



ARTIGO ORIGINAL

Câncer de pele após transplante cardíaco: revisão sistemática ☆,☆☆



Nathalia Hoffmann Guarda Aguzzoli ^{id a,*}, Ana Laura Bueno ^{id a}, Yağmur Halezeroğlu ^{id b,c} e Renan Rangel Bonamigo ^{id a,d}

^a Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Departamento da Escola de Medicina, University of California, San Francisco, Estados Unidos

^c Departamento da Escola de Medicina, University of California Berkeley School of Public Health and University of California San Francisco School of Medicine, Berkely, Estados Unidos

^d Departamento de Dermatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 26 de novembro de 2023; aceito em 2 de maio de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias cutâneas;
Terapia de imunossupressão;
Transplante de coração

Resumo

Fundamentos: As neoplasias malignas são causa importante de morbidade e mortalidade após transplantes de órgãos sólidos. O câncer de pele é a neoplasia maligna não linfóide mais prevalente durante o seguimento após transplante cardíaco. Em virtude da complexidade da terapia imunossupressora e da alta prevalência e incidência de câncer de pele nessa população, os dermatologistas desempenham papel importante no seguimento de curto e longo prazo do receptor de transplante cardíaco.

Objetivos: O objetivo do presente estudo é apresentar dados de revisão sistemática da literatura com foco na ocorrência de câncer de pele em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados EMBASE, Scopus e PubMed de agosto a setembro de 2021 para investigar a incidência de câncer de pele em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Foram selecionados estudos de coorte retrospectivos e prospectivos apresentando dados sobre a frequência de câncer de pele em pacientes após transplante cardíaco. Os critérios de exclusão incluíram artigos que não classificaram o tipo de transplante de órgão e estudos que não avaliaram a frequência de câncer de pele na população específica.

Resultados: Com base na estratégia de busca, foram encontrados 2.589 estudos, dos quais 37 foram elegíveis para inclusão neste estudo. Os dados fornecidos são de 20 países diferentes, no período de 1974 a 2015. A incidência de câncer de pele não melanoma (CPNM) varia de 0,97% a 52,8%. A incidência de carcinoma espinocelular (CEC) varia de 1,19% a 89% e a incidência de carcinoma basocelular (CBC) varia de 2% a 63%. A incidência de melanoma (MM) varia de 0,94% a 4,6%

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.05.004>

☆ Como citar este artigo: Aguzzoli NHG, Bueno AL, Halezeroğlu Y, Bonamigo RR. Skin cancer after heart transplantation: a systematic review. An Bras Dermatol. 2025;100:63–86.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: nathaliahoff@gmail.com (N.H. Aguzzoli).

Limitações do estudo: A análise envolveu foco exclusivo em pacientes com transplante cardíaco, e a análise estatística da amostra pode ter sido prejudicada. A heterogeneidade significativa entre os estudos representou um desafio durante a análise dos resultados. Além disso, o estudo é limitado por variações nos períodos de seguimento entre os estudos incluídos.

Conclusão: Apesar de reunir dados metodologicamente heterogêneos, essa revisão sistemática foi capaz de mostrar a importância epidemiológica do câncer de pele em pacientes transplantados cardíacos. Esse estudo reforça o importante papel dos dermatologistas no seguimento de curto e longo prazo de pacientes transplantados cardíacos.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Câncer é causa importante de morbidade e mortalidade após transplante de órgãos sólidos,¹ e a correlação entre imunossupressão e o desenvolvimento de neoplasias malignas está bem documentada.^{2,3} Em geral, os receptores de transplantes têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas quando comparados com a população em geral, e os transplantes cardíacos são descritos entre aqueles com maior risco.^{2,3} A incidência de câncer após o transplante cardíaco é duas a três vezes maior em comparação com o transplante renal,³ e esse fato pode ser atribuído à imunossupressão agressiva que esses pacientes requerem.^{3,4}

O câncer de pele é a neoplasia maligna não linfóide mais prevalente que ocorre no seguimento do transplante cardíaco.⁵ Os CPNM, como o carcinoma espinocelular (CEC) e o carcinoma basocelular (CBC), estão entre os mais prevalentes.^{2,6}

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de CEC aumenta de 10 a 16 vezes em pacientes transplantados em comparação com a população em geral.⁶ Estudos estimam que a incidência de CEC seja de 65 a 250 vezes maior em receptores de transplante de órgãos sólidos (RTOS) quando comparados com a população em geral.⁷ A taxa de incidência de CEC para CBC na população em geral é de cerca de 1:4. Por outro lado, entre os RTOS, essa taxa é de 5:1, portanto, o CEC é mais frequente do que o CBC em pacientes transplantados.^{6,8}

O melanoma é o tipo mais agressivo de câncer de pele e também tem incidência aumentada em RTOS. O risco de desenvolver melanoma após um transplante de órgão sólido é de duas a oito vezes maior em comparação com a população em geral.⁶ Além disso, o melanoma nessa população pode ter pior prognóstico.⁹

Apesar do arsenal terapêutico medicamentoso, o transplante cardíaco é tratamento que salva vidas em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Ele fornece melhores taxas de sobrevida do que a terapia clínica isolada, uma vez que a insuficiência cardíaca avançada é uma condição grave e potencialmente fatal.¹⁰

A associação de transplante de órgão sólido e câncer de pele está bem estabelecida, principalmente em transplantes renais.⁶ Atualmente, existem poucos estudos focados especificamente em pacientes com transplante cardíaco e desenvolvimento de tumores de pele.

De acordo com dados do *Global Observatory on Donation and Transplantation* (GODT), um total de 8.408 transplantes

cardíacos foram realizados em todo o mundo em 2021 em 54 países. Nos Estados Unidos, com base em informações fornecidas pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS), houve aumento de 4,3% na porcentagem de transplantes cardíacos entre 2020 e 2021.¹¹ Esse aumento foi mantido mesmo durante a pandemia de COVID-19.¹¹

Considerando o aumento do número de transplantes cardíacos realizados nos últimos anos, as melhores taxas de sobrevida em longo prazo após esse procedimento e a associação entre imunoterapia e neoplasias malignas, os autores acreditam que entender detalhadamente a epidemiologia do câncer de pele após o transplante cardíaco é fundamental para fornecer cuidados adequados a esses pacientes e promover a equidade na saúde cutânea.

O objetivo deste estudo é apresentar dados de uma revisão sistemática da literatura sobre a ocorrência de câncer de pele em pacientes receptores de transplante cardíaco.

Materiais e métodos

Estratégia de busca

O presente estudo consistiu em revisão sistemática da literatura sobre a frequência, prevalência e incidência de câncer de pele especificamente em pacientes receptores de transplante cardíaco.

A estratégia de busca abrangente foi realizada na base de dados PubMed em 1º de julho de 2021. A busca nas plataformas EMBASE e Scopus foi realizada em 27 de agosto de 2021. Foram utilizadas as seguintes sequências de busca para identificar artigos relevantes: "neoplasms", "basal cell carcinoma", "squamous cell", "squamous cell carcinoma", "nonmelanoma", "melanoma", "skin neoplasms", "skin cancer" e "transplant recipient", "organ transplantation", "solid organ transplant", "immunosuppression", "immunocompromised host" e "heart" ou "cardiac". A estratégia também incluiu a busca por esses termos nas referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Seleção dos estudos

Os artigos selecionados foram analisados por dois avaliadores independentes que revisaram criticamente as principais características de cada estudo, como população e tamanho da amostra, casuística dos pacientes, país, avaliações dermatológicas e análise epidemiológica geral. Um terceiro

examinador avaliou e revisou o trabalho quando houve discordância entre os dois avaliadores prévios.

Os títulos foram lidos primeiro e, em seguida, os títulos e os resumos. Os artigos que estavam dentro do escopo dessa pesquisa foram lidos integralmente. Após a leitura do texto completo, os artigos que atendiam aos critérios de inclusão foram selecionados. Os estudos qualificados para revisão de texto completo foram analisados posteriormente pelos seguintes critérios: autor, ano de publicação, desenho do estudo, país, dados/período avaliados, tamanho da população do estudo, medicamentos imunossuppressores, resultados e outras informações relevantes.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais escritos em inglês sobre a prevalência e incidência de câncer de pele em pacientes que receberam transplante cardíaco. O câncer de pele foi dividido em CEC, CBC e MM. Nos artigos selecionados, a frequência de câncer de pele na população estudada precisava ser diretamente mencionada e facilmente calculada. Foram incluídos desenhos de estudos de coorte retrospectivos e prospectivos na presente análise.

Os critérios de exclusão foram artigos de revisão, estudos de ensaios clínicos, artigos sem avaliação individual por tipo de transplante de órgão (avaliação apenas das coortes gerais), relatos de caso e estudos que não avaliaram a frequência de câncer de pele na população específica. Quando as instituições publicaram estudos de coorte duplicados com números acumulados de pacientes, apenas os relatos mais completos foram incluídos.

Avaliação da qualidade

Os artigos selecionados foram avaliados em relação à qualidade metodológica utilizando a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale (NOS) Quality Assessment Form* para estudos de coorte. Estudos com escores da NOS de 0–3, 4–6 e 7–9 foram considerados de baixa, moderada e alta qualidade, respectivamente.¹²

A estimativa da exposição solar foi adicionada como critério de variável de comparabilidade, porque é fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de pele em qualquer população. Foi considerada a avaliação da exposição à radiação ultravioleta (UV) no questionário aplicável aos pacientes ou o cálculo do tempo que essa exposição representa.

A qualidade e a relevância dos artigos foram investigadas por dois revisores independentes.

Resultados

Inicialmente, foram identificados 2.589 registros por meio da busca bibliográfica. A primeira triagem foi realizada pela leitura dos títulos. Dos títulos selecionados, foram examinados os resumos, e 2.123 artigos foram excluídos nesse processo. Foram identificados 175 artigos duplicados. No final, 291 artigos foram lidos na íntegra e, após a triagem considerando os critérios de elegibilidade e inclusão, 37 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. A [figura 1](#)

resume a estratégia de busca e a seleção dos artigos. Os artigos selecionados e suas características clínicas estão resumidos na [tabela 1](#).

Os 37 estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos em 19 países diferentes: Estados Unidos (sete estudos), Itália (seis estudos), Alemanha (três estudos), Espanha (três estudos), Taiwan (dois estudos), Austrália (dois estudos), Canadá (dois estudos), Bélgica (um estudo), Japão (um estudo), Finlândia (um estudo), Brasil (um estudo), Inglaterra (um estudo), Noruega (um estudo), Coreia (um estudo), China (um estudo), Irlanda (um estudo), República Tcheca (um estudo), Dinamarca (um estudo) e Escócia (um estudo). Os dados fornecidos são de 19 países diferentes, no período de 1974 a 2015.

A qualidade metodológica dos estudos variou em uma faixa de escores de 1 a 9, usando a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale (NOS) Quality Assessment Form* para estudos de coorte. A [tabela 2](#) mostra o controle de qualidade para cada um dos artigos selecionados. Na avaliação, 23 (62%) estudos foram classificados como de boa qualidade, dois (5,4%) estudos foram classificados como de qualidade razoável e 12 (32,4%) estudos foram classificados como sendo de baixa qualidade.

Aqui, os autores fornecem uma visão geral abrangente sobre a frequência de câncer de pele em pacientes após transplante cardíaco.

Discussão

Revisão sistemática abrangente sobre câncer de pele foi conduzida entre pacientes submetidos a transplante cardíaco, resumindo dados de 37 estudos. Que seja de conhecimento dos autores, esta é a primeira revisão sistemática com foco específico na frequência de câncer de pele nessa população específica de pacientes.

A incidência de CPNM nesta revisão sistemática varia de 0,97% em uma coorte de Taiwan a 52,8% em uma coorte italiana.

A maior incidência de CPNM no estudo da Itália (Infusino et al.) pode ser atribuída ao bom tamanho da amostra, seguimento de longo prazo, análise realizada por tipo de transplante de órgão, predisposição de pele branca em pacientes italianos, exposição à luz UV e alta prescrição de imunossupressão em pacientes submetidos a transplante cardíaco.⁴³

A menor incidência de CPNM em Taiwan (Yeh et al.) pode ter sido influenciada por fatores genéticos que reduzem a prevalência desse tipo de câncer na população asiática.⁴⁴

A incidência de CEC varia de 1,19% em um estudo conduzido no Canadá a 89% em um estudo conduzido nos Estados Unidos.^{22,25} A incidência de CBC varia entre 2% e 63%, na Alemanha e Áustria, respectivamente.^{24,33} Isso está de acordo com a literatura existente; observa-se que o CEC ocorre com mais frequência do que o CBC em receptores de órgãos sólidos.

Considerando o MM, a maior incidência foi de 4,6% em estudo conduzido na Austrália (Ong et al.).¹⁶ Esse estudo confirma associações significantes entre câncer de pele e antígenos HLA em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Também reforça a importância de exames regulares de pele no seguimento.

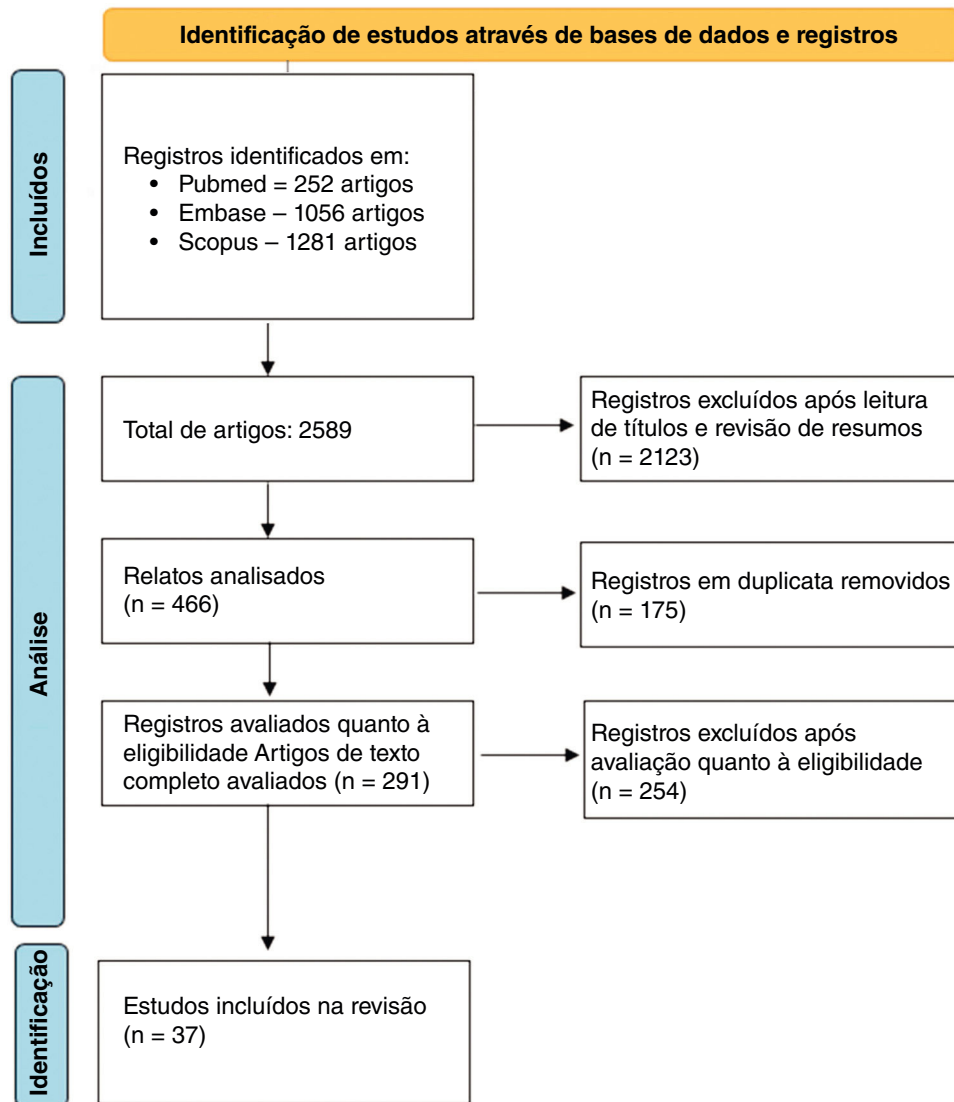


Figura 1 Estratégia de busca.

A menor incidência de MM foi de 0,94% em uma coorte dos Estados Unidos (Bhat et al.).¹ As limitações desse estudo incluem a subnotificação de cânceres de pele no registro e fatores de risco individuais para câncer de pele.

Todos os artigos que fornecem o gênero nas características demográficas da amostra tiveram predominância masculina na população em análise.

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais comum entre os receptores de transplante de órgãos sólidos. Entre os subtipos de câncer de pele, o não melanoma é o mais prevalente nessa população. Também está bem estabelecido que os pacientes de transplante cardíaco requerem doses mais altas de terapia imunossupressora antes e depois do procedimento cirúrgico em comparação a transplantes de outros órgãos sólidos.

Muitos estudos na literatura abordaram a prevalência de câncer de pele no seguimento do transplante renal. Embora seja um procedimento mais comum do que o transplante cardíaco, os pacientes geralmente precisam de doses mais baixas de terapia imunossupressora após o procedimento.

Portanto, é fundamental entender o efeito da terapia imunossupressora na incidência do câncer de pele em diferentes transplantes de órgãos sólidos.

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento de neoplasias malignas após o transplante, incluindo idade avançada no transplante, retransplante, tipo e grau da terapia imunossupressora, exposição à luz solar, tipo de pele e gênero masculino.^{1,17,25,27,45}

Assim, destaca-se que os pacientes transplantados cardíacos são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de pele devido a dois fatores principais: o acentuado grau de imunossupressão necessária, bem como a idade avançada no momento do transplante.^{1,25}

Além disso, enfatiza-se que, além de sua alta prevalência, o CEC parece ser mais agressivo em receptores de transplantes de órgãos sólidos (RTOS), com maior risco de metástase. Esses pacientes têm, em média, dez vezes mais risco de metástase quando comparados à população em geral, o que está associado ao aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes.^{5,18,46} Explorar uma compre-

Tabela 1 Resumo de todos os artigos do estudo

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Jensen et al., 1995 ¹³	Coorte	Noruega	1983 a 1992 (9a)	140 (M: 113 F: 27) Média de idade ^a : 47,7 (2-67)	CsA, AZA e prednisolona. Nenhuma terapia de indução citolítica foi utilizada.	Total de pacientes com câncer de pele: 18 (12,8%) Total de lesões cutâneas: 27 lesões (0,19 lesões/paciente) CEC: 10 (7,1%) CBC: 9 (6,4%) MM: 1 (0,7%) Doença de Bowen: 13 (9,3%) ceratose actínica: 18 ceratoacantoma: 8 (5,7%) Nenhum dos pacientes morreu devido a câncer de pele. Nenhuma lesão metastática foi diagnosticada.	Incidência
Espanã et al., 1995 ¹⁴	Coorte	Espanha	1984 a 1993 (9a)	111 (M&F) Média de idade: 49,5 (2-69)	1984 a 1986 e 1989 a 1993: CsA, 6-metilprednisolona e globulina e antitimócito equina. 1986 a 1989: CsA, AZA e corticosteroide. 1986 a 1989. Em pacientes Cr >1,5, CsA foi substituído por OKT3.	Total de pacientes com câncer de pele: 14 (12,6%) Total de lesões de pele: 26 (0,53 lesões/paciente) CEC: 9 pacientes (64,2%) CBC: 8 pacientes (57,1%) MM: ND	Incidência A proporção de CEC foi de 1:1,5 para primeira neoplasia maligna. A proporção de CBC para CEC foi de 1:1,3. O câncer de pele apareceu em média 31,5 meses após o transplante. O CBC apareceu em média aos 25,3 meses e o CEC aos 36 meses. A maioria dos casos de câncer apareceu nos primeiros quatro anos após o transplante.
Sigfusson et al., 1996 ¹⁵	Coorte (crianças)	Estados Unidos	1975 a 1989 (14a)	68 (M&F) Média de idade: ND (<18a) Transplante cardíaco pediátrico	1975 a 1980: AZA e corticosteroides 1980 a 1989: CsA, AZA and corticosteroides	Total de pacientes com câncer de pele: 1 Total de lesões cutâneas: 1 CEC: 1 CBC: ND MM: ND	Prevalência

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Ong et al., 1999 ¹⁶	Coorte	Austrália	1984 a 1998 (14a)	400 (M&F) Sexo: ND Mediana de idade: 47,9 (6,6-67)	AZA e CsA com ou sem prednisolona. Episódios de rejeição: metilprednisolona pulsada IV, OKT3, globulina antitimócito, irradiação linfoide total, tacrolimus, MMF	Total de pacientes com câncer de pele: 152 (38%) Total de lesões cutâneas: 1.436 CEC: 113 pacientes (28,2%) – 849 lesões (2,1 lesões/paciente) CBC: 92 pacientes (23%) – 285 lesões (32,2%) MM: 7 pacientes (4,6%) – 7 lesões Ceratose actínica: 19 pacientes – 28 lesões Doença de Bowen: 79 pacientes – 263 lesões	Incidência Taxas brutas de incidência cumulativa de câncer de pele: 1 ano: 8,5%; 3 anos: 21%; 5 anos: 31%; 10 anos: 43%. Razão NCEC/CBC de 3:1; houve uma proporção maior de CEC em pacientes masculinos (3,2:1 vs. 1,3:1). A maioria das lesões ocorreu na cabeça e no pescoço. Metástases se desenvolveram em nove pacientes masculinos com CEC e quatro com melanoma. Onze mortes por câncer de pele (seis por CEC, quatro por melanoma, um por carcinoma de células de Merkel) foram responsáveis por 27% das mortes ocorridas no quarto ano após o transplante.
Fortina et al., 2000 ¹⁷	Coorte	Itália	Período de seguimento médio: 4,7 anos (1 mês - 12 anos)	252 (M: 219 F: 33) Média de idade: 49 ± 14	CsA e AZA (terapia dupla, n = 67), ou com CsA, AZA e prednisona oral (terapia tripla, n = 185). Imunossupressão de indução: CsA ou AZA administrada seis horas antes da operação, e um bolus de metilprednisolona durante o <i>bypass</i> cardiopulmonar. Episódios de rejeição: metilprednisolona IV, OKT3 ou GAT.	Total de pacientes com câncer de pele: 40 (15,8%) Total de lesões cutâneas: 72 (1,8 lesões/paciente) CEC: 17 pacientes (42%) – 36 lesões. CBC: 20 pacientes (50%) – 24 lesões MM: Um paciente (2,5%) – 1 lesão Doença de Bowen: 8 pacientes – 9 lesões Sarcoma de Kaposi: 1 Carcinoma de células de Merkel: 1	Incidência A proporção de CEC/ CBC na população transplantada foi de 1,17:1. Um número maior de pacientes com TC (40, 16%) desenvolveu pelo menos um câncer de pele em comparação aos pacientes com transplante renal (16, 7%, p = 0,004). O intervalo médio entre o transplante e a detecção do primeiro câncer de pele foi menor em TC (4,5 anos) do que em TR (6,7 anos, p = 0,05).

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Caforio et al., 2000 ¹⁸	Coorte	Itália	ND	300 (M: 258 F: 42) Média de idade: 49 ± 15	Recebendo terapia padrão dupla (CsA + AZA) ou tripla (CsA + AZA + prednisona). Os receptores de TC foram tratados com CsA e AZA (terapia dupla, n = 62) ou com CsA, AZA e prednisona oral (terapia tripla, n = 238). No pós-operatório, a maioria (83%) dos pacientes recebeu globulina antilinfócito (GAL) ou globulina antitimócito (GAT), ou ambas, por 3 a 5 dias.	Total de pacientes com câncer de pele: 48 (16%) Total de lesões cutâneas: 104 (2,1 lesão/paciente) CEC: 22 pacientes – 53 lesões (45,8%) CBC: 24 pacientes (50%) – 37 lesões MM: Dois pacientes (4,1%) – 2 lesões Doença de Bowen: 9 pacientes – 9 lesões Sarcoma de Kaposi: 1 paciente – 1 lesão Carcinoma de células de Merkel: 1 paciente – 1 lesão	Incidência A relação CEC/CBC foi de 1,43:1. A grande maioria das lesões ocorreu na cabeça e pescoço (73, ou 70%). O intervalo médio entre o TC e a detecção do primeiro câncer de pele correlacionou-se com a idade no transplante (p = 0,01). Pacientes com TC com idade > 50 anos apresentaram início mais precoce de lesões de câncer de pele do que aqueles com idade < 50 anos (4 ± 3 vs. 6 ± 3 anos, p < 0,001). Três pacientes morreram de metástase precoce de melanoma (n = 1), Carcinoma de células de Merkel (n = 1) e sarcoma de Kaposi (n = 1).
Catena et al., 2001 ¹⁹	Coorte	Itália	Submetidos a transplante até 1997	124 (M:124) Média de idade: 55 (44-62)	Todos os pacientes receberam imunossupressão tripla e todos apresentaram episódios de rejeição.	Total de pacientes com câncer de pele: ND Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: 2 (1,6%)	Incidência Quando o diagnóstico de câncer foi feito, todos os pacientes já tinham doença metastática. Disparidade marcante no intervalo para neoplasia maligna <i>de novo</i> entre receptores de TR e TC (69 versus 24 meses); isso provavelmente está relacionado ao nível mais alto de terapia de imunossupressão.
Caforio et al., 2001 ²⁰	Coorte	Itália		304 (M: 261 F: 43) Média de idade: 49 ± 15	Terapia padrão dupla (CsA, AZA) ou tripla (CsA, AZA, prednisona).	Total de pacientes com câncer de pele: 57 (18,75%) Total de lesões cutâneas: 104 lesões (1,82 lesões por paciente) CEC: 26 pacientes (45,6%) CBC: 27 pacientes (47,3%) MM: ND	Incidência A proporção CEC/CBC foi de 1,43:1, e a maioria das lesões era localizada em cabeça e pescoço. TC > 49 anos (p = 0,008; RR = 3,0), tipo de pele II (p = 0,0001; RR = 3,5), ceratose actínica (p = 0,0007, RR = 2,8) e exposição à luz solar > 30.000 horas (p = 0,01; RR = 2,1) foram fatores de risco para tumores de pele de qualquer tipo.

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Fortina et al., 2004 ²¹	Coorte	Itália	Pelo menos três anos de seguimento	230 (M: 198 F: 32) Média de idade: 50,2 ± 11,0	CsA e AZA (terapia dupla; n = 37) ou CsA, AZA e prednisona oral (terapia tripla; n = 193). A prednisona oral foi adicionada ao regime de terapia dupla de CsA e AZA em casos de rejeição repetida ou persistente ou de efeitos nefrotóxicos de CsA.	Total de pacientes com câncer de pele: 48 pacientes (20,8%) Total of lesões cutâneas: 120 lesões (apenas CPNM) CEC: 26 pacientes (54,1%) – 83 lesões (3,19 lesões/paciente) CBC: 13 pacientes (27%) – 37 lesões (2,84 lesões/paciente) MM: Não avaliado (ND)	Incidência Incidência cumulativa de CPNM em receptores de TC: CEC: 5a: 6,5% (IC95% 3,2%–9,7%); 10a: 19,7% (IC95% 13,3%–26,1%) CBC: 5a: 6% (IC95%, 2,9%–9,1%); 10a: 12% (7%–17%) O risco cumulativo de CECs e CBCs aumentou acentuadamente com o aumento da idade no momento do transplante. A proporção CEC/CBC foi de 2,2:1. A maioria das lesões ocorreu em cabeça e pescoço (n = 91; 69,5%). Nenhum tumor metastático ou fatal ocorreu. A mediana do tempo entre o transplante e o aparecimento do primeiro CPNM foi de 5,2 anos (3,5–7,8 anos, 25°–75° percentil). Incidência
Shiba et al., 2004 ⁶	Coorte	Estados Unidos	1980 a 1991 (11a)	142 (M: 109 F: 33) Média de idade: 51,4 ± 9,9	Regimes imunossupressores iniciais de sobreviventes de 10 anos: CsA/P/RATAG: 6 (4,2%); CsA/P: 23 (16,2%); CsA/AZA: 8 (5,6%); CsA/AZA/P/ATGAM: 12 (8,5%); CsA/AZA/P: 30 (21,1%); CsA/AZA/P/PKT3: 63 (44,4%); CsA foi administrada em todos os casos como parte do regime imunossupressor inicial. Os regimes de manutenção em 10 anos incluíram o seguinte: CsA AZA e prednisona: 70 (49,3%); CsA, AZA: 19 (13,4%) receberam; CsA, prednisona: 18 (12,7%); CsA, MMF e prednisona: 10 (7,0%); CsA e MMF: 5 (3,5%); TAC e AZA: 2 (1,4%); TAC, MMF, e prednisona: 2 (1,4%); CsA somente: 1 (0,7%); Regimes desconhecidos: 14 (9,9%); Regime medicamentoso único (apenas CsA): 2 (em virtude de neoplasias malignas refratárias.	Total de pacientes com câncer de pele: 34 (38%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: 4 pacientes (2,8%) Cinquenta e quatro pacientes (38,0%) apresentaram câncer de pele em 8,1 ± 3,7 anos (1,6–16,6 anos) após TC. A maioria das lesões foram carcinoma espinocelular recorrente ou carcinoma basocelular	

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
El-hamamsy et al., 2005 ²²	Coorte	Canadá	1982 a 2002 (20a)	207 (M: 172 F: 35) Idade: 46 ± 11	1988 e 2002: 154 pacientes receberam timoglobulina IV. Prednisona oral, AZA ou MMF, que substituiu a AZA desde 1997 foram iniciadas após a extubação do paciente. A CsA foi iniciada no dia 2 ao dia 5 do pós-operatório após o transplante.	Total de pacientes com câncer de pele: 84 pacientes (42%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 1 paciente (1,19%) CBC: 16 pacientes (19,0%) MM: ND Sarcoma de Kaposi (SK): 2% Doença de Bowen: 5%	Incidência Os pacientes foram divididos em dois grupos: com neoplasia pós-transplante (n = 43) e sem câncer (n = 165). Não houve diferenças entre os dois grupos quanto à idade do receptor, gênero, doença subjacente, histórico de tabagismo e número de episódios de rejeição tratados no primeiro ano. Quando examinados separadamente, nenhuma associação significativa foi encontrada entre a administração de qualquer medicamento e o desenvolvimento de uma lesão neoplásica.
Mello Júnior et al., 2006 ²³	Coorte	Brasil	1986 a 2002 (16a)	106 (M: 87 F: 19) Média de idade: 43,7 (12–64)	Todos os pacientes foram submetidos a CsA, AZA e um agente corticoide. Dois pacientes também receberam ortoclona (OKT3) para tratar rejeição. O protocolo do regime imunossupressor consistiu em CsA, AZA e corticosteroide.	Total de pacientes com câncer de pele: 13 pacientes (12,26%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 8 (34,80%) CBC: 5 (21,70%) MM: não avaliado (ND)	Incidência
Geusau et al., 2008 ²⁴	Coorte	Áustria	1984 a 2003 (19a)	322 (M: 260 F: 62) Mediana da idade: 54,02	Pós-operatório: RATG, anticorpos monoclonais murinos muromonab OKT3 e anticorpos monoclonais antireceptor de IL-2. Terapia de manutenção: regime triplo de medicamentos consistindo de CsA ou Tac; AZA ou MMF e prednisolona. Desde o início de 1998: todos os pacientes foram rotineiramente trocados de AZA para MMF.	Total de pacientes com câncer de pele: 73 (23%) Total de lesões cutâneas: 263 (3,6 lesões/paciente) CEC: 27 pacientes (36,9%) – 64 lesões (2,3 lesões/paciente) CBC: 46 pacientes (63%) – 104 lesões (2,2 lesões/paciente) MM: ND Doença de Bowen: 25 pacientes (7,7%) – 61 lesões (2,44 lesões/paciente) Carcinoma de Bowen: 16 pacientes (4,9%) – 34 lesões (2,1 lesões/paciente)	Incidência A proporção de CEC (incluindo doença de Bowen e carcinoma de Bowen) para CBC foi de 1,6:1,33 pacientes tinham apenas um tumor de pele, 40 pacientes desenvolveram mais de um tumor (28 tinham 2–5 neoplasias malignas de pele, 12 mais de 5). Taxas de incidência cumulativa para CPNM: 5 anos: 7,3%; 10 anos: 26,9%; 15 anos: 56,5% Taxa de incidência geral de CPNM: 33,1 casos por 1.000 pessoas-ano pós-transplante. 32 dos pacientes (44%) com pelo menos um tumor tinham CA (vs. 10% sem tumor; p < 0,0001). Tempo médio do transplante até o diagnóstico do primeiro CPNM: 79,56 meses.

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Brewer et al., 2009 ²⁵	Coorte	Estados Unidos	1988 a 2006 (18a)	Todos os receptores de transplante cardíaco na Clínica Mayo de 1988 a 2006. (n = ND) 312 (M: 227 F: 85) tiveram câncer de pele. Média de idade: 47,4 ± 16,37	NA número de pacientes com terapia imunossupressora individualmente. Os medicamentos que não foram significativamente associados ao desenvolvimento de CEC incluíram AZA, CsA, MMF, sirolimus, corticosteroides, e TAC. O MMF foi significativamente associado a um risco aumentado de CBC (HR = 2,32; p = 0,005) Os medicamentos que não foram significativamente associados ao desenvolvimento de CBC incluíram CsA, sirolimus, corticosteroides e TAC. AZA foi significativamente associada a um risco reduzido de desenvolvimento de CBC (HR = 0,56; p < 0,05)	Total de pacientes com câncer de pele: 312 Total de lesões cutâneas: 1395 (9,6 lesões/paciente) CEC: Pacientes ND – 1236 lesões (89%) CBC: Pacientes ND – 151 lesões (11%) MM: 5 lesões (< 1%) Angiossarcoma: um paciente Fibroxantoma atípico: 1 paciente Carcinoma pilomatrixial: 1 paciente	Incidência Pacientes tiveram CEC: 5a: 15,4% / 10a: 32,3% / 15a: 38,2% Pacientes tiveram CBC: 5a: 10,3% / 10a: 19,2% / 15a: 31,6% Câncer de pele de qualquer tipo: 5a: 0,4% / 10a: 7,5% / 15a: 46,4% Taxas de incidência cumulativa de um segundo CEC: 1a: 44% / 3a: 67,4% / 5a: 75,9% Taxas de incidência cumulativa de ter um CEC: 1a: 36,7% / 3a: 54,7% / 5a: 65,9% Taxas de incidência cumulativa de um segundo CBC: 1a: 32,1% / 3a: 48,6% / 5a: 51,4% Taxas de incidência cumulativa de desenvolvimento de CBC: 1a: 16,3% / 3a: 31,8% / 5a: 45,7% Incidência cumulativa de morte: 5a: 18,4% (IC95% 13,6%–23,0%); 10a: 37,9% (IC95% 30,5%–44,5%); 15a: 63,5% (IC95% 51,5%–72,5%); 18a: 78,7% (IC95% 57,7%–89,3%) Carga tumoral de CEC pós-transplante dos 312 pacientes: 76 pacientes (24,4%) tinham pelo menos um CEC, 24 pacientes (7,7%) tinham apenas um CEC, e 19 (6,1%) tinham 10 ou mais CECs. A avaliação da carga tumoral de CBC de receptores de transplante cardíaco mostrou que 54 pacientes (17,3%) tinham pelo menos um CBC, 23 pacientes (7,4%) tinham apenas um CBC, e dois pacientes (0,6%) tinham dez ou mais CBCs. Incidência
Chen et al., 2009 ²⁶	Coorte	Taiwan	1987 a 2008 (21a)	66 (M&F)	Todos os pacientes foram tratados com terapia padrão de agente imunossupressor triplo com base em inibidor de calcineurina (CsA ou Tac; Aza ou MMF e prednisolona) Após 1999, o MMF substituiu gradualmente a AZA e o TAC substituiu a CsA como agentes imunossupressores de primeira linha	Total de pacientes com câncer de pele: 1 (1,5%) Total de lesões cutâneas: 1 CEC: 1 (1,5%) CBC: ND MM: ND	Incidência

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Molina et al., 2010 ²⁷	Coorte	Espanha	1984 a 2003 (19)	3393 (M: 2874 F: 519) Média de idade: 51,4 ± 11	Pacientes recebendo cada tipo de imunossupressor (porcentagens) por período pós-TC (em qualquer momento): CsA: 2.863 (84,4%); AZA: 2.334 (68,8%); Prednisona: 3365 (99,2%) TAC: 743 (21,9%); MMF: 1.628 (48,0%); sirolimus: 223 (6,6%); everolimus: 27 (0,8%); OKT3: 1503 (44,3%); RATG: 580 (17,1%); basiliximabe: 227 (6,7%); daclizumabe: 139 (4,1%)	Total de pacientes com câncer de pele: 204 (6%) Total de lesões cutâneas: 324 (1,58 lesão por paciente) CEC: pacientes ND – 169 lesões (52%) CBC: pacientes ND – 104 lesões (32%) MM: pacientes ND – 9 lesões (2,7%) SK: pacientes ND – 4 lesões Tumores malignos indiferenciados: pacientes ND – 23 lesões	Incidência O RR de desenvolvimento de CEC em pacientes transplantados em uma zona de alta insolação (> 2500 horas/ano) foi de 8,7 (IC 95% 4,3–17,8; p = 0,0001) em relação aos pacientes que foram transplantados em uma zona de baixa insolação, e no CBC o RR foi 3 (IC95% 1,7–5,4; p = 0,0001). AZA foi associada a um risco aumentado de CEC (RR = 1,8; IC95% 1,2–2,7; p = 0,003). A terapia de indução foi um fator de risco para CPNM (RR = 2,1; IC95% 1,6–2,7; p = 0,0001), CEC (RR = 2,3; IC95% 1,6–3,4; p = 0,0001) e CBC (RR = 2,6; IC95% 1,6–4,2; p = 0,0001), mas apenas OKT3 foi associado tanto ao CEC quanto ao CBC.
Hsu et al., 2010 ²⁸	Coorte	China	1987 a 2008 (21a)	291 (M: 244 F: 47) Média de idade: 45,1 ± 16,1	Todos os pacientes receberam terapia imunossupressora tripla. Desde 1995, o RATG tem sido utilizado para terapia de indução.	Total de pacientes com câncer de pele: 3 (1%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: pacientes ND – nove lesões (2,7%) Nenhum caso de sarcoma de Kaposi.	Incidência A incidência de câncer de pele aumentou ligeiramente. Provavelmente resultou de uma relativa raridade de câncer de pele na população chinesa.
Doesch et al., 2010 ²⁹	Coorte	Alemanha	1989 e 2005	211 (M: 175 F: 36) Média de idade: 51,4 ± 10,5	Todos os 211 receptores de transplante receberam RATG por via intravenosa. 1989–2001: CsA combinado com azatioprina 2001–2003: CsA e MMF 2003 – em diante: inibidores de mTOR (everolimus/sirolimus)	Total de pacientes com câncer de pele: 36 (17,1%) CEC: 9 pacientes (4,2%) - lesões ND CBC: 24 pacientes (11,3%) – lesões ND MM: ND Lesões pré-cancerosas: três pacientes (1,4%)	Incidência O intervalo médio entre o transplante e o diagnóstico inicial de uma neoplasia maligna cutânea foi de 7,6 ± 3,5 anos.

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Jensen et al., 2010 ³⁰	Coorte	Dinamarca	1977 a 2006 (29a)	459 (M: 368 F: 91) Mediana da idade: 50 (2–89)	Terapia de indução de alta dose até um ano após o transplante Terapia de manutenção: AZA, CsA, prednisolona	Total de pacientes com câncer de pele: 40 pacientes (8,7%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 26 pacientes (65%) CBC: 14 pacientes (35%) MM: ND	Incidência Transplante de coração: CBC: SIR de 5,6 (IC95% 3,1–9,5); CEC: SIR de 113 (IC95% 74–166) Maior risco de CEC entre receptores de coração, que são mantidos no regime de dosagem mais alta de medicação imunossupressora.
Hamour et al., 2011 ¹⁰	Coorte	Inglaterra	1995 a 2007 (12a)	399 (M: 318 F: 81) Média de idade: 48±12	Todos os pacientes receberam CsA e corticoides com MMF ou AZA. Terapia de manutenção: MMF e AZA Rejeições: corticoides em altas doses	Total de pacientes com câncer de pele: ND Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: ND	Incidência Incidência cumulativa de neoplasias malignas cutâneas: 1a = 2%; 3a = 4%; 5a = 6%; 7a = 8%; 10a = 13%
Alam et al., 2011 ³¹	Coorte	Estados Unidos	1993 a 2003 (10a)	6271 (M: 4202 F: 2069)	Protocolo de terapia imunossupressora ND. O risco relativo de câncer de pele foi de 1,5 para dosagens mais altas de CsA medidas no seguimento de 1 ano (6 vs. 2 mg/kg/d, p = 0,01), 1,4 para dosagens mais altas de AZA (2,5 vs. 1 mg/kg/d, medidas no seguimento de um ano, p = 0,007) e 1,4 para dosagens mais altas de MMF (40 vs. 10 mg/kg/d, no seguimento de um ano, p = 0,04).	Total de pacientes com câncer de pele: 545 (8,6%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 289 pacientes (53%) – lesões ND CBC: 228 pacientes (41%) – lesões ND MM: 22 pacientes (4%) – lesões ND Outro tipo de câncer de pele: 6 pacientes	Incidência A latitude mais baixa teve um RR de câncer de pele de 1,2 (p = 0,03). O histórico de câncer de pele pré-transplante foi associado a um RR de 2,0 de câncer de pele (p = 0,001). Mortalidade por todas as causas após câncer de pele pós-transplante variou de acordo com o tipo de câncer de pele. Para CBC, a sobrevida em cinco anos foi de 83% (IC95% 73–90%). Para CEC, a sobrevida em cinco anos foi de 80% (IC 95% 74–86%). Para melanoma, a sobrevida em três anos foi de 50% (IC95% 27–73%). Pacientes brancos foram mais suscetíveis ao câncer de pele do que pacientes não brancos (p < 0,0001), com 83% livres de câncer de pele em 10 anos (IC95% 81–85%).

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Chivukula et al., 2014 ³²	Coorte	Estados Unidos	2000 a 2011 (11a)	402 pacientes (M: 310 F: 92) Média de idade: 54,0±12,4	Subgrupos: - 185 (46,0%) receberam alentuzumabe (M: 140) - 56 (13,9%) timoglobulina (M: 46) - 161 (40,0%) sem indução (M: 124) 2000–2006: inibidor de calcineurina e esteróides tipicamente 2006 – em diante: todos os pacientes receberam terapia de indução de rotina com alentuzumabe e foram posteriormente tratados com a ICN e um agente secundário sem uso de esteróides pós-operatórios.	Alentuzumabe: Total de pacientes com câncer de pele: 15 (8,1%) – lesão ND CEC: 10 pacientes (5,4%) – lesão ND CBC: 4 pacientes (2,2%) – lesão ND MM: 1 paciente (0,5%) – lesão ND Timoglobulina: Total de pacientes com câncer de pele: quatro (71%) – lesão ND CEC: 1 paciente (1,8%) – lesão ND CBC: 2 pacientes (3,6%) – lesão ND MM: 1 (1,8%) – lesão ND Sem indução: Total de pacientes com câncer de pele: 11 (6,8%) – lesão ND CEC: 5 pacientes (3,1%) – lesão ND CBC: 5 pacientes (3,1%) – lesão ND MM: 1 paciente (0,6%) – lesão ND	Incidência Cânceres de pele foram as neoplasias malignas mais comuns após transplante cardíaco: CEC seguido por CBC. Nem alentuzumabe nem timoglobulina foram associados a maiores taxas de neoplasia maligna cutânea precoce. Quatro anos após o transplante cardíaco, a indução com alentuzumabe mostrou taxas semelhantes de sobrevida livre de câncer, tanto no geral quanto para cânceres não cutâneos, em comparação com timoglobulina e indivíduos de controle histórico não induzidos.
Fuchs et al., 2014 ³³	Coorte	Alemanha	2003 a 2007 (4a)	145 (M&F) grupo CsA = média de idade: 58,8 ± 11,4 grupo TAC – média de idade: 49,1 ± 13,0	Os pacientes foram divididos em um grupo CsA (n = 25) e um grupo TAC (n = 120). A terapia imunossupressora inicial foi realizada em todos os pacientes com CsA, usando AZA e metilprednisolona. Terapia de manutenção: CsA ou TAC ou em combinação com um inibidor da síntese de DNA como AZA ou MMF.	Total de pacientes com câncer de pele: sete (4,8%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 2 pacientes (1,3%) – lesões ND CBC: 3 pacientes (2%) – lesões ND MM: 2 pacientes (1,3%) – lesões ND	Incidência Metástase: um melanoma com metástases em linfonodos. Não houve diferença significativa entre os dois ICN CsA e TAC em relação à incidência de tumores, sobrevida global e complicações pós-operatórias importantes em pacientes de TC.

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossuppressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Park et al., 2014 ³⁴	Coorte	Coreia	1990 a 2008 (18a)	207 (M&F)	Protocolo de terapia imunossupressora ND.	Total de pacientes com câncer de pele: 7 (3,3%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: ND	Incidência Associação entre os fatores indicados e o risco de câncer de pele, incluindo carcinoma <i>in situ</i> em receptores de transplante de órgãos (somente coração): HR: 3,5 (1,3–10,0); p = 0,01 Incidência
Rivinius et al., 2015 ³	Coorte	Alemanha	1989 a 2014 (25a)	381 (M: 300 F: 81) Média de idade: 51,2 ± 10,5	Terapia imunossupressora inicial: CsA e AZA foi substituída por CsA e MMF em 2001, e por TAC e MMF em 2006. Inibidores de mTOR (everolimus/sirolimus) foram usados a partir de 2003.	Total de pacientes com câncer de pele: 74 (19,4%) CEC: 28 pacientes (37,8%) – lesões ND CBC: 30 pacientes (40,6%) – lesões ND MM: dois pacientes (2,7%) – lesões ND	Incidência
Secnikova et al., 2015 ³⁵	Coorte	República Checa	1993 a 2010 (17a)	603 (M: 493 F: 110)	Regime inicial padrão: esteroides, inibidores de calcineurina (CsA ou tacrolimus) e antimetabólitos (MMF ou AZA). 2004/2005 em diante: inibidores de mTOR (sirolimus, everolimus)	Total de pacientes com câncer de pele: 119 pacientes (19,7%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 62 pacientes (52,1%) – lesões ND CBC: 37 pacientes (31,1%) – lesões ND MM: 3 pacientes (2,5%) – lesões ND Ceratose actínica: 11 pacientes (9,2%) – lesões ND Doença de Bowen: 4 pacientes (3,3%) – lesões ND Carcinoma de células de Merkel: 1 paciente (0,84%) – lesões ND	Incidência A mediana de tempo para desenvolver neoplasia maligna cutânea não melanoma foi de dez anos.
Keer et al., 2016 ⁴	Coorte	Bélgica	1987 a 2013 (26a)	541 (M: 431 F: 110) Média de idade: 50 ± 14	Antes de 2000: CsA, AZA e metilprednisolona Após 2000: MMF substituiu AZA e AZA e TAC substituíram CsA. Todos os pacientes receberam terapia de indução com globulina antitímocito policlonal de coelho. CsA: 272 (50%); TAC: 269 (50%); AZA: 237 (44%); MMF: 304 (56%)	Total de pacientes com câncer de pele: 112 (20,7%) Total de lesões cutâneas: 294 (2,6 lesões por paciente) CEC: 58 pacientes (51,7%) – lesões ND CBC: 51 pacientes (45,5%) – lesões ND MM: 2 pacientes (1,7%) – lesões ND SK: 1 paciente (0,89%) lesões ND	Incidência

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Delgado et al., 2016 ³⁶	Coorte	Espanha	1984 a 2010	4.561 (M: 3.808 F: 753) Média de idade: ND	A coorte foi classificada em TA (TA/ neoplasia maligna não cardíaca): 77 (1,7%) e nenhum tumor anterior (NTA); 4.484 (98,3%) com tumor anterior. (Grupo sem nenhum tumor anterior: 84% e grupo com tumor anterior: 62%)	Total de pacientes com câncer de pele: 637 pacientes Total de lesões cutâneas: ND CEC: 382 (TA = 8, NTA = 374) – lesão ND CBC: 228 (TA = 2, NTA = 226) – lesão ND MM: 15 pacientes (TA = 2, NTA = 13) – lesão ND SK: 12 (TA = 0, NTA = 12) – lesão ND	Incidência Este foi o único estudo a relatar receptores de transplante cardíaco com histórico prévio de neoplasia
Mcpherson et al., 2017 ³⁷	Coorte	Escócia	1992 a 2016 (24a)	363 (M: 285; F: 78)	Regime mais comum: CyA e MMF. 116 pacientes receberam indução adicional de OKT3 entre 1995 e 1998 e 72 pacientes receberam r-ATG entre 2010 e 2016 CyA + MMF: 216 pacientes; CyA + AZA: 111 pacientes	Total de pacientes com câncer de pele: 60 (16,5%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 26 (7,1%) – lesão ND CBC: 34 (9,3%) – lesão ND MM: ND	Incidência
Bhat et al., 2018 ¹	Coorte	Estados Unidos	1987 a 2015 (28a)	44.162 (M: 33.767; F: 10.395) Média de idade: 52,0 ± 12,0	91,4% dos receptores de TC estavam usando três ou mais medicamentos imunossupressores.	Total de pacientes com câncer de pele: 5.060 (11,4%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 3.218 pacientes (63,5%) – lesão ND CBC: 1.175 pacientes (23,2%) – lesão ND MM: 48 (0,94%) – lesão ND SK: 19 (0,37%) – lesão ND	Incidência Incidência cumulativa de câncer em vários momentos: Coração (% [IC95%]) 1a = 1,4 (1,3–1,5); 5a = 10 (9,6–10,3); 10a = 21 (20,5–21,4); 15a = 28,2 (27,5–28,7); 20a = 32 (31,3–32,6) Duração do seguimento (y), média±DP (intervalo): 5,8 (0–24,3)

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Jäämaa-Holmberg et al., 2019 ³⁸	Coorte	Finlândia	1985 a 2014 (29a)	479 (M: 381; F:98) Mediana da idade: 52	Todos os pacientes: receberam imunossupressão com base em inibidores de calcineurina (CsA ou TAC) combinados com AZA ou MMF Até o final de 2010: anticorpos policlonais antitimócitos foram administrados durante os três primeiros dias para todos os pacientes.	Total de pacientes com câncer de pele: 145 (30,2%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 56 pacientes (38,6%) – lesão ND CBC: 83 pacientes (57,2%) – lesão ND MM: 5 pacientes (3,4%) – lesão ND SK: 1 paciente (0,68%) – lesão ND	Incidência Razão de incidência esperada/padronizada / IC95% / p-valor CEC: 1,1 / 51,9 / 39,2–67,4 / p ≤ 0,001 CBC: 7,9/10,5 / 8,4–13,0 / p ≤ 0,001 Melanoma: 1,3 / 3,8 / 1,2–8,8 / p ≤ 0,01 Sarcoma de Kaposi: 0 / 365,0 / 9,2–2033 / p ≤ 0,01
Kimura et al., 2019 ³⁹	Coorte	Japão	1999 a 2017 (18a)	103 (M: 79; F: 24) Grupo com malignidade (n = 7) e grupo sem malignidade (n = 96). Média de idade: 39,6 ± 12,6	Terapia de manutenção inicial Prednisolona: 103 (100%) CsA: 20 (19%) / TAC: 83 (81%) / MMF: 100 (97%) / AZA: dois (1,9%) / Sirolimus: 1 (1%) Terapia de manutenção no desfecho: Prednisolona: 27 (26%) / CsA: 8 (7.8%) / TAC: 88 (85%) / MMF: 38 (37%) / Everolimus: 67 (65%) Terapia de indução: 41 (40%) Basiliximabe: 33 (32%) / OKT3: 7 (6.8%) / Daclizumabe: 1 (1%)	Total de pacientes com câncer de pele: um paciente (0,97%) Doença de Bowen: um paciente CEC: ND CBC: ND MM: ND	Incidência Doença linfoproliferativa pós-transplante e câncer de cólon foram mais comuns do que câncer de pele em receptores japoneses. Essas diferenças podem ser causadas por diferenças em etnia, dieta, ambiente e estado viral. Por exemplo, tipo de pele II e exposição solar > 30.000h não são comuns no Japão e podem explicar a baixa prevalência de câncer de pele.

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
Park et al., 2019 ⁴⁰	Coorte	Canadá	1994 a 2013 (19a)	684 (M: 530; F: 144) Mediana de idade: 53 (44–59)	ND	Total de pacientes com câncer de pele: ND Doença de Bowen: ND CEC: ND CBC: ND MM: ND	Incidência Incidência cumulativa de carcinoma de queratinócitos (IC95%) – transplante de coração 2a: 5,68 (4,10–7,61) 5a: 15,04 (12,32–18,02) 10a: 26,67 (22,73–30,76) 15a: 34,27 (29,37–39,23) 19a: 37,18 (31,48–42,87)
Asleh et al., 2019 ⁴¹	Coorte	Estados Unidos	1994 a 2016 (22a)	523 (M: 354; F: 169) Média de idade: 50,0 ± 13,6	Todos os pacientes receberam terapia de indução com RATG, e uma minoria de pacientes recebeu muromonab-CD3 (OKT3) Manutenção: ICN (tacrolimus ou ciclosporina), um antimetabólito (MMF ou AZA) e doses decrescentes de prednisona.	Distribuição de eventos de câncer durante a terapia com ICN ou SRL CEC: Geral: 123 (23,5%) / recebendo ICN: 70 (13,3%) / recebendo SRL: 53 (10,1%) CBC: Geral: 46 (8,7%) / recebendo ICN: 22 (4,2%) / recebendo SRL: 24 (4,5%) Número total de ocorrências primárias subsequentes de CPNM CEC: Geral: 276 (52,7%) / recebendo ICN: 179 (34,2%) / recebendo SRL: 97 (18,5%) CBC: Geral: 41 (7,8%) / recebendo ICN: 19 (3,6%) / recebendo SRL: 2 (0,3%) MM: ND	Incidência A maioria das neoplasias malignas eram CPNM (n = 169; 92 no grupo ICN e 77 no grupo SRL). A conversão para SRL foi associada a um risco significativamente menor de ocorrências primárias subsequentes de CPNM em comparação com a terapia com ICN (HR não ajustado = 0,44; IC95%: 0,27 a 0,71; p < 0,001; HR ajustado = 0,44; IC95% 0,28 a 0,69; p < 0,001)

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor/ano	Desenho do estudo	País	Período avaliado	Tamanho da amostra (transplante cardíaco)	Medicamentos imunossupressores	Resultados: câncer de pele em transplante cardíaco	Desenho do estudo: prevalência ou incidência e outras informações relevantes
O'Neill et al., 2019 ⁴²	Coorte	Irlanda	1994 a 2014 (20a)	214 (M: 166; F: 48) Mediana da idade: 47,1	-	Total de pacientes com câncer de pele: 59 pacientes (27%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: 36 pacientes (16,8%) CBC: 40 pacientes (18,6%) MM: 0	Incidência Razões de incidência padronizadas (SIR) para todos os cânceres de pele em transplantes cardíacos: 9,26 (7,05–11,94) Total de casos incidentes: 59 SIR para CPNM (carcinoma de queratinócitos) em transplantes cardíacos: 9,87 (7,51–12,73) Total de casos incidentes: 59 SRI para CPNM CBC em transplantes cardíacos: 8,7 (6,22–11,85) Total de casos incidentes: 40 SRI para CPNM CEC em transplantes cardíacos: 19,05 (13,34–26,37) Total de casos incidentes: 36
Infusino et al., 2020 ⁴³	Coorte	Itália	1974 a 2014 (40a)	133 (M&F)	Os pacientes foram tratados com medicamentos imunossupressores de acordo com as diretrizes específicas isoladamente ou em associação, ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus, enquanto micofenolato de sódio, micofenolato mofetil e everolimus foram sempre administrados em associação com outros medicamentos.	Total de pacientes com câncer de pele: 70 (52,6%) Total de lesões cutâneas: ND CEC + ceratose actínica: 91 (68,4%) CBC: 21 (15,7%) MM: 0	Incidência Os pacientes submetidos a transplante cardíaco apresentaram taxas estatisticamente significativamente maiores de CPNM e CA em comparação com casos de transplantes de outros órgãos (52,6%, p = 0,0352).
Yeh et al., 2020 ⁴⁴	Coorte	Taiwan	1997 a 2011 (14a)	687 (M: 548; F: 139)	TAC: 188 (27,4%); CsA: 445 (64,3%); MMF: 433 (63,0%); AZA: 111 (16,2) Everolimus: 47 (6,8%) Sirolimus: 0 (0%) Esteróide: 638 (92,9%) Aproximadamente 79% dos receptores de transplante cardíaco usaram timoglobulina	Total de pacientes com câncer de pele: dois (0,29%) Total de lesões cutâneas: ND CEC: ND CBC: ND MM: 0	Incidência Incidências significativamente maiores de câncer de pele não melanoma SIR (IC95%): 5,8 (1,5–23,3) Razão de incidência padronizada Incidências significativamente maiores de câncer de pele não melanoma (SIR = 5,8; IC95%, 1,5–23,3; p < 0,05)

CA, ceratose actínica; AZA, azatioprina; CBC, carcinoma basocelular; ICN, inibidor de calcineurina; CsA, ciclosporina; TC, transplante cardíaco; TR, transplante renal; MM, melanoma; MMF, micofenolato mofetil; mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos; CPNM, câncer de pele não-melanoma; ND, não disponível; NTA, nenhum tumor anterior; RATG, imunoglobulina antitímocito de coelho; CEC, carcinoma espinocelular; SRL, sirolimus; TAC, tacrolimus; M&F, masculino e feminino; a, unidade de idade em anos; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

Tabela 2 Resumo da análise de qualidade usando o *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies* modificado

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Desfecho			Qualidade	
	Representatividade da coorte	Seleção da coorte não exposta	Verificação da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	Idade e gênero	Estimativa de exposição solar	Avaliação do desfecho	O seguimento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?		Adequação do seguimento das coortes
Jensen 1995	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
España 1995	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
Sigfusson 1996	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Ong 1999	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Fortina 2000	☆	☆	☆	☆	☆	☆		☆	☆	☆	●
Caforio 2000	☆	-	-	☆	☆	☆		☆	☆	☆	●
Catena 2001	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
Caforio 2001	☆	-	-	☆	-	-		-	☆	☆	●
Fortina 2004	☆	-	-	☆	☆	☆		☆	☆	☆	●
Shiba 2004	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
El-hamamsy 2005	☆	☆	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Mello Júnior et al., 2006	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
Geusau 2008	☆	-	☆	☆	☆	☆		☆	☆	☆	●
Brewer 2009	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Chen 2009	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
Molina 2010	☆	-	☆	☆	☆	☆		☆	☆	☆	●
Hsu 2010	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Doesch 2010	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Jensen 2010	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●
Hamour 2011	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●
Alam 2011	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●

Tabela 2 (Continuação)

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Desfecho			Qualidade	
	Representatividade da coorte	Seleção da coorte não exposta	Verificação da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	Idade e gênero	Estimativa de exposição solar	Avaliação do desfecho	O seguimento foi longo o suficiente para que os desfechos ocorressem?		Adequação do seguimento das coortes
Chivukula 2014	☆	☆	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Fuchs 2014	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Park 2014	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Rivinius 2015	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Secnikova 2015	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Keer 2016	☆	-	☆	☆		-		☆	☆	☆	●●●●
Delgado 2016	☆	☆	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Mcperson 2017	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●●●●
Bhad 2018	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Jäämaa-Holmberg 2019	☆	-	☆	☆		-		☆	☆	☆	●●●●
Kimura 2019	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Park 2019	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Asleh 2019	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
O'neill et al., 2019	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●
Infusino 2020	☆	-	☆	☆	-	-		☆	☆	☆	●●●●
Yeh 2020	☆	-	☆	☆	☆	-		☆	☆	☆	●●●●

Qualidade: Boa (●●●●); Razoável (●●●); Ruim (●●).

Boa qualidade, 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção e 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade e 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho/exposição. Qualidade razoável, 2 estrelas no domínio de seleção e 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade e 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho/exposição. Qualidade ruim, 0 ou 1 estrela no domínio de seleção ou 0 estrelas no domínio de comparabilidade ou 0 ou 1 estrela no domínio de desfecho/exposição.

ensão abrangente do comportamento do CEC em pacientes com imunossupressão elevada, como pacientes transplantados cardíacos, é um ponto crucial.

Os receptores de transplante de órgãos sólidos têm um risco aumentado de desenvolver melanoma.^{6,46} Estima-se que eles tenham um risco até dois a oito vezes maior em comparação com a população em geral, com um tempo médio de desenvolvimento de cinco anos após o transplante.^{6,46} Estudos mostram que a probabilidade de desenvolver melanoma após o transplante cardíaco é maior quando comparado com outros subgrupos de receptores de transplante de órgãos, o que pode ser atribuído à terapia imunossupressora mais acentuada nesses pacientes.⁴⁷

Contudo, esses dados são controversos na literatura, uma vez que alguns estudos não mostram risco substancial de melanoma nesses pacientes.⁴⁸ Como há muitos artigos mostrando risco aumentado de melanoma em RTOS, e considerando que o melanoma é neoplasia maligna potencialmente fatal, recomenda-se que os profissionais de saúde procedam com cautela ao considerar MM em populações vulneráveis submetidas à imunossupressão.^{6,9,46,47,49} Outro fato importante a destacar nesse contexto é que a incidência de MM tem aumentado na população em geral, o que deve ser um alarme para grupos suscetíveis, como a população no presente estudo.^{9,47,50}

Na presente revisão sistemática, apenas um estudo analisou a população pediátrica submetida a transplante cardíaco. Sigfússon et al. avaliaram todos os transplantes cardíacos em um pequeno centro em pacientes com menos de 18 anos, e de um total de 68 pacientes que sobreviveram cinco anos após o procedimento, apenas um CEC foi registrado.¹⁵

A maioria dos artigos fornece a idade média no momento do transplante e o desvio padrão. Muitos artigos não fornecem a faixa etária, então não é possível determinar qual idade é a mais jovem na coorte.

A presente revisão está de acordo com a literatura sobre o câncer de pele como a neoplasia maligna mais comum entre os receptores de transplante de órgãos sólidos. Associado a esse fato, entre os receptores de transplante de órgãos sólidos, os pacientes com transplantes cardíacos são considerados população vulnerável porque precisam de terapia imunossupressora acentuada e forte. Como o risco de rejeição do órgão transplantado pode ser fatal, esses pacientes geralmente recebem três tipos diferentes de medicamentos imunossupressores. Esse fato pode ser uma das principais razões pelas quais esses pacientes têm taxas muito altas de câncer de pele, como o presente estudo sugere. A presente revisão mostra que a maioria dos estudos encontrou uma frequência aumentada de câncer de pele nessa população e mostra a importância de estudos-alvo focados nessa população específica.

Curiosamente, a presente análise confirma que a incidência de câncer de pele é relatada como sendo menor em países asiáticos, incluindo estudos realizados em Taiwan, Japão, Coreia e China.^{26,28,34,39,44} Esses autores sugerem que influência genética, etnia, dieta, ambiente, estado viral, fototipo, e exposição à luz solar podem justificar essa observação.^{26,28,39,40,44}

Em geral, era difícil determinar se as neoplasias de pele existiam antes do transplante ou se essas lesões se desenvolveram após a terapia de imunossupressão, porque essa

informação não é fornecida pelos artigos. Os pacientes não foram examinados por dermatologista antes do transplante cardíaco, então não há dados para confirmar que lesões preexistentes estavam ausentes e que todos os casos de câncer de pele foram consequência da terapia imunossupressora, embora seja presumido que isso provavelmente seja verdade para a maioria dos casos. Uma avaliação dermatológica completa antes do transplante de órgão sólido também é importante porque uma das dificuldades encontrada foi estabelecer a classificação correta de: incidência, prevalência e taxa de frequência.

Terapia de imunossupressão

Com foco nos medicamentos imunossupressores em transplante cardíaco e câncer de pele, Bhat et al., 2018 mostraram que um número menor de medicamentos imunossupressores está associado a uma incidência reduzida de câncer de pele e nenhuma alteração significativa foi encontrada para o sarcoma de Kaposi.¹

Fortina et al., 2000 descobriram que o tipo de regime imunossupressor não afetou o risco de câncer de pele em pacientes submetidos a transplante cardíaco.¹⁷ Em outro estudo em 2004, eles descobriram que não havia associação entre doses cumulativas de cada medicamento imunossupressor usado na imunossupressão de manutenção ou na imunossupressão da rejeição aguda e o risco de desenvolvimento de CBC e CEC em pacientes submetidos a transplante cardíaco.²¹ Eles também sugerem que os CECs, mas não os CBCs, estão relacionados aos níveis globais de imunossupressão após três anos, em vez de medicamentos imunossupressores específicos. Outro ponto neste estudo é que a incidência de CEC aumentou substancialmente pela alta exposição ocupacional à luz solar, mas não a do CBC.²¹

Os resultados de Molina et al., 2010 sugerem que o CEC no transplante cardíaco depende do tipo de terapia imunossupressora prescrita, e não apenas da duração e da dose da imunossupressão.²⁷ Eles descobriram que micofenolato mofetil (MMF) foi fator protetor contra o CEC, a azatioprina foi fator de risco e o tacrolimus e a ciclosporina não tiveram efeito.²⁷ Neste estudo, nenhum medicamento imunossupressor foi associado ao carcinoma basocelular e a alta exposição à luz solar foi fator de risco para ambos os tumores, CBC e CEC.²⁷

Brewer et al. mostram um risco aumentado de CBC em pacientes utilizando MMF em comparação com aqueles usando azatioprina, enquanto o tacrolimus e o sirolimus não tiveram efeitos significantes na diminuição do risco de CBC e CEC, respectivamente.²⁵ Asleh et al. mostram que a substituição do inibidor da calcineurina pelo sirolimus teve impacto positivo em pacientes suscetíveis com histórico de câncer de pele não melanoma no período pós-transplante cardíaco.⁴¹ Fuchs et al., em estudo comparando ciclosporina e tacrolimus após transplante cardíaco, não observaram diferença significativa entre os grupos, incluindo análise de câncer de pele.³³

Geusau et al. descobriram que um número aumentado de CPNM se correlaciona com a duração da terapia imunossupressora, e regimes contendo azatioprina pareciam influenciar o desenvolvimento de CPNM; entretanto, esse efeito não foi estatisticamente significativo.²⁴ Esse grupo

concluiu que a terapia de indução não parece estar associada a maiores incidências de CPNM.²⁴

Muitos estudos sugerem que a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mammalian target of rapamycin*) pode ter efeito ligeiramente protetor na prevenção do câncer de pele em transplante de órgãos sólidos.^{1,3,51}

Durante a presente revisão, tirar conclusões sobre a associação entre a terapia imunossupressora e o câncer de pele foi um desafio, porque a maioria dos estudos incluiu pacientes com transplante de órgãos sólidos em geral, e eles não avaliaram órgãos, terapia de imunossupressão e as neoplasias malignas em separado.

Claramente, observa-se a importância e a necessidade de uma avaliação dos pacientes de transplante cardíaco, focando apenas no resultado do câncer de pele e na associação desse resultado com a terapia de indução e manutenção de imunossupressão.

Além disso, é preciso caracterizar melhor a correlação da terapia imunossupressora e os outros fatores de risco para câncer de pele, o que é complexo, mas necessário para avaliar individualmente cada paciente. Acredita-se que essa lacuna no conhecimento precisa ser abordada para obter avanços na medicina de precisão nessa população específica. Embora o câncer de pele seja a neoplasia maligna mais comum em pacientes transplantados e influencie diretamente as taxas de mortalidade e morbidade, enfatiza-se a necessidade de uma avaliação precisa desse resultado.

Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, a maioria dos estudos são coortes de pacientes submetidos a transplante de órgão sólido. Eles analisaram todas as coortes e não se concentraram especificamente no transplante cardíaco e suas peculiaridades. Isso pode ser um risco de viés porque a população de transplante cardíaco tem características específicas. Foi selecionada a análise que envolvia apenas pacientes de transplante cardíaco. Dessa maneira, a análise estatística da amostra pode ter sido prejudicada.

Dificuldades na análise ocorreram, principalmente pela heterogeneidade dos estudos; esse ponto é reforçado porque foi o desafio mais notável durante a análise do resultado. Os estudos são heterogêneos na organização da análise estatística. Além disso, os protocolos de imunossupressão variam de acordo com os diferentes centros e protocolos.

Também enfatiza-se que o desenho de um estudo de coorte fica comprometido quando não há uma coorte de comparação que derive do mesmo centro e que corresponda às mesmas características demográficas. A maioria dos estudos não faz essa coorte de comparabilidade. Esse fato não invalida ou diminui a importância dos dados coletados, mas é importante no momento que o rigor científico dos artigos é avaliado.

Além disso, a maioria dos artigos não mencionou se o diagnóstico de câncer de pele foi confirmado por biópsia com histopatologia e se esses pacientes procuraram serviços dermatológicos fora de seus centros de transplante cardíaco. Ambas as situações hipotéticas podem ser um risco de viés no resultado.

Na análise da qualidade dos estudos utilizando o *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies* modificado, a qualidade ruim e regular de 14 estudos também é considerada uma limitação do presente estudo.

Comentários adicionais

Cinquenta e cinco anos se passaram desde que o primeiro transplante de coração humano foi realizado. Durante esse período, podemos traçar uma visão geral desses pacientes em relação ao desenvolvimento de neoplasias de pele.⁵² Essa revisão sistemática mostra que pesquisas futuras precisam analisar exclusivamente pacientes de transplante cardíaco e especificamente a incidência de câncer de pele. Também reforça a importância de cuidar dessa população em uma abordagem multidisciplinar, onde o dermatologista desempenha um papel fundamental.

Em virtude da complexidade da terapia imunossupressora personalizada e dos fatores de risco ambientais e individuais, mais estudos são necessários para entender essa interação.

Enfatiza-se a importância de entender a etnia, avaliar com precisão a exposição à luz solar, o estado viral, o histórico familiar, as comorbidades e o uso de protetor solar nos estudos, e criteriosamente analisar os diferentes tipos de câncer de pele, principalmente CEC, CBC, e MM. É importante avaliar e identificar quais pacientes estão em risco de desenvolver câncer de pele e agir adequadamente.

Reforça-se a importância de focar em cada população de transplante de órgãos, cada terapia de imunossupressão e cada neoplasia maligna em separado, efetuando a análise estatística de maneira mais precisa e menos generalizada. Uma metodologia mais homogênea será útil para entender a complexidade dessa coorte de pacientes.

Conclusão

O risco de CPNM e melanoma pós-transplante parece estar aumentando universalmente, e os pacientes submetidos a transplante cardíaco apresentam alta frequência de câncer de pele e outras doenças de pele. Medidas de prevenção e melhor compreensão da doença podem evitar muitos cânceres de pele nessa população.

Os profissionais de saúde devem estar bem familiarizados com cada programa regional de transplante de órgãos e suas características demográficas para diminuir a incidência de câncer de pele entre os pacientes transplantados.

O presente estudo reforça que o dermatologista desempenha papel importante no seguimento de curto e longo prazo dos pacientes submetidos a transplante cardíaco. Essa população requer avaliação cuidadosa e contínua do dermatologista. Essa abordagem pode mudar a morbidade, a mortalidade e a qualidade de vida de muitos pacientes após o transplante cardíaco. O presente estudo mostra que melhorar a comunicação entre cirurgiões que realizam o transplante, cardiologistas de transplante e dermatologistas é ação crucial e essencial no cuidado de pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Nathalia Hoffmann Guarda Aguzzoli: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Laura Bueno: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Yağmur Halezeroğlu: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores são muito gratos a todos os pacientes anônimos que permitem o seguimento em cada artigo dessa análise multinacional. Os autores agradecem profundamente a ajuda e a revisão incansável de Cristiano Schaffer Aguzzoli. Além disso, também apreciam o rigor científico e a paciência de Guilherme Brodt.

Referências

- Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt KDS. Immunosuppression, race, and donor-related risk factors affect de novo cancer incidence across solid organ transplant recipients. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:1236–46.
- Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG, et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiopulmonary transplantation. *Cancer.* 1999;85:1758–64.
- Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Klein B, Erbel C, et al. Analysis of malignancies in patients after heart transplantation with subsequent immunosuppressive therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2014;9:93–102.
- Van Keer J, Droogné W, Van Cleemput J, Vörös G, Rega F, Meyns B, et al. Cancer after heart transplantation: a 25-year single-center perspective. *Transplant Proc.* 2016;48:2172–7.
- Shiba N, Chan MCY, Kwok BWK, Valantine HA, Robbins RC, Hunt SA. Analysis of survivors more than 10 years after heart transplantation in the cyclosporine era: Stanford experience. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:155–64.
- Dufrechou L, Borges AL. Dermatologic manifestations among transplant recipients. In: Bonamigo RR, Dornelles SIT, editors. *Dermatology in public health environments: a comprehensive textbook.* Springer International Publishing: Cham; 2018. p. 987–1009.
- Karia PS, Azzi JR, Heher EC, Hills VM, Schmults CD. Association of sirolimus use with risk for skin cancer in a mixed-organ cohort of solid-organ transplant recipients with a history of cancer. *JAMA Dermatol.* 2016;152:533–40.
- Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin Cancer after Organ Transplant (SCOT) Cohort. *Am J Transplant.* 2016;16:565–73.
- Fattouh K, Ducroux E, Decullier E, Kanitakis J, Morelon E, Boissonnat P, et al. Increasing incidence of melanoma after solid organ transplantation: a retrospective epidemiological study. *Transpl Int.* 2017;30:1172–80.
- Hamour IM, Khaghani A, Kanagala PK, Mitchell AG, Banner NR. Current outcome of heart transplantation: a 10-year single center perspective and review. *QJM.* 2011;104:335–43.
- Organ transplant trends. UNOS. 2019. Disponível em: <https://unos.org/data/transplant-trends>. Acesso em 18 mai. 2022.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. University of Ottawa; 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99082/bin/appb-fm4.pdf>.
- Jensen P, Clausen OPF, Geiran O, Simonsen S, Relbo A, Hansen S, Langeland T. Cutaneous complications in heart transplant recipients in Norway 1983-1993. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:400–3.
- España A, Redondo P, Fernández AL, Zabala M, Herreros J, Llorens R, et al. Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:458–65.
- Sigfússon G, Fricker FJ, Bernstein D, Addonizio LJ, Baum D, Hsu DT, et al. Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years. *J Pediatr.* 1997;130:862–71.
- Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:27–34.
- Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:249–55.
- Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation.* 2000;102:III222–7.
- Catena F, Nardo B, Liviano d'Arcangelo G, Stefoni S, Arpesella G, Faenza A, et al. De novo malignancies after organ transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:1858–9.
- Caforio AL, Belloni Fortina A, Gambino A, Piaserico S, Feltrin G, Tona F, et al. High rejection score in the first year and risk of skin cancer in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:1608–9.
- Fortina AB, Piaserico S, Caforio ALP, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140:1079–85.
- El-Hamamsy I, Stevens L-M, Carrier M, Pelletier G, White M, Tremblay F, et al. Incidence and prognosis of cancer following

- heart transplantation using RATG induction therapy. *Transpl Int.* 2005;18:1280–5.
23. Mello Junior WT, Branco JNR, Catani R, de Figueiredo Aguiar L, Paez RP, Buffolo E. [Cardiac transplantation and neoplasms: experiences at Escola Paulista de the Federal University of São Paulo]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86:113–9.
 24. Geusau A, Dunkler D, Messeritsch E, Sandor N, Heidler G, Rödler S, et al. Non-melanoma skin cancer and its risk factors in an Austrian population of heart transplant recipients receiving induction therapy. *Int J Dermatol.* 2008;47:918–25.
 25. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, Roenigk RK, Jacobs MA, Van de Beek D, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009;145:1391–6.
 26. Chen PL, Chang HH, Chen IM, Lai ST, Shih CC, Weng ZC, et al. Malignancy after heart transplantation. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:588–93.
 27. Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3001–5.
 28. Hsu RB, Chang CI, Tsai MK, Lee PH, Chou NK, Chi NH, et al. Low incidence of malignancy in heart-transplant recipients in Taiwan: an update and comparison with kidney-transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1117–21.
 29. Doesch AO, Müller S, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, et al. Malignancies after heart transplantation: incidence, risk factors, and effects of calcineurin inhibitor withdrawal. *Transplant Proc.* 2010;42:3694–9.
 30. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:474–9.
 31. Alam M, Brown RN, Silber DH, Mullen GM, Feldman DS, Oren RM, et al. Increased incidence and mortality associated with skin cancers after cardiac transplant. *Am J Transplant.* 2011;11:1488–97.
 32. Chivukula S, Shullo MA, Kormos RL, Bermudez CA, McNamara DM, Teuteberg JJ. Cancer-free survival following alemtuzumab induction in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46:1481–8.
 33. Fuchs U, Klein S, Zittermann A, Ensminger SM, Schulz U, Gummert JF. Incidence of malignant neoplasia after heart transplantation—a comparison between cyclosporine and tacrolimus. *Ann Transplant.* 2014;19:300–4.
 34. Park GH, Chang SE, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: an 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:465–72.
 35. Secnikova Z, Gopfertova D, Hoskova L, Hercogova J, Dzambova M, Jirakova A, et al. Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:648–51.
 36. Delgado JF, Alonso-Pulpón L, Mirabet S, Almenar L, Villa FP, González-Vilchez F, et al. Cancer incidence in heart transplant recipients with previous neoplasia history. *Am J Transplant.* 2016;16:1569–78.
 37. McPherson I, Kirk A. The incidence of non-melanoma skin cancer and post-transplant lympho-proliferative disorders in the Scottish cardiac transplant population and the provision of specialist dermatological follow-up. *Scott Med J.* 2018;63:3–10.
 38. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, Pukkala E, Lommi J. Cancer incidence and mortality after heart transplantation – A population-based national cohort study. *Acta Oncol.* 2019;58:859–63.
 39. Kimura Y, Yanase M, Mochizuki H, Iwasaki K, Toda K, Matsuda S, et al. De novo malignancy in heart transplant recipients: a single center experience in Japan. *J Cardiol.* 2019;73:255–61.
 40. Park CK, Fung K, Austin PC, Joseph Kim S, Singer LG, Baxter NN, et al. Incidence and risk factors of keratinocyte carcinoma after first solid organ transplant in Ontario Canada. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1041–8.
 41. Asleh R, Clavell AL, Pereira NL, Smith B, Briasoulis A, Alnsara H, et al. Incidence of malignancies in patients treated with sirolimus following heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2676–88.
 42. O'Neill JP, Sexton DJ, O'Leary E, O'Kelly P, Murray S, Deady S, et al. Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland The Irish Transplant Cancer Group. *Clin Transplant.* 2019;33:e13669.
 43. Infusino SD, Loi C, Ravaioli GM, Piraccini BM, Bardazzi F, Patrizi A. Cutaneous complications of immunosuppression in 812 transplant recipients: a 40-year single center experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155:662–8.
 44. Yeh CC, Khan A, Muo CH, Yang HR, Li PC, Chang CH, et al. De Novo malignancy after heart, kidney, and liver transplant: a nationwide study in Taiwan. *Exp Clin Transplant.* 2020;18:224–33.
 45. Kellerman L, Neugut A, Burke B, Mancini D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol.* 2009;103:562–6.
 46. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG, Straughan DM, Reddy S, Prasad NB, et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: an update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol.* 2015;24:345–52.
 47. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:923–7.
 48. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000;143:513–9.
 49. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, et al. Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1297–304.
 50. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1170–8.
 51. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014;349:g6679.
 52. Sutaria N, Sylvia L, DeNofrio D. Immunosuppression and heart transplantation. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;272:117–37.