

# Risco de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer

Amanda Freitas Mendonça Firmino<sup>1</sup> Caio de Moura Torres<sup>1</sup>; Nicole Gundim de Souza<sup>1</sup> Pedro Augusto Tavares de Sá<sup>1</sup>; Vítor Gabriel Botelho Davi<sup>1</sup>; Humberto de Sousa Fontoura<sup>2</sup>

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** Este trabalho é uma mini revisão de artigos que observa a correlação existente entre pacientes portadores ou que já portaram câncer e tromboembolismo venoso (TEV). Os artigos revisados tiveram como objetivos apoiar ou descartar a existência da correlação ou fatores de riscos e tratamentos baseados nessa relação. Nesse sentido, foi consenso a existência da ligação do câncer com a maior propensão à TEV e de diversos fatores que levam a esse acometimento, como o tipo de neoplasia, faixa etária, sexo, além de manifestações sintomáticas diversas. Além disso, a correlação entre neoplasia e o tromboembolismo venoso ajuda a elucidar pontos chave na melhora tanto no tratamento, quanto na profilaxia à TEV.

**Pala-  
vras-  
chave:**

Trombose venosa.  
Neoplasia.  
Tromboembolismo pulmonar.

## INTRODUÇÃO

Uma doença muito comum que atinge milhares de pessoas por todo o mundo e, quando não tratada corretamente, pode-se agravar e levar a morte é o tromboembolismo venoso (TEV). Segundo a Sociedade Brasileira de angiologia e cirurgia vascular (SBACV), a TEV é caracterizada pela formação de um coágulo na circulação sanguínea prejudicando o fluxo de sangue nas veias pelo organismo sendo uma manifestação multifatorial.

Pacientes acometidos por TEV, podem estar ligados a outras patologias concomitantes, dentre elas, a neoplasia. Nessa linha de raciocínio, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) define o câncer como um grupo de doenças que envolvem um crescimento celular anormal com potencial de invadir e espalhar-se para outras partes do corpo.

A frequente relação entre elas pode significar um efeito de causalidade e esse estudo tem como objetivo descrever a incidência dos casos de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer.

## METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura utilizando a estratégia PICO, buscou responder à questão norteadora: Há evidências de que pacientes com neoplasias apresentam risco de tromboembolismo venoso? Os artigos foram buscados na base de dados PubMed utilizando os descritores: “trombose venosa” e ‘neoplasia”, utilizando entre eles o booleano AND e NOT. Após a análise dos artigos encontrados, foram selecionados 5 artigos que correspondem aos critérios de inclusão, como, artigos publicados nos últimos 5 anos, publicados em inglês, artigos originais, gratuitos e que se relacionavam diretamente com o tema.

## RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa, foi descrita uma análise dos resultados apresentados pelos cinco artigos selecionados, que correlacionam a incidência dos casos de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. Observamos nos estudos apresentados na mini revisão que há correlação entre o tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. Os artigos utilizados nesta mini revisão, estão descritos no quadro 1, localizado no final desta revisão.

Os artigos analisados concordam sobre o tratamento para o diagnóstico de câncer ser o principal fator para a incidência de TEV nestes pacientes, essa relação foi elucidada por Sevestre *et al.* (2020) e Connell *et al.* (2020). Ambos comprovaram a partir dos estudos feitos que as etapas iniciais da profilaxia cancerígena é a causa de TEV nos primeiros meses de tratamento, cenário comprovado também por Silvis *et al.* (2018) No entanto, apesar das conclusões observadas, os autores dos artigos em questão não propuseram soluções para conciliar o início do tratamento cancerígeno e impedir a alta incidência de TEV.

Gimbel *et al.* (2021) destaca o embolismo pulmonar como uma frequente causa de morte em pacientes com câncer e o prolongamento de internação hospitalar como seu potencializador. Como outrora elucidado, Souet e Sevestre (2020) também analisa e define tal internação como essencial para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso no quadro cancerígeno.

## DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, o tratamento de trombose associado ao câncer apresenta vários desafios incluindo riscos de sangramentos maiores e recorrência de TEV. Os pacientes com câncer devem ser acompanhados cuidadosamente para resolução do trombo, sangramento e alterações nos rins ou fígado. Portanto, recomenda-se acompanhar os pacientes pelo menos a cada 4 a 6 semanas inicialmente (CONNELL *et al.*, 2020).

A frequência de acompanhamento pode ser reduzida para cada 12 semanas após a resolução dos sinais e sintomas relacionados ao coágulo e quando as intervenções relacionadas ao câncer se tornam menos frequentes ou estáveis. Além disso, o estudo de Connell *et al.* (2020), ressalta a necessidade de analisar cada caso com particularidade, visto que há diferentes ações de cada anticoagulante e se deve

ou não realizar medidas padrões de tratamento. Exemplo disso é que os anticoagulantes orais oferecem uma melhor opção terapêutica para muitos, porém para outros pacientes acometidos por essa enfermidade já não é viável esta terapêutica.

No estudo administrado por *Silvis et al.* (2018), é evidenciado que um caso de câncer aumenta o risco de trombose venosa cerebral em aproximadamente 5 vezes. Além do mais, esse risco foi observado, principalmente, em paciente com tipos hematológicos de câncer em comparação com aqueles com uma malignidade sólida. Provavelmente, as alterações pró-trombóticas iniciadas pelas células cancerígenas ocorrem com mais frequência nos estágios iniciais da doença.

O estudo de *Giustozzi et al.* (2021), analisou uma melhor qualidade de vida em pacientes assintomáticos (ECOG 0) do que em sintomáticos (ECOG 2), a partir da escala PS-ECOG, a qual avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente. Foi observado que a ação de apixabana e dalteparina para impedir a recorrência de hemorragias severas é consistente. Contudo, o tempo de pesquisa e complexidade do câncer, ainda mais em metástase, foram fatores limitantes para conclusões mais práticas para o estudo. A taxa de recorrência pode ser minimamente maior em pacientes sintomáticos, mas não é uma diferença significativa. Um fator que traz maior fidedignidade ao estudo é seu grande número de indivíduos participantes, o que torna da amostra um grupo mais realista.

De acordo com *Gimbel et al.* (2021), de todos os pacientes envolvidos no estudo, 12% deles desenvolveram Embolismo Pulmonar (EP), sendo que em 66% dos casos de EP, essa condição foi avaliada como fatal pelos patologistas. Logo, percebe-se que EP é uma causa de morte relativamente frequente em pacientes com câncer. Além disso, no que diz respeito aos tipos de câncer, o pancreático é o que apresenta maior número de pacientes com TEV, enquanto o hematológico ou melanoma apresenta menor número de pacientes com TEV.

O estudo de *Souet e Sevestre* (2020), trouxe alguns riscos de fatores associados ao tipo de câncer, ao tratamento do câncer e dos riscos de fatores relatados aos pacientes, além de apresentar fatores relacionados a prevenção clínica de TEV e fatores biológicos associados ao TAC. Foi possível observar que pacientes com câncer desenvolvem trombose, com risco grande de TEV em pacientes em metástase. Em estudos observacionais perceberam que o risco de TEV também é influenciado pelo quadro de fragilidade do paciente, sua capacidade de suportar procedimentos cirúrgicos e quimioterapia, e o período de iniciação do tratamento. Além do mais, o desenvolvimento de TAC também está interligado com os riscos tradicionais de TEV, como idade, histórico da doença e outras comorbidades. Esse estudo ainda trouxe os altos níveis de fator tecidual (FT) gerados pela progressão cancerígena que causam a geração de trombina, formando trombose, além de atuar na angiogênese, inflamação e metástase do câncer.

Assim, objetivando compreender as vias que conduzem a trombose e como podem permitir o desenvolvimento de novas terapias para a prevenção de TEV em pacientes com câncer, o estudo observacional de Hisada e Mackman (2017) traz a inibição de citocinas hematopoiéticas ou a inibição da formação de NET como possíveis estratégias para reduzir o TEV em pacientes com câncer com leucocitose, já que níveis aumentados de citocinas hematopoiéticas levam à neutrofilia e que esses neutrófilos podem ser preparados para liberar NETs, que aumentam o risco de trombose.

De acordo com Mahajan *et al.* (2019), em pacientes com malignidade, o risco de TEV depende de vários fatores, incluindo demográficos (ou seja, idade, raça e etnia), características do tumor (subtipo e estágio do câncer) e características do tratamento. Em nível populacional, o risco de TEV em pacientes com câncer parece ser maior em pacientes afro-americanos, naqueles com subtipos de tumor biologicamente agressivos, como câncer de pâncreas e naqueles com doença metastática no momento do diagnóstico. Além disso, o estudo destaca a importância de dados epidemiológicos, os quais podem ser usados para ajudar a criar e atualizar modelos preditivos para identificar populações de alto risco para TEV e podem impactar positivamente a morbidade e mortalidade em pacientes com câncer.

Em relação as terapias anticoagulante, segundo o estudo de Carrier *et al.* (2021), devido a um risco aumentado de TEV recorrente e sangramento maior em pacientes com câncer em relação à população geral, o manejo da terapia anticoagulante para TEV na população de pacientes com câncer é complexo. O risco subjacente para TEV recorrente e complicações hemorrágicas maiores varia com base nos fatores de risco relacionados ao paciente, bem como no tipo de tumor, estágio do câncer e tratamentos anticâncer.

A partir dos resultados obtidos do estudo de Lijfering *et al.* (2019), o problema das diretrizes atuais é que elas negam os primeiros eventos provocados em pacientes com tratamento prolongado. Esse artigo revelou ainda que homens com trombose venosa provocado por algo que não seja cirurgia tiveram risco absoluto de recorrência de 6,0%. Em contraste, entre mulheres esse risco é de apenas 2,6%. Pode-se argumentar que uma predição de trombose venosa recorrente não seja mais necessária, pois os anticoagulantes de ação direta (DOACs) são o atendimento padrão para pacientes com um primeiro evento. No entanto é necessário ter cautela com tal conclusão, uma vez que a descoberta de que pequenas doses de DOACs são tão eficazes quanto tratamento com doses completas seja biologicamente improvável. Isso acontece porque esse tratamento com pequenas doses apresenta sim alta eficácia, contudo ele também apresenta sangramento semelhante àquele observado em tratamentos com placebo.

## CONCLUSÃO

Os riscos de tromboembolismo venoso, de acordo com a literatura, são evidenciados como mais recorrentes em pacientes com câncer do que em assintomáticos, sendo que os fatores, protocolos

de tratamento, tipos cancerígenos e hospitalização, são claros intensificadores presentes nesta associação. No entanto, esse estudo tem a limitação de 5 artigos e isso torna oportuno a continuação da pesquisa sobre esse tema para descobrir protocolos terapêuticos cancerígenos que reduzam a incidência de tromboembolismo venoso nestes pacientes.

## REFERÊNCIAS

Carrier, Marc et al. “Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus.” **Current oncology (Toronto, Ont.)**. V. 28, p. 5434-5451, 2021

Connell, C. et al. Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. **The Oncologist**. V. 26, p. 8-16, 2020

Gimbel IA, et al. Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients. **J Thromb Haemost.**; V. 19, p. 1228–1235, 2021

Giustozzi, M. et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. **J Thromb Haemost.**; V. 19, p. 2751–2759, 2021

Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. **Blood**; V. 130, p. 1499-1506, 2017

Lijfering, Willem M et al. “Predicting the risk of recurrent venous thrombosis: What the future might bring.” **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**; V. 17,9, p. 1522-1526, 2019

Mahajan A. et al. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. **Semin Thromb Hemost.**; V. 45, p.321-325, 2019

Semestre, M. Soudet, S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis. **Journal de Médecine Vasculaire**. V. 45, p. 653-657, 2020

Silvis SM. et al. Câncer e risco de trombose venosa cerebral: um estudo caso-controle. **J Thromb Haemost.**; V. 16, p. 90–95, 2018