

ANTICOAGULAÇÃO NO PACIENTE ONCOLÓGICO

ANTICOAGULATION IN THE ONCOLOGIC PATIENT

Juliana Soares^{1,2}
Tatiana Galvão¹

1. Hospital Israelita Albert Einstein,
São Paulo, SP, Brasil
2. Universidade Federal de São Paulo,
SP, Brasil. 05652-000.

Correspondência:
Avenida Albert Einstein, 624, 4º andar
Bloco A1 Sala 413, São Paulo,
SP, Brasil. 05652-000.
juliana.soares@einstein.br

Recebido em 10/08/2017,
Aceito em 07/11/2017

RESUMO

A doença neoplásica associa-se a um aumento da incidência de eventos tromboembólicos. Os fatores associados a esses fenômenos englobam não apenas o estado pró-trombótico associado ao câncer, mas também os efeitos colaterais dos quimioterápicos, além da imobilidade associada a algumas situações, como intervenções cirúrgicas, por exemplo. De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), que desenvolveu a mais recente diretriz sobre profilaxia e tratamento da TVP em pacientes oncológicos, somando os fatores de risco já existentes aos fatores intrínsecos dos pacientes oncológicos, esses pacientes são, quase sempre, classificados como de alto risco. A simplicidade de administração oral sem necessidade de monitorização laboratorial torna os novos anticoagulantes orais uma alternativa atrativa para a prevenção e o manejo de eventos tromboembólicos em pacientes oncológicos. Subgrupos de estudos maiores demonstram a eficácia e segurança dessa classe de fármacos nesse grupo de pacientes, porém, mais estudos estão sendo conduzidos, a fim de responder com mais clareza a esta questão. O estado pró-trombótico promovido pela doença neoplásica acarreta maior risco de fenômenos embólicos em pacientes oncológicos com fibrilação atrial (FA). Não existem recomendações específicas para terapia antitrombótica para pacientes com FA e câncer. Não há evidência que essa população apresente risco aumentado de acidente vascular cerebral embólico em comparação com os pacientes com FA sem neoplasia associada. Os pacientes portadores de FA e câncer concomitantemente são mais idosos do que os pacientes portadores apenas de FA. Ainda existem muitas controvérsias com relação à anticoagulação no paciente oncológico. Novos estudos com foco nessa temática contribuirão muito para o manejo mais homogêneo e embasado nessa população.

Descritores: Cardiologia; Neoplasia; Inibidores dos fatores de coagulação sanguínea; Trombose venosa; Fibrilação atrial

ABSTRACT

Neoplastic disease is associated with an increase in the incidence of thromboembolic events. Factors associated with these phenomena include not only the prothrombotic state associated with cancer, but also the side effects of chemotherapy, and the immobility associated with certain situations, such as surgical interventions. According to the American Cancer Society (ACS), which produced the latest guidelines on prophylaxis and treatment of DVT in cancer patients, adding the existing risk factors to the intrinsic factors of cancer patients, these patients are almost always classified as high risk. The simplicity of oral administration, without the need for laboratory monitoring, makes the new oral anticoagulants an attractive alternative in the prevention and management of thromboembolic events in cancer patients. Subgroups of larger studies demonstrate the efficacy and safety of this class of drugs in this group of patients. However, further studies are being conducted in order to answer this question more clearly. The prothrombotic state promoted by the neoplastic disease presents a higher risk of embolic phenomena in cancer patients with atrial fibrillation (AF). There are no specific recommendations for antithrombotic therapy in patients with AF and cancer. There is no evidence that this population presents an increased risk of embolic cerebrovascular event compared to patients with AF without associated neoplasia. It is known that cancer patients with concomitant cancer and AF are older than non-cancer patients. There is still much controversy regarding anticoagulation in cancer patients. New studies focusing on this theme will contribute to a more homogeneous and grounded management of this population.

Descriptors: Cardiology; Neoplasms; Blood coagulation factor inhibitors; Venous thrombosis; Atrial fibrillation

INTRODUÇÃO

A doença neoplásica associa-se a um aumento na incidência de eventos tromboembólicos. Os fatores associados a estes fenômenos englobam não apenas o estado pró-trombótico associado ao câncer como também os efeitos colaterais dos quimioterápicos, a imobilidade associada a algumas situações como intervenções cirúrgicas relacionadas a doença neoplásica e mesmo a condição de fadiga que algumas neoplasias podem determinar.¹

Neste contexto, a terapia anticoagulante é um grande desafio, porque ainda há diversos pontos não elucidados, os quais são alvo atual de estudos.

Os pacientes oncológicos muitas vezes possuem outras comorbidades, como arritmias, por exemplo, que ocasionam a necessidade de anticoagulação, o que ainda gera bastante controvérsia na literatura, pois além dos fenômenos embólicos, paradoxalmente o risco de sangramento nestes pacientes também é aumentado.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO NO PACIENTE ONCOLÓGICO

A trombose venosa profunda (TVP) consiste na formação de um trombo no interior das veias, principalmente veias profundas dos membros inferiores, sendo as principais complicações o embolismo e a síndrome pós-flebite. De acordo com a associação americana de câncer, que desenvolveu a mais recente diretriz sobre profilaxia e tratamento da TVP em pacientes oncológicos, somando os fatores de risco já existentes com os fatores intrínsecos dos pacientes oncológicos esses pacientes são, quase sempre, classificados de alto risco.²

- Fatores de risco já existentes: idade maior que 40 anos, imobilidade ao leito maior que cinco dias, paralisia de membros inferiores, obesidade.
- Fatores intrínsecos dos pacientes oncológicos: estágio de alta proliferação, quimioterapia, hormonioterapia, radiação, transfusão, biomarcadores específicos.

Desta forma, a anticoagulação nos casos de risco ou de TVP instalada, pode ser estabelecida da seguinte forma (Quadro 1).

A simplicidade de administração oral, sem necessidade de monitorização laboratorial tornam os NOACs uma alternativa atrativa na prevenção e manejo de eventos tromboembólicos

em pacientes oncológicos.³ Subgrupos de estudos maiores demonstram a eficácia e segurança desta classe de drogas neste grupo de pacientes, porém, estudos maiores estão sendo conduzidos, a fim de se responder com mais clareza esta questão.⁴

MANEJO DA ANTICOAGULAÇÃO NA FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O estado pró-trombótico promovido pela doença neoplásica incorre em maior risco de fenômenos embólicos em pacientes oncológicos portadores de fibrilação atrial (FA). Ademais, em um cenário de aumento da expectativa de vida global, associado aos avanços na terapia oncológica, torna-se cada vez mais frequente nos depararmos com esta situação.

As indicações de tratamento ao que concerne a controle de frequência e reversão de ritmo são as mesmas aplicadas aos pacientes portadores de FA sem câncer. Todavia, a anticoagulação nestes pacientes ainda gera bastante dúvida e controvérsias. Muitos agentes quimioterápicos associam-se a complicações tromboembólicas e risco aumentado de sangramento, o que dificulta ainda mais este manejo.⁵

Não existem recomendações específicas para terapia antitrombótica para pacientes portadores de FA e câncer. Não há evidência que esta população apresente risco aumentado de acidente vascular encefálico embólico em comparação aos pacientes portadores de FA sem neoplasia associada. Sabe-se que os pacientes portadores de câncer que possuem FA são mais idosos que os não portadores (incidência semelhante à população sem câncer).

Postula-se assim que, pacientes nesta situação sejam tratados preferencialmente com HBPM ou AVK também, da mesma forma que os demais pacientes. O uso dos novos anticoagulantes ainda não foi bem estabelecido nesta população, mas é alvo de recente estudos⁶ (Quadros 2 e 3).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Quadro 1.

Anticoagulação profilática em pacientes hospitalizados com câncer:	• Os pacientes portadores de neoplasia ativa hospitalizados com doença aguda ou com mobilidade reduzida devem receber tromboprofilaxia farmacológica na ausência de sangramento ou outras contra-indicações. • Os pacientes hospitalizados que têm doença maligna ativa mesmo sem fatores de risco adicionais podem ser considerados para tromboprofilaxia farmacológica na ausência de sangramento ou outras contra-indicações. • Pacientes internados para procedimentos menores ou curtos de quimioterapia infusional ou em pacientes submetidos a transplante de células-tronco/medula óssea: os dados são insuficientes para suportar ou contraindicar a tromboprofilaxia
Pacientes ambulatoriais com câncer deveriam receber anticoagulação profilática para TEV durante a quimioterapia sistêmica?	• Rotina de tromboprofilaxia farmacológico não é recomendada em pacientes com câncer em tratamento ambulatorial. • Os pacientes com mieloma múltiplo recebendo regimes de talidomida ou lenalidomide com quimioterapia e/ou dexametasona devem receber tromboprofilaxia farmacológica.

Quadro 1.

Pacientes com câncer submetidos a cirurgia deveriam receber profilaxia para TEV perioperatória?	• Todos os pacientes com doença maligna que sofrerão intervenções cirúrgicas maiores, devem ser considerados para tromboprofilaxia farmacológica salvo os contraindicados por sangramento ativo ou alto risco de sangramento. • A profilaxia deverá ser iniciada no pré-operatório. • Os métodos mecânicos podem ser adicionados para tromboprofilaxia farmacológica, mas não devem ser utilizados como monoterapia para a prevenção do tromboembolismo venoso, a menos que os métodos farmacológicos sejam contraindicados por causa de hemorragia ativa ou risco de sangramento. • Profilaxia farmacológica e mecânica combinadas, podem melhorar a eficácia, sobretudo em pacientes de alto risco. • Tromboprofilaxia farmacológica para pacientes que sofrerão cirurgias oncológicas maiores deve ser continuada por pelo menos sete a 10 dias. Profilaxia extensa com heparina de baixo peso molecular (HBPM) além de quatro semanas, deve ser considerada para pacientes que sofrerão cirurgias oncológicas abdominais ou pélvicas e que apresentem riscos adicionais como restrição da mobilidade, obesidade, história de TEV. Em ambientes cirúrgicos de menor risco, a decisão sobre a duração adequada da tromboprofilaxia deve ser feita baseada em cada caso.
Qual o melhor método para tratamento dos pacientes com câncer e TEV estabelecida, visando prevenir recorrência?	O uso de HBPM é preferencial sobre a heparina não fracionada (HNF) para os cinco a 10 primeiros dias de anticoagulação para o paciente com câncer que foi recentemente diagnosticado com TEV que não tem distúrbio renal grave (clearance < 30ml/min). • Anticoagulação a longo-termo: uso preferencial de HBPM por pelo menos seis meses ao invés de antagonistas da vitamina K (AVK), que é uma alternativa caso HBPM não esteja disponível. • Anticoagulação com HBPM ou AVK além dos seis meses iniciais podem ser consideradas em pacientes selecionados com câncer ativo, como aqueles com doença metastática ou recebendo quimioterapia. • Inserção de filtro de veia cava apenas está indicado para pacientes com contraindicações para a terapia de anticoagulação. Mas pode ser considerada como terapia adjunta à anticoagulação em pacientes com TEV recorrente ou trombose progressiva apesar do tratamento com HBPM. • Para pacientes com neoplasias malignas primárias no SNC, a anticoagulação está recomendada para TEV estabelecida, da mesma forma que é prescrita para outros pacientes com câncer. Uma monitorização cuidadosa é necessária para limitar o risco de complicações hemorrágicas. • Ainda não há recomendação formal para o emprego de novos anticoagulantes orais (NOACs) como dabigatrana e rivaroxabana tanto prevenir como tratar pacientes com câncer. • Embolia pulmonar incidental e trombose de veia profunda devem ser tratados da mesma maneira que TEV sintomática. Tratamento de trombo em veia esplênica ou visceral deve-se considerar os riscos e benefícios da anticoagulação.
Pacientes com câncer deveriam receber anticoagulantes na ausência de TEV estabelecida para melhorar a sobrevida?	• Anticoagulantes não são recomendados para melhorar a sobrevida em pacientes com câncer.
O que se sabe sobre a predição de risco e conscientização do TEV em pacientes com câncer?	Recomenda-se que pacientes com câncer sejam avaliados para risco de TEV no momento de início da quimioterapia e periodicamente após o tratamento. • Sugere-se que oncologistas e cardiologistas orientem seus pacientes quanto ao TEV, particularmente em eventos que aumentem o risco, como grandes cirurgias, hospitalização, e enquanto recebem terapia antineoplásica sistêmica.

Quadro 2. Fatores de Risco para desenvolvimento de FA no pós operatório em pacientes oncológicos.

Dados demográficos: Idade aumentada; sexo masculino; estágio clínico da neoplasia; hipertensão arterial; história de FA paroxística; status funcional; presença de taquicardia pós operatória;
Achados laboratoriais: NT-proBNP aumentado; presença de ectopias em eletrocardiograma de base; baixa variabilidade dos batimentos cardíacos;
Dados relacionados ao tratamento: tempo de duração da cirurgia; complicações cirúrgicas; necessidade de transfusão sanguínea pós operatória; ressecção pulmonar extensa em câncer de pulmão.
Recomendações Práticas para o manejo da anticoagulação em pacientes com câncer portadores de FA
Prevenção de tromboembolismo: O escore CHAD2DS2-VASc deve ser usado. A terapia antitrombótica deve ser considerada mesmo em paciente com poucos fatores de risco, especialmente em determinados tipos de tumor (por exemplo: pâncreas, ovário, pulmão e fígado) e em regimes quimioterápicos com potencial aumentado para fenômenos trombóticos (cisplatina, gencitabina, 5-fluoracil, eritropoietina). Importante também fazer estimativa do risco de sangramento através do escore HAS-BLED e atentar-se para tumores com risco maior associado (tumores intracranianos, neoplasias hematológicas, metástases múltiplas).
As medicações recomendadas são: heparina de baixo peso molecular e antagonista de vitamina K.

Quadro 3. Vantagens e desvantagens dos anti-coagulantes.

	AVK	HBPM	NOACs
Vantagens	Agente oral Experiência clínica extensa Medida laboratorial confiável da atividade anti-coagulante (Tempo de protrombina) Agentes de reversão eficazes (vitamina K, plasma fresco congelado, complexo protrombinico)	Rápido início de ação e de cessação da ação, com sua suspensão Pouca interação medicamentosa Experiência clínica extensa Medida laboratorial confiável da atividade anti-coagulante (atividade antiXa) Monitorização laboratorial não rotineiramente necessária	Agente oral Rápido início de ação e de cessação da ação, com sua suspensão Pouca interação medicamentosa Monitorização laboratorial não necessária
Desvantagens	Início de ação não imediato Interação com muitos medicamentos e alimentos Requerimento de dose não previsível Janela terapêutica estreita Requisição de monitorização laboratorial frequente	Uso parenteral Falta de agente eficaz para reversão Uso com cuidado em insuficiência renal Necessidade de alto nível de aderência (devido à rápida cessação da ação, com sua suspensão)	Experiência clínica limitada Falta de teste laboratorial da atividade anti-coagulante validado Uso com cuidado em insuficiência renal Necessidade de alto nível de aderência (devido à rápida cessação da ação, com sua suspensão)

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. CSB e SMRF realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S122-7.
2. Rojas-Hernandez CM, Oo TH, García-Perdomo HA. Risk of intracranial hemorrhage associated with therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J ThrombThrombolysis.* 2017; 43(2):233-40.
3. Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open.* 2017;2(2):e000188.
4. Tarantini L, MassimoGulizia M, Di Lenarda A, Maurea N, Giuseppe Abrignani M, Bisceglia I, et al. ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19 (Suppl D):D370-D379.
5. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:24.
6. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014;19(1):82-93.