admitidos no Serviço de TR do HC-UFPE, a partir de 21 de abril de 1994, data do primeiro transplante renal realizado no serviço, até dezembro de 2023. Sendo considerados critérios de exclusão: tempo inferior a 12 meses de transplante, transferência para outro serviço, retransplantes renais, perda de seguimento maior que 1 ano.

4.5 Variáveis do Estudo

4.4.1 Variável Dependente

- Doença Oncológica

A presença da doença oncológica foi identificada a partir do diagnóstico médico devidamente registrado em prontuário, sendo categorizada quanto à sua ocorrência.

4.4.2 Variáveis Independentes

Foram investigadas as variáveis demográficas e clínicas, a saber: sexo, idade do receptor no momento do transplante, tempo de diálise pré-transplante, presença de função retardada do enxerto (DGF - *Delayed Graft Function*), rejeições e tratamentos, terapia de indução, esquemas iniciais de imunossupressão, conversões de esquema de imunossupressão. A mortalidade dos receptores de transplante renal foi avaliada por meio da data do último registro no prontuário de saúde. O desfecho avaliado foi o tempo de sobrevivência do enxerto até o momento do diagnóstico de câncer.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por equipe de pesquisa previamente treinada, no período de abril a junho de 2024. Foi utilizado um formulário semiestruturado para a coleta dos dados secundários. Os dados foram coletados no Núcleo de Documentação Clínica (NDC), mediante a consulta ao prontuário físico dos receptores de transplante renal, conforme os critérios de elegibilidade.

4.6 Análise de dados

Os dados coletados foram digitados em planilha no Programa Excel, em dupla entrada, verificados com o VALIDATE, módulo do Programa Epi-info para checar a consistência e validação. Posteriormente, os dados foram transferidos, para serem analisados, ao programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Todos os testes foram aplicados com um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$). Todos os resultados foram calculados levando em consideração respostas válidas, ou seja, não foram contabilizadas as respostas ignoradas.

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Os dados que apresentavam distribuição normal foram descritos por meio de média e desvio padrão (DP), enquanto os não normais, como mediana e intervalo

interquartilício (IQ). Na descrição das proporções, a distribuição binomial foi aproximada à distribuição normal pelo intervalo de confiança de 95%.

Na associação entre a ocorrência da doença oncológica e os fatores de risco foram utilizados o Teste Qui-Quadrado de Independência de Pearson, Teste Exato de Fisher e Mann-Whitney para as variáveis categóricas. A curva de sobrevida do receptor de transplante renal foi estimada pela técnica não-paramétrica de Kaplan-Meier, para comparação entre os grupos foi utilizado o Log Rank (Mantel-Cox). O nível de significância adotado foi de 5%.

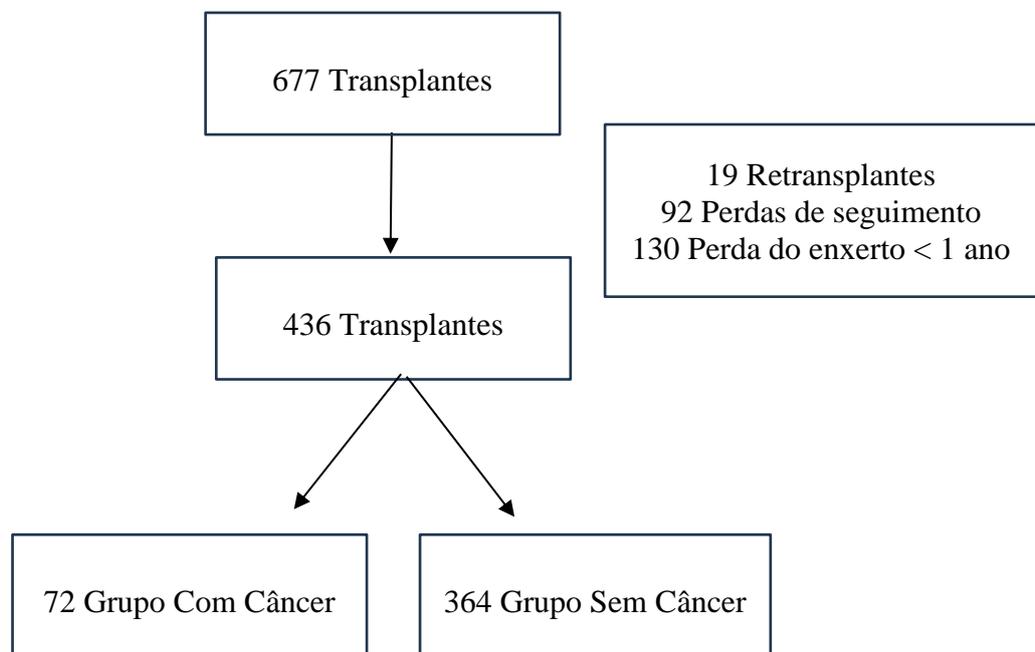
4.7 Aspectos éticos

O estudo respeitou os preceitos éticos e legais estabelecidos na Resolução 466/12, que regulamenta sobre as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, e foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HC/EBSERH/UFPE, sendo aprovado sob o número do CAAE 74731423.4.0000.8807. Além disso, ressalta-se que a pesquisa só teve início após a anuência do serviço. Por se tratar de um estudo com dados secundários, por meio da consulta aos prontuários da unidade de saúde, foi dispensado o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devido à natureza retrospectiva e anônima do estudo.

5 RESULTADOS

No estudo, foram avaliados 677 receptores de transplante renal, dos quais 436 pacientes, de ambos os sexos, foram incluídos por atenderem aos critérios de seleção no Serviço de Transplante Renal do HC-UFPE. Um total de 241 pacientes foram excluídos da pesquisa, sendo 130 deles por perda do enxerto em menos de 12 meses após o transplante, 19 por serem retransplantes renais e 92 por perda de seguimento superior a um ano no período pós-transplante.

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos prontuários dos participantes do estudo.



Quanto ao perfil demográfico e clínico, observa-se que a maioria era do sexo masculino (55,5%), etiologia indeterminada da DRCT (64,7%), seguida das glomerulopatias (16,7%). O tipo de transplante mais comum foi o doador falecido padrão com 235 pacientes (53,9%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil demográfico e clínico de receptores de transplante renal assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023 (Continua).

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	242	55,5
Feminino	194	44,5
Etiologia da DRC		
Indeterminado	282	64,7
Glomerulopatia	73	16,7
Doença autoimune	20	4,6
Alterações do trato urinário	28	6,4
Diabética	12	2,8
DRPAD	8	1,8
Outros	13	3,0
Tipo de doador		
Doador Vivo	201	46,1
Doador Falecido	235	53,9
Indução		
Nenhuma	363	84,0
Basiliximab	28	6,5
Imunoglobulina Anti-timócitos	41	9,5
Imunossupressão inicial		
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona	283	64,9
Tacrolimus + MPA + Prednisona	78	17,9
Sirolimus + MPA + Prednisona	9	2,1
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona	18	4,1
Azatioprina + Prednisona	19	4,4
MPA + Prednisona	5	1,1
Tacrolimus + MPA	13	3,0
Outros	11	2,5
Esquema inclui Azatioprina		
Sim	320	73,4
Não	116	26,6
Esquema inclui Sirolimus		
Sim	14	3,2
Não	422	96,8
DGF		
Sim	187	44,3
Não	235	55,7

Tabela 1 – Perfil demográfico e clínico de receptores de transplante renal assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023 (Fim).

Variáveis	n	%
Rejeição		
Sim	179	41,3
Não	254	58,7
Tipo de rejeição		
Celular	151	84,8
Humoral	11	6,2
Borderline	16	9,0
Tratamento de rejeição		
Metilprednisolona	160	91,4
Okt3	26	14,9
imunoglobulina anti-timócitos	3	1,7
rejeição Humoral	12	6,9
Conversão		
Sim	216	50,5
Não	212	49,5

	Média ± DP	Mediana (P₂₅; P₇₅)	Mínimo – Máximo
Tempo em diálise (m)	63,8 ± 45,6	59,5 (21,3; 100,0)	1,0 – 204,0
Idade do doador (anos)	34,6 ± 12,8	33,0 (24,0; 45,0)	4,0 – 68,0
Idade do receptor (anos)	35,9 ± 11,9	35,0 (28,0; 45,0)	9,0 – 66,0
Tempo de isquemia fria (TIF) (h)	13,0 ± 11,7	14,0 (2,0; 21,8)	1,0 – 50,0
Tempo de DGF (d)	15,0 ± 11,3	12,0 (9,0; 18,0)	1,0 – 90,0

Quanto ao tratamento de indução, 363 (84%) pacientes não foram submetidos a terapêutica, 28 (6,5 %) pacientes foram induzidos com basiliximab e 41 (9,5%) pacientes com r-ATG. Dentre o esquema de imunossupressão inicial, 283 (64,9%) pacientes utilizaram ciclosporina, azatioprina e prednisona. A azatioprina, quando avaliada em separado, esteve presente em 320 (73,4%) dos pacientes no esquema inicial, enquanto o sirolimus somente em 14 (3,2%) receptores de transplante renal da amostra. Quanto à DGF, 187 (44,3%) pacientes necessitaram de hemodiálise na primeira semana após o transplante (Tabela 1).

A rejeição ocorreu em 179 (41,3%) receptores de transplante renal, sendo a maioria rejeição celular 151 (84,8%), com uso de metilprednisolona (91,4%). Houve conversão do esquema de imunossupressão inicial em 216 (50,5%) pacientes. O tempo médio de HD foi de 63,8 meses, DP de 45,6 meses e mediana de 59,5 meses de diálise. Quanto à idade do doador, a média observada foi de 34,6 anos, DP de 12,8 e mediana de 33 anos. Relativo ao receptor, a idade média no momento do transplante foi de 35,9 anos com DP de 11,9 anos e mediana de 35

anos. O tempo médio de isquemia fria (TIF) foi de 13 horas, DP de 11,7 horas e mediana de 14 horas. Já o tempo médio de DGF, foi de 15 dias, DP 11,3 dias e mediana de 12 dias (Tabela 1).

A doença oncológica esteve presente em 72 (16,5%) receptores de transplante renal, sendo o câncer de pele não melanoma o mais comum (47,2%), com destaque para o carcinoma espinocelular (88,2%). Após o câncer de pele, o do tipo hematológico foi o mais incidente, presente em 11 (26,9%) pacientes, seguido de 4 (9,9%) casos de câncer no sistema genital feminino (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil demográfico e clínico de receptores de transplante renal com doença oncológica assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023.

Variáveis	n	%
Doença Oncológica		
Sim	72	16,5
Não	364	83,5
Doença oncológica de pele não-melanoma		
Sim	34	47,2
Não	38	52,8
Tipo de doença oncológica de pele		
CEC*	24	70,6
CBC**	4	11,8
CEC e CBC	6	17,6
Tipos histopatológicos da doença oncológica		
Pâncreas	1	2,4
Esôfago/Estômago	1	2,4
Próstata	3	7,3
Intestino/Reto	1	2,4
Pulmão	2	4,9
Neuroendócrino	3	7,3
Mama	2	4,9
Rins	2	4,9
Genital Feminino	4	9,9
Genital Masculino	1	2,4
Sistema Nervoso	2	4,9
Fígado	2	4,9
Cabeça e pescoço	1	2,4
Condrossarcoma	1	2,4
Hematológico	11	26,9
Outros	2	4,9
Tireóide e Pâncreas	1	2,4
Tireóide e Fígado	1	2,4

*CEC (carcinoma espinocelular) ** CBC carcinoma basocelular

Os potenciais fatores de risco demográficos e clínicos associados ao desenvolvimento de doença oncológica em receptores de transplante renal foram avaliados. O sexo ($p=0,117$) e a etiologia da DRC ($p=0,460$) não demonstraram associação significativa. O uso de r-ATG

como terapia de indução, por outro lado, esteve associado a uma menor ocorrência de doença oncológica ($p=0,011$). A rejeição não foi identificada como um fator de risco significativo ($p=0,212$) para o desenvolvimento de câncer, mas o tratamento da rejeição com r-ATG indicou uma tendência ao aumento desse risco ($p=0,054$), apesar do pequeno número de receptores renais na amostra (Tabela 3).

A conversão do regime imunossupressor inicial também não mostrou diferença significativa na incidência de doença oncológica ($p=0,062$). No entanto, a ausência de DGF foi significativamente maior no grupo que desenvolveu a doença oncológica ($p=0,035$). Além disso, a idade mediana no momento do transplante foi um fator relevante para a ocorrência da doença ($p=0,005$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da doença oncológica em receptores de transplante renal assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023. (Continua).

Variáveis	Doença Oncológica		p-valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
Sexo			
Masculino	46 (19,0)	196 (81,0)	0,117 *
Feminino	26 (13,4)	168 (86,6)	
Etiologia da DRC			
Indeterminado	53 (18,8)	229 (81,2)	0,460 **
Glomerulopatia	8 (11,0)	65 (89,0)	
Doença autoimune	1 (5,0)	19 (95,0)	
Alterações do trato urinário	5 (17,9)	23 (82,1)	
Diabética	1 (8,3)	11 (91,7)	
DRPAD	2 (25,0)	6 (75,0)	
Outros	2 (15,4)	11 (84,6)	
Tipo de doador			
Doador Vivo	39 (19,4)	162 (80,6)	0,133 *
Doador Falecido	33 (14,0)	202 (86,0)	
Indução			
Nenhuma	64 (17,6)	299 (82,4)	0,011 *
Basiliximab	6 (21,4)	22 (78,6)	
Imunoglobulina anti-timócitos	0 (0,0)	41 (100,0)	
Rejeição			
Sim	25 (14,0)	154 (86,0)	0,212 *
Não	47 (18,5)	207 (81,5)	
Tipo de rejeição			
Celular	22 (14,6)	129 (85,4)	0,481 **
Humoral	0 (0,0)	11 (100,0)	
Borderline	3 (18,8)	13 (81,2)	
Tratamento de rejeição			
Metilprednisolona	21 (13,1)	139 (86,9)	0,236 **
Okt3	5 (19,2)	21 (80,8)	0,435 *
Imunoglobulina anti-timócitos	2 (66,7)	1 (33,3)	0,054 **
Rejeição Humoral	0 (0,0)	12 (100,0)	0,219 **

Tabela 3 – Potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da doença oncológica em receptores de transplante renal assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023. (fim).

Variáveis	Doença Oncológica		p-valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
Conversão			
Sim	43 (19,9)	173 (80,1)	0,062 *
Não	28 (13,2)	184 (86,8)	
Imunossupressão inicial			
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona	51 (18,0)	232 (82,0)	0,249 *
Outros	21 (13,7)	132 (86,3)	
Esquema inclui Azatioprina			
Sim	58 (18,1)	262 (81,9)	0,132 *
Não	14 (12,1)	102 (87,9)	
Esquema inclui Sirolimus			
Sim	4 (28,6)	10 (71,4)	0,263 **
Não	68 (16,1)	354 (83,9)	
DGF			
Sim	23 (12,3)	164 (87,7)	0,035 *
Não	47 (20,0)	188 (80,0)	
	Mediana (P₂₅; P₇₅)	Mediana (P₂₅; P₇₅)	
Idade no transplante	39,0 (31,0; 47,8)	34,0 (27,8; 44,0)	0,005 ***

(*) Qui-quadrado (**) Exato de Fisher (***) Mann-Whitney

A Tabela 4 explora a relação entre a presença de câncer em pacientes transplantados e seus desfechos clínicos. Observou-se que, entre os pacientes que faleceram, 26,5% tinham câncer e 73,5% não tinham. Entre os pacientes com câncer que faleceram, 100% das mortes foram causadas por neoplasias. No grupo sem câncer, não houve registro de óbitos relacionados a neoplasias, o que era esperado, dado que esses pacientes não apresentavam a doença. A associação entre a presença de câncer e a causa de morte foi significativa ($p=0,001$).

Tabela 4 – Desfechos e etiologia de óbitos de receptores de transplante renal com doença oncológica assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023.

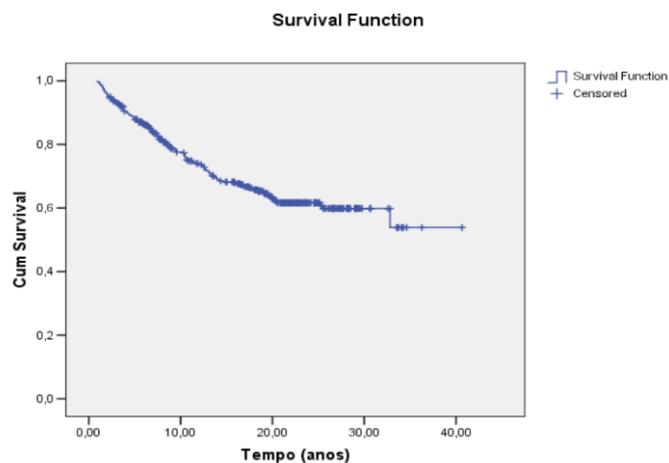
Variáveis	Doença Oncológica		p-valor
	Sim n (%)	Não n (%)	
Desfecho			
Óbito	39 (26,5)	108 (73,5)	0,001 *
Perda do enxerto	8 (6,4)	117 (93,6)	
Em transplante ativo	25 (15,2)	139 (84,8)	
Causa do óbito			
Infecções	12 (14,6)	70 (84,4)	0,001 *
Doença Oncológica	25 (100,0)	0 (0,0)	
Eventos cardiovasculares	1 (7,1)	13 (92,9)	
Outros	1 (3,8)	25 (96,2)	

(*) Qui-quadrado

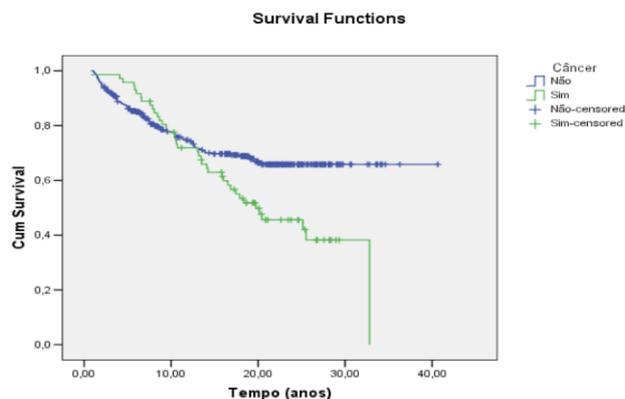
Com relação a figura 3, pode-se observar na figura 3a, a curva de sobrevida quando juntamos todos os receptores de transplante renal. Na figura 3b, observa-se que inicialmente os receptores de transplante renal sem doença oncológica têm uma mortalidade maior que vai se modificando com o passar dos anos, ocorrendo uma inversão das curvas antes dos 10 anos de seguimento. Na figura 3c, compara-se as curvas de sobrevida dos receptores com doença oncológica de pele não melanoma com as demais doenças oncológicas sendo observada uma pior sobrevida nos casos de câncer que não envolvem a pele (não melanoma), log-rank, $p=0,025$).

Figura 3 – Curvas de sobrevida de receptores de transplante renal assistidos em serviço público. Recife, PE, 2023.

3a. Receptores de transplante renal

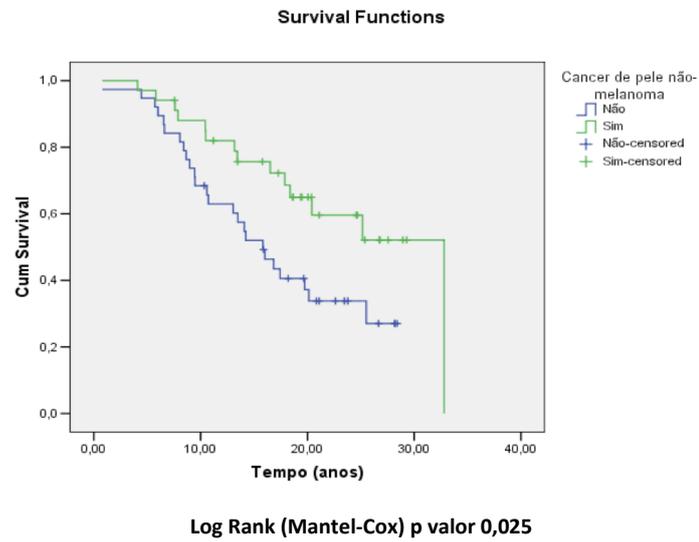


3b. Receptores de transplante renal com doença oncológica X Receptores de transplante renal sem doença.



Log Rank (Mantel-Cox) p valor 0,008

3c. Receptores de transplante renal com doença oncológica de pele não melanoma X Receptores de transplante renal com outros tipos histopatológicos.



6 DISCUSSÃO

A incidência de doença oncológica em receptores de transplante renal apresenta valores variados mundialmente. Estudo na Eslováquia apresentou uma incidência 6%, em São Paulo 6,9%, enquanto neste trabalho foi registrado 16,5%, dado similar a uma coorte norte-americana (14,88%) e do Norte europeu (14,2%) (ZILINSKA et al., 1997; PAULA et al., 1999; KASINKE et al., 2004; BENONI et al., 2020). Ambos os valores divergem de estudo australiano que encontrou uma incidência de 46% de casos (GALLAGHER et al., 2010).

A disparidade nas taxas de incidência da doença oncológica encontradas na literatura pode ser atribuída às diferenças na distribuição de órgãos e sistemas orgânicos afetados pela doença oncológica. Ademais, também podem ser incluídas como fator explicativo, as variações geográficas na epidemiologia da doença oncológica entre os receptores de transplantes renais (CHUKWU et al., 2024).

Em nosso estudo o sexo masculino foi o mais recorrente entre os receptores de transplante renal com doença oncológica, porém não esteve associado a sua incidência o que se contrapõe a Estudos de coortes realizados na Eslováquia, Espanha e no Norte Europeu composto pela Noruega, Finlândia, Dinamarca e Suécia, encontraram resultados associando a presença de doença oncológica ao gênero masculino (ZILINSKA et al., 1997; BENONI et al., 2020; NAVARRO et al., 2008).

O sexo masculino é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de doença oncológica em receptores de transplante renal devido a uma combinação de fatores biológicos, comportamentais e imunológicos. Biologicamente, os homens apresentam níveis mais elevados de hormônios como andrógenos, que podem promover o crescimento de certos tipos de câncer. Além disso, há evidências de que o sistema imunológico dos homens pode ser menos eficaz na vigilância imunológica contra células cancerígenas em comparação com o das mulheres. Isso pode ser exacerbado pelo uso de medicamentos imunossupressores, que são necessários para evitar a rejeição do enxerto, mas que também diminuem a capacidade do corpo de combater células tumorais emergentes (GALLAGHER et al., 2010; BENONI et al., 2020).

No que refere ao comportamento, os homens tendem a ter uma maior prevalência de hábitos de vida que aumentam o risco da doença oncológica, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, que podem agravar o impacto da imunossupressão e aumentar o risco de desenvolver a doença após o transplante (NAVARRO et al., 2008). Ademais, existe também a

menor adesão a programas de prevenção e rastreamento entre os homens, o que pode resultar em diagnósticos mais tardios e, conseqüentemente, em piores prognósticos (MANICKAVASAGAR, 2020).

Em nosso estudo a doença oncológica de pele não melanoma foi o mais incidente entre os receptores de transplante renal. O uso de imunossupressores é o principal fator associado à sua ocorrência, além da exposição solar. As neoplasias hematológicas, do sistema genital feminino, neuroendócrinas e do fígado também estão associadas ao uso de imunossupressores, acrescido da presença do componente viral (MANICKAVASAGAR, 2020; LIU et al., 2019; GALLAGHER et al., 2010).

A associação de indução com anticorpos anti-timócitos (r-ATG) e doença oncológica não é um consenso na literatura, uma vez que diverge entre associação de risco e indiferença (HALL et al, 2015, SPRANGERS, 2018). Neste estudo, foi observado um efeito protetor do uso dessa medicação na indução. Contudo, no serviço investigado, o uso dos r-ATG é recente e associado a um número reduzido de transplantes renais após a introdução do novo protocolo, resultando em uma baixa representatividade amostral.

Neste estudo, os receptores de transplante renal que foram submetidos a tratamentos de rejeição com aumento da imunossupressão tiveram uma tendência de desenvolvimento da doença oncológica, bem como no aumento das doses da imunossupressão para manutenção do transplante renal.

A imunossupressão é considerada um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da doença oncológica no pós-transplante (NAVARRO, 2008; SPRANGERS, 2018). Diversos mecanismos estão incluídos, como a diminuição da vigilância imunológica da doença, diminuição da resposta antiviral facilitando a replicação descontrolada de vírus oncogênicos e a interferência com mecanismos normais de reparo do ácido desoxirribonucleico (MANICKAVASAGAR, 2020).

Neste estudo, os receptores de transplante renal que realizaram HD na primeira semana após o TR, apresentaram associação com a menor frequência de doença oncológica. A literatura é incipiente sobre esta temática. Contudo, alguns fatores podem explicar os achados deste estudo, como a associação de DGF com a piora da função renal a longo prazo, menor tempo de sobrevida do enxerto renal e menor exposição a imunossupressão.

O avançar da idade esteve associado à ocorrência da doença oncológica entre os receptores de transplante renal, resultado semelhante também encontrado em outros estudos (ROSALES et al., 2019; SPRANGERS et al., 2018). Com o envelhecimento, o sistema imunológico humano passa por um processo de imunossenescência, caracterizado pela

diminuição da capacidade de resposta imunológica. Essa redução na vigilância imunológica aumenta a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença oncológica, especialmente em indivíduos que já estão sob tratamento imunossupressor, como é o caso dos receptores de transplante renal (STEWART et al., 2014).

Além disso, o acúmulo de exposições a fatores carcinogênicos ao longo da vida, como radiação ultravioleta, tabagismo, e infecções virais, também contribui para o aumento do risco da doença oncológica em indivíduos mais velhos. Esse efeito é potencializado pela necessidade de imunossupressão contínua em receptores de transplante, que reduz ainda mais a capacidade do corpo de combater células pré-cancerígenas ou cancerígenas (MASSICOTTE-AZARNIOUCH et al., 2024).

Outra consideração importante é que o envelhecimento está associado a um aumento na ocorrência de mutações somáticas, que podem se acumular e levar ao desenvolvimento da doença oncológica. A combinação dessas mutações com a diminuição da capacidade do sistema imunológico de identificar e destruir células anormais resulta em um risco elevado de neoplasias em receptores de transplante renal de idade avançada (STEWART et al., 2014).

A doença oncológica teve associação ao desfecho óbito semelhante a coortes internacionais e quando analisado o desfecho de etiologia do óbito, a doença oncológica teve associação direta (GALLAGHER et al, 2010; CHUKWU et al, 2024). Em receptores de transplante, a doença oncológica tende a ser mais agressiva e resistente ao tratamento convencional. A imunossupressão pode alterar o comportamento biológico das células tumorais, promovendo crescimento mais rápido e maior capacidade de metastatização. Além disso, a necessidade de continuar a imunossupressão limita o uso de terapias anticâncer que possam comprometer ainda mais o sistema imunológico (GALLAGHER et al., 2010).

O tratamento da doença oncológica em pacientes transplantados é desafiante, visto a necessidade de balancear a imunossupressão com a necessidade de tratar a doença. Manter a imunossupressão alta pode permitir o crescimento do tumor. Essa situação requer o planejamento de estratégias de tratamento subótimas, que podem não ser suficientemente agressivas para controlar a doença oncológica, aumentando a mortalidade (SPRANGERS et al., 2018).

Neste estudo, destaca-se a curva de sobrevida da doença oncológica, que quando comparada aos receptores de transplante renal sem a doença, tem uma maior sobrevida nos primeiros anos, invertendo-se antes mesmo dos 10 anos após o TR, resultado semelhante ao observado em uma coorte britânica (CHUKWU et al, 2024). Isso ocorre, devido ao início tardio

da doença oncológica que normalmente está associada a um maior tempo de imunossupressão com exposição a fatores já previamente existentes (NAVARRO, 2008; SPRANGERS, 2018).

Na avaliação da curva de sobrevida quando comparado doença oncológica de pele não melanoma com outros tipos histopatológicos, percebe-se a natureza agressiva dos tipos não pele, incluindo o melanoma, pela pior curva de sobrevida devido a natureza do tratamento oncológico (quimioterapia, radioterapia e imunoterapia). Na literatura, vários estudos excluem na análise de mortalidade e curvas de sobrevida a doença oncológica de pele não melanoma pela sua evolução mais benigna (CHUKWU et al., 2024).

O estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma análise retrospectiva, com coleta de dados a partir de prontuários, algumas informações, especialmente relacionadas aos antecedentes do receptor como hábitos de vida e sorologias virais prévias, não foram avaliadas.

Devido à falta de informações completas em muitos prontuários, é possível que fatores importantes, como a exposição a agentes infecciosos ou o histórico de hábitos de vida (tabagismo e consumo de álcool), não tenham sido considerados adequadamente. Isso pode ter levado a uma subestimação de alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença oncológica, como infecções virais (EBV, HPV), que são conhecidas por aumentar o risco de câncer em receptores de transplante renal.

Além disso, a migração de pacientes para outros centros transplantadores e a interrupção de transplantes de doadores falecidos entre 2012 e 2022 reduziram o tamanho amostral do estudo. Ademais, por se tratar de um estudo de centro único, pode limitar a generalização dos achados deste estudo, dadas as variações na demografia do paciente, hábitos de vida e práticas de saúde em diferentes regiões.

No entanto, o presente estudo mostrou dados pertinentes sobre a realidade da doença oncológica na região. Como primeiro estudo em Pernambuco a avaliar essa relação, esse estudo serve como fonte introdutória importante para ampliação do conhecimento da doença oncológica em receptores de transplantes renais por meio da realização de novos estudos e avaliação de resultados de estratégias de prevenção e tratamento desse grupo de pacientes, como por exemplo a implementação de um sistema de registro mais completo e padronizado de dados clínicos, que pode garantir uma análise mais robusta e precisa em estudos futuros.

7 CONCLUSÃO

A doença oncológica em receptores de transplante renal esteve presente em 16,5% dos prontuários investigados e esteve associada à idade do receptor de transplante renal e da função retardada do enxerto. A mortalidade foi o principal desfecho e a sobrevida dos receptores de transplante renal com doença oncológica foi menor quando comparado com aqueles sem doença oncológica.

Ao considerar o comportamento agressivo da patologia, os elevados índices de perda do enxerto e a mortalidade decorrente da doença oncológica, torna-se indispensável o desenvolvimento de estratégias de triagem e detecção precoce da afecção. Essas medidas visam proporcionar um suporte oncológico mais eficaz e definir a melhor abordagem de imunossupressão, em colaboração com uma equipe multidisciplinar (dermatologia, oncologia, cirurgia, equipe de transplante e centro diagnóstico de imagem).

Nesse contexto, faz -se necessário construir um plano de ações a fim de aprimorar a eficácia na detecção precoce e no tratamento da doença oncológica. Entre as medidas sugeridas estão o agendamento prévio de consultas anuais com dermatologistas para avaliação de câncer de pele, realização de exames ginecológicos preventivos, além de exames laboratoriais e de imagem regulares para esse propósito.

REFERÊNCIAS

ALLOWAY, R. R.; WOODLE, E. S.; ABRAMOWICZ, D.; et al. Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant.* v. 19, n. 8, p. 2252-2261, 2019.

ALONSO P.; SANCHEZ-LAZARO I.; ALMENAR L.; et al. Use of a "CNI holidays" strategy in acute renal dysfunction late after heart transplant. Report of two cases. *Heart Int.* v. 9, n.2, p. 74-77, 2014.

APEL, H.; WALSCHBURGER-ZORN, K.; HÄBERLE, L.; et al. De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin Transplant.* v. 27, n.1, p.E30-36, 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2023. Disponível em:<https://site.abto.org.br/wt-content/uploads/2024/04/rbt2023-restrito.pdf>

AU, E.H.; WONG, G.; CHAPMAN, J.R. Cancer in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology.* United Kingdom, v.14, p. 508-520, 2018.

AU, E.H. ; CHAPMAN, J.R. ; CRAIG, J.C., et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *Journal of the American Society of Nephrology,* United States, v.30, n.3, p.471-480, 2019.

BALDO, P.; CECCO, S.; GIACOMIN, E.; et al. mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* v. 8, n.8, p.647-665, 2008.

BENONI, H.; ELORANTA, S.; DAHLE, D.O.; et al. Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients – a population-based study. *Transplant International,* v.33, p.1700-1710. 2020.

BIRKELAND, S.A.; HAMILTON-DUTOIT, S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se?. *Transplantation.* v. 76, n. 6, p.984-988, 2003.

BJORNSTI, M.A.; HOUGHTON, P.J. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* v. 4, n. 5, p.335-348, 2004.

BRENNAN, D.C.; DALLER, J.A.; LAKE, K.D.; et al. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.*v. 355, n.19, p. 1967-1977, 2006.

BRITO, G.A.; CAIRES, R.A.; COELHO, F.O.; et al. Kidney care in patients with cancer: perspectives from the onconephrology committee of the Brazilian Society of Nephrology. *Rev Assoc Med Bras.* v.70, Suppl 1, e2024S121, 2024.

BROEN, J.C.A.; VAN LAAR J.M. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* v.16, n. 3, p. 167-178, 2020.

BROWNER, Warren S. et al. *Delineando a pesquisa clínica de Hulley.* 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2024.

BUELL, J.F.; GROSS, T.G.; WOODLE, E.S. Malignancy after Transplantation. *Transplantation.* Suppl 2 v.80, S254-S264. 2005.

BUTTIGIEG, J.; JULIE, B.M.; SHARMA, A.; et al. Induction Immunosuppression in High-risk Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* v. 14, n. 4, p. 367-76, 2016.

CAI, J.; TERASAKI, P.I. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: An analysis of United Network for organ sharing registry data. *Transplantation.* v. 90, n. 12, p. 1511-1515, 2010.

CAMARGO, L. M. A.; SILVA, RPM, MENEGUETTI DUO. Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. *J Hum Growth Dev.* v. 29, n. 3, p.433-436, 2019.

CANTAROVICH, M.; METRAKOS, P.; GIANNETTI, N.; et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor "holiday" in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation.* v. 73, n.7, p.1169-72, 2002

CARPIO, V.N.; RECH, C.; EICKHOFF, E.I.; et al. Clinical and pathological correlations of C4d immunostaining and its influence on the outcome of kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol.* v. 33, n.3, p. 329-337, 2011.

CENGIZ, K.; BLOCK, A.M., HOSSFELD, D.K., et al. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genet Cytogenet.* v.36, n. 1, p. 55-67,1988.

CHAPMAN, J.R. What are the key challenges we face in kidney transplantation today? *Transplant Res.* V.2 Suppl 1, 2013.

CHAPMAN, J.R.; WEBSTER, A.C.; WONG, G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med.* v.3, n. 7, 2013.

CHEN, Q.P. Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. *Ann Acad Med Singapore.* V.39, n.12, p. 904-905,958, 2010.

CHERIKH, W.S., KAUFFMAN, H.M.; MCBRIDE, M.A.; et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* V. 76, n.9, p. 1289-93, 2003.

CHEUNG, C.Y.; LAM, M.F.; CHU, K.H.; et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant.* v. 12, n.11, p.3039-3046, 2012.

CHUKWU, C.A.; WU, H.H.L.; PULLERITS, K.; et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of De Novo Malignancy following Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2024 v. 13, n.7, p. 1872, 2024.

COLLETT, D.; MUMFORD, L.; BANNER, N.R.; et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organs: a UK registry audit. *Am J Transplant*. v. 10, n.8, p.1889-1896, 2010.

DAVENPORT, A.; Chronic Kidney Failure: Renal Replacement Therapy. In: KNECHTLE S.J., MARSON L.P., MORRIS P.J. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 8 ed. Philadelphia, 2020. p.49-63.

DOAK, P.B.; MONTGOMERIE, J.Z.; NORTH, J.D. Reticulum cell sarcoma after renal homotransplantation and azathioprine and prednisone therapy. *Br Med J*. v. 4, n. 5633, p.746-788, 1968.

EGGERS, P.W. Analyzing the cost effectiveness of kidney transplantation. In: proceedings of the 19th National Meeting of the Public Health Conference on Records and Statistics. p.216-219, Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1984.

ENGELS, E.A., PFEIFFER, R.M.; FRAUMENI JR, J.F.; et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. v.306, n.17, p. 1891-1901, 2011.

GALLAGHER, M.P.; KELLY, P.J.; JARDINE, M.; et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. v. 2. n. 5, p. 852-858, 2010.

GERHARDT, T.E.; SILVEIRA, D.T. Métodos de pesquisa. Coordenação: Universidade Aberta do Brasil – UFRGS e Curso de Graduação Tecnológica – Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. 1a ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

GORMLEY, RH; KOVARIK, CL; Human papillomavirus–related genital disease in the immunocompromised host: Part I, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 66, n. 6, p. 867.e1-867.e14, 2012.

GUTIERREZ-DALMAU, A.; CAMPISTOL, J.M. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. v.67, n.8, p. 1167-1198, 2007;

HALL, E.C.; SEGEV, D.L.; ENGELS, E.A. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant*. v.13, n. 3, p.714-20, 2013.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HELLEMANS, R.; BOSMANS, J.L.; ABRAMOWICZ, D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. v.17, n.1, p.22-27, 2017.

HOU, Y.C.; CHANG, Y.C.; LUO, H.L.; et al. Effect of mechanistic target of rapamycin inhibitors on postrenal transplantation malignancy: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* v.7, n.9, p. 4296-4307, 2018

HUMAR, A.; MOINUDDIN, I.; WOODLE, E. S. *Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Transplant Recipients*. 2nd ed. New York: Springer, 2017.

INGRAHAM, A. M.; et al. Immunosuppressive medications and cancer: The debate continues. *Transplantation Reviews*, v. 29, n. 4, p. 197-204, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.

JEONG, H.J. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract.* v. 39, n.1, p. 17–31,2020.

JOOSTEN, S.A.; SIJPKENS, Y.W.J.; VAN KOOTEN, C.; et al. Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations. *Kidney Int.* v. 68, n. 1, p.1-13, 2005.

KAO, C.C., LIU, J.S.; LIN, M.H.; et al. Impact of mTOR Inhibitors on Cancer Development in Kidney Transplantation Recipients: A Population-Based Study. *Transplant Proc.* v.48, n. 3, p. 900-904.945, 2016

KASISKE, B.L.; SNYDER, J.J., GILBERTSON, D.T., et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* v. 4, n.6, p. 905-913, 2004.

KIBERD, B.A.; ROS, E.C.; GILL, J.S. Cancer mortality in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation, United states*, v.9, n.8, p. 1868-1975, 2009.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant. Suppl 3*, S1-155, 2009.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney International Supplements*, v. 105, n. 4S, p. S117–S314, 2024.

KIM, S.J.; RHU, J.; YOO, H.; et al. Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low- Risk Living Donor Kidney Transplantation. *J Clin Med.* v.9, n.5, p.1320, 2020.

KISS, G.; SZALONTAI, L.; WAGNER, L.: et al. Survey About the Cancer Risk of Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* v.47, n.7, p 2196-2197, 2015.

LAFTAVI, M.R.; SHARMA, R.; FENG, L.; et al. Induction Therapy in Renal Transplant Recipients: A Review. *Immunol Invest.* v.43, n. 8, p. 790-806, 2014.

LAMB, K.E.; LODHI, S.; MEIER-KRIESCHE, H.U. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant.* v.11, n.3, p.450- 62, 2011.

LAUPACIS, A., KEOWN, P.; PUS, N. et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* v. 50, p. 235-242, 1996;

LI, W.H., CHEN, Y.J.; TSENG, W.C.; et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Feb;27(2):833-9.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.

LIU, M.; HUSAIN, S.; FAMURE, O.; et al. Incidence, Risk Factors, Clinical Management, and Outcomes of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant.* v.29, n.2, p.185-193, 2019.

LOUBEAU, P.R.; LOUBEAU, J.; JANTZEN, R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Progress in Transplantation.* United States, v.11, p. 291-297,2001.

MANICKAVASAGAR, R.; THURAISSINGHAM, R. Post renal-transplant malignancy surveillance,Clinical Medicine. v. 20, n.2, p.142-145, 2020.

MASSICOTTE-AZARNIOUCH, D.; NOEL, J. A.; KNOLL, G.A. *Seminars in Nephrology*, v. 44, n.1, p.151494, 2024.

MEIER-KRIESCHE, H.U.; SCHOLD, J.D.; SRINIVAS, T.R.; et al. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates over the Most Recent Era. *Am J Transplant.* v.4, n.3, p.378-383, 2004.

MITTAL, A.; COLEGIO, O.R. Skin cancers in organs transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, v.17, n.10, p.2509-2530, 2017.

NAVARRO, M.D.; LÓPEZ-ANDRÉU, M.; RODRÍGUEZ-BENOT, A.; et al. Cancer Incidence and Survival in Kidney Transplant Patients.*Transplant Proc.* v.40, n.9, p.2936-40, 2008.

NERBASS, F.B.; LIMA, H.N.; MOURA-NETO, J.A.; et al. R. Brazilian Dialysis Survey 2022. *Braz. J. Nephrol.*, v. 46, n. 2, e20230062, 2023.

NEUWIRT, H.; RUDNICKI, M.; SCHRATZBERGER, P.; et al. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo.* v.12, n.3, p.216– 221, 2019.

NISHIKAWA, H.; SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells in tumor immunity. *International Journal of Cancer*, v. 127, n. 4, p. 759-767, 2010.

PARLEVLIET, K.J., SCHELLEKENS, P.T. Monoclonal antibodies in renal transplantation: a review. *Transpl Int.* v.5, n.4, p.234-246, 1992.

PAULA, F.J.; IANHEZ, L.E. Tumores malignos no pós transplante renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, São Paulo.* v.21, n.4 p.161-166. 1999.

PENN, I.; HAMMOND, W.; BRETTSCHEIDER, L.; et al. Malignant Lymphomas in Transplantation Patients. *Bone*.v.23, n.1, p.1–7, 1969.

PENN, I. Malignancy in Renal Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. v.7, p.1-5,1996

PENN, I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. v.7, n.2, p.147–156, 2000.

PESTANA, J.M.; MOURA, L.R.R.; FREITAS T.V.S.F.; et al. *Transplante renal: Manual Prático*.2 ed. Piracicaba: Balieiro, 2022.

PICON, P.D.; GADELHA, M. I. P.; ALEXANDRE, R. F., et al. Imunossupressão no transplante renal. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no 712, 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Imunossupressão_TransplanteRenal.pdf.

OPELZ, G.; DÖHLER, B. Effect on kidney graft survival of reducing or discontinuing maintenance immunosuppression after the first year posttransplant. *Transplantation*. v.86, n.3, p. 371-376, 2008.

RAMA, I.; GRINYÓ, J.M. Malignancy after renal transplantation: The role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*.v.6, n.9, p.511-519, 2010.

ROBSON, R.; CECKA, J.M.; OPELZ, G.; et al. Prospective registry- based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. v.5, n.12, p.2954-2960, 2005.

ROTH, D.; GAYNOR, J.J.; REDDY, K.R.; et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*. v.22, n.6, p.1152-1160, 2011.

ROSALES, B.M.; MATA, N.D.L.; VAJDIC, C.M.; et al. Cancer mortality in kidney transplant: An Australian and New Zealand population-based cohort study, 1980-2013. *International Journal of Cancer*, v. 146, n 10, p. 2073-2077. 2019.

SCHWEITZER, E.J.; WILAND, A.; EVANS, D.; et al. The shrinking renal replacement therapy “break even” point. *Transplantation*. United States v.66, n.12, p.1702-1708, 1998.

SHERSTON, S.N.; CARROLL, R.P.; HARDEN, P.N., et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. v.97, n.6, p.605-611, 2014.

SILVA, S.B.; CAURILLAUX, H.M.; ARAÚJO, C.A.S.; et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.32, n.6: e00013515, 2016.

SILVA, T.H.; PASCUAL, J.; VIKLICKY, O.; et al. TRANSFORM Investigators. Safety of Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis from the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. v.103, n.9, p.1953-1963, 2019.

SOLEZ, K.; COLVIN, R.B., RACUSEN, L.C.; et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplant.* v.8, n.4, p.753-756, 2008.

SPRANGERS, B. ; NAIR, V. ; LAUNAY-VACHER, V. ; et al. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer- Kidney International Network. *Clin Kidney J.* v.11, n.3, p.315-329, 2018.

STARZL, T.E.; GROTH, C.G.; BRETTSCHEIDER, L.; et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery.* v.63, n.4, p.549-563, 1968.

STEWART, B.W.; WILD, C.P. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.

STOCK, P.G.; BARIN, B.; MURPHY, B.; et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV infected recipients. *N Engl J Med.* v.363, n.21, p.2004-2014, 2010.

STROHMAIER, S.; WALLISCH, C.; KAMMER, M.; et al. Survival Benefit of First Single-Organ Deceased Donor Kidney Transplantation Compared With Long-term Dialysis Across Ages in Transplant-Eligible Patients With Kidney Failure. *JAMA Netw Open.* v.5, n.10, e2234971, 2022.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS). 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.2020.

VAJDIC, C.M.; MCDONALD, S.P.; MCCREDIE, M.R.; et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* v.296, n.23, p.2823-2831, 2006.

VATHSALA, A.; CHOW, K.Y. Renal transplantation in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* v.38, n.4, p.291-299,2009.

VILLENEUVE, P.J.; SCHAUBEL, D.E.; FENTON, S.S.; et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* v.7, n.4, p.941-948, 2007.

VINCENTI, F.; KIRKMAN, R.; LIGHT, S.; et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med.* v.338, n.3, p.161-165, 1998.

WONG, G.; TURNER, R.M.; CHAPMAN, J.R.; et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* v.95, n.1, p.114-121, 2013.

ZHANG, R. Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Open Journal of Organ Transplant Surgery.* 3:22-31,2013.

ZILINSKA, Z.; SERSENOVA, M.; CHRASTINA, M.; et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. *Neoplasma.* v.64, n.2, p.311-317, 2017.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* v.6, n.10, p.715-727, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**IMPACTO DA DOENÇA ONCOLOGICA EM RECEPTORES DE
TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA****Nº QUESTIONÁRIO:****NOME:****SEXO:****DATA DE NASCIMENTO:****ETIOLOGIA DA DRC:****TEMPO EM DIALISE (MESES):****TIPO DE DOADOR: FALECIDO PADRÃO () EXPANDIDO () VIVO ()****IDADE DO DOADOR:****IDADE DO RECEPTOR NO DIA DO TX RENAL:****CLASSIFICAÇÃO SANGUINEA DOADOR () RECEPTOR ()****PRA PRÉ TX RENAL:****PRESENÇA DE DSA:****PRA PÓS TX RENAL:****DATA DO TRANSPLANTE:****TIF:****MISMATCH: A B C DR DQ DP****FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO RENAL: SIM () NÃO ()****TEMPO DE INTERNAMENTO NO TRANSPLANTE RENAL (DIAS) :**

NÚMERO DE HEMODIÁLISES REALIZADAS NO INTERNAMENTO DO TX RENAL:

INFECÇÕES NO 1º ANO DE TX: CMV BKV ITU OUTRAS

INDUÇÃO: THYMO SIMULECT NENHUMA

IMS INICIAL:

REJEIÇÃO:

TRATAMENTO:

CONVERSÃO: MOTIVO:

CANCER: SIM NÃO

TIPO DE CANCER: TEMPO DE TX RENAL NO EVENTO CANCER:

CIRURGIAS:

INTERNAMENTOS:

CREATININA: 30 DIAS 6 MESES 1ANO 2ANO 5 ANOS 10ANOS 15 ANOS 20 ANOS

DATA DA PERDA DO ENXERTO: MOTIVO: ÓBITO IMUNOLÓGICO CARDIOVASCULAR GLOMERULOPATIA INFECÇÕES DE REPETIÇÃO OUTROS

APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

Eu, **Joaquim de Oliveira Borba Junior**, assumo o compromisso de zelar pela privacidade e não estigmatização dos participantes e pela confidencialidade dos dados que serão coletados por meio de **cartas específicas do transplante renal** no setor de Transplante Renal, décimo andar sul na Unidade de transplantes do Hospital das Clínicas da UFPE.

Assumo, igualmente, o compromisso pela guarda dos referidos dados por período igual ou superior a cinco anos e de sua utilização somente para as finalidades especificadas no projeto de pesquisa, preservando o anonimato dos participantes.

Assumo ainda o compromisso de apresentar um **Relatório-Síntese** final dos resultados do estudo, ao Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica.

Pesquisador Responsável:

Nome: Joaquim de Oliveira Borba Junior

Assinatura:

CPF: 037.557.634-78

Nº SIAPE UFPE: 2560531

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n, 3ª andar Sul - Cidade Universitária, Recife - PE, CEP 50670-420

Fone: 81 988954502

E-mail: Joaquim.borbajr@ufpe.br

Instituição: Programa de Pós graduação em gestão e economia da saúde

Área: CCSA

Departamento: Economia



Documento assinado digitalmente
JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR
Data: 08/09/2023 20:43:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



CARTA DE ANUÊNCIA.

Declaramos para os devidos fins que aceitaremos o desenvolvimento, na **UNIDADE DE TRANSPLANTES**, do projeto de pesquisa intitulado **" IMPACTO DA DOENÇA ONCOLÓGICA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA"**, que está sob a coordenação/orientação de Michelly Cristiny Pereira ,tendo como orientando o pesquisador Joaquim de Oliveira Borba Junior. Serão consultadas as cartas dos receptores de transplante renal existentes no arquivo. A aceitação está condicionada:

1. À autorização da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto, e em consonância com o Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa(CEP);
2. Ao cumprimento pelo pesquisador dos requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares, e da Lei Geral de Proteção de Dados, que inclui o compromisso com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os unicamente para os fins da pesquisa;
3. À consulta aos prontuários clínicos exclusivamente na sala de pesquisa localizada no décimo andar do prédio de internamento. Após aprovação do CEP e comunicação da GEP, as cartas serão disponibilizadas para consulta.

Recife, 23 de Agosto de 2023

Documento assinado digitalmente
 LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE
 Data: 06/09/2023 09:33:00-0300
 Verifique em: https://validar.dfe.gov.br

Larissa Guedes da Fonte
 Andrade
 Chefia da Unidade de
 Transplantes

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA



Universidade Federal de
Pernambuco Hospital das Clínicas
Prof. Romero Marques



CARTA DE ANUÊNCIA

Recife, 28 de novembro de 2023.

Declaramos para os devidos fins que aceitaremos o desenvolvimento, no **Núcleo de Documentação Clínica - NDC** (antigo SAME), do projeto de pesquisa intitulado “Impacto da doença oncológica em receptores de transplante renal: uma coorte retrospectiva”, que está sob a orientação da Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira, tendo como orientando o pesquisador Joaquim de Oliveira Borba Júnior. Serão consultados 670 prontuários em três meses.

A aceitação está condicionada:

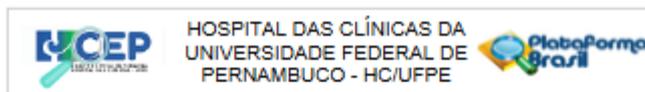
1. À autorização da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HC/UFPE, pelo período de execução previsto no referido projeto, e em consonância com o Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);
2. Ao cumprimento pelo(a)s pesquisador(a)s dos requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares, e da Lei Geral de Proteção de Dados, que inclui o compromisso com a confidencialidade dos dados e materiais coletados, utilizando-os unicamente para os fins da pesquisa;
3. À consulta aos prontuários clínicos exclusivamente na sala de pesquisa localizada na NDC.

Após aprovação do CEP e comunicação da GEP, os prontuários serão disponibilizados mediante agendamento prévio com a NDC, por meio do e-mail institucional.

Documento assinado digitalmente
 PRISCILLA VIEGAS BARRETO DE OLIVEIRA
 Data: 19/12/2023 12:42:18-0300
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Priscilla Viégas
*Chefia do Núcleo de Documentação
 Clínica (antigo SAME)*

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA DOENÇA ONCOLÓGICA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Pesquisador: JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 74731423.4.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.762.774

Apresentação do Projeto:

Trata-se de submissão após considerações do parecer consubstanciado número 6.686.436 (março/2023). O projeto pretende avaliar o impacto da doença oncológica em receptores de transplante renal realizados no serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A população do estudo será composta por pacientes transplantados renais admitidos no serviço desde de 18 de dezembro de 1980 até 31 de outubro de 2023. Realizados ajustes solicitados no parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

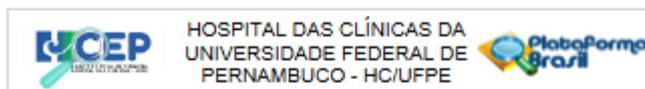
Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da doença oncológica em receptores de transplante renal.

Objetivo Secundário:

Avaliar os fatores de risco relacionados ao grupo câncer quando comparados com a população controle; Estabelecer a relação de aumento de internamentos após diagnóstico de câncer comparado ao grupo controle; Analisar a prevalência de câncer e tipo histopatológico em receptores de transplante renal; Avaliar o impacto do grupo câncer na sobrevida do enxerto e mortalidade.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81) 2125-3743 **E-mail:** cep@hc-ufpe@ebseh.gov.br



Continuação do Parecer: 6.762 / 14

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

O pesquisador informa que "a pesquisa poderá trazer riscos, como a estigmatização dos pacientes por meio da divulgação dos dados de identificação, invasão de privacidade, divulgação dos dados confidenciais e risco a segurança das cartas consultadas". Contudo, os pesquisadores asseguram a confidencialidade, privacidade e não estigmatização, além de limitar o acesso as cartas apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa, bem como garantem a não violação e a integridade dos documentos contidos nas cartas.

Benefícios

Quanto aos benefícios, informa que os resultados poderão subsidiar o desenvolvimento de ações para a prevenção de neoplasias entre os receptores de enxerto renal, além de auxiliar no planejamento para melhor alocação de recursos e redução de custos associados ao tratamento destas afecções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão incluídos indivíduos com 08 anos ou mais de idade, de ambos os sexos, admitidos desde o início da criação do Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Serão excluídos os pacientes com tempo inferior a 12 meses de transplante, aqueles transferidos para outros centros transplantadores e retransplantes renais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador solicita dispensa de TCLE e TALE com justificativa de que se trata de um estudo de coorte retrospectiva (de longo seguimento de inclusão) que contempla apenas o uso de informações contidas em prontuários. Desta forma, utilizando os prontuários clínicos como documento-fonte.

Recomendações:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

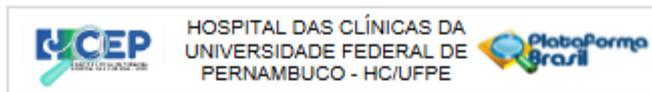
Realizados os ajustes propostos, recomendamos a aprovação.

Considerações Finais e critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PI_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2205186.pdf	11/04/2024 23:47:39		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP3.docx	11/04/2024 23:46:46	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_5.pdf	11/04/2024 23:34:49	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_5.docx	11/04/2024 23:34:25	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PI_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2205186.pdf	07/03/2024 23:52:02		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP2.docx	07/03/2024 23:45:44	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP2.docx	07/03/2024 23:45:44	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_4.pdf	07/03/2024 23:43:18	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_4.pdf	07/03/2024 23:43:18	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_4.docx	07/03/2024 23:41:55	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_JOAQUIM_BO_RBA_4.docx	07/03/2024 23:41:55	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Postado
Outros	Carta de Anuência SAME Joaquim, assinado.pdf	20/12/2023 00:08:39	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Joaquim_Borba.docx	03/10/2023 23:07:57	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Declaração de concordância	SEI_SEDE_32744000_Carta_SEI.pdf	03/10/2023 22:34:02	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	Termodecompromissoconfidencialidadeassinado.pdf	13/09/2023 23:26:41	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	declaracao_Joaquim.pdf	13/09/2023	JOAQUIM DE	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1256, Bairro C.P. andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Dalmo: Cidade Universitária **CEP:** 56.670-661
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@hcv.ufpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 6.192.7/4

Outros	declaracao_Joaquim.pdf	23:06:21	OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	carta_de_enuencia_assinado.pdf	13/09/2023 23:04:37	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa de TCLE Joaquim Borba assinado.pdf	13/09/2023 23:02:57	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	Lattes_Joaquim_de_Oliveira_Borba_Junior.pdf	13/09/2023 23:00:58	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Outros	Lattes_Michely_Cristiny_Ferreira.pdf	13/09/2023 22:59:45	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	folhaderoslo.pdf	13/09/2023 22:48:50	JOAQUIM DE OLIVEIRA BORBA JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Abril de 2024

Assinado por:
Agostinho de Sousa Machado Junior
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1255, Bloco C, 2º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-601
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: ospah.hc-ufpe@ufpe.br