DOENÇA NEOPLÁSICA COMO FATOR DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO

RENATA FERRAROTTO¹, CELSO ARRAIS¹, CLÁUDIO PINHO², FERNANDO GANEM^{1,3}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):562-71

RSCESP (72594)-1821

Tromboembolismo venoso é um evento potencialmente fatal, que complica a evolução de 20% dos pacientes com neoplasia, causando impacto significativo na qualidade de vida e nos desfechos clínicos desses pacientes. A fisiopatologia da associação entre trombose e câncer é complexa. As neoplasias estão associadas a estado de hipercoagulabilidade secundário à liberação de citocinas inflamatórias, ativação do sistema de coagulação, expressão de proteínas hemostáticas nas células tumorais, inibição de anticoagulantes naturais e alteração no processo fibrinolítico. Os fatores de risco associados ao tromboembolismo venoso podem ser relacionados ao paciente, à doença ou às intervenções terapêuticas. O uso profilático de heparinas e fondaparinux está indicado em pacientes selecionados de acordo com o tipo de neoplasia e da terapia utilizada. O tratamento dos pacientes oncológicos com tromboembolismo venoso é desafiador: as complicações associadas ao uso de anticoagulantes são significativamente maiores, podem interferir com o tratamento antineoplásico e têm impacto negativo na qualidade de vida.

Descritores: Tromboembolismo venoso. Câncer. Coagulação sanguínea.

CANCER AS A RISK FACTOR FOR THROMBOEMBOLIC DISEASE

Venous thromboembolism is a serious and potentially fatal disorder, which complicates the course of 20% of cancer patients, and has a significant impact on the quality of life and clinical outcomes of these patients. The pathophysiology of the association between thrombosis and cancer is complex. Malignancy is associated with a baseline hypercoagulable state secondary to the release of inflammatory cytokines, activation of the clotting system, expression of hemostatic proteins on tumor cells, inhibition of natural anticoagulants and impaired fibrinolysis. Several risk factors have been identified as contributing to venous thromboembolism and may be related to the patient characteristics, to the disease, and to the therapeutic interventions. The use of heparins and fondaparinux is indicated for selected cancer patients according to the types of malignancies and treatments. The treatment of venous thromboembolism in patients with cancer is challenging: the complications associated with the use of anticoagulants are significantly higher, may interfere with anticancer therapy and have a negative impact on quality of life.

Key words: Venous thromboembolism. Cancer. Blood coagulation.

¹ Hospital Sírio-Libanês – São Paulo, SP.

² Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas, SP.

³ Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Fernando Ganem – Rua Barata Ribeiro, 237 – cj. 75 – Bela Vista – São Paulo, SP – CEP 01308-000

INTRODUÇÃO

A associação entre tromboembolismo venoso e neoplasia foi primeiramente descrita por Trousseau¹, em 1865, que coincidentemente faleceu dois anos depois de câncer gástrico, após ter apresentado episódio de trombose venosa profunda. Desde então, a associação entre essas duas entidades tem sido descrita por numerosos autores.

Tromboembolismo venoso é uma causa importante de morbidade e mortalidade no paciente oncológico. Aproximadamente 20% dos pacientes com câncer desenvolverão tromboembolismo venoso², sendo essa a segunda causa de morte nesse grupo³.

Um a cada sete pacientes oncológicos hospitalizados morre de tromboembolismo pulmonar, segundo Kakkar et al.⁴, 60% dos quais com tumor localizado e expectativa de vida maior na ausência da complicação tromboembólica. Estima-se que somente 12% dos pacientes com câncer que desenvolvem tromboembolismo venoso sobrevivem mais que um ano após o evento trombótico^{5,6}.

Dada a importância dessa frequente associação num subgrupo de pacientes que vem aumentando progressivamente nos últimos anos, esta revisão objetiva sumarizar os principais dados epidemiológicos, fisiopatologia, fatores de risco, indicações de profilaxia e conduta terapêutica em pacientes com câncer e tromboembolismo venoso.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos recentes e registros da Europa e América do Norte determinaram a prevalência de tromboembolismo venoso associado à neoplasia, objetivando avaliar melhor essa associação. A taxa de tromboembolismo venoso inicial e recorrente bem como o risco de morte por tromboembolismo venoso em pacientes oncológicos é significativamente maior que nos pacientes não portadores de neoplasia.^{3,5} Em um estudo de base populacional⁷, 2% dos pacientes oncológicos que receberam alta tiveram episódio trombótico, incidência que corresponde ao dobro daquela observada nos pacientes sem neoplasia. O risco de tromboembolismo venoso é ainda maior nos primeiros meses do diagnóstico e na doença metastática⁸.

Em uma grande série de pacientes, 2,3% daqueles com câncer submetidos a cirurgia tiveram tromboembolismo pulmonar, comparados com 0,4% dos pacientes sem diagnóstico de neoplasia. Similarmente, em intervenções não-cirúrgicas, 0,7% dos pacientes com câncer tiveram tromboembolismo pulmonar, comparados com 0,1% dos pacientes sem neoplasia⁹.

Os episódios de tromboembolismo venoso sintomáticos têm impacto nos desfechos clínicos dos pacientes oncológicos. Dados do sistema Medicare dos Estados Unidos demonstraram que aproximadamente 20% dos pacientes com diag-

nóstico de câncer morreram no período inicial de seis meses, comparativamente a quase 90% dos pacientes com câncer e tromboembolismo venoso ao diagnóstico⁵.

Trombose pode ser a primeira manifestação clínica de uma neoplasia ainda não identificada. O risco de desenvolver câncer é cerca de três vezes maior no paciente com tromboembolismo venoso dentro dos primeiros seis meses da apresentação que na população pareada sem tromboembolismo venoso^{10,11}. O desenvolvimento de neoplasia é mais frequentemente observado após um episódio de tromboembolismo venoso espontâneo ou idiopático que em pacientes com tromboembolismo venoso secundário. É reportada incidência maior de câncer subsequente mantida por mais de dez anos após um episódio de tromboembolismo venoso espontâneo, sugerindo que ou doenças malignas podem induzir hipercoagulabilidade muitos anos antes do desenvolvimento da doença clínica ou que neoplasia e tromboembolismo venoso têm fatores de risco e condições predisponentes em comum. Além disso, pacientes com câncer e tromboembolismo venoso associado têm risco maior de desenvolver uma segunda neoplasia quando comparados aos pacientes com câncer sem tromboembolismo venoso.

Especula-se que o desenvolvimento de tromboembolismo venoso possa representar um marcador de tumores biologicamente mais agressivos. Outra hipótese seria que a ativação da coagulação sanguínea poderia alterar a biologia e a agressividade do tumor.

Outra evidência da forte interação entre tromboembolismo venoso e desenvolvimento de câncer é que drogas anti-trombóticas têm o potencial de interferir com o risco de câncer e sua evolução. Num trabalho prospectivo randomizado¹², houve maior taxa de desenvolvimento de neoplasia em pacientes com tromboembolismo venoso idiopático que receberam seis semanas de anticoagulação em comparação com aqueles que receberam seis meses. Um grande estudo populacional também reportou redução significativa no desenvolvimento de câncer de próstata em homens que receberam varfarina.¹³ Por fim, a maioria dos estudos que avaliaram a sobrevida em pacientes com câncer tratados com heparina de baixo peso molecular, incluindo uma meta-análise recente, mostrou melhora significativa da sobrevida em pacientes com câncer tratados com heparina de baixo peso molecular, independentemente do estágio da doença.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da associação entre trombose e câncer é complexa. A presença de malignidade está associada a um estado basal de hipercoagulabilidade secundário a diversos fatores, que incluem liberação de citocinas inflamatórias, ativação do sistema de coagulação, expressão de proteínas hemostáticas nas células tumorais, inibição dos mecanismos naturais de anticoagulação, polimerização de fibrina danifi-

cada, redução da fibrinólise e alteração da superfície endotelial.

Pacientes com malignidade têm níveis circulantes aumentados de fator tecidual, que está presente no subendotélio, nas plaquetas e nos leucócitos. O fator tecidual é um componente fisiológico essencial na iniciação da cascata da coagulação e tem participação importante na fisiopatologia do tromboembolismo venoso associado à neoplasia^{14,15}. Níveis aumentados de fator tecidual estão associados a altas concentrações de fator VII ativado e, conseqüentemente, a maior produção de trombina, levando a altos níveis de complexos trombina-antitrombina e fragmentos protrombínicos 1+2, indicando um estado hipercoagulável. Tromboembolismo venoso é mais comum em pacientes com carcinomas que hiperexpressam fator tecidual e há correlação entre expressão de fator tecidual e angiogênese, progressão tumoral e metástase¹⁶. Micropartículas originárias de células tumorais, monócitos, plaquetas e células endoteliais ativadas contendo fator tecidual têm papel essencial nesse contexto.

Alguns agentes quimioterápicos estão associados a maior risco de tromboembolismo venoso. Fatores que podem contribuir para a trombose induzida por quimioterápicos incluem: liberação de fatores pró-coagulantes e citocinas pelas células tumorais danificadas pela quimioterapia, lesão endotelial direta e diminuição da produção de inibidores naturais da coagulação decorrente da hepatotoxicidade causada pelos agentes quimioterápicos.

Cisplatina pode induzir ativação e agregação plaquetárias, causar dano endotelial e aumentar os níveis do fator de Von Willebrand¹⁷. A trombose induzida pela talidomida pode envolver ação direta nas células endoteliais, alteração na interação entre plaquetas e endotélio, indução da agregação plaquetária e aumento dos níveis do fator de Von Willebrand. Lenalidomida, um análogo da talidomida, pode também ser responsável pelo aumento do risco de tromboembolismo venoso pelos mesmos mecanismos supracitados.

Em decorrência da complexidade das associações em que múltiplas alterações do sistema hemostático coexistem, os mecanismos pelos quais o tratamento anticâncer contribui para a trombose estão por ser clarificados.

FATORES DE RISCO

Diversos fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. Eles podem estar relacionados às características do paciente (idade, gênero, etnia, comorbidades), à malignidade (sítio primário, presença de metástases) e às intervenções terapêuticas (cirurgia, imobilização, quimioterapia, hormonioterapia, pre-

sença de cateter venoso central)^{10,18}.

Fatores associados ao paciente

Vários estudos populacionais demonstraram altas taxas de trombose em pacientes idosos com câncer. Idade avançada foi associada com maior risco de tromboembolismo venoso em grande grupo de pacientes oncológicos neutropênicos hospitalizados. Similarmente, a taxa de tromboembolismo venoso em pacientes com mais de 60 anos submetidos a cirurgia foi significativamente maior que nos pacientes mais jovens.

Alguns estudos^{19,20} têm demonstrado associação entre etnia e risco de tromboembolismo venoso. Asiáticos e habitantes das ilhas do Pacífico têm menor risco de trombose associada a neoplasia que caucasianos¹⁵, como foi reportado em estudo retrospectivo de pacientes com carcinoma colorretal²⁰, carcinoma de pulmão de não pequenas células e câncer de mama. Em negros americanos, o risco de tromboembolismo venoso varia com o tipo de malignidade: câncer de mama, útero e ovário conferiu maior risco de tromboembolismo venoso em negros, enquanto carcinoma colorretal, câncer de pulmão e linfoma foram mais associados a tromboembolismo venoso em caucasianos.

Algumas comorbidades representam risco significativo para trombose no paciente oncológico. Um estudo retrospectivo demonstrou que pacientes hospitalizados com câncer e infecção, doença pulmonar, doença renal e/ou obesidade tiveram maiores taxas de tromboembolismo venoso quando comparados com pacientes sem essas comorbidades. A Tabela 1 apresenta os fatores de risco para tromboembolismo venoso em pacientes oncológicos, segundo Khorana et al.²¹.

Imobilização prolongada, especialmente durante a hospitalização, também aumenta significativamente o risco de trombose. O risco médio por hospitalização é de cerca de 4%, mas pode chegar de 12% a 18% em subgrupos específicos. Em pacientes cirúrgicos com câncer, aqueles acamados por mais de quatro dias tiveram taxas significativamente mais altas de tromboembolismo venoso numa análise multivariada²².

Antecedente de trombose é um fator de risco maior para tromboembolismo venoso recorrente. Em um estudo caso-controle, um episódio prévio de tromboembolismo venoso conferiu risco sete vezes maior de desenvolver tromboembolismo venoso recorrente²³, e num estudo de coorte prospectivo, pacientes com câncer tiveram taxa significativamente maior de recorrência de trombose quando comparados a pacientes sem neoplasia.²⁴

Fatores associados ao câncer

O sítio primário da neoplasia está fortemente associado à

Tabela 1 - Fatores de risco para tromboembolismo venoso*Características do paciente*

- Idade $\geq$ 65 anos
- Etnia:
 - maior incidência em afro-americanos;
 - menor incidência em asiáticos.
- Comorbidades:
 - infecção;
 - doença renal;
 - doença pulmonar;
 - obesidade.
- Antecedente de tromboembolismo venoso

Fatores associados à neoplasia

- Sítio primário e histologia:
 - sistema nervoso central, pâncreas, rim, estômago, pulmão;
 - ginecológico;
 - hematológico (linfoma, mieloma).
- Estádio da doença
- Período inicial (3-6 meses) após o diagnóstico

Fatores associados ao tratamento

- Cateter venoso central
- Tratamento anticâncer:
 - quimioterapia;
 - radioterapia;
 - hormonioterapia;
 - agentes antiangiogênicos (talidomida, lenalidomida).
- Agentes estimuladores da eritropoiese
- Cirurgias grandes
- Hospitalização

Adaptado de Khorana et al.²¹.

incidência de tromboembolismo venoso. O risco é maior em pacientes com câncer de pâncreas, estômago, sistema nervoso central, rim, útero, pulmão e ovário. Em um estudo de coorte retrospectivo²⁵, as taxas mais altas de tromboembolismo venoso por admissão foram reportadas no câncer pancreático (12,1%), no sistema nervoso central (9,5%), uterino (9%), renal (7,6%) e gástrico (7,4%). Altas taxas de tromboembolismo venoso foram também reportadas em neoplasias hematológicas.

Vários estudos demonstraram risco aumentado de trombose em pacientes com câncer em estágio avançado. No Registro de Câncer da Califórnia²⁰, tromboembolismo venoso sintomático foi observado em menos de 1% dos pacientes

com câncer de mama e em aproximadamente 5% daqueles com carcinoma de pâncreas em estádios precoces. Em pacientes com doença avançada, a incidência de tromboembolismo venoso foi duas vezes maior para o carcinoma de mama e três vezes maior para o carcinoma de pâncreas. Num modelo de risco ajustado, doença metastática ao diagnóstico foi o preditor mais forte de tromboembolismo venoso e de pior sobrevida. Pacientes hospitalizados com neoplasia em estágio avançado também têm maior incidência de tromboembolismo venoso quando comparados a pacientes com doença localizada.

Em certos tipos de tumores, taxas maiores de tromboembolismo venoso foram encontradas em alguns subtipos histológicos: em pacientes com tumor de pulmão de não pequenas células, aqueles com adenocarcinoma desenvolveram trombose com maior frequência que aqueles com subtipo escamoso²⁶.

O risco de tromboembolismo venoso é maior no período inicial que se segue ao diagnóstico de câncer. Uma análise retrospectiva do Registro de Câncer da Califórnia revelou que a taxa de tromboembolismo venoso/paciente/ano no primeiro ano após o diagnóstico da neoplasia era de 3,3, comparada a 0,8 no segundo ano.

Fatores associados ao tratamento

Cirurgia é um fator de risco independente bem conhecido para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. Imobilização, dano tecidual e estase estão associados a risco aumentado de trombose. Pacientes oncológicos que são submetidos a cirurgia de grande porte têm risco duas vezes maior de tromboembolismo venoso no pós-operatório quando comparados com pacientes sem neoplasia, e esse risco pode persistir por até sete semanas do procedimento. Os principais fatores que contribuem para o aumento do risco de tromboembolismo venoso no pós-operatório incluem: longo período na sala de cirurgia, tempo anestésico prolongado e necessidade de reabordagem cirúrgica²².

Estudos com grandes bases populacionais têm demonstrado aumento significativo de eventos trombóticos em pacientes recebendo tratamento quimioterápico^{27,28}. Pacientes tanto com doença metastática quanto com doença localizada tiveram risco maior de trombose durante o período de quimioterapia. A constatação de que a incidência de tromboembolismo venoso é maior nos primeiros meses do diagnóstico pode estar relacionada ao maior uso de quimioterápicos nesse período.

O tratamento hormonal combinado à quimioterapia aumenta a incidência de trombose em mulheres com câncer de mama. O tamoxifeno, mesmo quando utilizado como droga

única, aumenta a incidência de tromboembolismo venoso²⁹; já os inibidores da aromatase de terceira geração, como o exemestane, parecem estar associados a incidência menor.

Os agentes antiangiogênicos estão particularmente associados à trombose. Talidomida é fortemente implicada com o desenvolvimento de tromboembolismo venoso em pacientes com mieloma múltiplo. O risco aumenta dramaticamente quando usada em pacientes com diagnóstico recente e em combinação com esteroides, melfalam e outros quimioterápicos, particularmente doxorrubicina. O risco trombótico aparentemente se estende à lenalidomida.

Terapia baseada em platina também demonstrou aumento do risco de tromboembolismo venoso. Em um estudo retrospectivo¹⁷ de 271 pacientes recebendo platina, 23 pacientes (8,5%) apresentaram tromboembolismo venoso. Deve ser considerado, entretanto, que a maioria dos pacientes apresentava outros fatores predisponentes para trombose, como grande volume tumoral, imobilidade ou história prévia de trombose.

A incidência de tromboembolismo venoso por hospitalização nos pacientes recebendo quimioterapia tem aumentado nos últimos anos, sugerindo que as drogas novas podem ser mais trombogênicas. Altas taxas de tromboembolismo venoso com o uso dos novos agentes antiangiogênicos têm sido reportadas em pacientes com carcinoma de cólon e câncer gástrico. O aumento do risco de eventos trombóticos venosos com o uso do bevacizumabe, inibidor da via do fator A de crescimento do endotélio vascular, ainda não está tão bem estabelecido no que se refere a trombose arterial, embora uma meta-análise e revisão sistemática recente³⁰, que incluiu 7.956 pacientes, demonstrou incidência duas vezes maior de trombose venosa em pacientes recebendo quimioterapia com bevacizumabe quando comparados com aqueles que receberam somente quimioterapia. Tromboembolismo venoso também tem sido reportado em quase 4% dos pacientes recebendo erlotinibe em combinação com gemcitabina para adenocarcinoma pancreático e em 1% naqueles recebendo somente gemcitabina. Mais recentemente, o vorinostat também foi associado a maior incidência de trombose em pacientes com linfoma cutâneo de células T.

Os cateteres venosos centrais de longa permanência, embora tragam comodidade no tratamento do paciente oncológico, são altamente trombogênicos. Somente uma pequena parcela dos pacientes com trombose associada ao cateter é sintomática, variando entre 0,3% e 28%; no entanto, quando acessados por venografia, a incidência de trombose associada ao cateter atinge 27% a 66%, e mais de 25% dos pacientes apresentam tromboembolismo pulmonar.³¹ A utilização de cateteres com novas texturas e revestimentos e a realiza-

ção de procedimentos menos invasivos para a passagem desses cateteres têm diminuído o risco de trombose associada ao cateter. Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de trombose associada ao cateter numa análise multivariada foram: mais de uma tentativa de inserção, tumor de ovário e inserção prévia de cateteres venosos centrais³².

Pacientes oncológicos que recebem agentes estimuladores da eritropoiese parecem apresentar maior risco de tromboembolismo venoso quando comparados com pacientes que não recebem. Ainda não foi definido se essa associação contribui para o aumento da mortalidade associada a esses agentes. Em estudos retrospectivos, o uso de fatores de crescimento eritropoiético e mielóide não foi associado a maior risco de tromboembolismo venoso. Entretanto, em um estudo prospectivo³³ de pacientes recebendo quimioterapia, os fatores de crescimento constituíram fator de risco independente para tromboembolismo venoso. Uma meta-análise investigando esse tema gerou resultados inconclusivos³⁴. É possível que esses agentes sejam utilizados com maior frequência em pacientes com marcadores de pior prognóstico e doença agressiva.

Embora a radioterapia seja frequentemente implicada como fator de risco para tromboembolismo venoso em pacientes oncológicos, nenhum estudo confirmou essa associação.

Biomarcadores

Algumas variáveis laboratoriais podem ser utilizadas como biomarcadores de eventos tromboembólicos no paciente com câncer, embora a maioria tenha aplicação somente no contexto de pesquisa, a saber: contagem de plaquetas e leucócitos, fator tecidual, P selectina, D-dímero, proteína C-reativa e fragmento da protrombina 1+2.

Os biomarcadores que podem ser utilizados na prática clínica são as contagens plaquetária e leucocitária. Número aumentado de plaquetas pré-quimioterapia é um marcador de risco para trombose. A incidência de tromboembolismo venoso foi de 4% para pacientes com contagem maior que $350 \times 10^9/l$ previamente ao início da quimioterapia e de 1% para pacientes com contagens menores que $200 \times 10^9/l$. A associação entre contagem plaquetária e risco de tromboembolismo venoso foi recentemente confirmada e incluída num modelo preditor de trombose associada à quimioterapia. Contagem leucocitária aumentada também foi identificada como fator de risco. O que não está claro é se plaquetose e leucocitose são marcadores de tumores mais agressivos ou se pode haver associação com um mecanismo mediado por célula, contribuindo para os eventos trombóticos nesses pacientes.

DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica é fundamental para o diagnóstico de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, principalmente em pacientes portadores de neoplasias ou com os demais fatores de risco. Quadros de tromboembolismo venoso são muitas vezes subdiagnosticados, por falta de quadro clínico exuberante.

A trombose venosa profunda pode apresentar dor e sinais flogísticos em membros inferiores e superiores (principalmente em pacientes com cateter venoso). O exame de escolha para o diagnóstico de trombose venosa profunda é o ultrassom Doppler, que é altamente sensível e específico (> 90% para trombose venosa profunda proximal), embora operador-dependente e limitado para trombose venosa profunda de vasos da panturrilha.

O quadro clínico de tromboembolismo pulmonar pode se manifestar com dispneia, síncope, taquiarritmia, dor torácica, hipoxemia e choque cardiogênico, que, quando maciço, pode levar a hipertensão pulmonar e disfunção de ventrículo direito. Exames rotineiros podem mostrar alterações, mas não confirmam diagnóstico. À radiografia de tórax pode-se verificar zonas hipertransparentes, dilatação de artéria pulmonar, elevação de cúpula diafragmática, atelectasias e derrame pleural. Ao eletrocardiograma pode-se identificar padrão S1Q3T3, distúrbio de condução pelo ramo direito, onda P pulmonale, inversão de onda T em parede anterior e fibrilação atrial aguda. Testes bioquímicos como D-dímero, pelo método ELISA, apresentam sensibilidade de 97% e especificidade de 42%. Elevações de troponina I e T e peptídeo natriurético tipo B estão associados a pior prognóstico.

Quando se suspeita de tromboembolismo pulmonar, a angiogramografia computadorizada de tórax é o exame de eleição (sensibilidade = 80% e especificidade = 95%). Trata-se de exame rápido, com capacidade de identificar trombos nos ramos principais, lobares e segmentares. Pode-se aproveitar o mesmo exame e analisar vasos pélvicos, dos membros inferiores e cava para avaliar trombose venosa profunda. A cintilografia pulmonar ventilação-perfusão pode evidenciar áreas de hipoperfusão com ventilação normal (sensibilidade = 41% e especificidade = 97%) e tem a vantagem de não necessitar injeção de contraste, necessária na angiogramografia e na arteriografia. A arteriografia é exame conclusivo para tromboembolismo pulmonar, porém invasivo, sendo indicado quando o diagnóstico necessita ser feito e não foi possível pelos outros métodos. O ecocardiograma é um exame que pode ser útil, pelo baixo custo e facilidade de realização à beira do leito. Permite avaliar pressão na artéria pulmonar e sinais de disfunção ventricular direita. Além disso, o eco-

cardiograma transesofágico pode fazer diagnóstico de trombo em tronco de artéria pulmonar. A angiorrressonância (sensibilidade = 46% e especificidade = 90%) pode ser considerada uma alternativa em pacientes que não podem receber contraste endovenoso ou para pesquisa de trombose em locais atípicos, como trombose venosa cerebral ou intra-abdominal, sendo o método de eleição nesses casos.

PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO

Ensaio clínico randomizados controlados documentaram consistentemente a eficácia da trombopprofilaxia em pacientes com neoplasia internados, com risco mínimo de sangramento, bem como do uso de profilaxia estendida em pacientes submetidos a cirurgia oncológica. Todos os estudos que mostraram efeito favorável do uso da heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux na prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados incluíram uma proporção substancial de pacientes com câncer. Entretanto, para pacientes ambulatoriais, há pouca evidência que favoreça a trombopprofilaxia para todos os pacientes recebendo quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia ou portadores de cateteres venosos centrais. A indicação de trombopprofilaxia nesse contexto deve levar em consideração fatores de risco individuais para tromboembolismo venoso, como história pessoal ou familiar de trombose, trombofilia, comorbidades, idade avançada, imobilismo, cirurgia, uso de esteroides e obesidade, dentre outros.

A recomendação atual para profilaxia de tromboembolismo venoso consiste na administração diária de enoxaparina 40 mg, dalteparina 5.000 U ou fondaparinux 2,5 mg. Como alternativa, podem ser utilizadas 5.000 U de heparina não-fractionada subcutânea duas a três vezes por dia³⁵.

As diretrizes recentes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica³⁶ recomendam profilaxia com heparina de baixo peso molecular ou dose ajustada de varfarina para manter INR ao redor de 1,5 em pacientes com mieloma múltiplo recebendo talidomida ou lenalidomida em combinação com quimioterapia ou dexametasona. Estudos clínicos randomizados em andamento avaliando o uso de aspirina, varfarina e heparina de baixo peso molecular para trombopprofilaxia podem ajudar a definir uma melhor estratégia e novas indicações clínicas de profilaxia para tromboembolismo venoso no paciente oncológico ambulatorial.

MANUSEIO DO PACIENTE COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO E CÂNCER

Uma vez diagnosticado o evento tromboembólico, os

principais objetivos terapêuticos incluem melhora dos sintomas agudos da trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar e diminuição da incidência de embolização, recorrência, hipertensão pulmonar e síndrome pós-trombótica.

A heparina de baixo peso molecular é normalmente o tratamento inicial de escolha em pacientes não-oncológicos, seguido por antagonistas da vitamina K como a varfarina por três a seis meses³⁷. O tratamento de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer é mais desafiador, especialmente em pacientes com doença avançada. Fatores importantes que devem ser considerados incluem: interferência com o tratamento antineoplásico, inconveniência do tratamento e impacto na qualidade de vida. As complicações associadas ao tratamento também são significativamente maiores. Metástases cerebrais de carcinoma primário de tireoide, melanoma, coriocarcinoma e carcinoma de células renais apresentam alto risco de sangramento espontâneo, sendo a anticoagulação evitada pela maioria dos oncologistas nesse contexto clínico.

A escolha do anticoagulante e a duração do tratamento têm sido avaliadas em diversos estudos. O risco aumentado tanto de trombose recorrente como de sangramento enquanto em uso de anticoagulantes orais é bem documentado em pacientes com câncer.^{38,39} Estudos revelam que até 21% dos pacientes oncológicos desenvolvem tromboembolismo venoso recorrente e até 13% apresentam complicações hemorrágicas maiores enquanto são tratados com varfarina. Em pacientes com câncer, a atividade anticoagulante dos antagonistas da vitamina K é imprevisível, em decorrência de interação com outras medicações, disfunção hepática, desnutrição, distúrbios gastrointestinais como vômito e diarreia, realização de diversos procedimentos invasivos, trombocitopenia induzida por quimioterapia e infecções graves. Assim como para pacientes não-oncológicos, a dose dos antagonistas da vitamina K deve ser ajustada para obter INR alvo entre 2,0 e 3,0.

As heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, ou nadroparina) administradas por via subcutânea uma ou duas vezes por dia são os agentes de escolha no tratamento inicial do tromboembolismo venoso no paciente oncológico, pois estão associadas a menor risco de complicações hemorrágicas e a menor mortalidade global que o uso de anticoagulantes orais. A maioria dos estudos confirmou o maior benefício das heparinas de baixo peso molecular no tratamento a longo prazo dos pacientes com câncer e tromboembolismo venoso quando comparadas à varfarina, sendo essa estratégia recomendada pela maioria das diretrizes clínicas^{36,40}.

Outros anticoagulantes atualmente disponíveis que podem ser utilizados como alternativa às heparinas de baixo peso molecular para o tratamento inicial do tromboembolismo venoso agudo são a heparina não-fracionada e o fondaparinux. Esses agentes se ligam à antitrombina, acelerando seu efeito inibitório da trombina e/ou fator X ativado. A heparina não-fracionada e a heparina de baixo peso molecular inibem, ambas, a trombina e o fator X ativado, enquanto o fondaparinux é um inibidor seletivo do fator X ativado. Tanto a heparina de baixo peso molecular como o fondaparinux podem ser prescritos para pacientes ambulatoriais sem necessidade de monitoramento laboratorial para a maioria dos pacientes, e estão raramente associados a trombocitopenia induzida por heparina. Fondaparinux tem eficácia e segurança comparáveis à heparina de baixo peso molecular e seu uso também está aprovado para o tratamento inicial de tromboembolismo venoso. Assim como as heparinas de baixo peso molecular, o fondaparinux deve ser usado com cuidado em pacientes com insuficiência renal.

A duração ótima do tratamento anticoagulante é controversa. Para pacientes oncológicos é recomendada terapia prolongada, diante do alto risco de recorrência no primeiro ano após a interrupção da anticoagulação. Pacientes com doença estável e sem complicações aparentes são candidatos à transição de heparina de baixo peso molecular para varfarina, quando possível.

A revisão sistemática realizada pelo Grupo de Trombose do Comitê de Ciências da Associação de Medicina Paliativa da Grã-Bretanha e Irlanda⁴¹ recomenda: 1) dose plena de heparina de baixo peso molecular a longo prazo como droga de escolha na profilaxia secundária de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer em qualquer estágio, *performance status* ou prognóstico (grau A, nível Ib); 2) manutenção da anticoagulação por pelo menos seis meses após o primeiro episódio de tromboembolismo venoso, devendo-se considerar anticoagulação por prazo indeterminado em pacientes com doença incurável (grau B, nível Ib); 3) varfarina não é recomendada para pacientes com doença volumosa ou metastática ou com *performance status* ou prognóstico ruins (grau B, nível Ib); 4) para pacientes considerados de alto risco para sangramento (doença extensa, metástases cerebrais, tumor primário de sistema nervoso central), considerar dose plena de heparina de baixo peso molecular por sete dias, seguida por diminuição da dose a longo prazo (dalteparina 10.000 IU uma vez por dia) (grau B, nível IIB); e 5) para pacientes com contraindicações à anticoagulação, considerar passagem de filtro de veia cava (grau C, nível III). O Colégio Americano de Cirurgiões Torácicos⁴² considera o uso de heparina de baixo peso molecular nos primeiros três a

seis meses, seguido por varfarina, ou a manutenção da heparina de baixo peso molecular indefinidamente ou até que o paciente esteja sem evidência de doença.

Novos anticoagulantes orais prometem tratamento mais eficaz e conveniente para a população de alto risco de tromboembolismo venoso. Esses novos agentes incluem inibidores diretos da trombina (por exemplo, dabigatran) ou inibidores do fator X ativado (por exemplo, rivaroxaban, apixaban). Ensaios clínicos avaliando esses novos agentes no tratamento da trombose associada ao câncer são ainda necessários para a liberação dessas medicações para esse fim.

TERAPIA FIBRINOLÍTICA PARA EMBOLIA PULMONAR AGUDA

Os fibrinolíticos são classicamente indicados para embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica por disfunção ventricular direita e choque cardiogênico. São utilizados desde 1960, porém há apenas 11 estudos randomizados, com inclusão de poucos pacientes, e nenhum estudo foi desenhado especificamente para embolia pulmonar em paciente oncológico. As drogas aprovadas em nosso meio e suas respectivas doses são: estreptoquinase (250.000 unidades em 30 minutos, seguidas de 100.000 unidades/hora por 24 a 120 horas) e fator ativador do plasminogênio tecidual (100 mg em 2 horas). Suas principais vantagens são: reperfusão da circulação pulmonar com redução da pressão arterial pulmonar, melhora da contratilidade do ventrículo direito e choque cardiogênico, redução de dano miocárdico e limitação funcional. O maior risco na sua utilização são as complicações hemorrágicas. Dentre as contraindicações absolutas, vale ressaltar a neoplasia intracraniana.

Sua utilização em pacientes oncológicos deve ser muito bem ponderada, em decorrência do alto risco de sangramento.

Filtro de cava inferior

O filtro de cava inferior está indicado nas situações em que há contraindicação absoluta para o uso de heparinas, anticoagulantes orais ou fibrinolítico ou recorrência de tromboembolismo pulmonar apesar do uso de anticoagulante. A despeito de seu uso, pode haver recorrência de tromboembolismo pulmonar por meio de embolização pelo sistema venoso paravertebral em até 5% dos casos.

CONCLUSÃO

Tromboembolismo venoso é uma complicação grave e potencialmente fatal, que causa impacto negativo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. A trombose associada ao câncer é uma doença multifatorial, com vários fatores de risco interagindo e contribuindo na patogênese. O conhecimento da fisiopatologia dessas interações pode levar ao melhor entendimento dessa associação e à melhora substancial do manuseio desses pacientes.

As vantagens da prevenção tanto primária como secundária do tromboembolismo venoso foram claramente demonstradas, mas o agente antitrombótico de escolha e a duração ideal do tratamento no paciente oncológico ainda não estão bem estabelecidos. Observações preliminares sugerem que as heparinas de baixo peso molecular causam impacto positivo na sobrevida do paciente oncológico, porém essas observações precisam ser confirmadas por estudos maiores e mais específicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medicale d'Hotel-Dieu de Paris. Vol. 3. Paris, France: JB Balliere et Fils.; 1865. P. 654-812.
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-8.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
4. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from a frontline survey. *The Oncologist.* 2003;8:381-8.
5. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:285-91.
6. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50.
7. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8.

8. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
9. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg*. 1992;127:310-3.
10. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401-10.
11. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1782-7.
12. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1953-8.
13. Tagalakakis V, Tamim H, Blostein M, Collet JP, Hanley JA, Kahn SR. Use of warfarin and risk of urogenital cancer: a population-based, nested case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8:395-40.
14. Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost*. 1991;66:67-79.
15. Nemerson Y. Tissue factor: then and now. *Thromb Haemost*. 1995;74:180-4.
16. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2870-5.
17. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Urol*. 1998;160:2021-4.
18. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33:163-96.
19. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
20. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:1112-8.
21. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:41-50.
22. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.
23. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160:3415-20.
24. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1-7.
25. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-90.
26. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601-8.
27. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529-35.
28. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
29. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:439-49.
30. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(14):1435-6.
31. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:3665-75.
32. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Constantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-8.
33. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822-9.
34. Westin SN, Skinner EN, Jonsson Funk M, Gehrig PM, Van Le L. Incidence of symptomatic deep venous thrombosis with epoetin alfa or darbepoetin alfa treatment of anemia in patients with ovarian or primary peritoneal

-
- cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105:414-7.
35. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2008;133:381-453.
36. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-505.
37. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol.* 2006;132:277-85.
38. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84:805-10.
39. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
40. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:211-22.
41. Noble SI, Shelley MD, Coles B, Williams SM, Wilcock A, Johnson MJ. Association for Palliative Medicine for Great Britain and Ireland. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):577-84.
42. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:454-545.
-