



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

NICOLE SANTOS FELIX

**DESFECHOS DE PACIENTES COM VERSUS SEM CÂNCER ATIVO APÓS
SUBSTITUIÇÃO DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAJAZEIRAS – PB

2024

NICOLE SANTOS FELIX

**DESFECHOS DE PACIENTES COM VERSUS SEM CÂNCER ATIVO APÓS
SUBSTITUIÇÃO DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

CAJAZEIRAS – PB

2024

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

F316d	<p>Felix, Nicole Santos. Desfechos de pacientes com versus sem câncer ativo após substituição da valva aórtica transcater: uma revisão sistemática e metanálise / Nicole Santos Felix. - Cajazeiras, 2024. 44f. : il. Color. Bibliografia.</p> <p>Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias. Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024.</p> <p>1. Doenças cardiovasculares. 2. Estenose da valva aórtica. 3. Metanálise. 4. Sobreviventes de câncer. 5. Substituição da valva aórtica transcater. 6. TAVR. I. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. II. Título.</p> <p>UFCG/CFP/BS</p> <p>CDU – 616.1</p>
-------	--

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

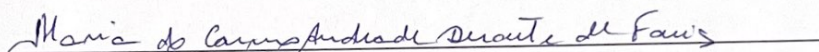
NICOLE SANTOS FELIX

**DESFECHOS DE PACIENTES COM VERSUS SEM CÂNCER ATIVO APÓS
SUBSTITUIÇÃO DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida, Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

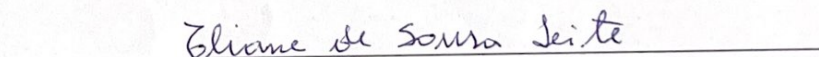
Data da aprovação: 09/07/2024

BANCA EXAMINADORA



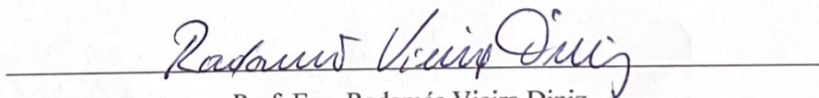
Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Orientadora – UACV/CFP/UFCG



Profa. Dra. Eliane de Sousa Leite

Examinador – UAENF/CFP/UFCG



Prof. Esp. Radamés Vieira Diniz

Examinador – UACV/CFP/UFCG

CAJAZEIRAS-PB

2024

DEDICATÓRIA

À minha mãe, por ter pavimentado o caminho que percorri, percorro e percorrerei.

A todas as meninas e mulheres que, não encontrando o seu lugar na ciência, decidam criá-lo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Lúcia, minha primeira professora, por me ensinar todos os dias com o que o amor se parece. Obrigada por ter alimentado a minha curiosidade desde criança e por sonhar para mim um futuro tão grande que ainda não consigo visualizar. Seu amor é o combustível que me move todos os dias.

Ao meu tio Jessé, o pai que eu não tive, por não ter desistido por mim principalmente quando eu mesma tinha desistido. Vou levá-lo comigo aonde for, ainda que não esteja mais comigo fisicamente. Obrigada por ter me ensinado tudo o que eu sei, incluindo usar o garfo com a mão esquerda.

Aos meus amigos, por todo o apoio durante os anos mais difíceis da minha vida. Nunca conseguirei agradecer o suficiente por isso. Fui salva mais vezes do que merecia por amor e por amizade.

Ao Alleh Nogueira, o cientista que eu mais admiro, por me ensinar todos os dias sobre integridade, ética e amor, principalmente amor. Sei que não preciso me preocupar com o peso das nossas escolhas de agora em diante porque ele será dividido por dois.

À Professora Maria do Carmo, pela paciência e pelos ensinamentos sobre ciência, método e ética, que levarei por toda a vida. Minha gratidão pelo apoio e pela amizade.

Ao Professor Rhanderson Cardoso, por ter acendido em mim a faísca da pesquisa científica e por todo o apoio quando eu mais precisei. *I know I won't be able to pay it back, but I hope I can pay it forward.*

Ao paciente que ainda não conheci, mas que receberá este trabalho em forma de cuidado. Obrigada pela honra de poder atendê-lo.

RESUMO

Pacientes com câncer ativo e estenose da valva aórtica grave frequentemente não são submetidos a intervenções valvares de que necessitam, supostamente devido a um risco cirúrgico proibitivo. No entanto, ainda não se sabe se a presença de neoplasia maligna ativa afeta negativamente os desfechos de curto e longo prazo após a substituição da valva aórtica transcaterter (TAVR). Foi realizada uma busca sistemática no PubMed, Embase e Cochrane Library em dezembro de 2023 por estudos que comparassem os resultados pós-TAVR de pacientes com e sem câncer ativo. Calculamos as razões de chances (OR), as razões de risco ajustadas (aHR) e as diferenças médias com intervalos de confiança (IC) de 95% aplicando um modelo de efeito randômico. As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 4.3.2. Incluímos 9 estudos observacionais que analisaram 133.906 pacientes, dos quais 9.792 (7,3%) tinham câncer ativo. Em comparação com os pacientes sem câncer, os pacientes com câncer ativo apresentaram taxas mais altas de mortalidade a curto (OR 1,33; IC 95% 1,15-1,55; $p < 0,001$) e longo prazo (OR 2,29; IC 95% 1,80-2,91; $p < 0,001$), não impulsionadas pela mortalidade cardiovascular (OR 1,30; IC 95% 0,70- 2,40; $p = 0,405$), bem como uma maior incidência de sangramento maior (OR 1,66; IC 95% 1,15-2,42; $p = 0,008$). A taxa de mortalidade mais alta foi mantida em uma análise de sensibilidade ajustada para fatores de confusão (aHR 1,77; 95% CI 1,33-2,34; $p < 0,001$). Como esperado, os pacientes com doença mais avançada tiveram taxas de mortalidade ainda mais altas (aHR 3,38; 95% CI 2,53-4,51; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa em termos de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão renal aguda ou gradiente da valva aórtica pós-procedimento em um seguimento que foi de 180 dias a 10 anos. Em suma, nesta metanálise com 133.906 pacientes, os pacientes com câncer ativo submetidos a TAVR apresentaram taxas de mortalidade de curto e longo prazo mais altas devido a causas não cardiovasculares e maior incidência de sangramento maior, com taxas comparáveis de complicações cardíacas, renais e cerebrais. A decisão de prosseguir com a TAVR deve ser individualizada e considerar o tipo de câncer, o estadiamento e o momento ideal para a intervenção.

Palavras-chave: estenose da valva aórtica; metanálise; sobreviventes de câncer; substituição da valva aórtica transcaterter; TAVR.

ABSTRACT

Patients with active cancer and severe aortic valve stenosis are frequently deemed ineligible for valve interventions due to perceived high risk. However, whether active cancer impacts short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) remains unknown. A systematic search of PubMed, Embase, and Cochrane Library in December 2023 to identify studies comparing the post-TAVR outcomes between patients with and without active cancer. We pooled odds ratios (OR), adjusted hazard ratios (aHR), and mean differences with 95% confidence intervals (CI) applying a random-effects model. Statistical analyses were performed in R software version 4.3.2. A total of 9 observational studies comprising 133,906 patients were included, with 9,792 (7.3%) patients having active cancer. Patients with active cancer, as compared to those without cancer, exhibited higher short- (OR 1.33; 95% CI 1.15–1.55; $p < 0.001$) and long-term mortality (OR 2.29; 95% CI 1.80–2.91; $p < 0.001$) rates. These outcomes were not driven by cardiovascular mortality (OR 1.30; 95% CI 0.70–2.40; $p = 0.405$) but were coupled with a higher incidence of major bleeding (OR 1.66; 95% CI 1.15–2.42; $p = 0.008$). Sensitivity analysis adjusted for confounders showed sustained higher mortality rates (aHR 1.77; 95% CI 1.33–2.34; $p < 0.001$), and patients with more advanced disease had even higher mortality rates (aHR 3.38; 95% CI 2.53–4.51; $p < 0.001$). However, there was no significant difference in stroke, myocardial infarction, acute kidney injury, or aortic valve gradient at a follow-up ranging from 180 days to 10 years. In summary, in this meta-analysis, 133,906 active cancer patients undergoing TAVR had higher short- and long-term mortality rates driven by non-cardiovascular causes and a higher incidence of major bleeding, with comparable rates of cardiac, renal, and cerebral complications. Therefore, the decision to proceed with TAVR should be individualized, considering cancer type, staging, and optimal timing for intervention.

Keywords: aortic valve stenosis; cancer survivors; meta-analysis; transcatheter aortic valve replacement; TAVR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema ilustrativo do processo de triagem de estudos elegíveis.....	22
Figura 2 – Gráficos da floresta para os desfechos de mortalidade em curto e longo prazo.....	26
Figura 3 – Gráfico da floresta para mortalidade cardiovascular.....	27
Figura 4 – Gráficos da floresta para desfechos de mortalidade em análises ajustadas.....	27
Figura 5 – Gráfico da floresta para o desfecho de sangramento maior.....	28
Figura 6 – Gráficos da floresta para os desfechos de AVC e IAM.....	29
Figura 7 – Gráficos da floresta para os desfechos de LRA, necessidade de implante de marca- passo permanente e complicações vasculares maiores.....	29
Figura 8 – Gráfico da floresta para o desfecho de gradiente de valva aórtica.....	30
Figura 9 – Risco de vieses nos estudos incluídos.....	30
Figura 10 – Gráfico de funil para o desfecho de mortalidade de longo prazo.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de cada estudo incluído.....	24
Tabela 2 – Representatividade de tipos de câncer nos estudos incluídos.....	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Geral	13
2.2 Específicos	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Aspectos anatômicos e fisiológicos da valva aórtica	14
3.2 Epidemiologia e quadro clínico da estenose da valva aórtica	14
3.3 Fisiopatologia da estenose da valva aórtica calcífica	15
3.4 Estenose da valva aórtica no paciente oncológico	15
3.5 Tratamento percutâneo da estenose da valva aórtica grave	16
3.6 Controvérsias em pacientes com câncer	16
4 MÉTODO	17
4.1 Formulação da questão de investigação	17
4.2 Registro prospectivo	18
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	18
4.4 Estratégia de busca	18
4.5 Seleção dos estudos com base nos critérios predefinidos	18
4.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	19
4.7 Extração de dados e desfechos	19
4.8 Análise estatística	20
4.9 Disseminação dos resultados	21
5 RESULTADOS	22
5.1 Estudos incluídos	22
5.2 Desfechos de interesse	26
5.2.1 Mortalidade	26

5.2.2 Outras complicações	28
5.2.3 Risco de vieses	30
6 DISCUSSÃO	32
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA APLICADA EM CADA BASE DE DADOS 41	
APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DE VERIFICAÇÃO DE VERNACULO E ADEQUAÇÃO ÀS NORMAS DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS	42

1 INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares e neoplasias malignas frequentemente coexistem devido aos fatores de risco em comum e à semelhança em seus mecanismos fisiopatológicos (Giza *et al.*, 2017). Com a evolução das terapias antineoplásicas e o aumento da expectativa de vida do paciente oncológico, os sobreviventes de câncer podem apresentar um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares devido a uma exposição mais prolongada a fatores de risco e inflamação crônica, uma vez que vivem por mais tempo (Liu *et al.*, 2018). Essa situação é especialmente relevante em se tratando da estenose da valva aórtica, a valvopatia não reumática mais prevalente, que apresenta uma prevalência de até 12,4% entre os idosos (Martin *et al.*, 2024; Osnabrugge *et al.*, 2013).

Em si, a estenose da valva aórtica pode ter um comportamento maligno, alcançando uma taxa de letalidade de até 68% em 2 anos, caso não seja realizado o tratamento definitivo (Landes *et al.*, 2019; Makkar *et al.*, 2012). Essa taxa é comparável ou até mais alta do que a mortalidade associada a algumas neoplasias malignas, dependendo do tipo e estadiamento (Landes *et al.*, 2019; Makkar *et al.*, 2012). Por isso, as diretrizes atuais de cardiologia intervencionista e de cardio-oncologia recomendam a substituição da valva aórtica transcater (TAVR) ou cirúrgica, levando em consideração a expectativa de vida, o prognóstico e as preferências do paciente com neoplasia maligna ativa (Lee *et al.*, 2023; Lyon *et al.*, 2022).

No entanto, muitos pacientes com câncer ativo são considerados pela equipe médica como inelegíveis para procedimentos de troca valvar, sejam cirúrgicos ou transcater, supostamente devido a um risco cirúrgico proibitivo (Badran; Vohra; Livesey, 2012; Landes *et al.*, 2019). Frequentemente, esse julgamento é baseado unicamente na presença do câncer, sem levar em consideração outros parâmetros, uma vez que a neoplasia em si não é diretamente considerada por calculadoras de risco cirúrgico contemporâneas (Carver *et al.*, 2007).

Essa situação é particularmente preocupante, considerando a escassez de dados acerca dos desfechos pós-TAVR de pacientes com câncer ativo, visto que os maiores ensaios clínicos que avaliaram dispositivos para substituição valvar excluíram pacientes com expectativa de vida reduzida ou incerta (Bavaria *et al.*, 2011). É imperativo ressaltar que pacientes com histórico de câncer podem apresentar desfechos imprevisíveis após intervenções cardiovasculares, e seu prognóstico não deve ser especulado ou extrapolado de outras populações sem uma avaliação meticulosa (Aikawa *et al.*, 2023).

Algumas metanálises anteriores examinaram os desfechos pós-TAVR de pacientes com câncer ativo ou pregresso (Bendary *et al.*, 2020; Diaz-Arocutipa *et al.*, 2021; Siddiqui *et al.*, 2022; Song *et al.*, 2022), enquanto outra avaliou apenas pacientes com estenose da valva aórtica associada à radiação (Zafar *et al.*, 2020). No entanto, esses estudos contemplaram um número reduzido de pacientes ou foram heterogêneas em relação ao status do câncer (ativo ou pregresso), o que pode comprometer seu poder estatístico e a generalização dos resultados. Portanto, torna-se necessário realizar uma metanálise atualizada, restrita a pacientes com câncer ativo versus pacientes sem câncer, para determinar o impacto prognóstico de uma neoplasia maligna ativa nos desfechos pós-TAVR, em curto e longo prazo.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os desfechos após TAVR de pacientes com câncer ativo em comparação com pacientes sem câncer.

2.2 Específicos

- Avaliar se o câncer ativo é um fator de mau prognóstico em pacientes submetidos a TAVR para tratamento de estenose grave da valva aórtica.
- Avaliar os desfechos do subgrupo de pacientes com neoplasia em estágio avançado em comparação com pacientes sem câncer.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos anatômicos e fisiológicos da valva aórtica

A valva aórtica tem característica semilunar, encontra-se na via de saída do ventrículo esquerdo e tem como função permitir a passagem de sangue oxigenado do ventrículo esquerdo para a grande circulação corpórea. Possui cerca de 20 milímetros de diâmetro e, em geral, é composta por três cúspides, que são folhetos que se coalescem ou se abrem, a depender do momento do ciclo cardíaco (Crawford; Arbor; Bordoni, 2024).

A abertura da valva aórtica durante a sístole é dependente do gradiente de pressão. Ou seja, a abertura ocorre somente quando a pressão intraventricular esquerda é maior que a pressão no interior da aorta, o que se verifica durante a sístole em indivíduos saudáveis. Por outro lado, seu fechamento acontece na diástole, em indivíduos hígidos, quando a pressão intraventricular esquerda decai em virtude do esvaziamento e relaxamento ventricular (Crawford; Arbor; Bordoni, 2024).

Em situações de intenso turbilhonamento, alterações embriológicas das cúspides e exposição a uma elevada pós-carga, observa-se um aumento no gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e a raiz da aorta. Com a perpetuação desse cenário, a degeneração do tecido endocárdio/endotelial favorece o desgaste tecidual das cúspides, levando à formação de tecido fibrótico perivalvar que dificulta o fechamento da valva aórtica, condição conhecida como estenose da valva aórtica (Crawford; Arbor; Bordoni, 2024).

3.2 Epidemiologia e quadro clínico da estenose da valva aórtica

A estenose da valva aórtica é mais incidente e prevalente em indivíduos com idade avançada, atingindo uma prevalência de 12,4% entre os idosos (Martin *et al.*, 2024). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de estenose da valva aórtica não reumática são raça/cor branca, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, doença renal crônica, exposição à radiação torácica e valva aórtica bicúspide (especialmente entre os mais jovens) (Lindman *et al.*, 2021; Martin *et al.*, 2024). Além disso, o risco de desenvolvimento de estenose da valva aórtica é aumentado pela história prévia de febre reumática, especialmente em regiões em desenvolvimento (Crawford; Arbor; Bordoni, 2024; Martin *et al.*, 2024).

O principal sintoma relacionado à estenose da valva aórtica é baixo débito induzido por esforço físico ou situações que aumentam a demanda circulatória, de forma que o exercício desencadeie angina e síncope nos indivíduos acometidos. Conseqüentemente, baixa tolerância ao exercício físico. No entanto, a maior parte dessas manifestações clínicas ocorre apenas em pacientes com estenose considerada grave, quando os sintomas podem incluir dispneia aos mínimos esforços (Lindman *et al.*, 2016).

3.3 Fisiopatologia da estenose da valva aórtica calcífica

A estenose da valva aórtica compartilha vias fisiopatológicas em comum com a aterosclerose e a doença arterial coronariana. Nas fases iniciais, ocorre deposição e oxidação subendotelial de apolipoproteína-B e ativação de vias inflamatórias que, em estágios avançados, culminam em fibrose e calcificação das cúspides aórticas e na progressiva estenose progressiva da valva aórtica (Lindman *et al.*, 2021). Estados pró-inflamatórios, como a obesidade e a presença de neoplasia ativa, favorecem as vias inflamatórias descritas, aumentando ainda mais a prevalência de estenose da valva aórtica em pacientes oncológicos (Santangelo *et al.*, 2023).

3.4 Estenose da valva aórtica no paciente oncológico

Os sobreviventes de câncer podem apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de estenose aórtica devido à maior prevalência de fatores de risco em comum, como tabagismo, hipertensão e inflamação subjacente, além de história de exposição à radiação torácica (Santangelo *et al.*, 2023). O aumento da sobrevida proporcionado pelas terapias antineoplásicas permite que os pacientes vivam mais tempo expostos a esses fatores de risco em comum. Como resultado, estima-se que até 37,8% dos pacientes com histórico de câncer desenvolvam estenose aórtica (Santangelo *et al.*, 2023).

Em um período de dez anos, o prognóstico de pacientes com câncer ativo e estenose da valva aórtica grave pode ser considerado reservado, considerando-se que há evidência de que cerca de metade dos pacientes venham a falecer dentro de cinco anos. A principal causa de mortalidade nessa população é a progressão da malignidade, enquanto as causas cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, figuram no segundo lugar (Okura *et al.*, 2018).

3.5 Tratamento percutâneo da estenose da valva aórtica grave

Conforme as diretrizes atuais de manejo de valvopatias (brasileiras, europeias e norte-americanas), pacientes com estenose da valva aórtica grave ou sintomática, considerados frágeis e de alto risco cirúrgico e/ou inoperáveis têm indicação formal de TAVR em detrimento de cirurgia de troca valvar aórtica (Lee *et al.*, 2023; Tarasoutchi *et al.*, 2020). Muitos pacientes com câncer ativo se enquadram nessa categoria, uma vez que são frequentemente considerados frágeis, devido à caquexia e aos distúrbios da coagulação (intrínsecos, como a plaquetopenia, ou induzidos por anticoagulação) (Braun *et al.*, 2021).

3.6 Controvérsias em pacientes com câncer

As diretrizes atuais de Cardio-Oncologia também recomendam que a valvopatia subjacente seja tratada de acordo com as preferências do paciente e o prognóstico (Hajjar *et al.*, 2020; Lyon *et al.*, 2022). No entanto, frequentemente se considera que pacientes com câncer ativo não são elegíveis para procedimentos de troca valvar. Essa situação é ainda mais preocupante quando se considera que valvopatias graves não tratadas são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade/disfunção cardiovascular relacionada à terapia do câncer (*cancer therapy-related cardiovascular dysfunction*; CTRCD) e para desfechos piores após cirurgias oncológicas (Liu *et al.*, 2018; Lyon *et al.*, 2022).

Em pacientes oncológicos, o tratamento da valvopatia subjacente não somente tem o potencial de melhorar sintomas cardiológicos, mas também pode possibilitar que o paciente seja considerado elegível para terapias oncológicas mais agressivas, tais como cirurgias extensas, além de ter um tempo de recuperação pós-operatória mais curto em comparação com a cirurgia de troca valvar (Lee *et al.*, 2023; Lyon *et al.*, 2022).

4 MÉTODO

Esta pesquisa consiste em uma revisão sistemática e metanálise que seguiu as diretrizes preconizadas pelo protocolo Itens Preconizados para Revisões Sistemáticas e Metanálises (do inglês, *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; PRISMA) (Page *et al.*, 2021). De forma similar, foram consideradas as recomendações da Cochrane Collaboration para metanálises de estudos prognósticos (Riley *et al.*, 2019). A estrutura metodológica da presente metanálise seguiu as diretrizes propostas por Donato e Donato (2019), conforme os passos a seguir.

4.1 Formulação da questão de investigação

A pergunta de investigação nesta metanálise foi: um diagnóstico de câncer ativo comparado à ausência de neoplasia afeta negativamente os desfechos após TAVR para tratamento de estenose da valva aórtica? Conforme proposto por Riley *et al.* (2019), trata-se de uma pergunta prognóstica de investigação, a qual foi estruturada conforme o método do acróstico PICOTS, conforme segue:

- P – População: pacientes submetidos a TAVR para tratamento de estenose da valva aórtica;
- I – *Index prognostic factor* (fator prognóstico): diagnóstico de neoplasia maligna ativa;
- C – Comparador: ausência de neoplasia maligna ativa;
- O – *Outcomes* (desfechos): complicações pós-TAVR definidas pelo Terceiro Consórcio Acadêmico para Estudo de Valvopatias (do inglês, *Valve Academic Research Consortium*; VARC-3) (Généreux *et al.*, 2021);
- T – *Timing* (momento): presença de neoplasia maligna ativa ao momento da intervenção;
- S – *Setting* (contexto): avaliação se neoplasia maligna ativa é um fator prognóstico importante para pacientes submetidos a TAVR.

4.2 Registro prospectivo

Seguindo as recomendações da Cochrane Collaboration e do PRISMA, o protocolo desta metanálise foi prospectivamente catalogado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês, *International Prospective Register of Systematic Reviews*; PROSPERO) em janeiro de 2024, sob o número de cadastro CRD42024498516.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Nesta metanálise, os critérios de elegibilidade foram restritos a estudos: (1) randomizados e não randomizados; (2) que compararam pacientes com e sem câncer ativo; (3) submetidos a TAVR; e (4) que relataram qualquer um dos desfechos clínicos propostos pelo VARC-3, conforme relatado na seção 4.7. Foram excluídos os estudos: (1) que incluíram sobreviventes de câncer sem malignidade ativa; (2) sem um grupo controle; (3) que compararam apenas TAVR versus substituição cirúrgica da valva aórtica ou procedimentos combinados (por exemplo, intervenção coronária percutânea e TAVR); (4) com populações sobrepostas; (5) publicados apenas em anais de congressos; e (6) do tipo relato de caso, série de caso ou revisão de literatura.

4.4 Estratégia de busca

Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library desde o momento de indexação do primeiro artigo em cada base de dados até dezembro de 2023, usando os seguintes termos e sinônimos em inglês: "transcatheter aortic valve replacement", "transcatheter aortic", "percutaneous aortic", "TAVR", "TAVI", "cancer", "malignancy", "tumor" e "neoplasms". A estratégia de busca completa está disponível no Apêndice A. Além disso, realizamos uma busca complementar por estudos elegíveis usando a seção de referências bibliográficas de estudos incluídos e revisões de literatura previamente publicadas (do inglês, *backward snowballing search*).

4.5 Seleção dos estudos com base nos critérios predefinidos

O gerenciador de referências Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) foi utilizado para a triagem e a inclusão dos estudos de interesse, primariamente servindo para a exclusão de duplicatas e compilação dos estudos semelhantes. Dois avaliadores independentes (N.F. e A.N.) julgaram todos os estudos encontrados e aplicaram os critérios de inclusão e exclusão, resultando na Figura 1, conforme o protocolo PRISMA.

4.6 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Os pesquisadores T.A.C. e A.N. realizaram uma avaliação independente o risco de vieses nos estudos prognósticos não randomizados com a ferramenta Quality in Prognosis Studies (QUIPS). Essa avaliação foi conduzida com o objetivo de classificar os estudos em baixo, moderado ou alto risco de viés em seis domínios distintos: participação no estudo, atrito no estudo, medição do fator prognóstico, medição do resultado, confusão no estudo e maneira como a análise estatística foi reportada (Hayden *et al.*, 2013). Qualquer discordância entre os avaliadores foi resolvida por consenso. Além disso, avaliamos o efeito de estudos pequenos – potencialmente sujeitos a viés de publicação – utilizando um gráfico de funil para analisar o desfecho de mortalidade em longo prazo (Choi; Lam, 2016).

4.7 Extração de dados e desfechos

Os pesquisadores N.F., A.N. e P.E.P.C. realizaram de forma independente a extração dos dados, seguindo critérios de pesquisa predefinidos e métodos de avaliação de qualidade. Os dados foram registrados em uma planilha no software Microsoft Excel versão 2020 e posteriormente importados para o software R versão 4.3.2 para análises estatísticas. Qualquer discordância encontrada durante a extração dos dados foi resolvida por meio de consenso entre os pesquisadores.

Os dados coletados foram referentes às características de base dos pacientes incluídos em cada estudo, como idade, sexo, prevalência de comorbidades e parâmetros avaliados na estimativa de risco cirúrgico para TAVR. Quanto aos desfechos coletados, foram coletadas informações clínicas de acordo com a definição VARC-3 de forma binária, contendo o número de eventos ou medidas de associação ajustadas para fatores de confusão, juntamente com seus intervalos de confiança (IC) correspondentes. Em desfechos contínuos, os dados foram coletados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Os desfechos analisados foram estratificados de acordo com o seguimento, em curto e longo prazo, bem como desfechos com ajuste para fatores de confusão. Os desfechos de curto prazo foram mortalidade (definida como mortalidade intra-hospitalar ou em 30 dias) e outras complicações definidas pela VARC-3, a saber: (1) necessidade de implante de marca-passo permanente; (2) sangramento maior, definido como sangramento que exige transfusão ou sangramento com risco à vida, de acordo com cada estudo; (3) acidente vascular cerebral (AVC); (4) infarto agudo do miocárdio (IAM); (5) lesão renal aguda (LRA); (6) complicações vasculares maiores; e (7) gradiente da valva aórtica pós-TAVR (Généreux *et al.*, 2021).

Em segundo lugar, foi analisada a mortalidade de longo prazo no acompanhamento mais longo disponível em cada estudo individual e a mortalidade cardiovascular. Por fim, avaliou-se a mortalidade com ajuste para possíveis fatores de confusão e a mortalidade entre pacientes com câncer avançado (estágios III e IV ou metástase), conforme disponível nos estudos incluídos.

4.8 Análise estatística

Todas as análises foram conduzidas seguindo as recomendações da Cochrane Collaboration. Foi utilizado um modelo de efeito randômico para considerar a heterogeneidade demográfica e metodológica entre os estudos. As razões de chances (do inglês, *odds ratios*; ORs) com IC de 95% foram agrupadas para desfechos binários, enquanto as diferenças médias (do inglês, *mean differences*; MD) com IC de 95% foram calculadas para desfechos contínuos. Para os casos em que os estudos reportaram apenas medianas e seus intervalos interquartis, as médias correspondentes e seus desvios padrões foram estimados utilizando o método de Wan e Luo (Luo *et al.*, 2018).

Para preservar os dados de tempo-até-evento (do inglês, *time-to-event data*) e para ajustes de possíveis fatores de confusão, foram combinadas as razões de risco ajustadas (do inglês, *adjusted hazard ratios*; aHR) com IC de 95% obtidos a partir de análises multivariadas, escores de propensão ou modelos ajustados multivariados. Outros aHR também foram agrupados, se disponíveis nos estudos individuais.

Os p-valores inferiores a 5% ($p < 0,005$) foram considerados significativos nas análises estatísticas. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do teste Q da Cochrane e da estatística I^2 ; p-valores inferiores a 0,10 e $I^2 \geq 25\%$ foram considerados como indicativos

de heterogeneidade. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R versão 4.3.2 (R Foundation, Viena, Áustria).

4.9 Disseminação dos resultados

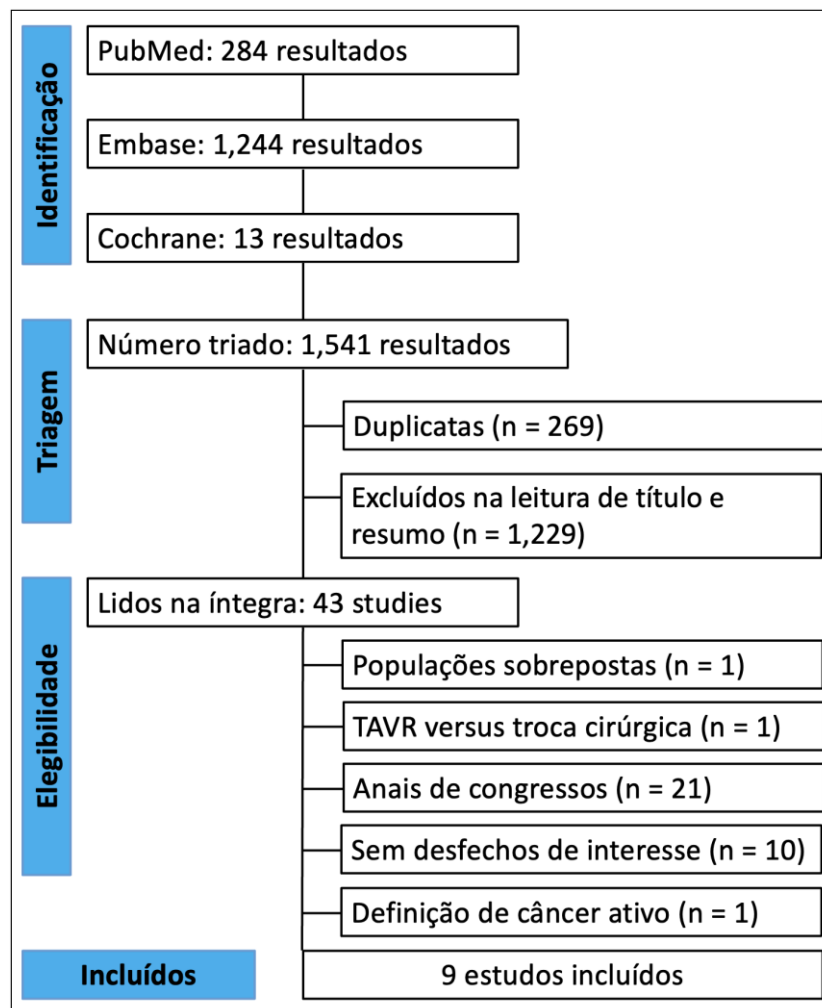
Os resultados descritos na presente monografia também foram disseminados em forma de artigo científico.

5 RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

Conforme ilustrado na Figura 1, a pesquisa inicial recuperou 1.541 registros. Após a exclusão de duplicatas e a realização da triagem com base no título e/ou resumo, foram selecionados 43 estudos para análise completa. Dez estudos atenderam aos critérios de inclusão (Aikawa *et al.*, 2023; Biancari *et al.*, 2020; Jain *et al.*, 2020; Kojima *et al.*, 2022; Landes *et al.*, 2019; Lind *et al.*, 2020; Mangner *et al.*, 2018; Tabata *et al.*, 2020; Trimaille *et al.*, 2023; Watanabe *et al.*, 2016), porém dois apresentaram populações sobrepostas (Aikawa *et al.*, 2023; Jain *et al.*, 2020). Portanto, foi incluído o estudo que continha a maior população e o maior número de desfechos de interesse disponíveis (Aikawa *et al.*, 2023).

Figura 1 – Esquema ilustrativo do processo de triagem de estudos elegíveis



Fonte: elaborado pelos autores, 2024.

As características basais das populações dos estudos incluídos estão representadas na Tabela 1. Os nove estudos incluíram um total de 133.906 pacientes, dos quais 9.792 (7,3%) apresentavam câncer ativo. O seguimento mais longo disponível em cada estudo variou de 180 dias a 10 anos. A população agrupada foi composta, principalmente, por pacientes idosos, cuja idade média variou de 78,5 a 85 anos. A prevalência de hipertensão foi alta (87,6%), sendo que 47,3% eram mulheres. O escore médio referenciado pela *Society of Thoracic Surgeons* variou de 4,4 a 7 pontos, enquanto a variação da área média da valva aórtica foi de 0,6 a 0,7 cm². A representatividade de cada tipo câncer se encontra descrita na Tabela 2.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de cada estudo incluído

Características	Aikawa	Biancari †	Kojima	Landes	Lind	Mangner	Tabata †	Trimaille	Watanabe
	E/C	E/C	E/C	E/C	E/C	E/C	E/C	E/C	E/C
Idade, anos *	79,6/79,6	80,6/81,4	83,0/85,0	78,8/81,3	78,5/81,4	81,0/81,0	80,8/81,1	80,9/83,0	83,0/85,0
Sexo feminino, %	41,1/46,8	51,1/56,0	60,0/69,1	37,8/55,0	54,7/54,5	40,4/57,3	39,9/53,2	46,6/55,0	55,3/67,0
Diabetes mellitus, %	34,9/38,4	22,8/29,8	32,3/22,7	27,9/36,0	32,0/34,6	38,4/43,6	25,0/28,7	28,4/32,1	29,8/24,9
Hipertensão arterial sistêmica, %	84,2/87,9	ND	67,7/78,2	76,1/92,0	96,2/94,7	93,9/93,6	ND	77,3/83,3	74,5/75,6
DAC, %	66,7/70,0	29,5/29,8	ND	ND	54,7/63,6 ‡	52,0/53,1	61,3/62,4	47,7/47,7	25,5/24,2
Fibrilação atrial, %	40,6/40,0	43,4/43,8	ND	ND	13,2/21,8	ND	46,9/41,7	42,0/45,7	17,0/19,1
Escore STS, pontos *	ND	4,4/4,6	5,2/5,8	4,9/6,2	5,4/6,0	6,0/6,7	5,4/5,4	6,9/6,5	5,4/7,0
EuroSCORE II, pontos *	ND	ND	3,9/4,3	4,2/5,4	ND	ND	6,2/6,8	4,5/6,0	3,1/3,9
FEVE, %*	ND	ND	63,0/63,0	56,0/56,0	48,8/51,3	57,0/58,0	53,9/54,2	54,0/53,0	65,9/65,0
mAVPG, mm Hg *	ND		51,0 /48,0	49,0/48,0	ND	44,0/42,0	ND	50,0/47,0	50,4/48,0
AVA, cm ² *	ND	ND	0,7/0,7	0,7/0,6	0,6/0,7	0,7/0,7	ND	0,7/0,7	0,6/0,6

Legenda: AVA – área valvar aórtica; DAC – doença arterial coronariana; E/C – exposição/controle; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; mAVPG – *mean aortic valve pressure gradient*, gradiente pressórico da valva aórtica médio; ND – não disponibilizado. * Média ou mediana. † Inclui pacientes com câncer remoto, com subgrupo de pacientes com câncer ativo. ‡ Inclui infarto agudo do miocárdio recente.

Fonte: Estudos incluídos, vide referências.

Tabela 2 – Representatividade de tipos de câncer nos estudos incluídos

Sítio neoplásico, n (%) *	Aikawa	Biancari	Kojima	Landes	Lind	Mangner	Tabata	Trimaille	Watanabe
Mama	382 (4.8)	128 (30.7)	11 (17.7)	34 (15.3)	9 (16.9)	14 (14.1)	4 (8.9)	13 (14.8)	5 (10.6)
Colorretal	215 (2.7)	36 (8.6)	11 (17.7)	—	—	11 (11.1)	5 (11.1)	10 (11.4)	5 (10.6)
Gástrico	—	—	11 (17.7)	—	—	4 (4.0) [†]	2 (4.4)	1 (1.1) [†]	2 (4.3)
Hepático	—	3 (0.7)	—	—	—	5 (5.1) [‡]	0 (0)	1 (1.1)	4 (8.5)
Pancreático	—	—	1 (1.6)	—	—	1 (1.0)	1 (2.2)	—	2 (4.3)
Próstata	863 (10.8)	96 (23.0)	10 (16.1)	36 (16.2)	7 (13.2)	24 (24.2)	14(31.1)	13 (14.8)	7 (14.9)
Hematológico	—	35 (8.4)	—	35 (15.8)	15(28.3)	12 (12.1)	—	32 (36.4)	—
Trato urinário	—	—	—	—	3 (5.6)	—	1 (2.2)	—	—
Renal	—	12 (2.9)	4 (6.5)	9 (4.1)	—	—	0 (0)	1 (1.1)	2 (4.3)
Bexiga	—	19 (4.6)	2 (3.2)	12 (5.4)	—	1 (1.0)	3 (6.7)	4 (4.5) [§]	2 (4.3)
Pele	—	13 (3.1)	—	—	4 (7.5)	2 (2.0)	0 (0)	2 (2.3)	—
Pulmonar	451 (5.6)	—	7 (11.3)	25 (11.3)	—	4 (4.0)	3 (6.7)	6 (6.8)	9 (19.1)
Uterino	—	17 (4.1)	—	1 (0.5)	0 (0)	—	1 (2.2)	2 (2.3)	—
Ovariano	—	4 (0.9)	—	3 (1.4)	—	2 (2.0)	1 (2.2)	2 (2.3)	—
Tireoidenao	—	8 (1.9)	—	4 (1.8)	0 (0)	2 (2.0)	0 (0)	—	2 (4.3)
Outro/indeterminado	6,102 (76.2)	15 (3.6)	—	4 (1.8)	—	—	10 (22.2)	—	5 (10.6)

* Câncer primário ou metastático podem se sobrepor. [†] Representa gástrico e/ou esofágico conforme reportado nos estudos. [‡] Representa hepático e/ou biliar conforme reportado nos estudos. [§] Representa bexiga e/ou ureter conforme reportado nos estudos.

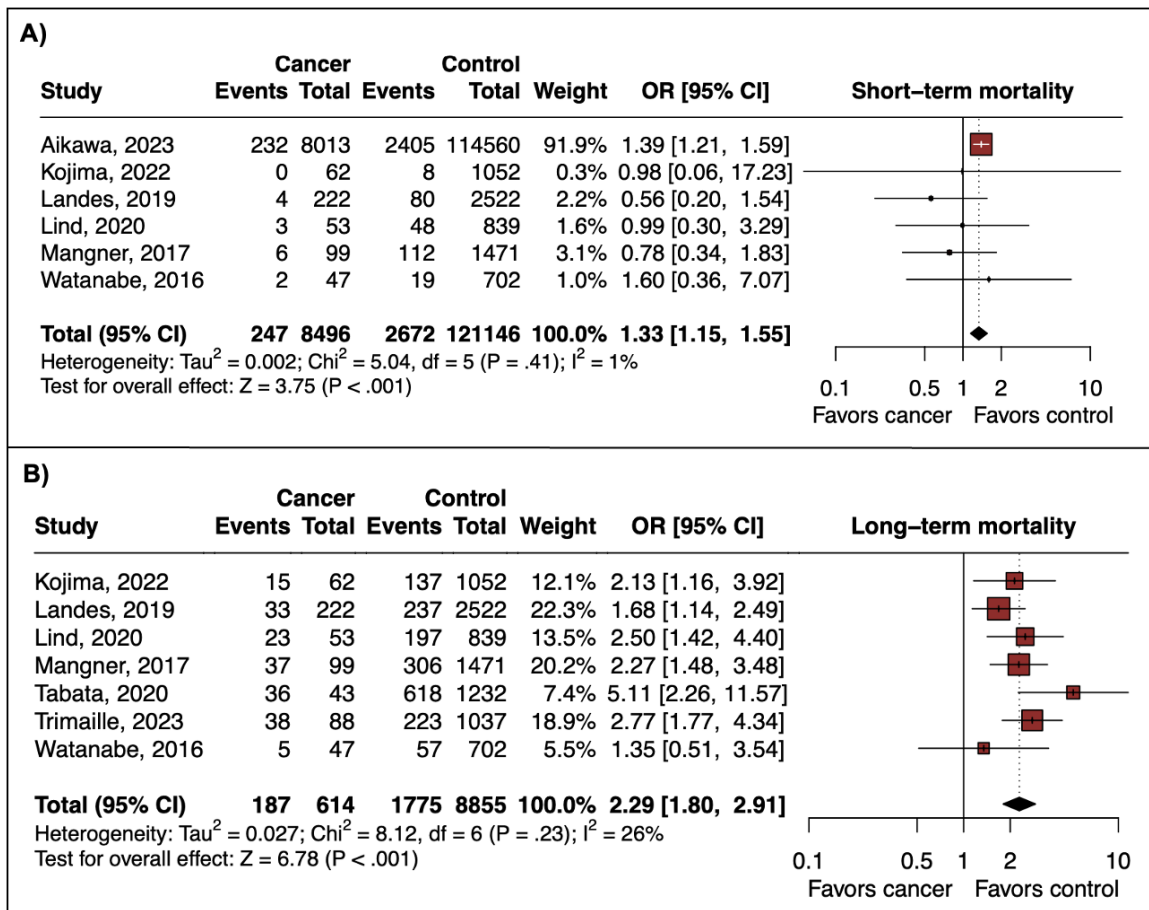
Fonte: Estudos incluídos, vide referências.

5.2 Desfechos de interesse

5.2.1 Mortalidade

A mortalidade foi observada como significativamente mais alta nos pacientes com câncer ativo, em comparação àqueles sem câncer ativo, tanto a curto prazo (OR 1,33; IC 95% 1,15-1,55; $p < 0,001$; $I^2 = 1\%$; Figura 2A), quanto no seguimento mais longo disponível (OR 2,29; IC 95% 1,80-2,91; $p < 0,001$; $I^2 = 26\%$; Figura 2B).

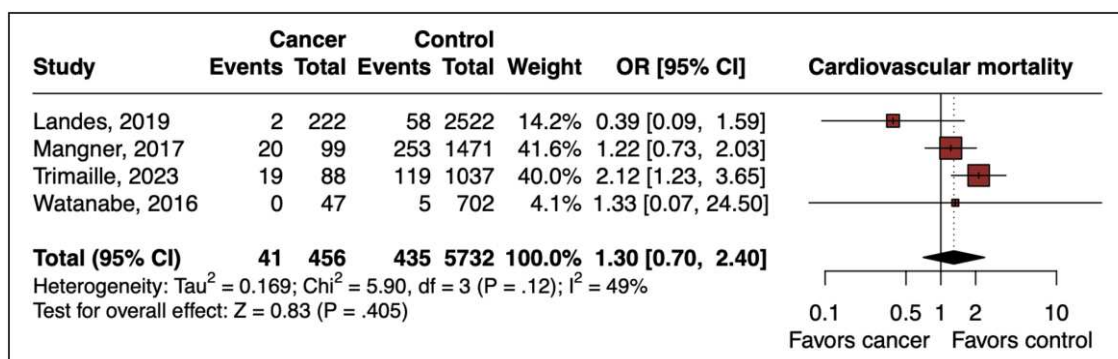
Figura 2 – Gráficos da floresta para os desfechos de mortalidade em curto e longo prazo



Fonte: elaborado pelos autores.

A maior mortalidade por todas as causas pareceu ser impulsionada por causas não-cardiovasculares, uma vez que não se verificou diferença significativa entre os grupos em termos de mortalidade cardiovascular (OR 1,30; IC 95% 0,70-2,40; $p = 0,405$; $I^2 = 49\%$; Figura 3).

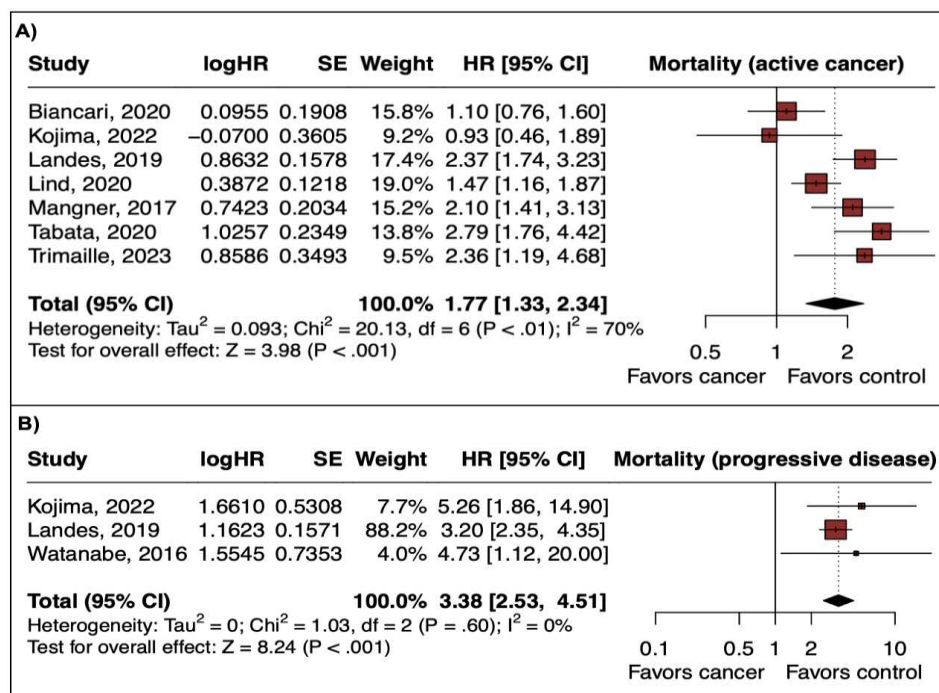
Figura 3 – Gráfico da floresta para mortalidade cardiovascular



Fonte: elaborado pelos autores.

Após análise ajustada dos dados disponíveis nos estudos incluídos, os pacientes com câncer ativo foram identificados como apresentando um risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas (aHR 1,77; IC 95% 1,33-2,34; $p < 0,001$; $I^2 = 70\%$; Figura 4A), com uma alta heterogeneidade entre os estudos. Conforme esperado, o risco foi ainda maior entre os pacientes com malignidades ativas em estágio avançado (estágio III a IV ou metástase; aHR 3,38; 95% CI 2,53-4,51; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$; Figura 4B).

Figura 4 – Gráficos da floresta para desfechos de mortalidade em análises ajustadas

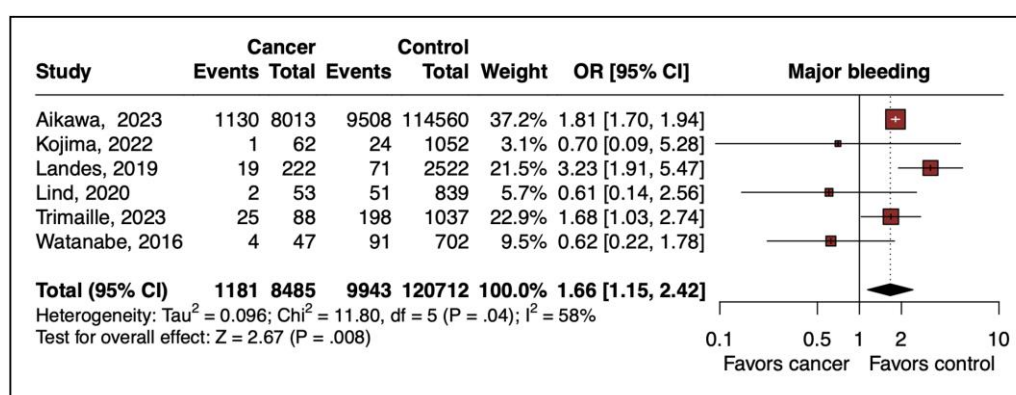


Fonte: elaborado pelos autores.

5.2.2 Outras complicações

As demais complicações também foram avaliadas por meio das definições do VARC-3. Taxas significativamente maiores de sangramento foram observadas nos pacientes com câncer ativo em comparação com os controles (OR 1,66; IC 95% 1,15-2,42; $p = 0,008$; Figura 5). É importante ressaltar que uma alta heterogeneidade foi identificada entre os estudos neste desfecho ($I^2 = 58\%$).

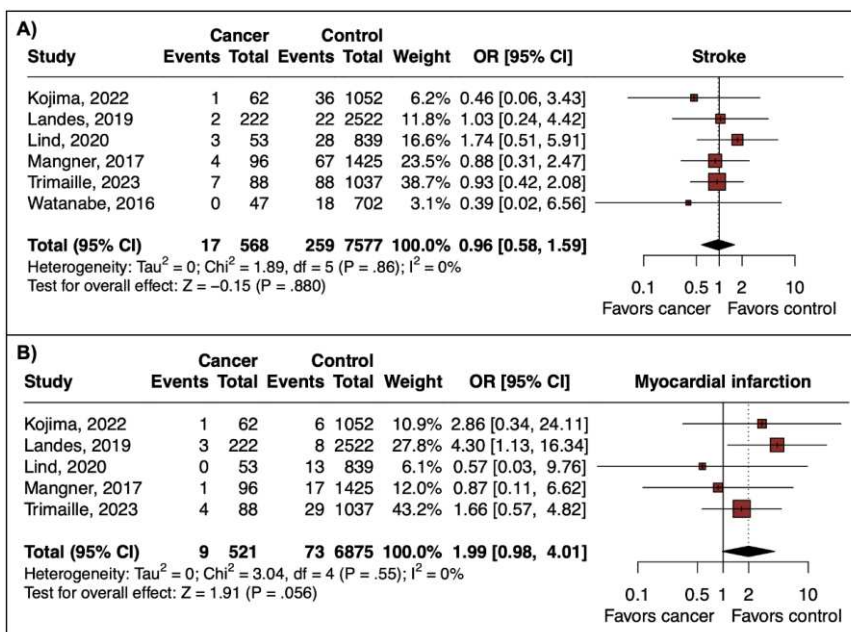
Figura 5 – Gráfico da floresta para o desfecho de sangramento maior



Fonte: elaborado pelos autores.

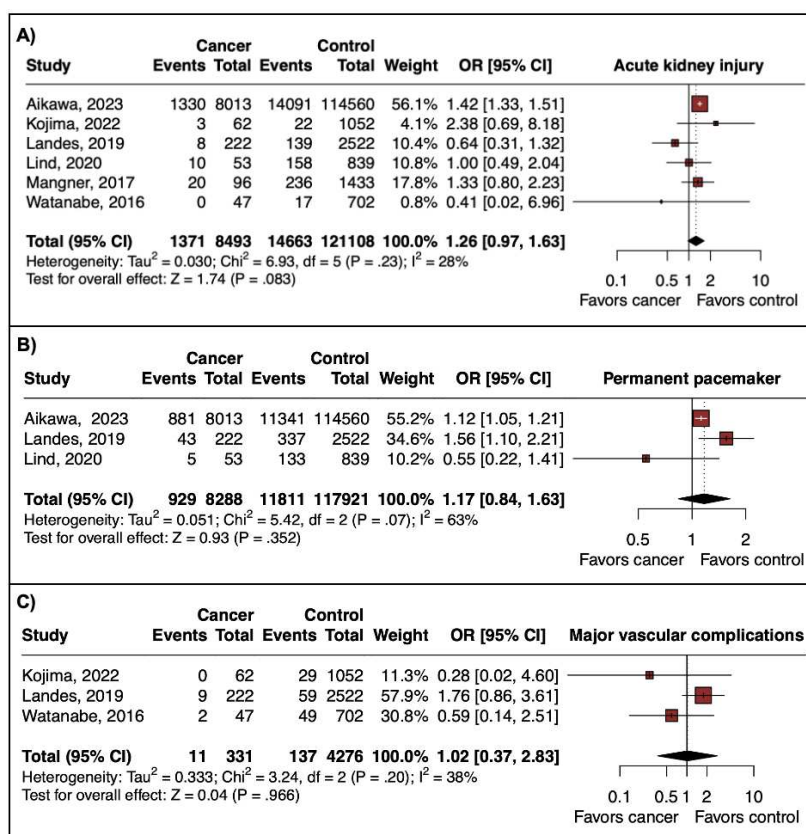
Não foi constatada diferença significativa entre os grupos em termos de AVC (OR 0,96; IC 95% 0,58-1,59; $p = 0,880$; $I^2 = 0\%$; Figura 6), IAM (OR 1,99; IC 95% 0,98-4,01; $p = 0,56$; $I^2 = 0\%$; Figura 6B), LRA (OR 1,26; IC 95% 0,97-1,63; $p = 0,083$; $I^2 = 0\%$; Figura 7A), necessidade de implante de marca-passo permanente (OR 1,17; IC 95% 0,84-1,63; $p = 0,352$; $I^2 = 0\%$; Figura 7B), complicações vasculares maiores (OR 1,02; IC 95% 0,37-2,83; $p = 0,966$; $I^2 = 0\%$; Figura 7C) ou gradiente da valva aórtica (MD 1,38 mmHg; IC 95% -0,34 a 3,11 mmHg; $p = 0,116$; $I^2 = 89\%$; Figura 8) no pós-procedimento.

Figura 6 – Gráficos da floresta para os desfechos de AVC e IAM



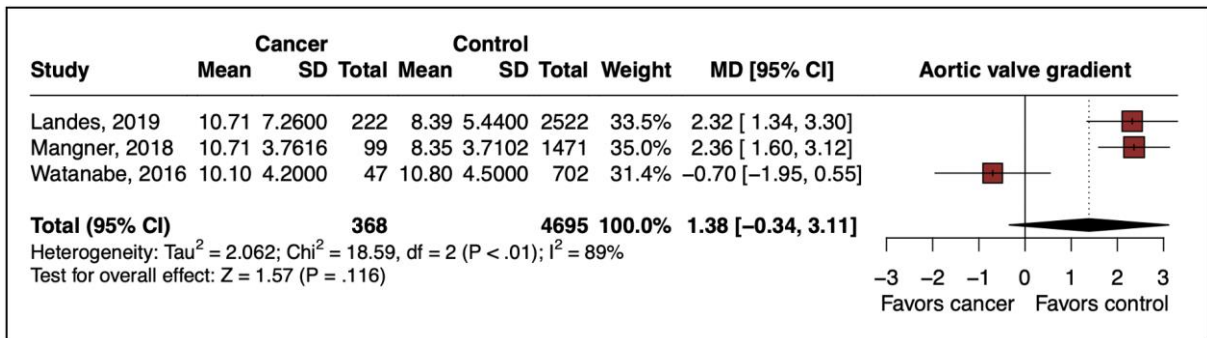
Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 7 – Gráficos da floresta para os desfechos de LRA, necessidade de implante de marca-passo permanente e complicações vasculares maiores



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 8 – Gráfico da floresta para o desfecho de gradiente de valva aórtica



Fonte: elaborado pelos autores.

5.2.3 Risco de vieses

O risco de vieses em estudos prognósticos incluídos foi avaliado através da utilização da ferramenta QUIPS. Todos os estudos foram classificados com um risco moderado de viés. O principal fator que contribuiu para essa avaliação foi o risco moderado de viés associado ao domínio relativo a fatores de confusão. A avaliação de cada domínio do estudo individual está ilustrada na Figura 9.

Figura 9 – Risco de vieses nos estudos incluídos

Study	Risk of bias domains						Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	
Aikawa, 2023	+	?	+	-	+	+	-
Biancari, 2020	+	+	+	+	-	+	-
Kojima, 2022	+	-	+	+	+	+	-
Landes, 2019	+	+	+	+	-	+	-
Lind, 2020	+	?	+	+	-	+	-
Mangner, 2017	+	?	+	+	-	+	-
Tabata, 2020	+	-	+	+	-	+	-
Trimaille, 2023	+	+	+	+	-	+	-
Watanabe, 2016	+	+	+	+	-	+	-

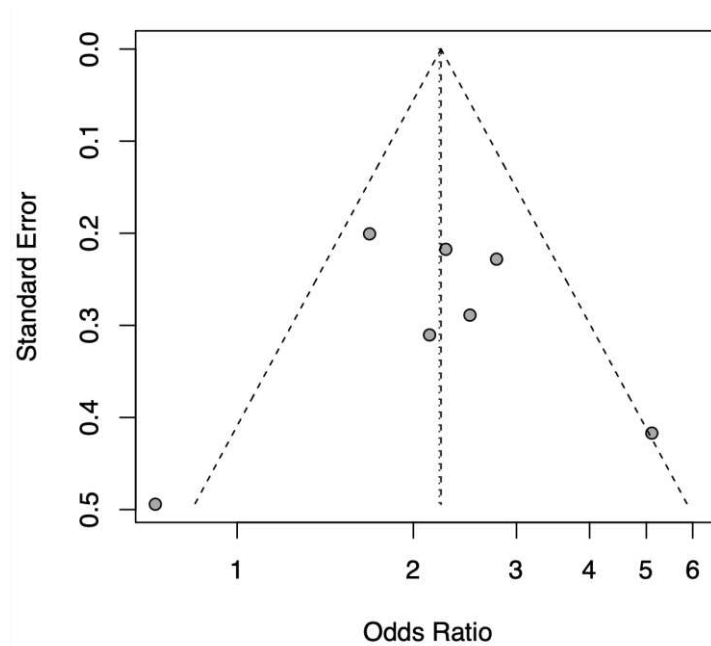
Domains:
 D1: Bias due to participation.
 D2: Bias due to attrition.
 D3: Bias due to prognostic factor measurement.
 D4: Bias due to outcome measurement.
 D5: Bias due to confounding.
 D6: Bias in statistical analysis and reporting.

Judgement
 - Moderate
 + Low
 ? No information

Fonte: elaborado pelos autores.

Por meio da avaliação do gráfico de funil, não foi identificada nenhuma evidência de efeito de estudo pequeno (do inglês, *small study effect*) atribuível ao viés de publicação, uma vez que estudos com pesos semelhantes foram distribuídos de forma simétrica a seus erros padrões (Figura 10).

Figura 10 – Gráfico de funil para o desfecho de mortalidade de longo prazo



Fonte: elaborado pelos autores.

6 DISCUSSÃO

Nesta metanálise, nove estudos observacionais que abrangeram 133.906 pacientes foram incluídos para comparar os desfechos de curto e longo prazo de pacientes com câncer ativo em relação àqueles sem câncer ativo após TAVR. Os principais achados foram os seguintes: (1) a mortalidade por todas as causas, tanto em curto quanto a longo prazo, foi mais alta em pacientes com câncer ativo, sem que isso fosse impulsionado por causas cardiovasculares, e essa tendência manteve-se consistente mesmo após ajustes para fatores de confusão; (2) a mortalidade foi ainda maior entre aqueles com neoplasias malignas ativas em estágio avançado (estágio III ou superior); (3) verificou-se uma incidência maior de sangramento maior pós-TAVR em pacientes com câncer ativo, não relacionado a complicações vasculares maiores; e (4) não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em termos de gradiente da valva aórtica ou complicações do procedimento, como AVC e IAM.

Em última análise, considera-se que a coexistência de estenose da valva aórtica e malignidade ativa pode comprometer o tratamento de ambas as condições, uma vez que os pacientes com baixa expectativa de vida geralmente são tidos como inelegíveis para intervenções valvares, e pacientes com valvopatia grave podem não ser candidatos elegíveis para terapias antineoplásicas de primeira linha, tais como esquemas agressivos de quimioterapia cardiotoxicidade ou cirurgia oncológica extensa (Balanesu *et al.*, 2019). Assim, suspeita-se da existência de um “paradoxo tratamento-risco” (do inglês, *treatment-risk paradox*) (Spertus, 2007), no qual os pacientes mais necessitados de intervenções cardiovasculares e tratamentos agressivos, devido à sua condição grave, têm menor probabilidade de receber o tratamento preconizado pelas diretrizes, especialmente porque a relação risco-benefício pode parecer incerta para a equipe multiprofissional.

Nos últimos anos, a TAVR mudou a forma como cuidamos de pacientes com estenose aórtica grave em todo o espectro de risco cirúrgico (Ahmad *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2023; Leon *et al.*, 2016; Mack *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2011). Infelizmente, os pacientes com câncer ativo foram em grande parte excluídos dos estudos envolvendo dispositivos-piloto (como a CoreValve), conforme mencionado anteriormente (Lee *et al.*, 2023; Patel *et al.*, 2022). Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e conflitantes nesse sentido (Mangner *et al.*, 2018; Watanabe *et al.*, 2016). Na tentativa de sanar esse impasse, metanálises foram realizadas para avaliar a segurança e a eficácia da TAVR em pacientes com e sem câncer, entretanto, a maioria delas incluiu aqueles com câncer ativo ou com histórico remoto de

malignidade (> 5 anos desde a cura), o que aumentou a heterogeneidade e reduziu a possibilidade de generalização dos resultados (Diaz-Arocutipa *et al.*, 2021; Marmagkiolis *et al.*, 2021; Murphy *et al.*, 2021; Siddiqui *et al.*, 2022; Song *et al.*, 2022).

Duas metanálises analisaram exclusivamente pacientes com câncer ativo, e seus resultados diferiram significativamente dos nossos (Bendary *et al.*, 2020; Diaz-Arocutipa *et al.*, 2021). Por exemplo, uma metanálise anterior relatou taxas de mortalidade em curto prazo semelhantes entre os grupos (Bendary *et al.*, 2020), enquanto a nossa encontrou uma taxa de mortalidade em curto prazo mais elevada em pacientes com câncer ativo. Existem algumas hipóteses para isso, sendo a mais forte delas relacionada ao aumento do poder estatístico proporcionado pela nossa população maior (133.906 pacientes) e às diferenças populacionais, especialmente em relação ao estágio da malignidade ativa.

Além disso, comparada a essas metanálises (Bendary *et al.*, 2020; Diaz-Arocutipa *et al.*, 2021), nossa metanálise foi a primeira a indicar uma maior incidência de sangramento maior em pacientes com câncer ativo. Embora pareça que não tenha sido causado por complicações vasculares importantes, a ocorrência de sangramento significativo através de locais de acesso vascular não pode ser descartada, considerando que os pacientes com câncer ativo frequentemente apresentam disfunção plaquetária ou estão anticoagulados (Braun *et al.*, 2021). A incidência de sangramento tem sido observada em declínio nos últimos anos, dado o avanço da tecnologia dos dispositivos e do acesso vascular, à curva de aprendizagem em centros de grande volume e à opção por terapêutica antiplaquetária única ou anticoagulantes orais diretos (Sherwood *et al.*, 2020).

As taxas de mortalidade de curto prazo mais elevadas em pacientes com câncer ativo têm implicações importantes. Isso causa um dilema: embora a alternativa à intervenção valvar para esses pacientes seja o cuidado paliativo exclusivo, o aumento dos riscos de mortalidade e complicações periprocedimento e de curto prazo é digno de nota. Na nossa metanálise, foi observado um aumento modesto na mortalidade de curto prazo, com uma OR de 1,33, considerando que a estenose aórtica e o próprio câncer têm altas taxas de mortalidade caso não sejam tratados. Notadamente, o aumento de mortalidade pode ser devido unicamente à neoplasia avançada e pode até mesmo não estar relacionada à realização do procedimento.

Além do alívio sintomático, inúmeros benefícios podem ser oferecidos pela TAVR. Esse procedimento está associado a um tempo de recuperação mais curto e pode evitar atrasos no início ou na retomada das terapias contra o câncer (Lee *et al.*, 2023; Lyon *et al.*, 2022). É importante ressaltar que a TAVR pode até ser necessária para que os pacientes se tornem

elegíveis para a cirurgia oncológica, após a resolução da estenose aórtica grave (Lyon *et al.*, 2022). Nesse sentido, a decisão de prosseguir com a TAVR deve ser individualizada e considerar o local e o estadiamento do câncer, as comorbidades e o objetivo principal de tratar a doença valvular cardíaca subjacente. Ou seja, se os sintomas são suficientes para justificar a intervenção ou se a resolução da estenose aórtica também é crucial para o tratamento da malignidade subjacente.

Por exemplo, a TAVR pode beneficiar pacientes com câncer ativo em estágios iniciais; no entanto, terapia antineoplásica pode ser administrada antes que se submetam à TAVR, assim que a remissão for alcançada. Por outro lado, uma abordagem que priorize a TAVR pode beneficiar pacientes com doença mais progressiva, permitindo que se tornem elegíveis para terapias antineoplásicas mais agressivas contra o câncer (Balanescu *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a espera pela remissão pode não ser a mais indicada em vários casos, considerando o risco de progressão da valvopatia. Além disso, sobreviventes de câncer recentemente submetidos à quimioterapia podem estar imunocomprometidos ou plaquetopênicos quando o procedimento é realizado, aumentando os riscos de desfechos desfavoráveis.

Até então, o momento ideal para a realização da TAVR nessa população permanece desconhecido. Mais importante ainda, permanece incerto se a TAVR deve ser sequer realizada em subgrupos com doença avançada e expectativa de vida limítrofe. Dadas as peculiaridades dos pacientes com câncer ativo e a melhoria constante das terapias contra o câncer, com consequente aumento da sobrevida, não é possível fazer uma recomendação única para todos os pacientes no momento. Nesse sentido, uma abordagem mais personalizada deve ser adotada, com uma decisão compartilhada entre a equipe multiprofissional (cardiologia, oncologia e enfermagem) e os pacientes.

Este estudo tem limitações. Primeiramente, nossa pergunta de investigação de desenho prognóstico limitou a inclusão a estudos observacionais, o que pode ter introduzido viés de seleção e fatores de confusão em nossa análise. Abordamos essa limitação realizando uma análise de sensibilidade ajustada para fatores de confusão, para o desfecho da mortalidade, conforme disponível nos estudos individuais, e obtivemos resultados consistentes. Em segundo lugar, por se tratar de uma metanálise, não foi possível realizar análises de subgrupo ou meta-regressões com base no tipo de câncer e no dispositivo usado, devido à falta de dados e ao número limitado de estudos incluídos. Por fim, incluímos registros com dados de pacientes de todo o espectro de risco cirúrgico, que não puderam ser abordados integralmente em uma

metanálise em nível de estudo. Estudos futuros são necessários para determinar o papel e o momento ideal para a realização da TAVR nessa população.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta metanálise de estudos observacionais, pacientes com câncer ativo submetidos a TAVR apresentaram taxas de mortalidade não cardiovascular e sangramento mais elevadas se comparados a pacientes sem câncer, com incidências comparáveis de outras complicações. Uma vez que a mortalidade mais elevada parece ser impulsionada pela malignidade subjacente, o procedimento em si pode ser seguro se houver uma seleção adequada dos pacientes elegíveis, considerando o tipo de câncer, o estadiamento, o risco de hemorragia e o momento ideal para a intervenção.

É essencial ressaltar a necessidade de uma decisão conjunta entre o *Heart Team* e a equipe oncológica para assegurar que pacientes elegíveis para a TAVR recebam o procedimento no momento adequado. Isso permitirá que a resolução da valvopatia os torne elegíveis para tratamentos oncológicos mais agressivos, como cirurgias oncológicas extensas e regimes quimioterápicos intensos ou potencialmente cardiotoxicos. O desafio de referenciar esse perfil de pacientes à TAVR parece estar atrelado a um paradoxo tratamento-risco, em que os pacientes que mais necessitam de uma intervenção têm a menor probabilidade de obtê-la.

Considerando o envelhecimento populacional e a grande prevalência de neoplasias malignas e estenose aórtica em septuagenários e octogenários, torna-se ainda mais imprescindível que a decisão pela realização ou não do procedimento seja individualizada, uma vez que a idade e a presença de comorbidades controladas não necessariamente se traduzem em maior risco para a realização do procedimento, adicionando maior complexidade à existência do dito paradoxo tratamento-risco.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Yousif *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 836–852, 2023.
- AIKAWA, Tadao *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in patients with or without active cancer. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 12, n. 21, p. e030072, 2023.
- BADRAN, Aa; VOHRA, Ha; LIVESEY, Sa. Unoperated severe aortic stenosis: decision making in an adult UK-based population. **Annals of The Royal College of Surgeons of England**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 416–421, 2012.
- BALANESCU, Serban Mihai *et al.* The onco-cardiologist dilemma: to implant, to defer, or to avoid transcatheter aortic valve replacement in cancer patients with aortic stenosis?. **Current Cardiology Reports**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. 83, 2019.
- BAVARIA, Joseph E. *et al.* The progression of a transcatheter aortic valve program: A decision analysis of more than 680 patient referrals. **The Annals of Thoracic Surgery**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 2072–2077, 2011.
- BENDARY, Ahmed *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and active cancer: a systematic review and meta-analysis. **Open Heart**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e001131, 2020.
- BIANCARI, Fausto *et al.* Favorable outcome of cancer patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 315, p. 86–89, 2020.
- BRAUN, Attila *et al.* Platelet-Cancer Interplay: Molecular mechanisms and new therapeutic avenues. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, p. 665534, 2021.
- CARVER, Joseph R. *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 25, p. 3991–4008, 2007.
- CHOI, S. W.; LAM, D. M. H. Funnels for publication bias - have we lost the plot?. **Anaesthesia**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 338–341, 2016.
- CRAWFORD, Phillip T.; ARBOR, Taflina C.; BORDONI, Bruno. Anatomy, thorax, aortic valve. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559384/>. Acesso em: 22 fev. 2024.
- DIAZ-AROCUTIPA, Carlos *et al.* Association between previous or active cancer and clinical outcomes in TAVR patients: A Systematic review and meta-analysis of 255,840 patients. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 8, p. 763557, 2021.
- DONATO, Helena; DONATO, Mariana. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 227–235, 2019.
- GÉNÉREUX, Philippe *et al.* Valve Academic Research Consortium 3: Updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 77, n. 21, p. 2717–2746, 2021.
- GIZA, Dana Elena *et al.* Cancer as a risk factor for cardiovascular disease. **Current**

Oncology Reports, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 39, 2017.

HAJJAR, Ludhmila Abrahão *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. 1006–1043, 2020.

HAYDEN, Jill A. *et al.* Assessing bias in studies of prognostic factors. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 158, n. 4, p. 280, 2013.

JAIN, Vardhmaan *et al.* Outcomes of cancer patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. **JACC: CardioOncology**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 506–508, 2020.

KOJIMA, Yoshimasa *et al.* Prognosis of patients with active cancer undergoing transcatheter aortic valve implantation: An insight from Japanese multicenter registry. **IJC Heart & Vasculature**, [s. l.], v. 40, p. 101045, 2022.

LANDES, Uri *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. **JACC: Cardiovascular Interventions**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 78–86, 2019.

LEE, Grace *et al.* ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 796–812, 2023.

LEON, Martin B. *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 17, p. 1609–1620, 2016.

LIND, Alexander *et al.* Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. **JACC: CardioOncology**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 735–743, 2020.

LINDMAN, Brian R. *et al.* Calcific aortic stenosis. **Nature Reviews. Disease Primers**, [s. l.], v. 2, p. 16006, 2016.

LINDMAN, Brian R. *et al.* Evaluating medical therapy for calcific aortic stenosis. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 78, n. 23, p. 2354–2376, 2021.

LIU, Victor Y. *et al.* Interventional cardio-oncology: Adding a new dimension to the cardio-oncology field. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 5, p. 48, 2018.

LUO, Dehui *et al.* Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. **Statistical Methods in Medical Research**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 1785–1805, 2018.

LYON, Alexander R *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). **European Heart Journal**, [s. l.], v. 43, n. 41, p. 4229–4361, 2022.

MACK, Michael J. *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 380, n. 18, p. 1695–1705, 2019.

MAKKAR, Raj R. *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 366, n. 18, p. 1696–1704, 2012.

MANGNER, Norman *et al.* Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. **Journal of Interventional Cardiology**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 188–196, 2018.

MARMAGKIOLIS, Konstantinos *et al.* TAVR in cancer patients: Comprehensive review, meta-analysis, and meta-regression. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 8, p. 641268, 2021.

- MARTIN, Seth S. *et al.* 2024 heart disease and stroke statistics: A report of us and global data from the american heart association. **Circulation**, [s. l.], p. CIR.0000000000001209, 2024.
- MURPHY, Alexandra C. *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in patients with a history of cancer: Periprocedural and long-term outcomes. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, [s. l.], v. 97, n. 1, p. 157–164, 2021.
- OKURA, Yuji *et al.* Prognosis of cancer patients with aortic stenosis under optimal cancer therapies and conservative cardiac treatments: A single cancer center study with 92 consecutive patients. **International Heart Journal**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 750–758, 2018.
- OSNABRUGGE, Ruben L.J. *et al.* Aortic stenosis in the elderly. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 62, n. 11, p. 1002–1012, 2013.
- PAGE, Matthew J *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s. l.], p. n71, 2021.
- PATEL, Kush P *et al.* Futility in transcatheter aortic valve implantation: A search for clarity. **Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources**, [s. l.], v. 17, p. e01, 2022.
- RILEY, Richard D *et al.* A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. **BMJ**, [s. l.], p. k4597, 2019.
- SANTANGELO, Gloria *et al.* Aortic valve stenosis and cancer: Problems of management. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 18, p. 5804, 2023.
- SHERWOOD, Matthew W. *et al.* Incidence, temporal trends, and associated outcomes of vascular and bleeding complications in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement: Insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. e008227, 2020.
- SIDDIQUI, Muhammad Umer *et al.* Mortality after transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis among patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 210, 2022.
- SMITH, Craig R. *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 364, n. 23, p. 2187–2198, 2011.
- SONG, Yumeng *et al.* Comparing clinical outcomes on oncology patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], v. 9, p. 890082, 2022.
- SPERTUS, John A. Translating evidence into practice: Are we neglecting the neediest?. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 167, n. 10, p. 987, 2007.
- TABATA, Noriaki *et al.* Prognostic impact of cancer history in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. **Clinical Research in Cardiology**, [s. l.], v. 109, n. 10, p. 1243–1250, 2020.
- TARASOUTCHI, Flavio *et al.* Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 115, n. 4, p. 720–775, 2020.
- TRIMAILLE, Antonin *et al.* Outcomes of patients with active cancer undergoing transcatheter aortic valve replacement. **Archives of Cardiovascular Diseases**, [s. l.], v. 116, n. 11, p. 506–513, 2023.
- WATANABE, Yusuke *et al.* Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation

in patients with versus without active cancer. **The American Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 118, n. 4, p. 572–577, 2016.

ZAFAR, Meer Rabeel *et al.* Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. **Cardio-Oncology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 8, 2020.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA APLICADA EM CADA BASE DE DADOS

Banco de dados	Buscadores	Data da busca
PubMed	("Transcatheter aortic valve replacement"[MeSH] OR "transcatheter aortic" OR "percutaneous aortic" OR TAVR OR TAVI) AND (cancer OR malignancy OR tumor OR "Neoplasms"[MeSH])	26 de dezembro de 2023
Embase	('transcatheter aortic' OR 'percutaneous aortic' OR tavr OR 'tavi'/exp OR tavi) AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'malignancy'/exp OR malignancy OR 'tumor'/exp OR tumor OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm)	25 de dezembro de 2023
Cochrane Library	("Transcatheter aortic valve replacement" OR "transcatheter aortic" OR "percutaneous aortic" OR TAVR OR TAVI) AND (cancer OR malignancy OR tumor OR Neoplasms)	26 de dezembro de 2023


Fonte: elaborada pelos autores, 2024.

**APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DE VERIFICAÇÃO DE VÉRNACULO E
ADEQUAÇÃO ÀS NORMAS DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS
TÉCNICAS**

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que eu, GIULIAN CÉSAR DA SILVA SÁ, Professor Doutor, revisei o trabalho intitulado “**DESFECHOS DE PACIENTES COM VERSUS SEM CÂNCER ATIVO APÓS SUBSTITUIÇÃO DA VALVA AÓRTICA TRANSCATETER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**” de autoria de NICOLE SANTOS FELIX, orientado pela Professora Doutora MARIA DO CARMO ANDRADE DUARTE DE FARIAS. A referida revisão contemplou a conferência e adequação do mencionado trabalho às normas da ABNT (2023) e à norma padrão da língua portuguesa, satisfazendo os requisitos necessários para o depósito de seu Trabalho de Conclusão de Curso junto à Coordenação de Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, sob essa ótica.

Marabá-PA, Brasil, 12 de julho de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **GIULIAN CESAR DA SILVA SA**
Data: 12/07/2024 23:14:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Giulian César da Silva Sá

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular

Instituto de Medicina Tropical do Rio Grande do Norte, UFRN

Instituto de Estudos de Saúde e Biológicas, Unifesspa