

Tromboembolismo Venoso e Cancro

Leonor Manuel Eugénio Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Renato Sousa da Silva Vaz

abril de 2020

Tromboembolismo Venoso e Cancro

Dedicatória

Aos meus avós, por todo o apoio e amor incondicional e por me mostrarem o privilégio que é ter direito à educação, podermos seguir a profissão que gostamos e lutar pelos nossos sonhos.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro Silva Vaz, por toda a disponibilidade, paciência e apoio que demonstrou ao longo de todo o meu trabalho.

Aos meus pais, irmão e restante família por todo o apoio ao longo da minha vida e por estarem presentes em todos os momentos.

Aos meus amigos de infância por continuarem presentes, sempre com uma palavra de força e por compreenderem a minha ausência, por vezes necessária ao longo destes seis anos. E também aos amigos que a Covilhã me deu, por terem partilhado esta aventura comigo, por todo o carinho, ajuda, paciência e por todas as memórias que vou levar comigo para sempre.

Resumo

A associação entre cancro e eventos tromboembólicos é reconhecida há mais de 150 anos, sendo vários os fatores que contribuem para esta relação, nomeadamente os fatores de coagulação, o crescimento e a invasão tumorais, a presença de metástases e a agressão cirúrgica.

O reconhecimento desta associação e a implementação de protocolos de profilaxia têm sido de crucial importância para a redução da mortalidade relacionada ao tromboembolismo venoso. Os esquemas de profilaxia, nos doentes oncológicos, baseiam-se na utilização de heparina de baixo peso molecular ou de heparina não fracionada. A heparina de baixo peso molecular, por sua vez, está preconizada, tanto no tratamento inicial como prolongado. No entanto, os novos anticoagulantes orais parecem ser uma nova opção para o tratamento prolongado do tromboembolismo venoso neste subtipo de doentes, estando já contemplados nas *guidelines* mais recentes. Os novos anticoagulantes orais apresentam vantagens quer em relação à heparina de baixo peso molecular, pois são administrados por via oral, quer aos antagonistas da vitamina K, uma vez que não carecem de monitorização e parecem estar associados a menor taxa de recorrência de eventos tromboembólicos.

Com esta dissertação, pretende-se uma revisão da literatura sobre esta temática, nomeadamente sobre a fisiopatologia, os modelos de avaliação de risco e protocolos de profilaxia e tratamento.

Palavras-chave

Tromboembolismo Venoso; Cancro; Cirurgia; Oncologia.

Abstract

The association between cancer and thromboembolic events has been recognized for over 150 years and there are several factors that contribute to this association, such as clotting factors, tumor growth and invasion, the presence of metastasis, as well as the surgical aggression itself.

Recognition of this association and the implementation of prophylaxis protocols have been of crucial importance for reducing venous thromboembolism associated mortality. Prophylaxis is based on the use of low molecular weight heparin or unfractionated heparin and, both initial and prolonged treatment is based on the use of low molecular weight heparin. However, new oral anticoagulants appear to be an alternative strategy for prolonged treatment of cancer associated venous thromboembolism. Some recent guidelines already recommend the use of new oral anticoagulants. They have an advantage over low molecular weight heparin because they are given orally. When compared to vitamin K antagonists, the new oral anticoagulants seem to be associated with a lower recurrence rate of venous thromboembolism and do not require regular monitoring.

This dissertation intends to review the literature on this subject, namely the pathophysiology, risk assessment models, prophylaxis and treatment protocols.

Keywords

Venous thromboembolism, Cancer, Surgery, Oncology.

Tromboembolismo Venoso e Cancro

Índice

| | |
|--|------|
| Dedicatória | iii |
| Agradecimentos..... | v |
| Resumo | vii |
| Abstract..... | ix |
| Índice | xi |
| Lista de Figuras | xiii |
| Lista de Tabelas | xv |
| Lista de Acrónimos | xvii |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1. Objetivos..... | 2 |
| 2. Metodologia..... | 3 |
| 3. Tromboembolismo Venoso e Cancro..... | 5 |
| 3.1. Fisiopatologia | 5 |
| 3.2. Diagnóstico de TEV | 6 |
| 3.3. Rastreio de cancro em doentes com TEV idiopático | 6 |
| 3.4. Impacto na mortalidade | 7 |
| 4. Fatores de Risco e Modelos de Avaliação do Risco..... | 9 |
| 4.1. Riscos específicos da cirurgia | 11 |
| 5. Profilaxia e Tratamento | 15 |
| 5.1. Profilaxia | 15 |
| 5.1.1. Profilaxia em doentes não cirúrgicos hospitalizados | 15 |
| 5.1.2. Profilaxia em doentes cirúrgicos | 15 |
| 5.1.3. Profilaxia em doentes no ambulatório | 18 |
| 5.1.4. Profilaxia em doentes com CVC..... | 19 |
| 5.2. Tratamento..... | 21 |
| 6. Perspetivas futuras..... | 25 |
| 7. Conclusão..... | 27 |
| 8. Bibliografia | 29 |

Lista de Figuras

Figura 1 - Descrição da pesquisa e seleção dos resultados..... 4

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - <i>Score</i> preditivo de risco de neoplasia oculta em doentes com TEV. | 7 |
| Tabela 2 - Recomendações da ESMO relativamente à profilaxia do TEV em doentes com cancro..... | 19 |
| Tabela 3 - Recomendações da ASCO relativamente à profilaxia do TEV em doentes com cancro..... | 20 |
| Tabela 4 - Recomendações da ESMO relativamente ao tratamento do TEV em doentes com cancro..... | 24 |
| Tabela 5 - Recomendações da ASCO relativamente ao tratamento do TEV em doentes com cancro..... | 24 |

Lista de Acrónimos

| | |
|---------|--|
| ACCP | <i>American College of Chest Physicians</i> |
| ASCO | <i>American Society of Clinical Oncology</i> |
| AVK | Antagonistas da Vitamina K |
| CMI | Cirurgia Minimamente Invasiva |
| CPI | Compressão Pneumática Intermitente |
| CTC | Células Tumorais Circulantes |
| CVC | Cateter Venoso Central |
| EP | Embolia Pulmonar |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| FT | Fator Tecidual |
| FVCI | Filtro da Veia Cava Inferior |
| HBPM | Heparina de Baixo Peso Molecular |
| HNF | Heparina Não Fracionada |
| ICPG | <i>International Clinical Practice Guidelines</i> |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IMPROVE | <i>International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism</i> |
| INR | Índice Internacional Normalizado |
| kg | Quilograma |
| mg | Miligrama |
| MM | Mieloma Múltiplo |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NETs | Redes Extracelulares de Neutrófilos |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NOAC | Novos Anticoagulantes Orais |
| PAI | Inibidor do Ativador do Plasminogénio |
| TC | Tomografia Computorizada |
| TEV | Tromboembolismo Venoso |
| TNF | Fator de Necrose Tumoral |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |
| U | Unidades |

1. Introdução

O primeiro artigo a documentar a associação entre cancro e trombose foi publicado em 1823 por Jean-Baptiste Bouillaud.(1) Mais tarde, em 1865, Armand Trousseau relatou a ligação entre cancro gástrico e trombose venosa.(1) Atualmente, a associação entre cancro e tromboembolismo venoso (TEV) é bem reconhecida, sendo vários os fatores de risco presentes, nomeadamente a imobilização, a cirurgia, a quimioterapia, a utilização de cateter venoso central (CVC) e a presença de células tumorais que induzem um estado de hipercoagulabilidade.(1)

O TEV engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP).(2) As tromboes venosas de localização atípica, como nos membros superiores, estão associadas, na maioria dos casos, à presença de CVC.(3)

Os doentes com cancro têm um risco 4 a 7 vezes maior de desenvolver um TEV.(1,2) O TEV é a segunda causa de morte nos doentes oncológicos, aumentando a probabilidade de morte 2 a 6 vezes.(4) A elevada incidência de TEV verificada nos últimos anos deve-se ao aumento da sobrevivência dos doentes oncológicos, ao uso prolongado de CVC quer para a administração de quimioterapia quer para tratamento de suporte, e ao envelhecimento da população.(5)

Quanto à realidade portuguesa, França *et al.*(6) ao analisarem os dados relativos ao estudo ENDORSE, observaram que 68.9% dos doentes cirúrgicos e 38.5% dos doentes médicos estavam em risco de TEV de acordo com os critérios da *American College of Chest Physicians* (ACCP) e que, a profilaxia recomendada por esta entidade só era prescrita a 59% e 57.6%, respetivamente. Os autores concluíram que era necessário implementar novas estratégias para a profilaxia dos eventos tromboembólicos nos hospitais portugueses.(6) Ferreira *et al.*(7) no estudo ARTE, aplicaram um novo sistema de classificação, formulado a partir dos *scores* de Caprini e Khorana, tendo observado que 68% dos doentes tinham alto risco de TEV, 67.2% receberam algum tipo de trombopprofilaxia, encontrando-se o maior risco no subgrupo dos doentes oncológicos. Concluíram que é necessário validar este novo *score*, pois pode melhorar as práticas de trombopprofilaxia em regime de internamento.(7) Silva-Vaz *et al.*(8) após avaliarem 86 doentes admitidos no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, concluíram que a profilaxia farmacológica para o TEV é ainda subutilizada, parecendo existir uma melhoria em relação a estudos anteriores, embora inferior à observada noutros países europeus.

Neste sentido, e sendo o cancro uma doença tão presente na atualidade, é importante o estudo desta associação bem como a aplicação de protocolos de profilaxia e de tratamento do TEV nos doentes oncológicos.

1.1. Objetivos

Os principais objetivos desta monografia são uma breve revisão sobre a fisiopatologia do TEV associado ao cancro, fatores de risco e a análise de alguns protocolos de profilaxia e tratamentos existentes.

2. Metodologia

A abordagem metodológica utilizada na elaboração desta dissertação consistiu na revisão bibliográfica dos conteúdos mais recentes sobre Tromboembolismo Venoso e Cancro.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, tendo-se utilizado as seguintes palavras-chave: "*Venous thromboembolism*", "*Cancer*", "*Surgery*", "*Oncology*". Foram considerados casos clínicos, estudos clínicos, ensaios clínicos, estudos comparativos, ensaios clínicos controlados, meta-análises, estudos observacionais, estudos multicêntricos, ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos de revisão simples e artigos de revisão sistemática que preenchessem os seguintes critérios: artigos publicados nos últimos 5 anos (2014 a 2019); artigos publicados em Inglês, Português e Espanhol.

Com base nos critérios de pesquisa descritos, foram obtidos 190 resultados dos quais, após análise do título e *abstract*, foram excluídos 98 artigos por não estarem relacionados com o tema ou por terem pouca relevância para os objetivos desta dissertação. Assim sendo, restaram 92 artigos, dos quais, após leitura integral, foram excluídos 30, tendo 62 artigos sido incluídos neste trabalho com base na sua relevância para o tema em estudo.

Para obter alguns dados sobre o tromboembolismo venoso em Portugal foram adicionados 2 estudos: "*Venous thromboembolism risk factors and practices of prophylaxis: Endorse Study Results in Portugal*" e "*Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the Portuguese hospital care setting: The ARTE study*". O estudo "Risco e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Doentes Cirúrgicos", obtido através da Revista Portuguesa de Cirurgia, foi adicionado por conter dados relativos ao Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Estes três artigos foram utilizados apenas na introdução. Foram também adicionadas as *guidelines* mais recentes da *European Society for Medical Oncology* e da *American Society of Clinical Oncology* relativas à profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em doentes com cancro.

No total foram utilizados 67 artigos na elaboração desta dissertação.

Tromboembolismo Venoso e Cancro

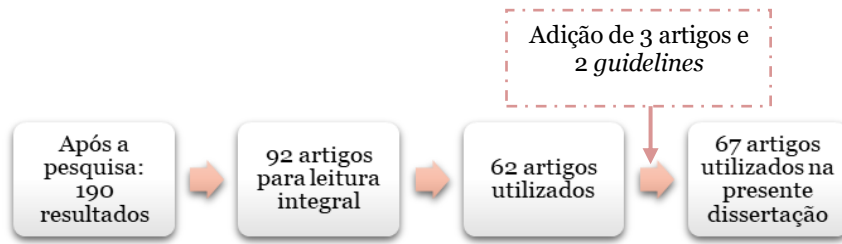


Figura 1 - Descrição da pesquisa e seleção dos resultados.

3. Tromboembolismo Venoso e Cancro

3.1. Fisiopatologia

Para que um trombo venoso se forme é necessário que estejam presentes pelo menos dois fatores da Tríade de Virchow: estase sanguínea, hipercoagulabilidade e lesão endotelial.(9) Os doentes com cancro encontram-se num estado pró-trombótico pois cumprem todos os requisitos desta tríade, nomeadamente estase sanguínea devido à imobilização a que muitas vezes estão sujeitos ou a compressão pelo próprio tumor; lesão endotelial causada pelas células tumorais, fármacos ou outros dispositivos terapêuticos; e hipercoagulabilidade devido à libertação de fatores pró-coagulantes pelas células tumorais.(4)

As células endoteliais lesadas, assim como as células tumorais, expõem na sua membrana uma glicoproteína transmembrana, o Fator Tecidual (FT), que assume o papel de recetor para o fator de coagulação VII, levando à ativação da via extrínseca da coagulação, que culmina com a conversão do fibrinogénio em fibrina e consequente formação do trombo.(4) No cancro metastático, a presença de células tumorais circulantes (CTC) positivas para o FT pode promover a geração de trombina e a formação de fibrina.(10) Por sua vez, as células tumorais ativam o Inibidor do Ativador do Plasminogénio (PAI) 1 e 2, aumentando assim o risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos.(4) As células malignas secretam, para a corrente sanguínea, mucinas aberrantes que se ligam a selectinas e medeiam a interação entre plaquetas, glóbulos brancos e células endoteliais,(9) e libertam, também, microvesículas altamente pró-coagulantes.(11) Por exemplo, no caso do cancro da próstata, as células malignas expressam na sua membrana polifosfato de cadeia longa que ativa o fator XII e, consequentemente, a via intrínseca da coagulação.(11,12)

Demonstrou-se que a hipoxia que normalmente ocorre nos tumores em propagação, assim como a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais, aumentam a expressão de fatores pró-coagulantes (FT e PAI 1), estimulando a função coagulante do endotélio ao suprimir os fatores anticoagulantes, como é o caso da trombomodulina.(9)

Os doentes com cancro encontram-se num estado inflamatório, com a libertação de citocinas, como o Fator de Necrose Tumoral (TNF), que aumenta a expressão do FT.(9) Outra citocina que também se encontra elevada neste subgrupo de doentes com TEV é a Interleucina (IL)-6 que estimula a libertação de fatores pró-coagulantes, levando, quando associada à resposta inflamatória, à formação de redes extracelulares de neutrófilos

(NETs).(11) Estas estimulam a adesão de plaquetas e a ativação do fator XII.(11) Um estudo demonstrou que, nos casos avançados de carcinoma de células claras do ovário, os níveis de IL-6 estão elevados, verificando-se um risco aumentado para TEV e uma diminuição na sobrevida.(13) A IL-6 estimula os hepatócitos a produzirem trombopoietina que, por sua vez, estimula a produção de plaquetas, contribuindo para a formação do TEV.(13) As células tumorais expressam, igualmente, proteases, como o pró-coagulante oncológico que ativa diretamente o fator X, na ausência do fator VIIa.(4) Os tumores cerebrais secretam frequentemente uma molécula, a podoplanina, que tem a capacidade de se ligar a um recetor presente nas plaquetas, que estimula a sua agregação.(14) Tem-se verificado uma associação entre a expressão intratumoral de podoplanina e o aumento do risco de TEV, sendo este 6 vezes maior em doentes com níveis elevados desta molécula.(14) Todos estes fatores contribuem para o estado pró-trombótico que está associado ao cancro.

3.2. Diagnóstico de TEV

Os principais sinais de uma TVP são dor e edema da perna, enquanto os principais sinais de EP são dispneia e dor torácica.(15,16) As *guidelines* do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam que os doentes com suspeita de TVP sejam estratificados através da escala de Wells, sejam medidos, analiticamente, os níveis de D-dímeros e seja realizado um *ecodoppler* venoso aos membros inferiores.(16) Aos doentes com suspeita de EP recomendam também o uso da escala de Wells, a avaliação dos níveis de D-dímeros e a realização de uma angio-tomografia computadorizada (TC) torácica.(16)

3.3. Rastreio de cancro em doentes com TEV idiopático

Por vezes, um TEV desenvolve-se num sujeito que aparentemente não possui fatores de risco. Neste caso, o TEV denomina-se de idiopático. Perante esta condição clínica é necessário o estudo para excluir a entidade denominada de síndrome paraneoplásico, que ocorre associada a uma neoplasia oculta.(15,16) Os doentes com patologia oncológica associada apresentam maior risco de recorrência do TEV, pelo que o tratamento será adequado a esta realidade.(15,16) Estudos descrevem que um TEV detetado em neoplasias em estádios precoces está associado a tratamento mais eficaz.(15,16)

As *guidelines* da NICE recomendam que os doentes com um primeiro episódio de TEV idiopático sejam avaliados através de uma história clínica, exame físico, análises e uma radiografia do tórax.(15) Quando estes exames não são conclusivos para doença neoplásica, preconizam, para os doentes com mais de 40 anos a realização de uma TC abdómino-pélvica e, no caso das mulheres, uma mamografia.(15)

Uma revisão sistemática concluiu que a decisão de procurar uma neoplasia oculta em doentes com TEV idiopático deve ser tomada tendo em consideração as características particulares de cada doente.(15)

Jara-Palomares *et al.*(17) desenvolveram um *score* para identificar que doentes com TEV agudo se encontram em maior risco de terem uma neoplasia oculta. Este atribui 1 ponto para o sexo masculino, doença pulmonar crónica e contagem elevada de plaquetas; 2 pontos para idade superior a 70 anos e anemia e 2 pontos negativos para um TEV anterior ou pós-operatório.(17) Os autores identificaram as localizações mais comuns de neoplasia de acordo com a idade e género, sendo nos homens o pulmão, próstata, cólon e reto, e nas mulheres mama, cólon e reto.(17) Esta relação é importante uma vez que, sabendo quais os doentes com maior risco de terem uma neoplasia oculta e qual o local mais provável, auxilia a decisão de quem deve ser estudado e quais métodos de rastreio utilizar.(17) Segundo este *score*, homens com uma pontuação igual ou superior a 3 beneficiam de um exame retal, avaliação dos níveis de antigénio específico da próstata, pesquisa de sangue oculto nas fezes e TC torácica.(17) Se estes exames forem negativos para neoplasia, os homens com mais de 50 anos devem realizar uma TC abdómino-pélvica.(17) As mulheres com um *score* igual ou superior a 3 pontos podem beneficiar de uma pesquisa de sangue oculto nas fezes, mamografia e TC abdómino-pélvica.(17) O desenvolvimento desta ferramenta é importante porque pode evitar a realização desnecessária de exames complementares, com um alto impacto psicológico em doentes com um *score* baixo e permitir, naqueles com um *score* alto, a realização de um rastreio adequado ao género e idade.(17)

Tabela 1 - *Score* preditivo de risco de neoplasia oculta em doentes com TEV. Adaptado de Jara-Palomares *et al.*(17).

| Condição | Pontos |
|--|--------|
| Sexo masculino | +1 |
| Doença pulmonar Crónica | +1 |
| Plaquetas $\geq 350 \times 10^6$ /milímetro ³ | +1 |
| Idade >70 anos | +2 |
| Anemia | +2 |
| Pós-operatório | -2 |
| TEV prévio | -2 |

3.4. Impacto na mortalidade

De acordo com a literatura, as taxas de sobrevivência são significativamente mais baixas e com prognóstico pior nos doentes com neoplasia associada ao TEV comparativamente com os doentes com neoplasia sem TEV.(11)

Tromboembolismo Venoso e Cancro

O TEV é a segunda causa de morte em doentes com neoplasia, sendo a primeira a própria neoplasia.(18)

As plaquetas, contribuem não só para a formação de TEV, como também estão associadas à progressão da neoplasia e à formação de metástases, favorecendo a adesão das células tumorais ao endotélio e facilitando a sua passagem através da parede dos vasos sanguíneos.(4) Além disto, o TEV tem maior probabilidade de se desenvolver em tumores de elevado grau histológico e em estádios avançados.(11)

4. Fatores de Risco e Modelos de Avaliação do Risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos podem ser divididos em fatores relacionados com o tumor, com o doente, com o tratamento e com biomarcadores.(11)

Os factores associados ao tumor são o local, o grau histológico, o estágio e o tempo decorrido desde o diagnóstico.(1,11) As neoplasias gástrica e pancreática são as de maior risco.(11) No entanto, as neoplasias do pulmão, cérebro, rins, bexiga, ginecológica e hematológica também têm um risco elevado.(11) Existe, também, um risco aumentado nos tumores de elevado grau histológico assim como nas neoplasias metastizadas, sendo que a maioria dos casos de TEV ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o diagnóstico.(11)

Os fatores relacionados com o doente são a idade igual ou superior a 65 anos, a obesidade e a presença de comorbilidades, sendo que a doença venosa superficial, episódios prévios de TEV e trombofilia hereditária estão associados ao TEV em doentes oncológicos.(11)

Relativamente ao tratamento, a quimioterapia com agentes à base de platina, como a cisplatina, e agentes anti-angiogénicos, como o bevacizumab, estão frequentemente associados ao TEV.(11) Contudo, também outros agentes como a talidomida, hormonoterapia, agentes estimuladores da eritropoiese, transfusões de eritrócitos e plaquetas, assim como a cirurgia, contribuem para o desenvolvimento de TEV.(11) Uma revisão sistemática e meta-análise concluiu que o TEV ocorre frequentemente em doentes submetidos a terapia sistémica para carcinoma urotelial, sendo que os agentes que mais contribuem para isso são anti-angiogénicos e os anti-ErbB.(19) Ay *et al.*(11) sugerem uma associação entre radioterapia e TEV em doentes oncológicos.

Os biomarcadores associados ao TEV em doentes oncológicos são a contagem elevada de plaquetas e leucócitos, níveis baixos de hemoglobina, níveis altos de selectina-P solúvel, fragmentos 1+2 de protrombina e D-dímeros.(11) Os níveis elevados de Proteína-C-Reativa também parecem estar associados a um risco mais alto.(11)

O primeiro *score* desenvolvido para estratificar o risco trombótico de doentes com cancro foi o Khorana.(18) Este modelo engloba as seguintes variáveis: localização tumoral, com a atribuição de 2 pontos nos casos das neoplasias do pâncreas e estômago e atribuição de 1 ponto para os casos de neoplasia do pulmão, ginecológica, da bexiga, dos testículos e

linfoma; a contagem de plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350 \times 10^9$ /litro soma 1 ponto; os níveis de hemoglobina < 10 gramas/decilitro ou uso de fatores estimuladores da eritropoiese com 1 ponto; a contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11 \times 10^9$ /litro com 1 ponto e índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 35 quilograma (kg)/metro² valendo também 1 ponto.(18) Considera-se que um doente tem um risco alto se o resultado é ≥ 3 , risco intermédio se é 1 ou 2 e risco baixo se o resultado é 0.(18) Foram propostas algumas alterações a este *score*. *Vienna Cancer and Thrombosis Study* adicionou os níveis de D-dímeros e selectina-P solúvel.(18) O *score* PROTECHT substituiu o IMC pelo uso de agentes de quimioterapia à base de platina (1 ponto), gencitabina (1 ponto) ou uma combinação dos dois agentes (2 pontos).(18) Atualmente, as *guidelines* recomendam a utilização do *score* de Khorana original.(18)

A maioria dos casos de TEV ocorre aquando do diagnóstico de cancro ou pouco depois do início do tratamento.(20) Nos doentes com Mieloma Múltiplo (MM), o tratamento com fármacos imunomoduladores, como a talidomida ou lenalidomida, em combinação com dexametasona e/ou quimioterapia, aumenta o risco de TEV.(20) Contudo, este risco é mais baixo quando estes agentes imunomoduladores são usados em conjunto com bortezomib, um inibidor de proteossomas.(20)

O transplante autólogo de células estaminais é utilizado no tratamento de doentes com MM e linfomas refratários ou após recorrência.(21) Estes doentes sofrem uma diminuição do número de plaquetas nas primeiras 1 a 3 semanas após o transplante, mas como são hospitalizados com uma diminuição do *performance status* e da mobilidade, e normalmente têm CVC, o risco de TEV aumenta apesar da trombocitopenia.(21) Os doentes submetidos a um transplante alogénico de células estaminais estão em risco de sofrer a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, o que aumenta o risco de TEV.(21)

Kovacs *et al.*(22) observaram que os biomarcadores de ativação da coagulação, como os D-dímeros e o fator VIII, vão diminuindo ao longo do tempo após um transplante mas mantêm-se ou aumentam quando se realiza tratamento de manutenção pós-transplante com talidomida-prednisona. Já os níveis de trombina-antitrombina III não mostraram uma resposta significativa a esta terapia.(22)

Existe uma escala de risco, desenvolvida pelo *International Myeloma Working Group*, para classificar o risco de TEV especificamente em doentes com MM.(18) Esta escala tem em conta fatores de risco individuais (idade, história de TEV, CVC, comorbilidades, imobilização, cirurgia e trombofilia hereditária), relacionados com o mieloma

(hiperviscosidade) e relacionados com a terapia (alta dose de dexametasona, doxorubicina ou combinação de múltiplos agentes de quimioterapia).(18)

Num modelo usado para prever o risco de TEV em doentes com linfoma, os fatores utilizados são eventos venosos ou arteriais anteriores, envolvimento do mediastino pelo linfoma, IMC >30, mobilidade reduzida, doença extranodal, neutropenia e hemoglobina <100 gramas/litro, sendo os doentes classificados em baixo, intermédio ou alto risco de TEV.(21)

No caso de doentes internados, há vários modelos de avaliação do risco de TEV: o *score* de Caprini, que estratifica os doentes em risco baixo, moderado, alto e muito alto; o modelo de Padua, que atribui 3 pontos para neoplasia ativa e só é necessário mais um fator de risco adicional para ser considerado de alto risco; e o *score* da *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism* (IMPROVE) em que uma pontuação ≥ 2 está associada a uma elevada mortalidade.(18)

O *score* de Ottawa surgiu para prever o risco de TEV recorrente.(18) Engloba o género, sendo atribuído 1 ponto ao sexo feminino; a localização do tumor, sendo atribuído 1 ponto ao cancro do pulmão e -1 ao cancro da mama; o estágio do tumor, sendo atribuídos -2 pontos a um estágio TNM I; e a ocorrência de TEV anterior, ao qual atribui 1 ponto.(18) Doentes com um *score* ≤ 0 têm um baixo risco de recorrência e aqueles com um *score* > 1 têm um alto risco.(18)

4.1. Riscos específicos da cirurgia

A probabilidade de um doente com neoplasia submetido a uma cirurgia sofrer um TEV é 2 vezes superior à de um doente sem neoplasia submetido à mesma cirurgia.(23)

As micropartículas positivas para o FT, tromboelastografia e a resistência à Proteína C não causada por uma mutação no gene do fator V são métodos que podem dar informação sobre a hemostase nos doentes oncológicos antes da cirurgia.(23) Li *et al.*(23) identificaram a idade, a radioterapia, as transfusões e o tempo operatório como possíveis fatores de risco para TEV pós-operatório. O risco de mortalidade nos 90 dias após uma cirurgia oncológica na presença de um TEV é 10 vezes superior do que na ausência de TEV.(23) Os preditores de TEV após a alta hospitalar incluem a doença avançada, presença de complicações, utilização aumentada de recursos hospitalares, tumor de origem gastrointestinal mas não colorretal e idade inferior a 45 anos.(24)

O risco absoluto de TEV varia com o tipo de cirurgia, incluindo a localização tumoral, a técnica, a duração, o tipo de anestesia, a presença de infecção pós-operatória, imobilização e as comorbidades dos doentes, nomeadamente IMC e história prévia de TEV.(25) As cirurgias para ressecção de um tumor estão associadas a um risco particularmente elevado devido à extensa lesão vascular associada à invasão tumoral, longa duração da cirurgia, possibilidade de tumor residual continuar a causar compressão venosa e estase e imobilização pós-operatória prolongada.(25) O risco de trombose não está aumentado apenas no período imediatamente após a cirurgia podendo estender-se por, pelo menos, 30 dias.(25)

O *score* de Caprini e o *score* de Rogers são propostos para estimar o risco individual de TEV nos doentes cirúrgicos.(25) Com o *score* de Rogers os doentes são estratificados em baixo risco se têm menos de 7 pontos, risco moderado se têm de 7 a 10 pontos e alto risco se têm mais de 10 pontos.(26)

Barber *et al.*(27) verificaram que a incidência de TEV nas mulheres submetidas a uma cirurgia minimamente invasiva (CMI) para um tumor ginecológico é baixa. As doentes submetidas a CMI têm um terço do risco de TEV quando comparadas com doentes submetidas a cirurgia por via laparotómica e, a última, é um fator preditivo independente.(27) A idade, o IMC e o tempo de cirurgia estão associados a TEV em doentes que realizam uma CMI.(27) Os autores desenvolveram um modelo para prever o risco de TEV em doentes com neoplasia endometrial submetidas a CMI no qual, uma doente com uma pontuação >2 tem um risco 7.8 vezes superior ao de uma doente com uma pontuação de 0 ou 2.(27) Este *score* pode permitir que, no grupo de doentes submetidas a CMI, se identifique aquelas que têm menor risco e utilizar uma profilaxia diferente nestes casos, como por exemplo, apenas profilaxia mecânica.(27) Contudo, este *score* deve ser validado noutras populações antes de poder ser utilizado clinicamente.(27)

Durante as cirurgias, frequentemente ocorrem perdas sanguíneas com eventual necessidade de transfusões, estando associadas a um aumento do risco de infeções e outras morbidades.(28) Os antifibrinolíticos análogos da lisina, como o ácido tranexâmico e o ácido ϵ -aminocapróico são eficazes na redução das perdas sanguíneas durante a cirurgia porque inibem a formação de plasmina.(28) A utilização destes análogos da lisina em doentes com cancro submetidos a cirurgia pode diminuir as necessidades de transfusões sanguíneas, no entanto, estes fármacos podem aumentar o risco de TEV.(28) Montroy *et al.*(28) concluíram que a segurança dos análogos da lisina em doentes oncológicos não foi extensivamente estudada, no entanto, com base na

literatura existente, não se associam a um aumento do risco de TEV ou outros eventos adversos e são eficazes na redução das perdas sanguíneas.

As cirurgias abdominais e pélvicas *major* podem ser divididas em cirurgia colorretal, ginecológica e urológica.(25) Na cirurgia colorretal, o pneumoperitoneu e a posição de Trendelenburg associados à abordagem minimamente invasiva podem aumentar o risco de TEV devido a lesão vascular, compressão e estase.(25)

Num estudo prospetivo, Serrano *et al.*(29) observaram que a incidência de TEV após cirurgia abdominal ou pélvica *major* no contexto oncológico aumentou entre o 3º e 6º mês pós-cirurgia, e que um dos fatores que contribuiu para este aumento foi a quimioterapia pós-operatória.

O TEV pós-operatório é uma complicação significativa na cirurgia urológica e a sua taxa é mais elevada nas cirurgias abertas, sendo este, juntamente com a neoplasia, idade avançada, anestesia geral e duração prolongada do procedimento, indicadores de alto risco trombótico na cirurgia urológica.(25) A cistectomia é um fator de risco independente para TEV.(30) Sun *et al.*(30) observaram que o IMC elevado, elevado tempo de internamento, margens cirúrgicas positivas e uma neo-bexiga ortotópica são importantes fatores de previsão de TEV em doentes submetidos a cistectomia radical por via laparotómica, e não encontraram diferença na taxa de TEV entre a utilização de varfarina ou heparina não fracionada (HNF).

Doentes com tumores cerebrais parecem ser particularmente suscetíveis a TEV e, os submetidos a cirurgia tem um maior risco.(31) Os doentes com tumor cerebral têm maior probabilidade de ter uma deficiência motora, com consequente imobilização, o que contribui para o desenvolvimento de TEV.(32) Os doentes que realizam cirurgia para a resseção destes tumores têm maior probabilidade de desenvolver TEV devido a três fatores adicionais: a própria neoplasia, a resposta trombótica natural à lesão cirúrgica e a mobilidade pós-operatória limitada.(32) O TEV sintomático é uma complicação relativamente comum da craniotomia e aumenta a mortalidade, morbidade, tempo de internamento e custos de saúde nos doentes que realizam esta cirurgia.(33) Cote *et al.*(33) observaram que a idade avançada, o IMC elevado, a utilização recente de esteróides e o tempo prolongado de cirurgia são preditores de TEV após craniotomia para tumor cerebral. Apesar deste risco aumentado de TEV, a hemorragia intracraniana é uma das complicações mais frequentes e temidas da cirurgia para tumores cerebrais.(34) Esta tende a ocorrer nos primeiros dias pós-operatório, enquanto o risco de TEV se estende para lá do período de hospitalização.(34) Devido a isto, é importante reconhecer os

doentes que têm maior risco de TEV, para que o método de profilaxia escolhido seja o mais eficiente.(33) Smith *et al.*(35) concluíram que doentes com gliomas de alto grau submetidos a cirurgia têm um risco elevado de TEV e que, aqueles que iniciavam a anticoagulação profilática mais tarde tinham um risco maior. Para além disto, neste estudo, a anticoagulação profilática mostrou ser segura e não aumentou a taxa de hemorragias intracranianas.(35)

A cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica surgiu como opção de tratamento para doentes com neoplasia da superfície peritoneal, contudo, o TEV é comum após este procedimento.(36) Rottenstreich *et al.*(36) observaram que a falta de anticoagulação prolongada após a alta hospitalar é o único fator de risco independente para o desenvolvimento de trombose nestes doentes, apoiando a anticoagulação por, pelo menos, 2 semanas após a alta.

5. Profilaxia e Tratamento

5.1. Profilaxia

Devido à carga clínica e económica que o TEV representa para os doentes com cancro, a sua profilaxia é de extrema importância, apesar de os estudos apontarem para uma subutilização da profilaxia em doentes com cancro.(5) Esta deve ser usada com cuidado neste subgrupo de doentes, pois estes têm um maior risco de hemorragia devido às características específicas do tumor, trombocitopenia induzida pela quimioterapia, efeito de terapias sistémicas e outras comorbilidades.(5)

5.1.1. Profilaxia em doentes não cirúrgicos hospitalizados

Nestes doentes, embora a intervenção cirúrgica, um grande fator de risco para TEV, não esteja presente, outros fatores como a localização e tipo de tumor, assim como a terapia utilizada, particularmente a quimioterapia, estão associados a um risco aumentado para TEV.(37) Tanto a heparina de baixo peso molecular (HBPM), como a HNF e o fondaparinux são mais eficazes que o placebo na prevenção do TEV e, por isso, podem ser utilizados para profilaxia.(4) A HBPM e o fondaparinux têm uma administração mais fácil.(4) Estes três fármacos são recomendados pela *International Clinical Practice Guidelines* (ICPG) para profilaxia de doentes com cancro hospitalizados e com mobilidade reduzida.(11)

As *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) referem que doentes hospitalizados com neoplasia ativa e doença aguda ou mobilidade reduzida devem receber tromboprofilaxia na ausência de hemorragia ou outras contra-indicações.(38) Esta não deve ser administrada por rotina a doentes internados com o único propósito de realizar procedimentos *minor* ou receber quimioterapia, nem a doentes que vão receber transplante de células estaminais.(38)

5.1.2. Profilaxia em doentes cirúrgicos

A administração de HBPM uma vez por dia ou de HNF três vezes por dia está recomendada para prevenir episódios de TEV em doentes oncológicos submetidos a intervenção cirúrgica.(39) A administração deve ser feita 2 a 12 horas antes da cirurgia e continuada por, pelo menos, 7 a 10 dias após a mesma.(5,11,39) Nos doentes submetidos a cirurgia da coluna, cérebro ou com cateter epidural, a profilaxia deve ser iniciada no pós-operatório.(25)

Nos doentes de alto risco submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica a profilaxia deve estender-se por quatro semanas, a não ser que esteja contra-indicada.(25) A ativação pós-operatória do sistema da coagulação persiste para além dos primeiros 7 a 10 dias após a cirurgia, permanecendo elevada a incidência de TEV 4 a 6 semanas após a cirurgia.(40) A ASCO defende que a extensão da profilaxia até 4 semanas após a cirurgia abdominal ou pélvica *major* deve ser considerada em doentes com características de alto risco (mobilidade restrita, obesidade, história de TEV).(38) Por sua vez, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), também recomenda a extensão da profilaxia em doentes de alto risco e a ACCP em doentes de alto risco que não tenham um risco elevado de hemorragia.(41) Fagarasanu *et al.*(40) concluíram que a realização de trombopprofilaxia prolongada (2 a 6 semanas) com HBPM após cirurgia oncológica abdominal ou pélvica reduz significativamente a incidência de TEV e TVP sem aumentar o risco de hemorragia *major*.

Uma revisão sistemática não encontrou diferenças entre a HBPM, HNF e fondaparinux em termos de efeitos na mortalidade, resultados tromboembólicos, hemorragias *major* ou *minor* e, portanto, a escolha deve basear-se nos custos e preferência dos doentes, utilizando um processo de decisão individualizado.(42) A escolha da HBPM recai no facto de necessitar de apenas uma administração por dia e por apresentar menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina.(25) A HNF pode ser mais adequada em doentes com diminuição da função renal e o fondaparinux pode ser uma escolha em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina.(25)

A profilaxia mecânica, como a utilização de meias elásticas ou de compressão pneumática intermitente (CPI) não deve ser utilizada em monoterapia a não ser que os métodos farmacológicos estejam contra-indicados.(38,39) Deve ponderar-se a combinação de métodos farmacológicos e mecânicos em doentes de alto risco, como obesos ou doentes com história prévia de TEV.(25) Uma meta-análise concluiu que, para doentes com cancro submetidos a cirurgia, a profilaxia farmacológica tem um impacto limitado nos eventos mortais relacionados com TEV e pode levar a um aumento significativo da incidência de eventos hemorrágicos, e que, para os doentes que realizam cirurgia não abdómino-pélvica, a profilaxia mecânica pode ser suficiente.(43) Sjøvik *et al.*(44) compararam a eficácia da profilaxia mecânica com ou sem a adição de HBPM aproximadamente 12 horas antes da cirurgia para meningioma e concluíram não haver benefício na adição de HBPM, recomendando apenas a profilaxia mecânica e mobilização precoce como métodos profiláticos, sendo os fármacos utilizados apenas quando necessários, como nos doentes com mobilização tardia.

Lee *et al.*(45) estudaram a incidência e fatores de risco para TEV em doentes coreanos com cancro colorretal submetidos a cirurgia, uma vez que a incidência de TEV pós-operatório em doentes oncológicos asiáticos é mais baixa que nos doentes ocidentais. Os autores concluíram que a idade avançada, as comorbilidades e a contagem de leucócitos elevada no pré-operatório aumentam o risco de TEV e que, em doentes asiáticos com cancro colorretal, a trombotoprofilaxia farmacológica pré-operatória não deve ser administrada por rotina, mas sim com base no risco individual.(45) Nagata *et al.*(46) realizaram um ensaio clínico randomizado controlado para comparar a eficácia e segurança da enoxaparina com a CPI em doentes japonesas submetidas a cirurgia por neoplasia ginecológica. Concluíram que a incidência de TEV foi mais elevada no grupo submetido a CPI e, por isso, a enoxaparina pode ter contribuído para a diminuição do risco de TEV neste grupo de doentes.(46)

Hata *et al.*(47) concluíram que o fondaparinux administrado uma vez por dia na dose de 2.5 miligramas (mg) e iniciado cerca de 24 horas após a cirurgia é seguro e eficaz como profilaxia para doentes japoneses submetidos a cirurgia para cancro colorretal. Tokuhara *et al.*(48) avaliaram a segurança e eficácia do fondaparinux num grupo de doentes asiáticos submetidos a cirurgia laparoscópica para cancro colorretal e concluíram que este fármaco é eficaz na profilaxia do TEV. No entanto, pode estar associado a um aumento na incidência de eventos hemorrágicos, principalmente quando fatores de risco estão presentes, sendo um deles o tempo operatório >300 minutos, preconizando, neste caso, a utilização da enoxaparina.(48) Um outro estudo concluiu que a segurança do fondaparinux na prevenção de TEV após cirurgia para neoplasia urológica não é inferior à HBPM.(49)

Kim *et al.*(50) observaram que a incidência de TEV nos 30 e 60 dias após CMI para cancro endometrial foi baixa. Não conseguiram demonstrar uma redução significativa na taxa de TEV nos doentes que receberam profilaxia prolongada em comparação com os que não receberam, sugerindo a ausência de benefício adicional da profilaxia prolongada nesta população.(50)

A enoxaparina é muito utilizada na profilaxia de TEV pós-operatório e os níveis plasmáticos de fator anti-Xa podem ser utilizados como marcador da eficácia deste fármaco.(51) Baumgartner *et al.*(51) observaram que, na população estudada, 53.4% dos doentes submetidos a cirurgia abdominal para neoplasia tinham níveis inadequados de fator anti-Xa, apesar da profilaxia com enoxaparina e que o sexo feminino e a dose de 40 mg por dia de enoxaparina estavam associados a uma maior proporção de doentes com níveis adequados.

A utilização de filtro da veia cava inferior (FVCI) não está recomendada como profilaxia de rotina.(39) Ho *et al.*(52) observaram que a utilização de FVCI em doentes oncológicos variava muito entre hospitais e tipo de cancro, sendo muito utilizados na neoplasia cerebral, melanoma, neoplasia do pâncreas, do trato genital feminino, do cólon e trato urinário. As variáveis clínicas mais associadas à colocação de um FVCI neste subgrupo de doentes eram hemorragia ativa, cirurgia *major*, presença de metástases, maior severidade da doença no momento do internamento e presença de comorbilidades.(52) Os autores concluíram ainda que, a maioria dos doentes que tinham um FVCI não tinham uma contra-indicação clara para a anticoagulação.(52) Contudo, este método pode ser usado quando há contra-indicação para a anticoagulação ou há recorrência do TEV apesar do tratamento anticoagulante adequado.(4,53)

Para além da profilaxia farmacológica, o potencial trombótico no período pós-operatório pode ser reduzido por estratégias como a deambulação precoce, utilização de epidural em vez de anestesia geral, quando possível, e optar por procedimentos menos invasivos que requerem um menor tempo de hospitalização.(40)

5.1.3. Profilaxia em doentes no ambulatório

Um grande número de doentes oncológicos está a realizar tratamento em ambulatório encontrando-se em risco de TEV.(5) O *score* de Khorana ou outros *scores* validados devem ser utilizados nestes doentes para avaliar os riscos e benefícios da tromboprofilaxia.(4) Nestes doentes, a profilaxia não é recomendada por rotina mas pode estar indicada em doentes com neoplasia do pâncreas ou pulmão metastizada ou localmente avançada, tratados com quimioterapia e com baixo risco de hemorragia.(39,54)

Nos doentes tratados com lenalidomida ou talidomida combinada com esteroides e/ou quimioterapia, a profilaxia está recomendada, utilizando-se antagonistas da vitamina K (AVK) em doses baixas ou terapêuticas, HBPM em doses profiláticas ou aspirina em baixa dose.(39,54) Nos doentes com MM que se encontrem a tomar agentes imunomoduladores, a *European Myeloma Network* recomenda que a profilaxia com HBPM seja continuada por pelo menos 4 meses, podendo ser alterada, após este período para aspirina.(11)

As *guidelines* da ASCO referem que os doentes de alto risco, nomeadamente com um *score* de Khorana ≥ 2 antes de iniciarem um novo regime de quimioterapia sistémica, podem receber tromboprofilaxia com apixabano, rivaroxabano ou HBPM, desde que não existam fatores de risco significativos para hemorragia ou interação com outros fármacos.(38)

5.1.4. Profilaxia em doentes com CVC

Os doentes oncológicos requerem frequentemente a utilização de um CVC para quimioterapia, transfusões, nutrição parenteral e antibióticos, contudo aumenta o risco de TEV nestes doentes.(55) Numa revisão sistemática, Kahale *et al.*(55) observaram uma diminuição do risco de TVP sintomática associada a CVC, pelo ano de publicação, o que pode refletir avanços no material dos cateteres, melhor manuseamento destes e melhores cuidados clínicos no geral. Concluíram ainda que, nos doentes oncológicos com CVC em que se pondera a anticoagulação, deve fazer-se um balanço entre os possíveis benefícios e complicações.(55) Não está recomendado o uso de anticoagulação para profilaxia de rotina nestes doentes.(39)

No tratamento de trombose relacionada com cateter deve-se utilizar HBPM em monoterapia ou seguida por varfarina e, deve remover-se o cateter caso haja evidência de TVP concomitante, sépsis associada e caso o acesso já não seja necessário ou não esteja a funcionar.(1)

Tabela 2 - Recomendações da ESMO relativamente à profilaxia do TEV em doentes com cancro. Adaptado de Mandalà *et al.*(53).

| ESMO 2011 (53) | |
|--------------------------------------|---|
| Profilaxia em doentes hospitalizados | Recomenda-se profilaxia com HNF, HBPM ou fondaparinux em doentes hospitalizados confinados à cama e com uma complicação médica aguda. |
| Profilaxia em doentes cirúrgicos | Está recomendada a profilaxia com HNF ou HBPM. Métodos mecânicos não devem ser utilizados em monoterapia, a não ser que os métodos farmacológicos estejam contra-indicados. Doentes oncológicos que vão realizar cirurgia eletiva abdominal ou pélvica <i>major</i> devem receber profilaxia com HBPM subcutânea por até 1 mês após a cirurgia. |
| Profilaxia em doentes no ambulatório | A tromboprofilaxia por rotina não está recomendada, mas pode ser considerada em doentes de alto risco. Considerar HBPM, aspirina ou varfarina em doentes com MM que estejam a receber talidomida + dexametasona ou talidomida + quimioterapia. |

Tromboembolismo Venoso e Cancro

Tabela 3 - Recomendações da ASCO relativamente à profilaxia do TEV em doentes com cancro. Adaptado de Key *et al.*(38).

| ASCO 2019 (38) | |
|--------------------------------------|--|
| Profilaxia em doentes hospitalizados | <p>Doentes hospitalizados com neoplasia ativa e doença aguda ou mobilidade reduzida devem receber trombotoprofilaxia, na ausência de hemorragia ou outras contra-indicações. Não deve ser administrada por rotina a doentes internados com o único propósito de realizar procedimentos <i>minor</i> ou receber quimioterapia, nem a doentes que vão receber transplante de células estaminais.</p> <p>HNF – 5000 unidades (U) a cada 8 horas; Dalteparina – 5000 U/dia; Enoxaparina – 40 mg /dia; Fondaparinux – 2.5 mg/dia.</p> |
| Profilaxia em doentes cirúrgicos | <p>Deve ser prescrita trombotoprofilaxia farmacológica a todos os doentes oncológicos que vão realizar cirurgia <i>major</i>, com HNF ou HBPM, a não ser que haja alguma contra-indicação, como hemorragia ativa ou alto risco de hemorragia. A profilaxia deve ser iniciada no pré-operatório e deve ser continuada durante pelo menos 7 a 10 dias. A profilaxia prolongada com HBPM, por 4 semanas pós-operatório é recomendada em doentes submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica <i>major</i>, com fatores de alto risco (mobilidade restrita, obesidade, história de TEV). Nos doentes de baixo risco a decisão quanto à duração da profilaxia deve ser tomada caso-a-caso. Métodos mecânicos não devem ser utilizados em monoterapia, a não ser que os métodos farmacológicos estejam contra-indicados, e a combinação de métodos mecânicos com farmacológicos pode aumentar a eficácia, principalmente em doentes de alto risco.</p> <p>HNF - 5000 U 2-4 horas antes da cirurgia e a cada 8 horas após isso; Dalteparina – 2500 U 2-4 horas antes e 5000 U/dia após ou 5000 U 2-4 horas antes ou 10-12 horas antes e 5000 U/dia depois; Enoxaparina – 40 mg 2-4 horas antes ou 10-12 horas antes e 40 mg/dia depois.</p> |
| Profilaxia em doentes em ambulatório | <p>Doentes de alto risco, nomeadamente com um <i>score</i> de Khorana\geq2, antes de iniciarem um novo regime de quimioterapia sistémica, podem receber trombotoprofilaxia com apixabano, rivaroxabano ou HBPM, desde que não haja fatores de risco significativos para hemorragia ou interação com outros fármacos. Aos doentes com MM que estejam a receber talidomida ou lenalidomida com quimioterapia e/ou dexametasona deve ser prescrita trombotoprofilaxia com aspirina ou HBPM para os doentes de baixo risco e HBPM para os de alto risco.</p> <p>Dalteparina – 5000 U/dia; Enoxaparina – 40 mg/dia; Apixabano – 2.5 mg 2 vezes/dia; Rivaroxabano – 10 mg/dia.</p> |

5.2. Tratamento

O objetivo da anticoagulação nos doentes oncológicos é evitar a recorrência de TEV enquanto se tenta minimizar o risco de hemorragia.(56) Além disto, a terapia anticoagulante não deve interferir com a terapia antitumoral nem com os vários fármacos utilizados no tratamento de suporte.(57) O tratamento do TEV em doentes oncológicos é mais desafiante do que na população em geral, pois a farmacocinética dos anticoagulantes pode ser alterada devido à interação entre estes e os agentes quimioterápicos, alterações na função hepática e renal, desnutrição, náuseas, vômitos e alterações na contagem de plaquetas.(58) O tratamento inicial consiste nos primeiros 10 dias de anticoagulação, a manutenção inicial é o período entre o 10^o dia e o 3^o mês e o tratamento de longa duração corresponde ao período para além do 3^o mês.(4)

Quanto ao tratamento inicial, a HBPM é recomendada, sendo que o fondaparinux e a HNF também podem ser utilizados.(39) Nos doentes com cancro e TEV a trombólise deve ser considerada caso a caso, tendo em consideração as contra-indicações, especialmente o risco de hemorragia.(39) Segundo Ay *et al.*(11) a ACCP prefere a utilização de HBPM em relação aos AVK ou aos novos anticoagulantes orais (NOAC). A ASCO também recomenda a HBPM para o tratamento inicial,(11) sendo que a atualização de 2019 destas *guidelines* refere que se podem utilizar a HBPM, a HNF, o fondaparinux ou o rivaroxabano.(38) A *European Society for Medical Oncology* (ESMO), ICPG e a NCCN também recomendam a utilização de HBPM.(11) No entanto, Imberti *et al.*(59) referem que frequentemente os clínicos não aderem às recomendações na utilização da HBPM o que se pode dever à necessidade de injeções subcutâneas diárias, ao seu uso estar contra-indicado em doentes com insuficiência renal severa e o sulfato de protamina só reverter os efeitos anticoagulantes parcialmente.

Na manutenção inicial e tratamento de longa duração a HBPM é preferida em relação aos AVK.(39) A utilização destes últimos pode ser condicionada pelas lesões da mucosa oral induzidas pela quimioterapia.(56) As náuseas, vômitos, lesões da mucosa intestinal e diarreia podem diminuir a sua absorção, há uma variabilidade inter e intra-indivíduos nos níveis de fármaco por interações com alimentos e medicamentos e o tratamento pode ser interrompido devido a procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos, o que pode diminuir a qualidade da anticoagulação.(56) Os doentes oncológicos têm maior taxa de recorrência de TEV durante a terapia com AVK.(1)

A HBPM deve ser administrada durante pelo menos 3 meses e, após os 3 a 6 meses, a decisão de terminar ou continuar a anticoagulação deve ser baseada numa avaliação individual dos riscos e benefícios, tolerabilidade, disponibilidade do fármaco, preferência

do doente e atividade da doença.(39) A ASCO recomenda a utilização de HBPM, edoxabano ou rivaroxabano durante pelo menos 6 meses no tratamento de longa duração, tendo uma eficácia superior aos AVK, sendo que após este período, a anticoagulação pode ser oferecida a doentes com doença ativa.(38) A ICPG recomenda o tratamento durante 3 a 6 meses, a ESMO, que sugere a utilização de HBPM a 75-80% da dose inicial, e a NCCN recomendam a continuação indefinidamente enquanto houver evidência clínica de doença ativa.(11)

Noel-Savina *et al.*(60) concluíram que em doentes com cancro tratados com tinzaparina a taxa de recorrência de TEV é maior quando o fármaco é descontinuado antes dos 6 meses. Após este tempo, parar o tratamento não tem impacto na taxa de recorrência.(60) A tinzaparina apresenta várias características que a tornam adequada para doentes com cancro ativo, nomeadamente a sua eficácia e segurança, que não estão dependentes da função renal e tem sido utilizada em populações frágeis, como os idosos e doentes com doença renal crónica.(61) No tratamento de doentes com insuficiência renal, a HBPM preferida é a tinzaparina pois é metabolizada por mecanismos hepáticos e não exhibe acumulação significativa.(1) Caso a *clearance* de creatinina seja inferior a 30 mililitros/minuto, deve-se ajustar a dose de HBPM com base nos níveis de fator anti-Xa, se a monitorização deste parâmetro não estiver disponível, deve-se utilizar um AVK.(1)

Aproximadamente 5-7% dos doentes com TVP apresentam recorrência e o risco é maior em doentes oncológicos.(62) Os doentes com TEV recorrente que estavam a ser tratados com um AVK devem trocar para uma HBPM e os que já estavam a ser tratado com HBPM devem aumentar a dose em 25%.(1,39) A ASCO recomenda avaliar a adesão à terapêutica, o risco de trombocitopenia induzida pela heparina e a existência de compressão mecânica resultante do tumor antes de mudar o anticoagulante.(58)

Nos últimos anos os NOAC, como o apixabano, edoxabano, rivaroxabano e dabigatrano, têm sido utilizados no tratamento do TEV em pessoas sem cancro devido à vantagem da administração oral e não necessitarem de monitorização laboratorial.(63)

Devido às injeções de HBPM serem inconvenientes e a varfarina necessitar de monitorização frequente do Índice Internacional Normalizado (INR), ter um elevado risco de sangramento e um intervalo terapêutico estreito, os NOAC são uma nova opção nos doentes com cancro e TEV.(64)

As *guidelines* da NCCN consideram a utilização de edoxabano e rivaroxabano no tratamento da trombose associada ao cancro,(63) sendo que as *guidelines* da ASCO também referem estes dois fármacos.(38)

Theodorou *et al.*(62) relataram dois casos clínicos onde se observou recorrência de TEV em dois doentes com cancro que estavam a receber rivaroxabano, contudo, não se pode inferir causalidade a partir do relato de casos e os resultados não podem ser generalizados para todos os doentes oncológicos que tomem rivaroxabano. São necessários mais estudos sobre a utilização deste fármaco nesta população.

Xing *et al.*(64) concluíram que o rivaroxabano é tão eficaz e seguro como a enoxaparina na prevenção de TEV recorrente em doentes oncológicos e, por isso, é uma potencial opção. Dong *et al.*(63) concluíram que doentes oncológicos que recebem NOAC, particularmente o rivaroxabano, têm uma redução do risco de TEV recorrente sem efeito significativo no risco de hemorragia *major* e, portanto, os NOAC podem ser uma escolha alternativa à HBPM no tratamento de longa duração do TEV em doentes oncológicos.

Raskob *et al.*(65) concluíram que o edoxabano pode ser tão eficaz como a varfarina no tratamento do TEV em doentes oncológicos e está associado a menos eventos hemorrágicos clinicamente relevantes. Contudo são necessários estudos que comparem o edoxabano com a HBPM que é o anticoagulante recomendado para estes doentes.(65) Kawano e Maemura (66) descreveram o caso de um doente com cancro e deficiência de Antitrombina-III com TVP e EP e, no qual o tratamento com varfarina estava a ser difícil de controlar devido à utilização de quimioterapia e a utilização de edoxabano mostrou-se útil no tratamento deste caso.

Os NOACS podem ter a absorção comprometida pelos vómitos e lesões intestinais.(56) Agentes antineoplásicos como inibidores da tirosina cinase, terapia hormonal e agentes imunomoduladores que inibem a glicoproteína-P podem levar a níveis supratrapêuticos dos NOAC, aumentando o risco de hemorragia.(56) Numa revisão sistemática e meta-análise observou-se que nos doentes oncológicos com TEV, tanto a HBPM como os NOAC são mais eficazes que os AVK e, os NOAC parecem ser mais seguros que os AVK, causando menos hemorragia.(67) Observou-se ainda que os NOAC são mais eficazes que a HBPM na prevenção da recorrência de TEV mas causam mais hemorragias, contudo a qualidade de evidência desta afirmação é moderada.(67)

As *guidelines* da ASCO não recomendam a inserção de FVCI para tratamento de trombose crónica (mais de 4 semanas) nem na presença de uma contra-indicação temporária para a

Tromboembolismo Venoso e Cancro

anticoagulação.(38) Esta alternativa pode ser oferecida a doentes com contra-indicações absolutas para anticoagulação, no contexto de tratamento agudo, e também como adjuvante à anticoagulação quando há progressão da trombose durante o tratamento.(38)

Tabela 4 - Recomendações da ESMO relativamente ao tratamento do TEV em doentes com cancro. Adaptado de Mandalà *et al.*(53).

| ESMO 2011 (53) | |
|--|---|
| Tratamento inicial | O tratamento inicial consiste na administração de HBPM ou HNF. A terapia trombolítica pode ser considerada em subgrupos específicos, como os doentes com EP e disfunção ventricular direita severa e doentes com trombose ilio-femoral maciça, em risco de gangrena do membro. |
| Manutenção inicial e tratamento de longa duração | Tratamento durante 6 meses com 75 – 80% da dose inicial de HBPM é seguro e mais eficaz que o tratamento com AVK. |

Tabela 5 - Recomendações da ASCO relativamente ao tratamento do TEV em doentes com cancro. Adaptado de Key *et al.*(38).

| ASCO 2019 (38) | |
|--|--|
| Tratamento inicial | A anticoagulação inicial pode envolver HBPM, HNF, fondaparinux ou rivaroxabano, sendo que a HBPM é preferida em relação à HNF nos primeiros 5 a 10 dias em doentes que não tenham uma diminuição severa da função renal. HNF – bólus intravenoso de 80 U/kg, depois 18 U/kg/hora; Dalteparina – 100 U/kg a cada 12 horas ou 200 U/kg/dia; Enoxaparina – 1 mg/kg a cada 12 horas ou 1,5 mg/kg/dia; Tinzaparina – 175 U/kg/dia; Fondaparinux - <50 kg: 5 mg/dia, 50-100 kg: 7.5 mg/dia, >100 kg: 10 mg/dia; Rivaroxabano – 15 mg a cada 12 horas durante 21 dias. |
| Manutenção inicial e tratamento de longa duração | Prefere-se a utilização de HBPM, edoxabano ou rivaroxabano durante pelo menos 6 meses. AVK são menos eficazes, mas podem ser administrados se a HBPM ou os NOAC não estiverem disponíveis. Há um aumento no risco de hemorragia com os NOAC principalmente nas neoplasias gastrointestinais e genitourinárias, pelo que devem ser utilizados com precaução e verificar a interação com outros fármacos. A anticoagulação com HBPM, NOAC ou AVK para além dos 6 meses iniciais deve ser oferecida a certos doentes selecionados com cancro ativo, nomeadamente os que apresentam doença metastática ou que estão a receber quimioterapia e tem que se avaliar numa base intermitente a continuidade de um perfil de risco/benefício favorável. Dalteparina – 200 U/kg/dia durante 1 mês, depois 150 U/kg/dia; Enoxaparina – 1.5 mg/kg/dia ou 1 mg/kg a cada 12 horas; Tinzaparina – 175 U/kg/dia; Varfarina – manter INR 2-3; Rivaroxabano – 15 mg a cada 12 horas durante 21 dias, depois 20 mg/dia; Edoxabano – 60 mg/dia ou 30 mg/dia se ≤60 kg, <i>clearance</i> de creatinina 30-50 mililitro/minuto ou utilização concomitante de inibidor da glicoproteína-P. |

6. Perspetivas futuras

Riedl *et al.*(14) observaram que a podoplanina, uma molécula secretada por tumores cerebrais, induz a agregação de plaquetas, aumentando o risco de TEV e a mortalidade. A determinação desta molécula neste tipo de tumor pode ajudar a identificar doentes com risco muito elevado de TEV, que podem beneficiar de trombopprofilaxia.(14) Esta molécula também pode ser um alvo para futuros fármacos, com vista a diminuir o risco de TEV e melhorar o prognóstico em doentes com tumor cerebral.(14)

Phillips *et al.*(10) sugeriram a hipótese de que a contagem e geometria das CTC podem ajudar na estratificação dos doentes para continuação da trombopprofilaxia após cirurgia e/ou quimioterapia concomitante.

São vários os biomarcadores que parecem estar associados a um aumento do risco de TEV em doentes com cancro, nomeadamente, os níveis de neutrófilos, plaquetas, selectina-P solúvel, D-dímeros e micropartículas associadas ao fator tecidual.(39) A selectina-P solúvel é um marcador da ativação plaquetária e parece aumentar o risco de trombose através da libertação de moléculas pró-coagulantes e recrutamento de leucócitos, pelo que, valores elevados deste biomarcador têm-se mostrado altamente preditivos de TEV quando combinados com uma alta probabilidade clínica.(18) Incorporar biomarcadores, como o FT, nos *scores* de avaliação de risco pode ajudar a identificar doentes oncológicos com alto risco de TEV recorrente.(18) Uma melhor compreensão do papel do polifosfato e fator XII no TEV associado ao cancro pode levar ao desenvolvimento de anticoagulantes mais seguros.(12)

Como já foi referido, a quimioterapia, assim como a utilização de agentes anti-angiogénicos aumentam o risco de TEV. Assim é importante que futuros estudos continuem a investigar os mecanismos pró-trombóticos destas terapias, o que pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos que não aumentem o risco de TEV.(9)

As heparinas parecem exibir uma atividade antitumoral, particularmente a HBPM, sendo que, em modelos animais, heparinas contendo menos de 10 resíduos sacarídeos inibem a atividade biológica do fator de crescimento dos fibroblastos e heparinas com menos de 18 resíduos sacarídeos inibem o fator de crescimento do endotélio vascular.(37) As heparinas podem também influenciar o crescimento das células cancerígenas através de outros mecanismos como a inibição das heparinases, que medeiam a invasão das células

tumorais, e inibição de selectinas que estão envolvidas na formação de metástases.(37) Pesquisas futuras devem continuar a investigar os benefícios em termos de sobrevivência dos diferentes tipos de anticoagulantes em doentes com diferentes tipos e estádios de cancro.(4)

Uma das barreiras para a utilização de NOAC era a ausência de antídoto para reverter os efeitos destes fármacos, em caso de hemorragia. No entanto, atualmente já existe um antídoto para o dabigatrano (idarucizumab) e dois outros antídotos estão a ser investigados, o andexanet alfa para os inibidores do fator Xa e ciraparantag para todos os NOAC.(39) As *guidelines* mais recentes da ASCO já recomendam a utilização do edoxabano, rivaroxabano e apixabano, mas não do dabigatrano.(38)

7. Conclusão

Os doentes oncológicos têm um risco elevado de TEV, sendo vários os mecanismos relacionados com a doença e com o tratamento que contribuem para esta associação.

Como o TEV está relacionado com um pior prognóstico e aumento da mortalidade em doentes oncológicos, é importante a compreensão e aplicação de modelos de avaliação de risco, de forma a perceber quais os doentes com maior risco e, conseqüentemente, aplicar protocolos de profilaxia e tratamento. São várias as entidades que desenvolveram estes protocolos, sendo as mais citadas durante a pesquisa para a elaboração do presente trabalho a ASCO, ESMO, ACCP e NCCN.

No caso da profilaxia, as recomendações diferem conforme a situação do doente. Em doentes hospitalizados, mas que não vão realizar cirurgia, a trombopprofilaxia deve ser administrada nos doentes com mobilidade reduzida ou outra comorbilidade ativa. Nos doentes que se encontram a realizar tratamento em ambulatório, a profilaxia deve ser administrada nos que apresentam um alto risco (calculado através do *score* de Khorana), sendo que a ASCO recomenda a utilização de HBPM, apixabano ou rivaroxabano. Os doentes tratados com lenalidomida ou talidomida mais dexametasona ou quimioterapia também devem receber profilaxia com aspirina, HBPM ou varfarina. A cirurgia aumenta o risco de TEV nos doentes oncológicos e, por isso, é importante que os cirurgiões saibam como prevenir e tratar esta intercorrência. A profilaxia deve ser realizada com HBPM ou HNF, iniciada 2 a 12 horas antes da cirurgia e continuada por 7 a 10 dias após a mesma, podendo ser prolongada por 4 semanas no caso de cirurgia abdominal ou pélvica *major*. A cirurgia laparoscópica parece ter um menor risco de TEV que a cirurgia convencional.

Quanto ao tratamento, o inicial consiste na administração de HBPM ou HNF, sendo que as *guidelines* mais recentes da ASCO também recomendam a utilização de fondaparinux ou rivaroxabano. No tratamento de longa duração, demonstrou-se que a taxa de recorrências era mais elevada com a utilização de AVK, por isso recomenda-se a utilização de HBPM e, a versão mais recente das *guidelines* da ASCO, também refere a utilização de edoxabano ou rivaroxabano. Os NOAC têm a vantagem de serem administrados por via oral, evitando as injeções subcutâneas diárias. Já há estudos que demonstram a superioridade dos NOAC em relação aos AVK, mas são necessários mais estudos que comparem estes com a HBPM. O tratamento deve ser prolongado por pelo menos 6 meses, mas pode continuar para além desse período se a doença continuar ativa.

Tromboembolismo Venoso e Cancro

É importante continuar a estudar os mecanismos que aumentam o risco de TEV nos doentes oncológicos, assim como a comparação de eficácia de fármacos em diferentes situações, de forma a desenvolver novos métodos de profilaxia e tratamento para melhorar a qualidade de vida neste subgrupo de doentes.

8. Bibliografia

1. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129–37.
2. Faiz AS, Khan I, Beckman MG, Bockenstedt P, Heit JA, Kulkarni R, et al. Characteristics and Risk Factors of Cancer Associated Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2015;136(3):535–41.
3. Campos Balea B, Sáenz De Miera Rodríguez A, Antolín Novoa S, Quindós Varela M, Barón Duarte F, López López R. Trombosis venosa de localización atípica en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015;144(S1):38–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30017-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30017-8)
4. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: An underestimated major health problem. *World J Surg Oncol.* 2015;13:204.
5. Frere C, Doucet L, Farge D. Prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):535–9.
6. França A, Reis A, Paulino A, Lohman C, Cartucho D, Campello G, et al. Venous thromboembolism risk factors and practices of prophylaxis: Endorse study results in Portugal. *Acta Med Port.* 2011;24(6):951–60.
7. Ferreira D, de Sousa JA, Felicíssimo P, França A. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the Portuguese hospital care setting: The ARTE study. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(11):823–30.
8. Silva-Vaz P, Duarte L, Paulino A. Risco e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Doentes Cirúrgicos. *Rev Port Cir.* 2012;(23):23–32.
9. Prodger A, Saha P, Smith A, Evans CE. Cancer-Associated Thrombosis: Regulatory Mechanisms and Emerging Directions. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:115–22.
10. Phillips KG, Lee AM, Tormoen GW, Rigg RA, Kolatkar A, Luttgen M, et al. The thrombotic potential of circulating tumor microemboli: Computational modeling of circulating tumor cell-induced coagulation. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2015;308(3):C229–36.
11. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden , mechanisms , and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219–30.

12. Nickel KF, Labberton L, Long AT, Langer F, Fuchs TA, Stavroud EX, et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. *Thromb Res* [Internet]. 2016;141(Suppl 2):S4–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30353-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30353-X)
13. Matsuo K, Hasegawa K, Yoshino K, Murakami R, Hisamatsu T, Stone RL, et al. Venous thromboembolism, interleukin-6 and survival outcomes in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1978–88.
14. Riedl J, Preusser M, Nazari PMS, Posch F, Panzer S, Marosi C, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017;129(13):1831–9.
15. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8):CD010837.
16. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010837.
17. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With venous thromboembolism. *Chest*. 2017;151(3):564–71.
18. Angelini D, Khorana AA. Risk Assessment Scores for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(5):469–78.
19. Gopalakrishna A, Longo TA, Fantony JJ, Doshi U, Harrison MR, Van Noord M, et al. High rates of venous thromboembolic events in patients undergoing systemic therapy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2016;34(9):407–14.
20. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. *Keio J Med*. 2015;64(3):37–43.
21. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019;33:24–32.
22. Kovacs MJ, Davies GA, Chapman JAW, Bahlis N, Voralia M, Roy J, et al. Thalidomide-prednisone maintenance following autologous stem cell transplant for Multiple Myeloma: Effect on thrombin generation and procoagulant markers in NCIC CTG MY.10. *Br J Haematol*. 2015;168(4):511–7.

23. Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:48–56.
24. Zipple M, Itenberg E. Improving adherence to recommended venous thromboembolic prophylaxis in abdominal and pelvic oncologic surgery. *Surgery.* 2018;164(4):900–4.
25. Htun KT, Lee AYY. Thromboprophylaxis in Cancer Patients Undergoing Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(7):672–81.
26. Barber EL, Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):420–7.
27. Barber EL, Gehrig PA, Clarke-Pearson DL. Venous Thromboembolism in Minimally Invasive Compared With Open Hysterectomy for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;128(1):121–6.
28. Montroy J, Fergusson NA, Hutton B, Lavallée LT, Morash C, Cagiannos I, et al. The Safety and Efficacy of Lysine Analogues in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2017;31(3):141–8.
29. Serrano PE, Parpia S, Linkins LA, Elit L, Simunovic M, Ruo L, et al. Venous Thromboembolic Events Following Major Pelvic and Abdominal Surgeries for Cancer: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3214–21.
30. Sun AJ, Djaladat H, Schuckman A, Miranda G, Cai J, Daneshmand S. Venous thromboembolism following radical cystectomy: Significant predictors, comparison of different anticoagulants and timing of events. *J Urol.* 2015;193(2):565–9.
31. Qian C, Yan H, Hu X, Zhang W, Liu H. Increased risk of venous thromboembolism in patients with brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016;137:58–63.
32. Jeraq M, Cote DJ, Smith TR. Venous Thromboembolism in Brain Tumor Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:215–28.
33. Cote DJ, Dubois HM, Karhade A V., Smith TR. Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumors: A U.S. Nationwide Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):870–6.
34. Senders JT, Goldhaber NH, Cote DJ, Muskens IS, Dawood HY, De Vos FYFL, et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Neurooncol.* 2018;136(1):135–45.

35. Smith TR, Lall RR, Graham RB, McClendon Jr J, Lall RR, Nanney AD, et al. Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10 year period. *J Neurooncol.* 2014;120(2):347–52.
36. Rottenstreich A, Kalish Y, Kleinstern G, Yaacov A Ben, Dux J, Nissan A. Factors associated with thromboembolic events following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017;116(7):914–20.
37. Krasiński Z, Krasińska B, Dzieciuchowicz L, Urbanek T, Gabriel M. Heparins in cancer-Associated venous thrombosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(6):419–29.
38. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520.
39. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol [Internet].* 2016;17(10):e452–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30369-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30369-2)
40. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1422–30.
41. Sammour T, Chandra R, Moore JW. Extended venous thromboembolism prophylaxis after colorectal cancer surgery: the current state of the evidence. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(1):27–32.
42. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuico VE, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7):CD009447.
43. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, et al. Perioperative Pharmacological Thromboprophylaxis in Patients With Cancer. *Ann Surg.* 2017;265(6):1087–93.
44. Sjøvik K, Bartek Jr J, Solheim O, Ingebrigtsen T, Gulati S, Sagberg LM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Meningioma Surgery: A Population-Based Comparative Effectiveness Study of Routine Mechanical Prophylaxis with or without Preoperative Low-Molecular-Weight Heparin. *World Neurosurg.* 2016;88:320–6.

45. Lee E, Kang SB, Choi SI, Chun EJ, Kim MJ, Kim D-W, et al. Prospective study on the incidence of postoperative venous thromboembolism in Korean patients with colorectal cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48(3):978–89.
46. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(9):1440–8.
47. Hata T, Yasui M, Murata K, Okuyama M, Ohue M, Ikeda M, et al. Safety of fondaparinux to prevent venous thromboembolism in Japanese patients undergoing colorectal cancer surgery: a multicenter study. *Surg Today.* 2014;44(11):2116–23.
48. Tokuhara K, Matsushima H, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M. Efficacy and safety of thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in Japanese colorectal cancer patients undergoing laparoscopic surgery: A phase II study. *Int J Surg.* 2017;42:203–8.
49. Hata K, Kimura T, Tsuzuki S, Ishii G, Kido M, Yamamoto T, et al. Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial. *Int J Urol.* 2016;23(11):923–8.
50. Kim JS, Mills KA, Fehniger J, Liao C, Hurteau JA, Kirschner C V., et al. Venous thromboembolism in patients receiving extended pharmacologic prophylaxis after robotic surgery for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8):1774–82.
51. Baumgartner JM, McKenzie S, Block S, Costantini TW, Lowy AM. Prophylactic enoxaparin doses may be inadequate in patients undergoing abdominal cancer surgery. *J Surg Res.* 2018;221:183–9.
52. Ho G, Brunson A, White R, Wun T. Vena cava filter use in cancer patients with acute venous thromboembolism in California. *Thromb Res.* 2015;135(5):809–15.
53. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6):vi85–vi92.
54. Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):618–25.
55. Kahale LA, Tsoiakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosunico VED, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD006468.

56. Van Es N, Bleker SM, Wilts IT, Porreca E, Di Nisio M. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. *Drugs*. 2016;76(3):331–41.
57. Voigtlaender M, Langer F. Management of cancer-associated venous thromboembolism – A case-based practical approach. *Vasa*. 2018;47(2):77–89.
58. Ravikumar R, Lim CS, Davies AH. The Role of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:137–48.
59. Imberti D, Cimminiello C, Di Nisio M, Marietta M, Polo Friz H, Ageno W. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in patients with cancer: expert guidance. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(11):1177–85.
60. Noel-Savina E, Sanchez O, Descourt R, André M, Leroyer C, Meyer G, et al. Tinzaparin and VKA use in patients with cancer associated venous thromboembolism: A retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2015;135(1):78–83.
61. Ageno W, Barni S, Di Nisio M, Falanga A, Imberti D, Labianca RF, et al. Treatment of venous thromboembolism with tinzaparin in oncological patients. *Minerva Med*. 2019;110(3):251–8.
62. Theodorou JM, Patel Y, Ford P. Recurrent Venous Thromboembolism in Two Patients with Cancer Taking Rivaroxaban. *J Pharm Pract*. 2017;30(3):381–4.
63. Dong Y, Wang Y, Ma R-L, Liu M, Gao J, Su W, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):400–12.
64. Xing J, Yin X, Chen D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11384.
65. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(8):e379–87.
66. Kawano H, Maemura K. Edoxaban Was Effective for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism in a Cancer Patient with Antithrombin III Deficiency. *Intern Med*. 2016;55(22):3285–9.

67. Kirkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's Choice – A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):685–701.