

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
SAÚDE DO ADULTO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS A
EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EM PESSOAS
DIAGNOSTICADAS COM NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO
HEMATOLÓGICAS: UM ESTUDO CASO CONTROLE

BELO HORIZONTE

2022

LÍGIA ARAÚJO MILANEZ

**ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS A
EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EM PESSOAS
DIAGNOSTICADAS COM NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO
HEMATOLÓGICAS: UM ESTUDO CASO CONTROLE**

Dissertação apresentada como parte do requisito à obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Dr. Daniel Dias Ribeiro

Coorientador: Dr. Paulo Henrique Costa Diniz

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte/MG**

2022

Milanez, Lígia Araújo.
M637a Aspectos clínico-patológicos associados a eventos tromboembólicos venosos em pessoas diagnosticadas com Neoplasias Malignas Não Hematológicas [manuscrito]: um estudo caso controle. / Lígia Araújo Milanez. - - Belo Horizonte: 2022.
75f.: il.
Orientador (a): Daniel Dias Ribeiro.
Coorientador (a): Paulo Henrique Costa Diniz.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias. 2. Tromboembolia Venosa. 3. Neoplasias. 4. Dissertação Acadêmica. I. Ribeiro, Daniel Dias. II. Diniz, Paulo Henrique Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 525

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Professor Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa

Professor Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Humberto José Alves

Vice-Diretora

Professora Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Professor Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Professora Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Professora Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Professora Luciana Costa Faria

Colegiado

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante Discente



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia vinte e dois de março de dois mil e vinte e dois, videoconferência por meio da plataforma Lifesize com transmissão no You Tube, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **LÍGIA ARAÚJO MILANEZ**, número de registro 2019715281, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube ao professor Daniel Dias Ribeiro, Orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Daniel Dias Ribeiro - Orientador (HC-UFMG), Paulo Henrique Costa Diniz - Coorientador (UFMG), Maria Auxiliadora Parreiras Martins (UFMG) e Ana Flávia Leonardi Tiburcio Ribeiro (UFMG). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS ASSOCIADOS A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PORTADORES DE NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO HEMATOLÓGICAS**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 22 de março de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Henrique Costa Diniz, Membro**, em 23/03/2022, às 21:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Dias Ribeiro, Médico**, em 24/03/2022, às 07:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Flavia Leonardi Tiburcio Ribeiro, Professora do Magistério Superior**, em 19/04/2022, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 10/05/2022, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1307843** e o código CRC **75BABA8E**.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Tromboembolismo venoso (TEV) apresenta incidência elevada em pacientes oncológicos e é importante causa de morbimortalidade nesse grupo. Fatores relacionados ao paciente, ao câncer ou mesmo aos tratamentos empregados podem associar-se com um maior risco de eventos trombóticos venosos. Entretanto, o tema ainda é pouco compreendido e pouco estudado na população brasileira.

OBJETIVOS: Avaliar comparativamente aspectos demográficos, histopatológicos e clínicos em pacientes com neoplasias sólidas que apresentaram ou não TEV. Avaliar possíveis fatores associados a eventos tromboembólicos venosos. Analisar as características dos eventos tromboembólicos venosos identificados.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, etiológico, tipo caso controle, não pareado. Foram selecionados pacientes diagnosticados com câncer entre 2014 e 2019, acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, um serviço público de referência em oncologia. Casos foram definidos como pacientes com diagnóstico de TEV (desfecho) e controles aqueles sem eventos trombóticos. A exposição avaliada foi a realização de algum tratamento oncológico específico (quimioterápico, endócrino, radioterápico ou cirúrgico). Variáveis de relevância clínica foram selecionadas para análise univariada (idade, sexo, estadiamento da doença, sítios tumorais conforme escore de Khorana, realização de tratamento oncológico específico, realização de tratamentos conhecidamente trombogênicos) e potenciais fatores de confusão foram adicionados para análise multivariada. Todos os dados foram coletados por meio de revisão de prontuários médicos.

RESULTADOS: Foram incluídos 91 pacientes no grupo casos e 182 no grupo controles (1:2). Ambos os grupos foram semelhantes em relação às características demográficas, histopatológicas e clínicas, porém o grupo casos apresentou maior taxa de mortalidade (30,8% *versus* 15,9%, $p=0,04$). Em análise univariada, estadiamento avançado foi associado a maior risco de TEV (OR 1,85; IC 95% 1,04-3,30; $p=0,036$) e tratamento com hormonioterapia foi fator protetor (OR 0,41; IC 95% 0,21-0,82; $p=0,010$). Após adição de fatores confundidores, análises multivariadas mantiveram terapia endócrina associada a menor risco de TEV (OR 0,18; IC 95% 0,07-0,47; $p=0,000$ e OR 0,41; IC 95% 0,20-0,86; $p=0,018$), sem identificação de fatores de risco. Internação hospitalar (35,2%) e cirurgia (23,1%) foram os principais fatores de risco presentes nos três meses que precederam os eventos. Trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores ocorreu em 54,9% dos casos e tromboembolismo

pulmonar (TEP) em 37,4%. Em relação ao tratamento para TEV, 52,7% dos pacientes fizeram uso de varfarina e 40,7% de novos anticoagulantes orais.

CONCLUSÃO: TEV é importante causa de mortalidade em pacientes oncológicos, uma população bastante heterogênea, em que fatores associados podem se comportar de formas diferentes. No presente estudo, hormonioterapia foi fator de proteção para TEV, possivelmente porque pacientes com indicação de terapia endócrina apresentam doença inicial ou metastática controlada, com menor risco para eventos tromboembólicos venosos.

Palavras-chave: neoplasia sólida, tromboembolismo venoso, estudo etiológico

ABSTRACT

INTRODUCTION: Venous thromboembolism (VTE) has a high incidence in cancer patients, being a cause of significant morbidity and mortality in this group. Several factors are associated with a higher risk of thrombotic events, which may be related to the patient, cancer or even the treatments used. However, this topic is still poorly understood and there are few studies in the Brazilian population.

OBJECTIVES: To comparatively evaluate demographic, histopathological and clinical aspects in patients with solid tumors who had or did not have VTE. To assess possible factors associated with venous thromboembolic events. To analyze the characteristics of the venous thromboembolic events.

METHODS: This is an observational, retrospective, etiological, case-control, unpaired study. Were selected patients diagnosed with cancer between 2014 and 2019 and treated at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a public service of reference in oncology. Cases were defined as patients diagnosed with VTE (outcome) and controls as those without thrombotic events. Exposure was defined as receiving a specific oncological treatment (chemotherapy, endocrine therapy, radiotherapy or surgery). Clinically relevant variables were selected for univariate analysis (age, sex, disease staging, tumor sites according to Khorana score, specific oncological treatment, known thrombogenic treatments) and potential confounders were added for multivariate analysis. All data were collected by reviewing medical records.

RESULTS: Ninety-one patients were included in the case group and 182 in the control group (1:2). Both groups were similar in terms of demographic, histopathological and clinical characteristics, but the case group had a higher mortality rate (30.8% *versus* 15.9%, $p=0.04$). In univariate analysis, advanced staging was associated with a higher risk of VTE (OR 1,85; CI 95% 1,04-3,30; $p=0,036$) and treatment with hormone therapy was a protective factor (OR 0,41; CI 95% 0,21-0,82; $p=0,010$). After adding confounding factors, multivariate analyzes maintained endocrine therapy associated with a lower risk of VTE (OR 0.18; 95% CI 0.07-0.47; $p=0.000$ and OR 0.41; 95% CI 0.20- 0.86; $p=0.018$), without identifying risk factors. Hospitalization (35.2%) and surgery (23.1%) were the main risk factors present in the three months preceding the events. Lower extremity deep venous thrombosis (DVT) occurred in 54.9% of cases and pulmonary embolism (PE) in 37.4%. About treatment for VTE, 52.7% of the patients used warfarin and 40.7% used new oral anticoagulants.

CONCLUSION: VTE is an important cause of mortality in cancer patients, a very heterogeneous population, in which associated factors can behave in different ways. In the present study, hormone therapy was a protective factor for VTE, possibly because patients with indication for endocrine therapy have initial or controlled metastatic disease, with a lower risk for venous thromboembolic events.

Keywords: solid tumors, venous thromboembolism, venous thrombosis, etiological study

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interações hemostáticas relacionadas ao tumor	22
Figura 2 - Pacientes elegíveis, excluídos e incluídos no estudo	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais fatores de riscos para TEV em pacientes oncológicos	24
Tabela 2 - Modelo preditivo para trombose venosa associada à quimioterapia	33
Tabela 3 - Características demográficas dos grupos e comparações das amostras	42
Tabela 4 - Histologia dos tumores entre os grupos e comparações das amostras.....	43
Tabela 5 - Localização dos tumores entre os grupos caso e controle	44
Tabela 6 - Estadiamento do tumor ao diagnóstico, segundo o TNM, e comparações das amostras entre os grupos.....	45
Tabela 7 - Principais sítios de metástases ao diagnóstico e comparações das amostras entre os grupos.....	46
Tabela 8 - Finalidade do tratamento em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos	46
Tabela 9 - Tipo de tratamento em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos	47
Tabela 10 - Modalidade de tratamento oncológico específico em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos	48
Tabela 11 - Tipo de quimioterápico que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos	48
Tabela 12 - Tipo de terapia endócrina que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos	49
Tabela 13 - Outros agentes oncológicos que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos	50
Tabela 14 - Análise univariada de variáveis com significância clínica, análise multivariada incluindo estadiamento clínico e possíveis fatores de confusão e as respectivas associações com TEV	52
Tabela 15 - Análise univariada de variáveis com significância clínica, análise multivariada incluindo terapia endócrina e possíveis fatores de confusão e as respectivas associações com TEV	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Proporção (%) de pacientes com tumores de risco elevado para evento tromboembólico venoso, conforme definido pelos critérios de Khorana, entre os grupos casos e controles	44
Gráfico 2 - Proporção de óbitos (%) entre os grupos	50
Gráfico 3 - Fatores de riscos prévios para eventos tromboembólicos venosos nos pacientes do grupo casos	54
Gráfico 4 - Fatores de riscos para eventos tromboembólicos venosos, presentes nos últimos três meses, nos pacientes do grupo casos	54
Gráfico 5 - Localização da trombose nos pacientes do grupo casos	55
Gráfico 6 - Exames diagnósticos dos eventos tromboembólico venosos nos pacientes do grupo casos	56
Gráfico 7 - Tipo de tratamento anticoagulante utilizado nos pacientes do grupo casos.....	57
Gráfico 8 - Taxa de suspensão da anticoagulação	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional oral
AR	Artrite reumatoide
bFGF	Fator de crescimento de fibroblastos básico
CVC	Cateter venoso central
DC	Doença de Crohn
DIU	Dispositivo intrauterino
DOACs	Drogas anticoagulantes orais diretas
EC	Estadio clínico
EGFR	Receptor do fator de crescimento anti-epidérmico
FT	Fator tecidual
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HC	Hospital das Clínicas
HNF	Heparina não fracionada
HR	<i>Hazard ratio</i>
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corporal
IIQ	Intervalo interquartil
KPS	<i>Karnofsky performance status</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MEGA	<i>Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis-study</i>
MP	Micropartícula
NNT	Número necessário para tratar
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
RCU	Retocolite ulcerativa
RIETE	<i>Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica</i>
RR	Risco relativo
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde

TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TRH	Terapia de reposição hormonal
TVP	Trombose venosa profunda
TNF	Fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	18
2.1 INCIDÊNCIA DE TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	18
2.2 FISIOPATOLOGIA DO TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	21
2.3 FATORES DE RISCO PARA TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	24
2.4 TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS	30
3. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4. METODOLOGIA	37
4.1 DESENHO DO ESTUDO	37
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	38
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
5. RESULTADOS	42
5.1 ANÁLISES DESCRITIVA, UNIVARIADA E MULTIVARIADA DOS GRUPOS CASOS E CONTROLES	42
5.2. ANÁLISES REFERENTES AOS PACIENTES QUE APRESENTARAM TEV (GRUPO CASOS)	54
6. DISCUSSÃO	58
7. CONCLUSÃO	64
8. BIBLIOGRAFIA	65
9. APÊNDICES	70
9.1. FORMULÁRIO PARA GRUPO DE CASOS	70
9.2. FORMULÁRIO PARA GRUPO DE CONTROLES	75
10. FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	78

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, importante causa de morbimortalidade mundial, causam aumento na incidência de tromboembolismo venoso (TEV), uma vez que pacientes com câncer têm um risco maior de trombose venosa em comparação com a população geral^{1,2}.

Existem diversos fatores que aumentam o risco de TEV no paciente com câncer. Pode-se identificar fatores relacionados ao paciente^{3,4,5}, como idade avançada, imobilidade prolongada, história anterior de trombose, obesidade e outras comorbidades; fatores relacionados ao câncer propriamente^{6,7,8,9}, como sítio primário, estágio e subtipo histológico; e fatores envolvendo os tratamentos oncológicos instituídos^{7,10,11,12,13,14}, sejam eles cirúrgicos, radioterápicos ou medicamentosos.

As implicações clínicas e prognósticas, em pessoas com diagnósticos de neoplasias que intercorrem com eventos trombóticos venosos, são significativas. Além da sobrevida entre os pacientes oncológicos ser notadamente menor quando associada ao TEV^{15,16}, a qualidade de vida é comprometida pela necessidade de anticoagulação e respectiva monitorização, visando minimizar potenciais complicações, interrupções no tratamento e hospitalizações desnecessárias. Os pacientes com diagnóstico de câncer também apresentam um maior risco de recorrência de eventos tromboembólicos venosos em comparação à população geral^{17,18}.

A definição de um plano terapêutico individualizado e a adoção de estratégias de trombopprofilaxia venosa¹⁹⁻²⁴, conforme a predição de risco dos pacientes, são maneiras de reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo câncer. O melhor entendimento sobre os aspectos clínicos, demográficos e histopatológicos que possam favorecer a ocorrência de TEV neste grupo heterogêneo de pacientes é essencial para a prática clínica, e é neste cenário que o presente trabalho se insere.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 INCIDÊNCIA DE TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Embora a primeira descrição de trombose venosa profunda (TVP), em pacientes com câncer, tenha sido relatada por Jean-Baptiste Bouillaud, em 1823, foram as observações de Armand Trousseau, em 1865, que sugeriram uma possível associação entre neoplasia e TEV²⁵.

Desde então, uma relação de mão dupla entre TEV e neoplasias tem sido observada. Eventos tromboembólicos venosos podem ser complicações frequentes nos pacientes com câncer, principalmente nos primeiros meses após o diagnóstico, naqueles que recebem quimioterapia sistêmica e naqueles que apresentam metástases à distância^{6,10}. Por outro lado, o TEV, especialmente os eventos idiopáticos, pode ser considerado um epifenômeno de uma neoplasia oculta, podendo ser o primeiro sinal de uma doença maligna, ou seja, precedendo a detecção clínica do câncer por meses ou mesmo anos. Em um estudo com 250 pacientes com diagnóstico de TVP, dos quais 105 tinham uma causa identificada ou fator de risco para a trombose e 145 não, houve diagnóstico de câncer em 1,9% dos pacientes com trombose secundária e em 7,6% dos pacientes com trombose idiopática (*Odds ratio* [OR] 2,3; intervalo de confiança [IC] 95% 1,0-5,2; $p=0,043$), durante um seguimento de dois anos. A maioria dos diagnósticos de câncer nos pacientes com trombose idiopática ocorreu durante o primeiro ano de observação²⁶.

Estudos estimam que as neoplasias sejam responsáveis por cerca de 20 a 30% de todos os casos de TEV idiopático¹. Em dados do *Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica* (RIETE), que incluiu 35.000 pacientes oriundos de vários países do mundo com trombose venosa sintomática, de 2001 a 2011, câncer ativo esteve presente como possível desencadeante em 6.075 pacientes (17%)¹⁵. A atualização dos dados até 2016 mostrou que 10.962 (18%) dos 62.362 pacientes inscritos tinham câncer ativo²⁷. O estudo Tromsø, ensaio prospectivo de base populacional norueguês, acompanhou 26.000 indivíduos de 1994 a 2007. Dos 462 participantes que apresentaram trombose venosa, 106 (23%) tinham câncer ativo²⁸. O risco de câncer é ainda maior em pacientes com tromboembolismo recorrente e naqueles com TVP bilateral²⁹. Apesar desses dados, a indicação de rastreio extenso de neoplasia oculta em pacientes com TEV idiopático permanece controversa. Uma metanálise de 2018 não mostrou redução de mortalidade com adoção de rastreio oncológico

extenso em pacientes com diagnóstico de trombose idiopática (OR 0,49; IC 95% 0,15-1,67), embora as neoplasias tenham sido detectadas em estágios mais precoces³⁰.

Pacientes com câncer apresentam risco maior de trombose venosa em comparação com a população geral ou pacientes sem câncer, com riscos relativos (RR) variando de quatro a sete¹. O *Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis-study* (MEGA), estudo de base populacional holandês, comparou o risco de trombose venosa em pacientes com e sem câncer. Foram analisados 3.220 pacientes com diagnóstico de TEV e 2.131 pacientes controles, recrutados de 1999 a 2004. Entre os achados, observou-se que pacientes oncológicos apresentaram risco até 6,7 vezes maior de desenvolver TEV (OR 6,7; IC 95% 5,2-8,6), em comparação a pacientes sem diagnóstico de neoplasia, embora este valor varie de acordo com o tipo de neoplasia, as fases da doença e o tratamento. Nesse mesmo estudo, tumores gastrointestinais (OR 20,3; IC 95% 4,9-83,0), pulmonares (OR 22,2; IC 95% 3,6-136,1) e neoplasias hematológicas (OR 28,0; IC 95% 4,0-199,7) foram as doenças malignas mais associadas à trombose venosa. Observou-se também maior risco de trombose naqueles pacientes com metástases à distância (OR 19,8; IC 95% 2,6-149,1) e nos três primeiros meses após o diagnóstico da neoplasia (OR 53,5; IC 95% 8,6-334,3)⁶. Já uma coorte utilizando banco de dados do Reino Unido, publicada em 2013 e com 82.203 pacientes com câncer, estimou um RR de trombose venosa nestes de 4,7 (IC 95% 4,5-4,9), em comparação à população geral de mesma idade e sexo. As taxas de evento também variaram conforme o sítio tumoral, idade e tempo desde o diagnóstico².

Já o risco absoluto de trombose venosa em pacientes com câncer varia de 1% a 8%, dependendo da população estudada, da duração do acompanhamento e dos métodos diagnósticos empregados¹. O *Viena Cancer and Thrombosis Study* (CATS), estudo prospectivo conduzido entre 840 pacientes com câncer recém-diagnosticado ou com progressão de doença, mostrou que 8% dos pacientes desenvolveram um evento trombótico venoso dentro de um ano³¹. Uma metanálise de 2012, na qual foram incluídos 38 estudos, descreveu as taxas de incidência de trombose venosa em pacientes diagnosticados com neoplasias malignas estratificados pelo risco: médio risco (todos pacientes com câncer) ou alto risco (pacientes com doença de alto grau ou doença metastática ou pacientes submetidos a procedimentos que aumentem o risco tromboembólico, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Entre os pacientes de médio risco, o risco de TEV foi estimado em 13 por 1.000 pessoas-ano, com o maior risco entre pacientes com câncer de pâncreas, cérebro e

pulmão. Entre os pacientes considerados de alto risco, o risco de TEV foi de 68 por 1.000 pessoas-ano, com o maior risco entre os pacientes com câncer cerebral³².

A incidência de TEV em pacientes oncológicos tem crescido nos últimos anos. Uma coorte do Reino Unido observou um aumento na incidência de trombose venosa entre os portadores de neoplasias malignas, nas últimas décadas, o que não ocorreu entre os controles não-oncológicos¹⁵. Vários fatores poderiam explicar este achado, incluindo um maior reconhecimento da associação entre câncer e trombose venosa, levando ao aumento da suspeição diagnóstica, além de melhorias e maior disponibilidade dos exames diagnósticos, avanços nos tratamentos e desfechos oncológicos, uso de mais terapias trombogênicas e o envelhecimento da população^{1,29}.

O evento trombótico pode se manifestar como uma tromboflebite migratória superficial, como trombose venosa profunda, endocardite trombótica não bacteriana (endocardite marântica), coagulação intravascular disseminada, microangiopatia trombótica (como púrpura trombocitopênica trombótica) ou como trombose arterial. A TVP de membros inferiores é a manifestação mais comum, seguida de TVP de membros superiores, tromboembolismo pulmonar (TEP), trombose de seio cerebral e tromboflebite superficial migratória²⁹. Formas mais raras de trombose, como síndrome de Budd-Chiari e trombose das veia porta e mesentérica também são relatadas em pacientes com câncer³³. Alguns tumores aumentam o risco de TEV por compressão extrínseca ou invasão de grandes vasos, como o carcinoma de células renais, que pode infiltrar a veia cava inferior, o carcinoma hepatocelular, que pode comprimir ou invadir a veia hepática, grandes tumores mediastinais ou linfadenopatia axilar volumosa, que podem comprimir as veias dos membros superiores, levando à trombose. O estudo MASTER, que recrutou 2.119 pacientes com TEV sintomático confirmado (20% deles com câncer), mostrou que as taxas de TVP bilateral de membros inferiores foram maiores em pacientes com câncer em comparação a pacientes sem câncer (8,5% *versus* 4,6%, $p < 0,01$), assim como trombose ilioaval (22,6% *versus* 14%, $p < 0,001$) e TVP de membros superiores (9,9% *versus* 4,8%, $p < 0,001$). Já as taxas de TEP e TVP proximal foram semelhantes³⁴.

Alguns pacientes oncológicos com trombose podem desenvolver tromboembolismo venoso recorrente. Uma análise prospectiva de 842 pacientes com TEV (181 deles com câncer) revelou que a incidência cumulativa de TEV recorrente em 12 meses foi significativamente maior em pacientes com câncer em comparação com pacientes sem câncer (20,7% *versus*

6,8%). Ajustando para a idade, um hazard ratio (HR) de 3,2 (IC 95% 1,9-5,4) para recorrência de TEV em pacientes com câncer foi observado¹⁷. Dados do RIETE de 2001 a 2007 incluíram 12.744 pacientes com TEV, sendo 1.379 com câncer. Em comparação com pacientes sem malignidade, o risco de TEV recorrente nos três meses seguintes ao diagnóstico de trombose foi 3,2 vezes maior no grupo de pacientes com câncer¹⁸.

Os pacientes com neoplasia também apresentam alto risco de morte relacionada ao TEV, sendo a morte associada ao TEP até três vezes mais frequente nestes, quando comparado aos pacientes sem câncer¹⁵. Dos 10.962 pacientes com TEV e câncer registrados no RIETE, de 2001 a 2016, 52,4% apresentaram inicialmente TEP (com ou sem TVP concomitante) e 47,6% somente TVP, sendo 33,2% TVP proximal isolada e 7,5% TVP de membros superiores isolada. Durante a anticoagulação, 2,2% dos pacientes apresentaram recorrência de TEP, 2,3% tiveram recorrência de TVP e 28,6% morreram. Entre os pacientes já diagnosticados inicialmente com TEP, as principais causas de morte foram a disseminação da doença e o próprio TEP, ocorrendo evento fatal principalmente durante o primeiro mês da anticoagulação terapêutica (50% ocorrendo dentro de seis dias após o início do tratamento). Entre os pacientes inicialmente com TVP isolada, as principais causas de morte foram disseminação da doença, sangramento fatal e infecção²⁷. Uma coorte com veteranos norte-americanos observou que indivíduos com trombose venosa e diagnóstico concomitante de câncer tinham um risco maior de morrer, em comparação a pacientes com câncer e sem TEV¹⁶. O projeto @RISTOS acompanhou 2.373 pacientes com câncer submetidos a cirurgia, encontrando uma taxa geral de mortalidade de 1,7%, sendo o óbito causado por TEV em quase metade (46,3%) dos casos⁵.

Apesar das evidências robustas mostrando a associação entre TEV e câncer, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não são totalmente compreendidos e consistem em um tópico de intenso debate.

2.2 FISIOPATOLOGIA DO TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Os mecanismos pelos quais o câncer pode causar ativação do sistema de coagulação são diversos, envolvendo aspectos clínicos e moleculares complexos, que podem inclusive contribuir para a carcinogênese e progressão tumoral^{10,29}.

Hemostasia é um mecanismo de defesa do hospedeiro para proteção da integridade do sistema vascular. Uma vez ativado pela lesão endotelial, a resposta do sistema hemostático resultará na produção de um tampão de plaquetas, coágulo à base de fibrina, deposição de leucócitos no ponto da lesão e ativação de processos inflamatórios e de reparo¹⁰.

A lesão endotelial expõe o fator tecidual (FT), uma proteína transmembrana expressa por algumas células do parênquima humano normal e do tecido conjuntivo. Há, então, ativação e adesão plaquetária ao tecido conjuntivo exposto, levando à formação do tampão plaquetário inicial. Ao mesmo tempo, o endotélio vascular passa de sua fase de repouso, ou seja, de um microambiente anticoagulante, para uma fase mais ativa, pró-coagulante e de reparo. Os fatores de coagulação do plasma inativos são convertidos em suas respectivas espécies ativas, numa cascata de ativação sequencial, gerando trombina, que desencadeia a formação de fibrina a partir do fibrinogênio. Assim, estabiliza-se o tampão plaquetário^{10,29}.

As células tumorais podem ativar o sistema hemostático por meio de vários mecanismos, incluindo a produção de agentes pró-coagulantes, fibrinolíticos e pró-agregantes, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogênicas e a interação direta com as células vasculares e sanguíneas do hospedeiro (Figura 1). Dessa forma, o sistema de coagulação exercerá influências tanto nos estágios iniciais (iniciação, angiogênese), quanto nos intermediários (crescimento, invasão) e tardios (metástase, recidiva) da progressão do câncer^{10,29}.

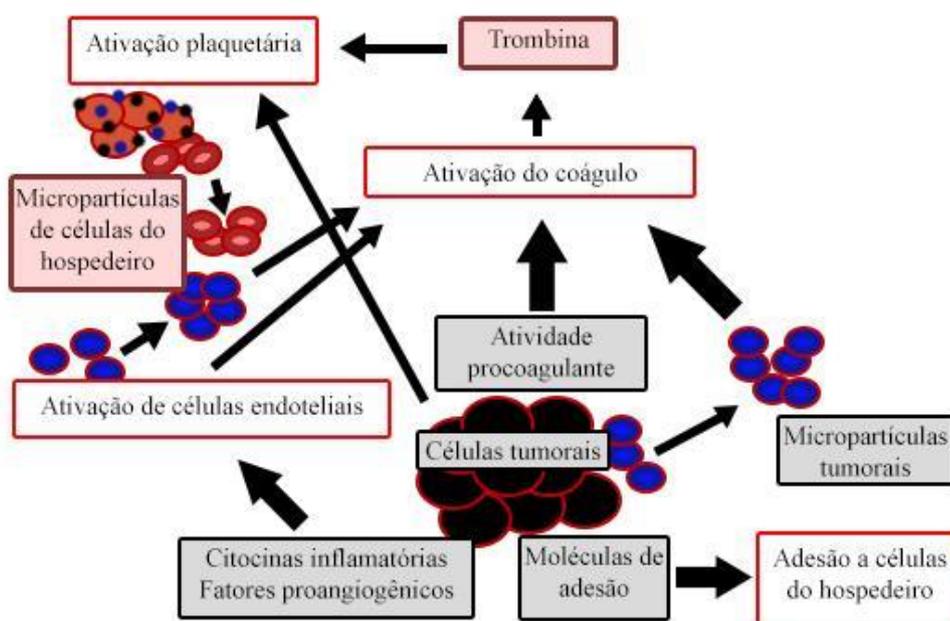


Figura 1: Interações hemostáticas relacionadas ao tumor (adaptado de Falanga²⁹)

Expresso constitutivamente na superfície da célula maligna, o FT pode levar à formação de estados pró-coagulantes, tanto localizados quanto sistêmicos. Além disso, muitos tumores têm uma expressão anormal de FT, variando conforme a origem do câncer. O FT pode ser liberado ativamente por células tumorais por meio de sua expressão superficial em micropartículas (MP), que são vesículas da membrana plasmática presentes em praticamente todos os tipos de células. Níveis elevados de MP (expressando ou não FT) foram descritos em pacientes com neoplasias sólidas e hematológicas. Outra molécula importante nessa fisiopatologia é o pró-coagulante do câncer, uma protease de cisteína que pode ser encontrada no tecido maligno, mas não em células normais²⁹.

As células tumorais podem induzir a ativação e agregação plaquetária por meio de interações diretas célula-célula ou de mediadores. Pode ocorrer a liberação de algumas citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1), e liberação de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF)²⁹. Isso pode aumentar a expressão de moléculas de adesão de leucócitos e fator de ativação plaquetária e induzir a expressão de FT em células endoteliais, resultando em um meio protrombótico na parede vascular¹⁰. A fibrina depositada na vasculatura do tumor facilita a angiogênese, uma vez que fornece estrutura de sustentação para a formação de novos vasos. Além disso, essa matriz de fibrina se liga e sequestra uma série de fatores de crescimento e favorece o processo metastático ao estabilizar a adesão das células tumorais ao endotélio. As plaquetas ativadas por trombina tornam-se altamente pró-angiogênicas ao liberar fatores como o VEGF e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)²⁹.

As células tumorais também são capazes de interagir com o sistema fibrinolítico do hospedeiro, estimulando-o ou inibindo-o, podendo levar a manifestações hemorrágicas ou trombóticas. Pacientes com câncer também podem ter níveis aumentados de fatores de coagulação e ativação constitutiva da via extrínseca. Tecidos normais do hospedeiro podem expressar atividade pró-coagulante em resposta ao tumor, desempenhando um papel importante na ativação do mecanismo hemostático¹⁰.

Por fim, estudos moleculares de modelos experimentais demonstraram que a transformação neoplásica mediada por oncogenes e genes supressores tumorais pode ativar a cascata de coagulação. A ativação de vias oncogênicas como RAS, EGFR, HER2, MET, SHH e a perda

de supressores tumorais como PTEN e TP53 alteram a expressão, atividade e liberação de fatores de coagulação, como o FII^{29,35}.

2.3 FATORES DE RISCO PARA TEV EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O risco de TEV varia acentuadamente entre os pacientes com câncer e inclusive para o mesmo paciente, considerando os diferentes momentos do curso da doença. Vários fatores que levam ao aumento do risco de TEV em pacientes oncológicos já foram descritos. Pode-se identificar aqueles relacionados ao paciente, aqueles relacionados ao câncer e aqueles associados ao tratamento instituído, como sumarizado na tabela 1.

Tabela 1: Principais fatores de riscos para TEV em pacientes oncológicos

Fatores de riscos relacionados ao		
Paciente	Câncer	Tratamento
Idade avançada	Sítio primário ^b	Cirurgia de grande porte
Comorbidades ^a	Estágio avançado	Hospitalizações
Obesidade	Tempo do diagnóstico	Quimioterapia ^e
História prévia de TEV	Histologia	Terapia endócrina ^d
Imobilidade		Antiangiogênicos ^e
<i>Performance status</i> reduzida		Fatores de crescimento hematopoiético Hemotransfusões ^f Cateter venoso central

a. Doença renal, doença pulmonar, infecções, trombose arterial

b. Pâncreas, estômago, cérebro, rins, útero, pulmões e ovários

c. Cisplatina

d. Tamoxifeno

e. Bevacizumabe

f. Transfusões de hemácias e plaquetas

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Falanga²⁹

Os fatores clínicos relacionados aos pacientes, embora não exclusivos dos pacientes oncológicos, incluem idade avançada, imobilidade prolongada, história anterior de trombose, obesidade e comorbidades³⁻⁵.

Uma coorte retrospectiva utilizando um banco de dados americano avaliou 1.824.316 hospitalizações de pacientes com câncer, entre 1995 e 2003. Em uma análise de regressão logística multivariada, as variáveis associadas ao TEV foram idade maior ou igual a 65 anos, sexo feminino, etnia negra, uso de quimioterapia, sítios da neoplasia (pâncreas, outros locais abdominais, rim, cérebro, ovário, pulmão), presença de comorbidades (tromboembolismo arterial, doença pulmonar, doença renal, infecção, anemia) e transfusões de hemácias e plaquetas³. Já em um estudo caso controle com 17.284 pacientes ambulatoriais com câncer de bexiga, colorretal, pulmão, ovário, pâncreas ou gástrico, Khorana *et al.* encontraram como preditores de TEV o tipo de câncer (pâncreas, estômago e pulmão), presença de comorbidades (pontuação do Índice de Comorbidade de Charlson acima de 3 ou obesidade), uso de agentes antineoplásicos específicos (bevacizumabe e cisplatina) e realização de tratamento suportivo (eritropoetina). Observou-se também que o risco de TEV foi maior no primeiro mês de início da quimioterapia⁴.

Pacientes com câncer e história prévia de TEV apresentam risco seis vezes maior de desenvolver TEV, em comparação a pacientes sem histórico desses eventos⁵. A trombose antecedente também confere um pior prognóstico aos pacientes oncológicos¹⁶. Em uma análise multivariada do estudo @RISTOS, os fatores de risco para trombose identificados foram idade acima de 60 anos, TEV anterior, câncer avançado, anestesia durando mais de duas horas e restrição ao leito por mais de três dias⁵. A imobilidade prolongada, além de significar piora no desempenho clínico do paciente oncológico, leva à estase venosa, aumentando o risco de um primeiro episódio ou recorrência de TEV.

Vários fatores específicos do câncer, como local, estágio e subtipo histológico, também são fatores de risco para trombose. Considerando-se as neoplasias não hematológicas, os tumores originários do pâncreas, estômago, cérebro, rins, útero, pulmões e ovários são os que mais se associam com TEV^{7,8}. As taxas de TEV também podem variar de acordo com o subtipo histológico. Em um estudo norte-americano, entre pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, as taxas de trombose foram maiores quando o subtipo histológico era adenocarcinoma em comparação àqueles com carcinoma de células escamosas (HR 1,9; IC 95% 1,7-2,1)⁹. Em relação ao estadió da neoplasia, o estudo MEGA mostrou taxas significativamente mais altas de TEV em pacientes com câncer e metástases à distância⁶.

Diversos estudos vêm demonstrando que o risco de TEV é maior no período imediatamente após o diagnóstico do câncer^{6,7,27}. O estudo MEGA também observou risco 54 vezes maior de trombose nos três primeiros meses após o diagnóstico da neoplasia⁶. Dados da coorte RIETE identificaram idade acima de 65 anos e TEV dentro de três meses do diagnóstico de câncer como fatores de risco independentes para recorrência de TEV²⁷. Além da doença encontrar-se em atividade, muitas intervenções terapêuticas, sejam cirúrgicas ou medicamentosas, ocorrem neste período inicial, o que provavelmente contribui para o aumento do risco de trombose venosa⁷.

Em se tratando de fatores relacionados ao tratamento oncológico, quimioterapia, terapia endócrina, agentes antiangiogênicos e cirurgias têm um efeito pró-trombótico conhecido e aumentam o risco de TEV. Em relação à radioterapia, ainda não é muito bem estabelecido sua associação com maior risco de TEV. No estudo CATS, depois de ajustes para fatores como tipo e estadió do câncer, a radioterapia aumentou o risco de trombose (HR = 2,3; IC 95% 1,2-4,4; p=0,012)¹³.

Algumas cirurgias oncológicas, especialmente grandes procedimentos intra-abdominais ou pélvicos, estão associadas a um risco maior de TEV. Isso foi demonstrado por De Martino *et al.*, em uma revisão com 43.808 casos de pacientes com câncer tratados cirurgicamente, oriundos de um banco de dados americano, de 2007 a 2009. O estudo revelou maior incidência de TEV no primeiro mês após a cirurgia nos pacientes submetidos a esofagectomia, cistectomia, pancreatectomia, gastrectomia, colectomia, cirurgia de câncer de pulmão e histerectomia. O estudo também observou que uso de esteroides, idade acima de 60 anos, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 35 kg/m², transfusão sanguínea, complicações pós-operatórias (infecção da ferida, reintubação, parada cardíaca, sepse) e hospitalização prolongada foram independentemente associados a um maior risco de TEV¹¹. Outra coorte americana com 44.656 pacientes, igualmente com câncer e tratados cirurgicamente, de 2006 a 2008, também avaliou a incidência de TEV nos 30 dias após o procedimento cirúrgico. Houve predomínio de eventos após os procedimentos esofagogástricos (4,6%) e hepáticos e pancreaticobiliares (3,6%), seguidos por cirurgias pulmonares, de próstata e ginecológicas. Fatores associados ao TEV foram idade acima de 65 anos, sítio primário da neoplasia, modalidade de procedimento cirúrgico, presença de doença metastática, insuficiência cardíaca, IMC maior ou igual a 25 kg/m², ascite, plaquetas acima de 400.000 células/mm³, albumina menor que 3,0 g/dL e duração da cirurgia acima de duas

horas. Entre aqueles pacientes que apresentaram TEV, a mortalidade aumentou mais de seis vezes (8,0% *versus* 1,3%; $p < 0,001$)¹².

O tratamento quimioterápico em pacientes oncológicos está associado a um risco duas a sete vezes maior de TEV em comparação com a população geral^{7,10}. Uma coorte dos Países Baixos, que incluiu 66.329 pacientes com câncer entre 1986 e 2002, sendo 2.149 (3,24%) com TEV, mostrou que quimioterapia levou a um risco 2,2 vezes maior de trombose, enquanto a terapia hormonal elevou o risco em 1,6 vezes, comparados aos pacientes que não receberam esses agentes. Pacientes tratados com radioterapia ou cirurgia não apresentaram risco aumentado de TEV. Os tumores ósseos, de ovários, cerebrais e de pâncreas foram associados à maior incidência de eventos trombóticos, assim como pacientes com metástases à distância¹⁴.

A lesão direta de células endoteliais por agentes quimioterápicos ou por produtos derivados do tumor pode levar a uma perda de propriedades antitrombóticas e desempenhar um papel no aumento do risco de TEV em pacientes recebendo quimioterapia. Alterações nos níveis ou na função do fator de coagulação, redução de proteínas anticoagulantes, como antitrombina, proteína S e proteína C, elevação da expressão do FT e liberação de MP parecem ser mecanismos de algumas formas de trombose associadas à quimioterapia²⁹. Alguns agentes quimioterápicos específicos podem estar relacionados a taxas mais altas de TEV.

O crescente avanço do arsenal terapêutico na oncologia permite identificar várias classes de fármacos com mecanismo de ação diversos. De maneira geral, podemos agrupá-las nas seguintes classes:

- Agentes alquilantes: derivados da mostarda nitrogenada (ciclofosfamida e ifosfamida); alquilantes nitrosureicos (carmustina e lomustina); alquilantes triazinas (dacarbazina e temozolomida); alquilantes análogos de platinas (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina);
- Agentes antimetabólitos: antifolatos (metotrexato e pemetrexede); análogos da desoxicidina (gemcitabina); fluoropirimidinas (5-fluorouracil e capecitabina);
- Agentes inibidores da topoisomerase: campotencinas (irinotecano e topotecano); antraciclina (doxorrubicina e epirrubicina); epipodofilotoxinas (etoposídeo);
- Agentes antimicrotúbulos: taxanos (paclitaxel e docetaxel); alcaloides da vinca (vincristina e vinorelbine);

- Moduladores seletivos de receptor de estrogênio (tamoxifeno);
- Supressores seletivos de receptor de estrogênio (fulvestranto);
- Inibidores de aromatase não-esteroidais (anastrozol, letrozol) e esteroidais (exemestano);
- Análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (leuprolide e goserelina);
- Antiandrogênicos (bicalutamida, enzalutamida e abiraterona);
- Inibidores de tirosinoquinase: inibidores do receptor de fator de crescimento anti-epidérmico EGFR (gefitinibe, erlotinibe e osimertinibe); inibidores do VEGF (sunitinibe e pazopanibe); inibidores de CDK4/6 (ribociclibe, palbociclibe e abemaciclibe); inibidores da quinase BRAF (vemurafenibe e dabrafenibe);
- Anticorpos monoclonais: anti-HER2 (trastuzumabe e pertuzumabe); anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe); anti-VEGFR (bevacizumabe);
- Inibidores de PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe);
- Inibidores de PD-L1 (atezolizumabe e durvalumabe);
- Inibidores de CTLA-4 (ipilimumabe).

Uma análise retrospectiva de todos os pacientes tratados com quimioterapia à base de cisplatina no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, em 2008, avaliou a ocorrência de eventos tromboembólicos desde o primeiro ciclo de cisplatina até quatro semanas após a última dose. Entre os 932 pacientes, 169 (18,1%) apresentaram TEV. Na análise multivariada, idade, Karnofsky *performance status* (KPS), presença de cateter venoso central (CVC) e pontuação no escore de Khorana foram associados ao risco de TEV³⁶. Já uma análise exploratória do estudo REAL-2 avaliou eventos trombóticos nos 964 pacientes com câncer gastroesofágico avançado, tratados com epirrubicina, fluoropirimidina (fluorouracil ou capecitabina) e platina (oxaliplatina ou cisplatina). A incidência de TEV foi 10,1% e a sobrevida geral foi pior para os pacientes que apresentaram trombose. Houve menos eventos tromboembólicos nos grupos oxaliplatina em comparação com os grupos cisplatina (7,6% *versus* 15,1%; $p=0,0003$) e não houve diferença na incidência de TEV para os grupos fluorouracil em comparação com os grupos capecitabina. Analisando-se os quimioterápicos platinantes, oxaliplatina esteve associada a menor risco de trombose, na análise multivariada (HR = 0,51; IC 95% 0,34-0,76; $p=0,001$), em comparação à cisplatina, corroborando esta como fator de risco para TEV³⁷. Uma metanálise com 38 ensaios clínicos randomizados comparando regimes baseados em cisplatina com aqueles não contendo esse quimioterápico avaliou a incidência de TEV em 8.216 indivíduos com câncer, sendo encontrado um aumento

na incidência de TEV nos pacientes que receberam cisplatina (RR = 1,67; IC 95% 1,25-2,23; p=0,01)³⁸.

Anticorpos monoclonais anti-EGFR e agentes antiangiogênicos, como os anti-VEGFR, também estão associados à trombose. Uma metanálise com 15 estudos, com pacientes diagnosticados com tumores sólidos expostos ao bevacizumabe (n = 4292) ou não (n = 3664), demonstrou um risco significativamente aumentado de TEV associado ao uso do antiangiogênico, de forma não dose-dependente (RR = 1,33; IC 95% 1,13-1,56; p<0,001)³⁹. Outra metanálise com 17 ensaios clínicos randomizados, comparando regimes com ou sem anticorpos monoclonais anti-EGFR, observou um maior risco de TEV entre os pacientes oncológicos que fizeram uso de cetuximabe ou panitumumabe (RR = 1,46; IC 95% 1,26-1,69)⁴⁰.

A terapia endócrina com tamoxifeno também é reconhecida por aumentar o risco de TEV, especialmente nos primeiros anos de uso e se administrada sequencialmente à quimioterapia. O tamoxifeno é um agonista parcial do receptor de estrógeno, o que lhe confere uma atividade protrombótica intrínseca. No *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP P-1), que randomizou 13.388 mulheres com alto risco de câncer de mama para receberem tamoxifeno profilático ou placebo, as taxas de TEP foram maiores nas mulheres submetidas à hormonioterapia (RR para TEP = 3,01; IC 95% 1,15-9,27), especialmente naquelas com mais de 50 anos (RR para TEP = 3,19; IC 95% 1,12-11,15)⁴¹. De forma semelhante, o estudo IBIS-1 randomizou 7.145 mulheres com risco de câncer de mama para receberem tamoxifeno profilático *versus* placebo. A hormonioterapia foi associada a um risco aumentado de desenvolver evento tromboembólico durante os cinco anos de tratamento (RR = 2,26; IC 95% 1,36-3,87). Esse risco foi ainda maior nas pacientes submetidas a cirurgia, imobilização ou que apresentaram fratura no mês anterior ao evento⁴². Uma análise conjunta de 13 ensaios do NSABP, que avaliou o risco de câncer de mama contralateral em 20.878 mulheres sob terapia adjuvante, encontrou um risco duas a três vezes maior de TEV naquelas tratadas com tamoxifeno e 11 a 15 vezes maior naquelas tratadas com quimioterapia seguida de tamoxifeno. Fatores de risco adicionais para TEV incluíram aumento da idade e do IMC⁴³.

O progestágeno megestrol, embora menos utilizado atualmente, pode ser empregado para o tratamento dos cânceres de mama e endométrio, além da caquexia oncológica, e também foi associado ao aumento de risco de TEV⁶⁷.

A terapêutica de suporte para o câncer, como uso de fatores de crescimento hematopoiéticos, uso de hemocomponentes e uso de cateteres centrais estão relacionados ao aumento no risco de trombose. Uma revisão sistemática abrangendo 35 estudos mostrou que os agentes estimuladores da eritropoietina (epoetina e darbepoetina) aumentaram significativamente o risco de eventos trombóticos em pacientes com câncer (RR = 1,67; IC 95% 1,35-2,06)⁴⁴. Transfusões de hemácias e plaquetas também estão relacionadas ao aumento de risco de TEV, bem como de mortalidade durante internação⁴⁵. Uso de cateteres venosos de longa permanência, implantados para infusão de quimioterápicos, também estão associados à alta incidência de trombose. Em um estudo prospectivo com 444 pacientes com implante de CVC, 4,3% apresentaram trombose relacionada ao cateter, com tempo médio para o evento de 30 dias⁴⁶. A hospitalização também aumenta substancialmente o risco de TEV em pacientes com câncer, podendo variar de 4,1% a 18% por hospitalização, dependendo do subgrupo analisado⁷.

2.4 TROMBOPROFILAXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A profilaxia primária para TEV pode reduzir eventos embólicos venosos em pacientes oncológicos, sendo hoje considerada em três situações: no pós-operatório; em pacientes hospitalizados por motivos clínicos; em pacientes ambulatoriais com alto risco de trombose. A decisão pela tromboprofilaxia primária deve levar em consideração, além do risco de TEV, o risco de sangramentos, os custos envolvidos e o modo de administração do fármaco, que poderão impactar na qualidade de vida do paciente.

Episódio de TEV em pós-operatório é mais frequente em pacientes com câncer do que na população em geral. Uma metanálise de 2001 avaliou vários estudos em que heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM) foram utilizadas como tromboprofilaxia, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos gerais. A incidência de TEV foi menor nos pacientes que receberam heparina e o risco de sangramento não foi maior nos pacientes que a utilizaram. Além disso, não houve diferença entre as heparinas utilizadas quando avaliados os pacientes submetidos a cirurgia oncológica²¹. Outra metanálise de 2014, com estudos englobando apenas pacientes com câncer submetidos a cirurgia, também não encontrou diferença entre a tromboprofilaxia perioperatória com HBPM e HNF,

considerando-se os efeitos sobre a mortalidade, desfechos tromboembólicos e sangramento maior ou menor²².

Não existem estudos específicos sobre a incidência de TEV em pacientes com câncer hospitalizados por motivos clínicos. Entretanto, ensaios que avaliaram tromboprolifaxia nas hospitalizações por motivos clínicos, na população geral, incluíram pacientes com câncer. Foi demonstrado benefício na estratégia de anticoagulação profilática para a população geral, sem poder de análise de subgrupo para a população oncológica. No estudo MEDENOX, pacientes oncológicos correspondiam a cerca de 15% do total recrutado para profilaxia com enoxaparina *versus* placebo⁴⁷.

A classe terapêutica de escolha para tromboprolifaxia em pacientes internados é a HBPM, mesmo na era dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), devido ao menor risco de sangramento. O estudo MAGELLAN, em que 7% dos pacientes tinham câncer ativo, avaliou rivaroxabana *versus* HBPM profiláticas em pacientes hospitalizados com doença aguda, encontrando risco de sangramento aproximadamente duas vezes maior com rivaroxabana⁴⁸. Já o ensaio ADOPT, em que 3% dos pacientes tinham câncer ativo, avaliou o uso de apixabana *versus* HBPM profiláticas em pacientes hospitalizados, encontrando risco de sangramento maior com os DOACs, embora com baixo número de eventos em ambos os grupos⁴⁹.

O *PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy* (PROTECHT), estudo multicêntrico randomizado, teve como objetivo avaliar a eficácia da nadroparina, uma HBPM, para profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes ambulatoriais com câncer de pulmão, gastrointestinal, pancreático, de mama, de ovário ou de cabeça e pescoço, metastático ou localmente avançado, recebendo quimioterapia. O estudo mostrou que a nadroparina reduziu a taxa absoluta de complicações tromboembólicas de 3,9% para 2,0%¹⁹. Já o estudo SAVE-ONCO avaliou o uso de semuloparina, uma heparina de ultrabaixo peso molecular, para prevenção de TEV em pacientes com tumores sólidos metastáticos ou localmente avançados, que estavam começando a receber um curso de quimioterapia. Semuloparina foi associada a uma redução no risco de TVP (OR 0,32; IC 95% 0,15-0,62) e TEP (OR 0,41; IC 95% 0,19-0,85), com redução de eventos tromboembólicos de 3,4% para 1,2% (HR 0,36; IC 95% 0,21-0,60; $p < 0,001$)²⁰. Em ambos os estudos, o uso de heparina não aumentou o risco de sangramento maior e o perfil populacional foi bastante heterogêneo, sem uma definição de quais seriam os pacientes com maior risco para TEV.

A identificação dos pacientes diagnosticados com câncer que apresentam risco aumentado de TEV permite uma indicação de profilaxia mais acertada, tendo como consequência melhora na morbimortalidade, na qualidade de vida e no uso de recursos de saúde. Atualmente, essa identificação tem como base fatores clínicos, biomarcadores e ferramentas preditoras de risco. Quanto mais refinada esta estratificação de risco, mais individualizada e efetiva será a trombopprofilaxia.

Vários biomarcadores foram identificados como possíveis preditores de TEV em pacientes com câncer, tais como aumento do número de leucócitos e plaquetas pré-quimioterapia, redução da hemoglobina pré-quimioterapia, elevações de dímero-D, fator tecidual, P-selectina solúvel, fragmento 1 + 2 da protrombina e de fator VIII^{7,8}.

Khorana *et al.*, em um estudo observacional prospectivo de pacientes que haviam iniciado tratamento com quimioterapia, observaram que contagem elevada de plaquetas pré-tratamento foi associada a TEV. Para pacientes com plaquetas pré-quimioterapia maior ou igual a 350.000/ μ L, os eventos ocorreram em quase 4%, enquanto a taxa para pacientes com contagem de plaquetas inferior a 200.000/ μ L foi 1,25%⁵⁰. Em uma análise expandida deste ensaio, contagem de leucócitos pré-quimioterapia acima de 11.000/ μ L também foi associada a um risco aumentado de TEV. Na análise multivariada, contagens de plaquetas e leucócitos basais elevadas foram independentemente associadas aos eventos, com OR 1,8 (IC 95% 1,1-3,2) e 2,2 (IC 95% 1,2-4,0), respectivamente, assim como níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dL (OR 2,4; IC 95% 1,4-4,2)⁵¹. Dados do RIETE de 2007, com 3.805 pacientes com câncer e TEV, mostraram 190 pacientes (5,0%) com TEV recorrente, sendo que pacientes com contagem de leucócitos elevada (acima de 11.000 células/microl) no início do estudo tiveram aumento da incidência de TEV recorrente (OR 1,6; IC 95% 1,2-2,2)⁵².

O FT pode ser avaliado pela expressão do FT em células tumorais (por imunohistoquímica), medindo-se os níveis sistêmicos de antígeno do FT ou medindo-se a atividade do FT. Pequenos estudos com pacientes com câncer de pâncreas observaram que taxas elevadas de FT estavam associadas a maior risco de TEV⁷. Níveis elevados de dímero-D, fragmento 1 + 2 da protrombina e de P-selectina também foram considerados preditivos de TEV em pacientes com câncer^{7,8}. Coorte prospectiva do CATS, com 821 pacientes, encontrou TEV em 7,6% dos acompanhados. Na análise multivariada, o HR de TEV nos pacientes com dímero-D elevado

foi 1,8 (IC 95% 1,0-3,2; $p=0,048$) e nos pacientes com níveis aumentados do fragmento 1 + 2 da protrombina foi 2,0 (IC 95% 1,2-3,6; $p=0,015$)⁴⁷.

Em 2008, o escore de risco de Khorana foi desenvolvido para classificar os pacientes com câncer de acordo com o risco de desenvolver TEV (Tabela 2). O escore foi originalmente derivado de uma coorte com 2.701 pacientes ambulatoriais, que iriam iniciar um novo tratamento quimioterápico. Cinco variáveis clínicas e laboratoriais foram identificadas em um modelo multivariado. Conforme pontuação, os pacientes foram classificados em baixo risco (escore = 0), risco intermediário (escore = 1-2) e alto risco (escore ≥ 3) para TEV. A incidência cumulativa de TEV em 2,5 meses variou de 0,3% a 6,7% em pacientes com menos e mais fatores de risco, respectivamente. Esse aumento de risco foi corroborado por uma coorte de validação independente, com 1.365 pacientes⁵¹. Posteriormente, muitos outros ensaios, com pacientes com diferentes tipos de câncer e igualmente submetidos a quimioterapia, também validaram o escore.

Tabela 2: Modelo preditivo para trombose venosa associada à quimioterapia

Variável	Pontos
Câncer gástrico ou pancreático	2
Câncer de pulmão, de bexiga, ginecológico, testicular ou linfoma	1
IMC ≥ 35 kg/m ²	1
Contagem de leucócitos $> 11.000/\text{mm}^3$	1
Contagem de plaquetas $> 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina < 10 g/dL ou uso de fator de crescimento de células vermelhas	1

Fonte: Adaptado de Khorana *et al.*.

Em uma revisão sistemática e metanálise com 55 coortes que avaliaram o escore de Khorana, dos 34.555 pacientes ambulatoriais com câncer, 2.386 (6,9%) foram diagnosticados com TEV durante o acompanhamento. De acordo com a pontuação no escore, 19% dos pacientes foram considerados de baixo risco (escore = 0), 64% risco intermediário (escore = 1-2) e 17% alto risco (escore ≥ 3). A incidência de TEV nos primeiros seis meses foi de 5,0% em pacientes de baixo risco, 6,6% em pacientes de risco intermediário e 11,0% em pacientes de alto risco. O risco relativo de TEV nos primeiros seis meses foi 1,8 (IC 95% 1.5-2.1) para pacientes de alto risco em comparação com aqueles de risco intermediário ou baixo. Entretanto, apenas 23,4% dos casos de TEV ocorreram em pacientes com um escore de Khorana ≥ 3 , evidenciando limitações da ferramenta em identificar pacientes com risco de eventos trombóticos⁵³.

No ensaio clínico CASSINI, publicado em 2019, 841 pacientes oncológicos ambulatoriais e com alto risco para TEV (aqui definido como escore de Khorana ≥ 2) foram randomizados para receber rivaroxabana profilático ou placebo, por seis meses. O uso de rivaroxabana resultou em uma redução de risco absoluto de TEV de 2,8% (8,8% com placebo e 6,0% com rivaroxabana; HR 0,66; IC de 95% 0,40-1,09, $p=0,10$), na análise por intenção de tratar. Entretanto, dos 62 pacientes que apresentaram TEV, 24 (39%) foram diagnosticados após a descontinuação da anticoagulação. Na análise pré-determinada do período de intervenção, TEV ocorreu em 2,6% dos pacientes no grupo rivaroxabana e 6,4% no grupo placebo (HR 0,40; IC 95% 0,20-0,80). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de sangramento²³.

Já no ensaio AVERT, igualmente publicado em 2019, 574 pacientes oncológicos ambulatoriais e com alto risco para TEV (também definido como escore de Khorana ≥ 2) foram randomizados para receber apixabana profilático ou placebo, por seis meses. Dos 563 pacientes incluídos em uma análise por intenção de tratar modificada, TEV ocorreu em 4,2% no grupo apixabana e em 10,2% no grupo placebo (HR 0,41; IC 95% 0,26-0,65; $p<0,001$) e sangramento maior ocorreu em 3,5% dos pacientes no grupo apixabana e em 1,8% no grupo placebo (HR 2,00; IC 95% 1,01-3,95; $p=0,046$). O OR ajustado para TEV associado ao uso de apixabana em comparação com placebo foi de 0,39 (IC 95%, 0,20-0,76)²⁴.

Analisando-se ambos os estudos, observações pertinentes foram que cânceres mais comuns, como colorretal, mama e próstata, foram sub-representados. Outras críticas em relação ao escore de Khorana incluem o fato de o mesmo não levar em consideração o regime de quimioterapia a que o paciente será submetido, além de ter um desempenho ruim em alguns tipos de câncer, como o de pulmão. Também a proporção de pacientes que completou todo o regime anticoagulante foi baixa. Quando os resultados dos dois estudos foram combinados, a diferença absoluta na incidência de TEV na análise por intenção de tratar primária foi de 2,5% (RR 0,58, IC 95% 0,35-0,94), o que corresponde a um número necessário para tratar (NNT) de 40 pacientes⁵⁴.

Revisão sistemática com seis ensaios clínicos randomizados avaliou tromboprolifaxia com HBPM ou DOACs, em 4.626 pacientes ambulatoriais, com escore de Khorana de risco intermediário a alto (≥ 2 pontos) e escore de risco intermediário (2 pontos) ou alto (≥ 3

pontos) separados. Tromboprofilaxia reduziu risco de TEV em pacientes de risco intermediário a alto (RR 0,51; IC 95% 0,34-0,67), de risco intermediário (RR 0,58; IC 95% 0,36-0,83) e alto risco (RR 0,45; IC 95% 0,28-0,67), com NNT de 25 (IC 95%, 19-38), 34 (IC 95%, 23-84) e 17 (IC 95%, 13-28), respectivamente. No grupo de pacientes com risco intermediário a alto (Khorana \geq 2), a redução do RR de TEV foi ligeiramente menor nos estudos com DOACs (RR 0,57; IC 95%, 0,30-0,98) do que nos estudos com HBPM (RR 0,47; IC 95%, 0,22-0,74), mas sem alcançar diferença estatisticamente significativa ($p=0,48$). Também não houve diferença estatisticamente significativa no risco de sangramento em pacientes tratados com DOACs ou HBPM, neste subgrupo ($p=0,13$)⁵⁵.

A última atualização da diretriz da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) orienta que pacientes oncológicos que serão submetidos a intervenções cirúrgicas mais invasivas sejam considerados para tromboprofilaxia farmacológica com HNF ou HBPM, devendo esta ser iniciada no pré-operatório e mantida por pelo menos sete a 10 dias. A profilaxia estendida com HBPM por até 4 semanas deve ser considerada para aqueles pacientes submetidos a cirurgias oncológicas abdominais ou pélvicas, por via convencional ou laparoscópica, e que apresentem fatores de risco como mobilidade restrita, obesidade ou histórico de TEV. Pacientes hospitalizados com doença oncológica ativa ou mobilidade reduzida devem receber tromboprofilaxia farmacológica com HNF ou HBPM. A tromboprofilaxia farmacológica de rotina não é recomendada em pacientes ambulatoriais com câncer, entretanto, pacientes com alto risco de TEV (escore de Khorana \geq 2 antes de iniciar um novo regime de quimioterapia) podem receber tromboprofilaxia com apixabana, rivaroxabana ou HBPM⁵⁶.

Em síntese, a ocorrência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com diagnóstico de câncer é um tema complexo, ainda com lacunas de conhecimento, desde a fisiopatologia, identificação de fatores de risco, até à aplicação de estratégias preventivas. Dessa forma, mais estudos são necessários para investigar melhor esse assunto, tão presente na prática oncológica.

3. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar aspectos demográficos, histopatológicos e clínicos associados a eventos tromboembólicos venosos em pacientes com neoplasias malignas não hematológicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar comparativamente as características demográficas de pacientes diagnosticados com neoplasias sólidas que apresentaram ou não eventos tromboembólicos venosos;
- Avaliar comparativamente as características tumorais (tipo histológico, sítio, estadiamento) e os tratamentos instituídos para pacientes portadores de neoplasias sólidas que apresentaram ou não eventos tromboembólicos venosos;
- Avaliar se a realização de algum tratamento oncológico específico (quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, bifosfonatos, inibidores de tirosina-quinase, anticorpo monoclonal, radioterapia, cirurgia) é fator de risco para TEV;
- Identificar outros potenciais fatores de risco para TEV, considerando-se as características demográficas dos pacientes, aspectos clínicos e histopatológicos;
- Avaliar comparativamente as taxas de óbitos entre pacientes diagnosticados com neoplasias sólidas que apresentaram ou não eventos tromboembólicos venosos;
- Avaliar a frequência de TEV entre pacientes diagnosticados com câncer não hematológico estratificado pelo sítio de neoplasia, seu estadiamento e modalidade de tratamento;
- Analisar descritivamente as características dos eventos tromboembólicos venosos (local, exame diagnóstico, tratamento realizado);
- Avaliar os fatores de risco já bem estabelecidos para eventos tromboembólicos, dentre os pacientes com este diagnóstico, na população estudada.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, tipo caso controle, não pareado, de caráter etiológico.

O estudo caso controle é um estudo observacional e retrospectivo, em que os indivíduos de uma mesma população são selecionados de acordo com a presença (casos) ou não (controles) de determinada condição (evento). Possuem o objetivo de identificar a frequência com que ocorrem exposições ou fatores de risco, nos diferentes grupos avaliados. Em estudos não pareados, a formação dos grupos casos e controles dá-se de forma independente, mas com os dois grupos apresentando características comparáveis. Este tipo de estudo parte do evento e estuda a exposição, buscando fatores de risco. O OR compara a frequência de exposição entre os casos e controles^{57,58}.

Do ponto de vista epidemiológico, os estudos clínicos podem ter um objetivo descritivo, etiológico ou preditivo. Nos estudos etiológicos, o objetivo é descobrir o efeito causal de uma exposição específica (fator) em um resultado. A maneira clássica de se avaliar a causalidade é através de ensaios randomizados, entretanto, avanços foram obtidos no sentido de realizar inferência causal a partir de dados observacionais. Nos estudos causais observacionais, deve-se realizar a correção de fatores de confusão (variáveis que influenciam tanto a exposição quanto o resultado e confundem a relação causal), para que as estimativas de efeito não sejam incorretas. Os dados em si não podem nos dizer quais variáveis geram confusão, é necessário conhecimento e suposições sobre a estrutura causal subjacente⁵⁹.

No estudo em questão, o desfecho foi definido como eventos tromboembólicos venosos devidamente diagnosticados por exames de imagem, em pacientes com neoplasias malignas não hematológicas.

Os casos foram definidos como pacientes portadores de neoplasia sólida com diagnóstico de TEV. Os controles foram pacientes portadores de neoplasia sólida, sem diagnóstico de TEV em nenhum momento. A proporção de pacientes nos grupos casos e controles foi definida como 1:2 e a seleção foi independente da presença ou não da exposição.

Como exposição, foi definido a realização de algum tratamento oncológico específico, seja medicamentoso (quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, bifosfonatos, terapia alvo, anticorpo monoclonal), radioterápico, hormonioterápico ou cirúrgico.

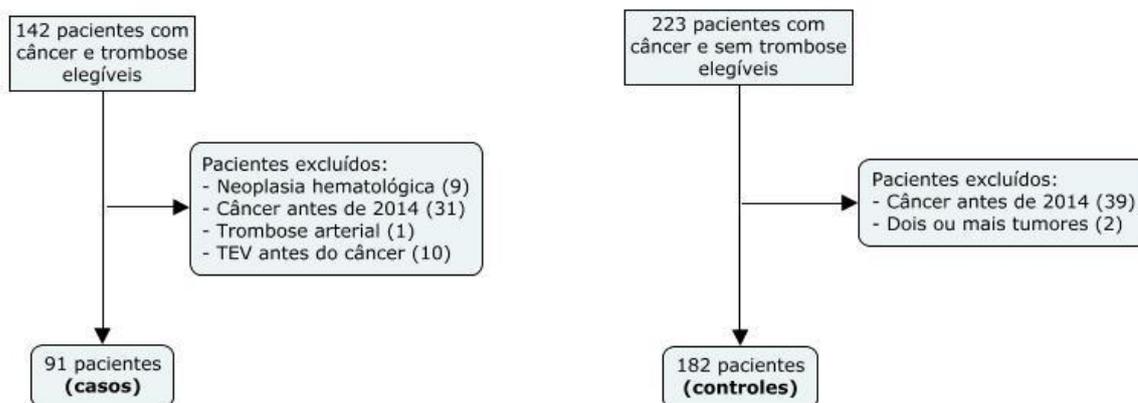
As variáveis de relevância clínica selecionadas para análises univariada e foram idade (< 65 anos *versus* \geq 65 anos), sexo (feminino *versus* masculino), estadiamento da doença (tumores iniciais: carcinoma *in situ* e I-II *versus* tumores avançados: III-IV), sítios tumorais conforme escore de Khorana (muito alto risco *versus* alto risco *versus* demais sítios), realização de tratamentos conhecidamente trombogênicos (uso de cisplatina e/ou bevacizumabe e/ou tamoxifeno *versus* demais tratamentos).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram selecionados pacientes que são acompanhados no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de neoplasia maligna não-hematológica entre 2014 e 2019, de diferentes sítios primário e estádios, em tratamento oncológico ou não.

Os dados foram coletados por meio da análise de registros de prontuários médicos dos pacientes, entre julho de 2019 e julho de 2020. Foram selecionados casos e controles de uma mesma amostra de pacientes, numa proporção de 1:2. Foi realizada uma busca ativa nos registros para identificação dos pacientes que apresentaram TEV, devidamente diagnosticados por exames de imagem. Para seleção dos controles, dentre os prontuários encontrados nos mesmos registros, foram escolhidos para análise um a cada dez. Entre os pacientes com episódio de TEV, foram excluídos aqueles com diagnóstico de neoplasia hematológica, com diagnóstico do câncer antes de 2014, com diagnóstico de dois ou mais tumores, pacientes com trombose arterial e aqueles que apresentaram TEV previamente ao diagnóstico da neoplasia (pelo menos três meses antes). Entre os pacientes sem episódio de TEV, foram excluídos aqueles com diagnóstico de neoplasia hematológica, com diagnóstico do câncer antes de 2014 e aqueles com diagnóstico de dois ou mais tumores. Na Figura 2, um fluxograma sumariza os pacientes selecionados para o estudo.

Figura 2: Pacientes elegíveis, excluídos e incluídos no estudo



Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Informações acerca dos seguintes parâmetros foram coletadas, para ambos os grupos:

- Sexo;
- Idade ao diagnóstico da neoplasia;
- Sítio e histologia tumoral;
- Estadio clínico (EC) ao diagnóstico;
- Sítios de metástases, quando aplicável;
- Tipo e finalidade do tratamento oncológico específico realizado;
- Tipos de agentes quimioterápicos, hormonioterápicos, terapia alvo ou imunoterapia utilizados;
- Ocorrência de óbito.

Para pacientes do grupo casos, os parâmetros também incluíram fatores de risco para TEV na história pregressa e nos últimos três meses que antecederam o evento:

- História familiar de parentes de primeiro grau positiva para TEV;
- Cirurgia prévia (com duração maior que 30 minutos e anestesia geral, peridural ou raquianestesia) e/ou nos últimos três meses que antecederam o evento;
- Internação prévia (por mais de três dias) e/ou nos últimos três meses que antecederam o evento;
- Gestações prévias (quantidade de gravidezes e número de abortos, partos normais e/ou cesáreas);

- Uso prévio de terapias hormonais, como anticoncepcional oral (ACO), dispositivo intrauterino (DIU) de progesterona e terapia de reposição hormonal (TRH);
- Diagnóstico de doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC);
- Infecções em sítios relacionados e não relacionados ao local do TEV nos últimos três meses que antecederam o evento;
- Uso de cateter de longa permanência nos últimos três meses que antecederam o evento;
- Uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) nos últimos três meses que antecederam o TEV;
- Imobilização de membros inferiores nos últimos três meses que antecederam o TEV.

Outros fatores avaliados em relação aos pacientes que apresentaram TEV incluíram:

- Tempo entre o diagnóstico de câncer e o episódio de TEV;
- Localização da trombose;
- Exame diagnóstico utilizado;
- Tratamento anticoagulante instituído e se o mesmo foi suspenso.

Algumas variáveis com importância clínica, como presença de comorbidades e IMC, não puderam ser avaliadas por falhas nos registros dos prontuários.

Nos anexos 9.1 e 9.2, estão os formulários utilizados para o registro dos dados de cada paciente.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG no dia 22/05/2018.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva, as variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ), uma vez que não apresentaram distribuição normal.

Na análise univariada, a associação entre variáveis qualitativas foi avaliada utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. A comparação da variável quantitativa “idade ao diagnóstico” entre os grupos casos e controles foi feita pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes, uma vez que a variável não apresentou distribuição normal.

Algumas variáveis foram escolhidas para análise univariada, de acordo com sua significância clínica: idade (≥ 65 anos *versus* < 65 anos); sexo (feminino *versus* masculino); estadiamento (tumores iniciais *versus* avançados); sítios tumorais (muito alto risco *versus* alto risco *versus* demais sítios); tratamentos com quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, cirurgia; tratamentos com drogas trombogênicas (cisplatina e/ou bevacizumabe e/ou tamoxifeno). Dentre essas, apenas tratamento com hormonioterapia e estadiamento apresentaram p-valor significativo ($<0,05$). Tais variáveis, juntamente com outras selecionadas como potenciais fatores de confusão, foram submetidas à análise multivariada.

Na análise multivariada, foi utilizado o modelo de regressão logística ajustado aos fatores de confusão para controlar os efeitos dessas variáveis. Na análise que avaliou a associação entre estadiamento da doença e TEV, definiu-se como potenciais fatores de confusão as variáveis idade, sexo, tratamento com quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia, sendo o modelo ajustado a estas variáveis. Já na análise que avaliou a associação de terapia endócrina e TEV, definiu-se como potenciais fatores de confusão as variáveis idade, sexo e sítio da neoplasia, sendo o modelo também ajustado a estas variáveis.

Todas análises foram realizadas utilizando o *software* SPSS, versão 23 (SPSS, Chicago, IL).

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISES DESCRITIVA, UNIVARIADA E MULTIVARIADA DOS GRUPOS CASOS E CONTROLES

Foram selecionados 91 pacientes com diagnóstico de tumor sólido e TEV (casos) e 182 pacientes com diagnóstico de tumor sólido e sem história de TEV (controles).

Como visto na tabela 3, a idade mediana ao diagnóstico da neoplasia foi de 61 anos no grupo casos e 57 anos no grupo controles, sem diferença estatisticamente significativa entre os braços. Igualmente, não houve diferença estatística significativa na proporção de homens e mulheres entre os grupos, com uma maior prevalência de pacientes do sexo feminino nos dois braços.

Tabela 3: Características demográficas dos grupos e comparações das amostras

	Casos n = 91	Controles n = 182	p-valor
Idade ao diagnóstico em anos	61 (50-72)	57 (48-57)	0,169*
Sexo	91 (100)	182 (100)	0,357**
Feminino	59 (64.8)	128 (70.3)	
Masculino	32 (35.2)	54 (29.7)	

Mediana (IIQ)

Frequência (%)

* Teste Mann-Withney

** Teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Em relação aos subtipos histológicos das neoplasias, tanto no grupo de casos quanto no de controles, os tumores mais prevalentes foram os carcinomas, seguido dos adenocarcinomas, conforme evidenciado na tabela 4. Outras histologias foram encontradas em 10 (11,0%) pacientes no grupo casos e em 28 (15,4%) pacientes no grupo controles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os braços.

Tabela 4: Histologia dos tumores dos grupos e comparações das amostras

Histologia do tumor	Casos	Controles	p-valor
	91 (100)	182 (100)	0,775*
Carcinoma	58 (63.7)	102 (56.0)	
Adenocarcinoma	23 (25.3)	52 (28.6)	
Sarcoma	4 (4.4)	12 (6.6)	
Tumor germinativo	2 (2.2)	1 (0.5)	
Tumor neuroendócrino	2 (2.2)	6 (3.3)	
Melanoma	1 (1.1)	3 (1.6)	
Glioma	1 (1.1)	3 (1.6)	
Neoplasia trofoblástica	0	3 (1.6)	

Frequência (%)

* Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Em se tratando de sítios tumorais, mama foi isoladamente o tumor mais frequente em ambos os grupos, conforme apresentado na tabela 5. Em seguida, encontra-se cólon, cabeça e pescoço e reto. Como quinto sítio tumoral mais encontrado, tem-se estômago no grupo casos e pulmão no grupo controles.

Seguindo os grupos de risco para TEV já descritos na literatura, categorizamos os subtipos tumorais entre grupos de risco muito alto e alto, conforme os critérios de Khorana. Dessa forma, os tumores considerados de muito alto risco apresentaram a seguinte distribuição entre os grupos casos e controles, respectivamente:

- Estômago: 5 (5,5%) e 3 (1,6%);
- Pâncreas: 0 (0,0%) e 4 (2,2%).

Já os tumores de alto risco foram assim distribuídos entre os grupos casos e controles, respectivamente:

- Pulmão: 2 (2,2%) e 8 (4,4%);
- Ginecológico (colo uterino, corpo uterino e ovário): 4 (4,4%) e 15 (8,1%);
- Bexiga: 2 (2,2%) e 1 (0,5%);
- Testículo: 1 (1,1%) e 1 (0,5%).

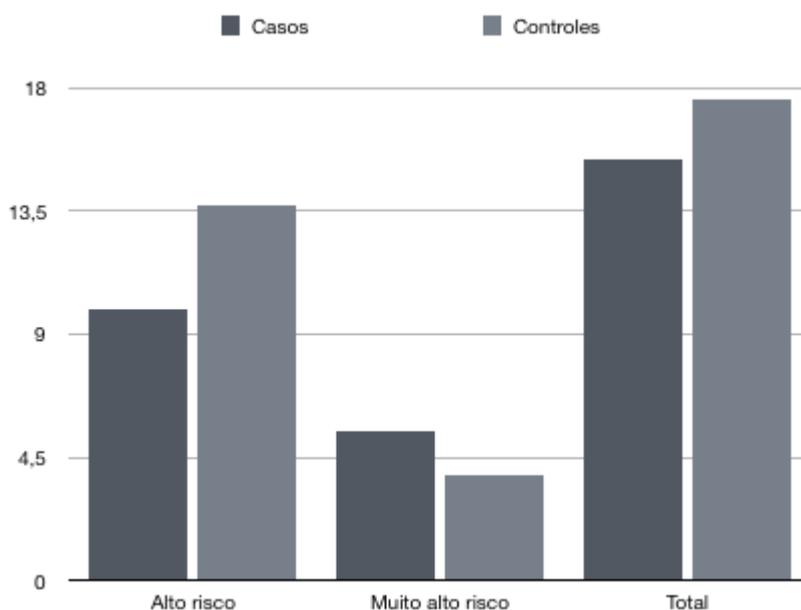
Esses dados encontram-se sumarizados no gráfico 1 e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, considerando-se a classificação de risco.

Tabela 5: Localização dos tumores entre os grupos caso e controle

Localização do tumor	Casos 91 (100)	Controles 182 (100)
Mama	32 (35.2)	65 (35.7)
Cólon	9 (9.9)	20 (11.0)
Cabeça e pescoço	9 (9.9)	11 (6.0)
Reto	6 (6.6)	10 (5.5)
Estômago	5 (5.5)	3 (1.6)
Pâncreas	0 (0.0)	4 (2.2)
Pulmão	2 (2.2)	8 (4.4)
Bexiga	2 (2.2)	1 (0.5)
Testículo	1 (1.1)	1 (0.5)
Sistema Nervoso Central	2 (2.2)	3 (1.6)
Ossos e cartilagens	2 (2.2)	1 (0.5)
Pele	1 (1.1)	4 (2.2)
Partes moles	3 (3.3)	7 (3.8)
Canal anal	0	3 (1.6)
Esôfago	1 (1.1)	6 (3.3)
Intestino delgado	0	6 (3.3)
Vias biliares	0	5 (2.7)
Próstata	3 (3.3)	4 (2.2)
Pênis	3 (3.3)	1 (0.5)
Colo do útero	0	5 (2.7)
Corpo do útero	2 (2.2)	7 (3.8)
Ovários	2 (2.2)	3 (1.6)
Rim	3 (3.3)	2 (1.1)
Primário oculto	3 (3.3)	2 (1.1)
Frequência (%)		

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Gráfico 1: Proporção (%) de pacientes com tumores de risco elevado para evento tromboembólico venoso, conforme definido pelos critérios de Khorana, entre os grupos casos e controles



$p=0,585$; teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Em relação ao estadiamento do tumor ao diagnóstico, a tabela 6 mostra a classificação descrita conforme o TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sétima edição. Percebe-se que tumores com estadiamento mais avançado (III ou IV) foram mais frequentes tanto no grupo casos quanto nos controles (69,2% e 54,4%), sem haver diferença estatisticamente significativa entre os braços.

Tabela 6: Estadiamento do tumor ao diagnóstico, segundo o TNM, e comparações das amostras entre os grupos

	Casos	Controles	p-valor
Estadiamento ao diagnóstico	91 (100)	182 (100)	0,183*
<i>In situ</i>	0 (0.0)	3 (1.6)	
I	7 (7.7)	25 (13.7)	
II	15 (16.5)	36 (19.8)	
III	25 (27.5)	49 (26.9)	
IV (sem metástases à distância)	4 (4.4)	3 (1.6)	
IV (com metástases à distância)	34 (37.4)	47 (25.8)	
Ausentes	6 (6.6)	19 (10.4)	

Frequência (%)

* Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Como metástases em sistema nervoso central (SNC), pulmões, fígado, ossos e linfonodos à distância são as mais comuns nas neoplasias sólidas avançadas, a frequência de metástases nesses sítios foi comparada entre pacientes dos grupos casos e controles. Como evidenciado na tabela 7, não houve diferença entre os grupos, considerando-se todos os sítios de metástases avaliados.

Tabela 7: Principais sítios de metástases ao diagnóstico e comparações das amostras entre os grupos

	Casos	Controles	p-valor
Sítios de metástases	91 (100)	182 (100)	
Sistema Nervoso Central	4 (4.4)	6 (3.3)	0,735*
Pulmões	18 (19.8)	27 (14.8)	0,299**
Fígado	12 (13.2)	34 (18.7)	0,253**
Ossos	18 (19.8)	24 (13.2)	0,155**
Linfonodos à distância	13 (14.3)	21 (11.5)	0,517**
Outros	9 (9.9)	17 (9.3)	0,884**
Ausentes	0	2 (2.2)	0,554*

Frequência (%)

* Teste exato de Fisher

** Teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

A finalidade do tratamento em que o paciente se encontrava no momento em que apresentou o TEV (casos) ou no momento em que o dado foi coletado (controles) está apresentada na tabela 8. Houve maior predomínio de pacientes em tratamento paliativo no grupo casos (50,5% x 42,9%) e mais pacientes em tratamento adjuvante no grupo controles (37,9% x 20,9%), alcançando significância estatística ($p=0,042$).

Tabela 8: Finalidade do tratamento em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos

(continua)

	Casos	Controles	p-valor
Finalidade do tratamento	91 (100)	182 (100)	0,042*
Definitivo/curativo	19 (20.9)	30 (16.5)	
Neoadjuvante	5 (5.5)	5 (2.7)	

	Casos	Controles	p-valor
Finalidade do tratamento	91 (100)	182 (100)	0,042*
Adjuvante	19 (20.9)	69 (37.9)	
Paliativo	46 (50.5)	78 (42.9)	
Ausentes	2 (2.2)	0	

Frequência (%)

* Teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

A tabela 9 mostra o tipo de tratamento em que o paciente se encontrava no momento em que apresentou o TEV, para o grupo casos, e o tipo de tratamento em que o paciente encontrava-se no momento em que foram coletados os dados, para o grupo controles. Considerou-se tratamento oncológico específico os tratamentos medicamentosos (quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, bifosfonatos, inibidores de tirosina-quinase, anticorpo monoclonal), radioterápico e cirúrgico. Como demonstrado, as taxas de pacientes tanto em tratamento oncológico específico (73,6% x 53,3%), quanto em observação/cuidados paliativos exclusivos (17,6% x 3,3%), foram mais expressivas no grupo casos, ao contrário do número de pacientes em seguimento exclusivo, que foi menor neste grupo (8,8% x 27,5%). Esses achados alcançaram significância estatística ($p=0,000$).

Tabela 9: Tipo de tratamento em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos

	Casos	Controles	p-valor
Tipo de tratamento	91 (100)	182 (100)	0,000*
Seguimento exclusivo	8 (8.8)	50 (27.5)	
Tratamento oncológico específico	67 (73.6)	97 (53.3)	
Observação e/ou cuidados paliativos exclusivos	16 (17.6)	6 (3.3)	
Óbito	NA	29 (15.9)	

Frequência (%)

* Teste qui-quadrado de Pearson

NA: não se aplica

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Considerando-se os tratamentos vigentes no momento em que o paciente apresentou o episódio de TEV (casos) ou no momento da coleta dos dados (controles), 73,6% e 53,3%

desses pacientes, respectivamente, estavam recebendo pelo menos um tipo de tratamento oncológico específico. A tabela 10 apresenta a síntese dos tipos de tratamentos encontrados em ambos os braços, sendo que apenas as taxas de pacientes recebendo hormonioterapia e bifosfonatos foram estatisticamente diferentes entre os grupos ($p=0,010$ e $p=0,018$, respectivamente). Houve um maior predomínio de pacientes recebendo hormonioterapia (26,9% x 13,2%) e bifosfonatos (6,0% x 0%) no grupo controles.

Tabela 10: Modalidade de tratamento oncológico específico em que os pacientes se encontravam e comparações das amostras entre os grupos

	Casos	Controles	p-valor
Tipo de tratamento	91 (100)	182 (100)	
Quimioterapia	43 (47.3)	87 (47.8)	0,932*
Radioterapia	10 (11.0)	36 (19.8)	0,067*
Hormonioterapia	12 (13.2)	49 (26.9)	0,010*
Cirurgia	9 (9.9)	22 (12.1)	0,590*
Imunoterapia	1 (1.1)	1 (0.5)	0,333**
Bifosfonatos	0	11 (6.0)	0,018**
Inibidores de tirosina-quinase	0	3 (1.6)	0,553**
Anticorpo monoclonal	5 (5.5)	10 (5.5)	1,000*

Frequência (%)

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

A tabela 11 apresenta os agentes quimioterápicos utilizados como tratamento oncológico específico nos pacientes avaliados, de acordo com a classe farmacológica a que pertencem. Houve maior índice de uso de ciclofosfamida (8,8% x 2,2%) no grupo de casos ($p=0,023$). Para os demais, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.

Tabela 11: Tipo de quimioterápico que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos

(continua)

Quimioterápico	Casos	Controles	p-valor
Alquilantes	91 (100)	182 (100)	
Ciclofosfamida	8 (8.8)	4 (2.2)	0,023**

Quimioterápico	Casos	Controles	p-valor
Alquilantes	91 (100)	182 (100)	
Ifosfamida	1 (1.1)	4 (2.2)	0,668**
Temozolamida	0	2 (1.1)	0,554**
Carboplatina	6 (6.6)	17 (9.3)	0,441*
Cisplatina	9 (9.9)	10 (5.5)	0,178*
Oxaliplatina	3 (3.3)	9 (4.9)	0,756**
Antimetabólitos	91 (100)	182 (100)	
5-fluorouracil	16 (17.6)	25 (13.7)	0,402*
Capecitabina	2 (2.2)	12 (6.6)	0,152**
Gemcitabina	5 (5.5)	10 (5.5)	1,000*
Metotrexate	0	3 (1.6)	0,553**
Inibidores da topoisomerase	91 (100)	182 (100)	
Irinotecano	3 (3.3)	9 (4.9)	0,756**
Doxorrubicina	6 (6.6)	6 (3.3)	0,223**
Etoposídeo	1 (1.1)	3 (1.6)	1,000*
Antimicrotúbulos	91 (100)	182 (100)	
Docetaxel	5 (5.5)	6 (3.3)	0,515**
Paclitaxel	5 (5.5)	14 (7.7)	0,501*
Vincristina	1 (1.1)	1 (0.5)	1,000**
Vinorelbine	1 (1.1)	0	0,333**

Frequência (%)

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

A tabela 12 apresenta os agentes utilizados como terapia endócrina nos pacientes avaliados. Houve predomínio de uso de tamoxifeno no grupo controles (18,1% x 11,0%), bem como de anastrozol (7,7% e 1,1%), com significância estatística para essa diferença ($p=0,016$).

Tabela 12: Tipo de terapia endócrina que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos

(continua)

	Casos	Controles	p-valor
Tipo de terapia endócrina	91 (100)	182 (100)	0,016*
Tamoxifeno	10 (11.0)	33 (18.1)	

	Casos	Controles	p-valor
Tipo de terapia endócrina	91 (100)	182 (100)	0,016*
Anastrozol	1 (1.1)	14 (7.7)	
Exemestano	1 (1.1)	0	
Bicalutamida	0	1 (0.5)	
Leuprolide	0	1 (0.5)	

Frequência (%)

* Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Em relação a outros agentes oncológicos utilizados como tratamento, tais como imunoterapia, anticorpo monoclonal e terapia alvo, não houve diferença entre os braços, conforme mostrado na tabela 13.

Tabela 13: Outros agentes oncológicos que os pacientes estavam recebendo e comparações das amostras entre os grupos

	Casos	Controles	p-valor
Outros agentes oncológicos	91 (100)	182 (100)	0,960*
Bevacizumabe	0	1 (0.5)	
Cetuximabe	0	1 (0.5)	
Trastuzumabe	5 (5.5)	8 (4.4)	
Pazopanibe	0	1 (0.5)	
Sunitinibe	0	1 (0.5)	
Nivolumabe	1 (1.1)	1 (0.5)	

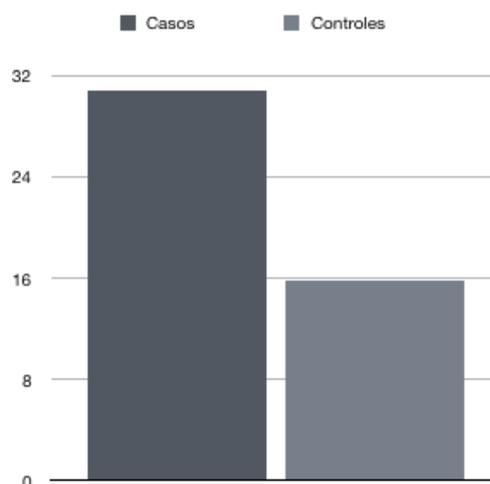
Frequência (%)

* Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

A taxa de óbito até o momento da coleta dos dados foi 30,8% (28 pacientes) no grupo casos e 15,9% (29 pacientes) no grupo controles, conforme mostra o gráfico 2. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,04$).

Gráfico 2: Proporção de óbitos (%) entre os grupos



$p=0,04$; teste qui-quadrado de Pearson

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Algumas variáveis foram selecionadas, conforme significância clínica, para a análise univariada: idade (< 65 anos *versus* \geq 65 anos), sexo (feminino *versus* masculino), estadiamento da doença (tumores iniciais: carcinoma *in situ* e EC I-II *versus* tumores avançados: EC III-IV), sítios tumorais conforme escore de Khorana (muito alto risco *versus* alto risco *versus* demais sítios), realização de tratamentos quimioterápico, radioterápico, endócrino, cirúrgico e tratamentos conhecidamente trombogênicos (uso de cisplatina e/ou bevacizumabe e/ou tamoxifeno *versus* demais tratamentos).

Após análise univariada, encontrou-se o tratamento com hormonioterapia como fator de proteção para TEV (OR 0,41; IC 95% 0,21-0,82; $p=0,010$) e o estadiamento clínico avançado como fator de risco para TEV (OR 1,85; IC 95% 1,04-3,30; $p=0,036$).

Em análise multivariada incluindo estadiamento clínico e possíveis fatores de confusão (idade, sexo, tratamento com quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia), o estadiamento deixou de ser um fator de risco para TEV com a adição das variáveis confundidoras (OR 1,54; IC 95% 0,81-2,93; $p=0,185$). Nesta mesma análise, tornaram-se fatores de proteção os tratamentos com quimioterapia (OR 0,36; IC 95% 0,17-0,78; $p=0,009$) e radioterapia (OR 0,26; IC 95% 0,10-0,66; $p=0,005$). Tratamento com hormonioterapia permaneceu como fator protetor (OR 0,18; IC 95% 0,07-0,47; $p=0,000$). Esses dados encontram-se sumarizados na tabela 14.

Tabela 14: Análise univariada de variáveis com significância clínica, análise multivariada incluindo estadiamento clínico e possíveis fatores de confusão e as respectivas associações com TEV

Variáveis	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Odds ratio (IC 95%)	p-valor	Odds ratio (IC 95%)	p-valor
Idade (anos)		0,314*		0,562
< 65	1		1	
≥ 65	1,31 (0,77-2,24)		1,18 (0,66-2,12)	
Sexo		0,357*		0,783
Feminino	0,77 (0,45-1,33)		0,92 (0,49-1,70)	
Masculino	1		1	
Quimioterapia		0,932*		0,009
Sim	0,98 (0,59-1,62)		0,36 (0,17-0,78)	
Não	1		1	
Radioterapia		0,067*		0,005
Sim	0,50 (0,23-1,06)		0,26 (0,10-0,66)	
Não	1		1	
Hormonioterapia		0,010*		0,000
Sim	0,41 (0,21-0,82)		0,18 (0,07-0,47)	
Não	1		1	
Cirurgia		0,590*		0,055
Sim	0,80 (0,35-1,81)		0,35 (0,12-1,02)	
Não	1		1	
Estadiamento		0,036*		0,185
<i>In situ</i> + I + II	1		1	
III + IV	1,85 (1,04-3,30)		1,54 (0,81-2,93)	
Tratamento de alto risco		0,542*		-
Sim	0,83 (0,45-1,52)			
Não	1			
Sítio da neoplasia		0,605**		-
Muito alto risco	0,70 (0,22-2,28)			
Alto risco	1,39 (0,62-3,13)			
Outros	1			

* Teste qui-quadrado de Pearson

** Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Já na análise multivariada incluindo terapia endócrina e possíveis fatores de confusão (idade, sexo e sítio da neoplasia), hormonioterapia permaneceu como fator de proteção para TEV após a inclusão das variáveis confundidoras (OR 0,41; IC 95% 0,20-0,86; p=0,018). Esses dados encontram-se sumarizados na tabela 15.

Tabela 15: Análise univariada de variáveis com significância clínica, análise multivariada incluindo terapia endócrina e possíveis fatores de confusão e as respectivas associações com TEV (continua)

Variáveis	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Odds ratio (IC 95%)	p-valor	Odds ratio (IC 95%)	p-valor
Idade (anos)		0,314*		0,637
< 65	1		1	
≥ 65	1,31 (0,77-2,24)		1,14 (0,66-1,98)	
Sexo		0,357*		0,705
Feminino	0,77 (0,45-1,33)		0,89 (0,51-1,58)	
Masculino	1		1	
Sítio da neoplasia		0,605**		0,458
Muito alto risco	0,70 (0,22-2,28)		1,16 (0,35-3,83)	
Alto risco	1,39 (0,62-3,13)		0,61 (0,26-1,38)	
Outros	1		1	
Hormonioterapia		0,010*		0,018
Sim	0,41 (0,21-0,82)		0,41 (0,20-0,86)	
Não	1		1	
Quimioterapia		0,932*		-
Sim	0,98 (0,59-1,62)			
Não	1			
Radioterapia		0,067*		-
Sim	0,50 (0,23-1,06)			
Não	1			
Cirurgia		0,590*		-
Sim	0,80 (0,35-1,81)			
Não	1			
Estadiamento		0,036*		-
<i>In situ</i> + I + II	1			
III + IV	1,85 (1,04-3,30)			
Tratamento de alto risco		0,542*		-
Sim	0,83 (0,45-1,52)			
Não	1			

* Teste qui-quadrado de Pearson

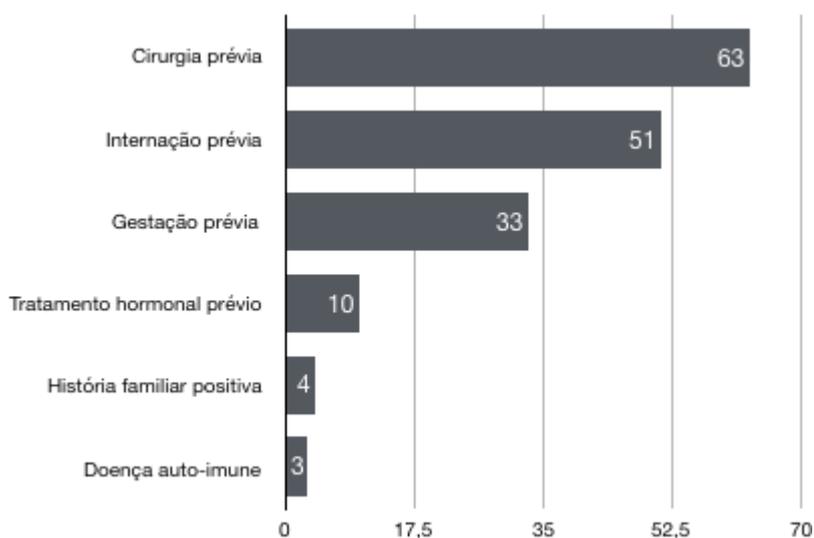
** Teste exato de Fisher

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

5.2. ANÁLISES REFERENTES AOS PACIENTES QUE APRESENTARAM TEV (GRUPO CASOS)

Os pacientes do grupo casos (n=91) foram avaliados quanto aos fatores de riscos prévios para eventos tromboembólicos venosos. Conforme demonstrado no gráfico 3, percebe-se que houve predomínio de história pregressa de cirurgia (69,2%), internação prévia (56,0%) e passado de gestação (36,3%).

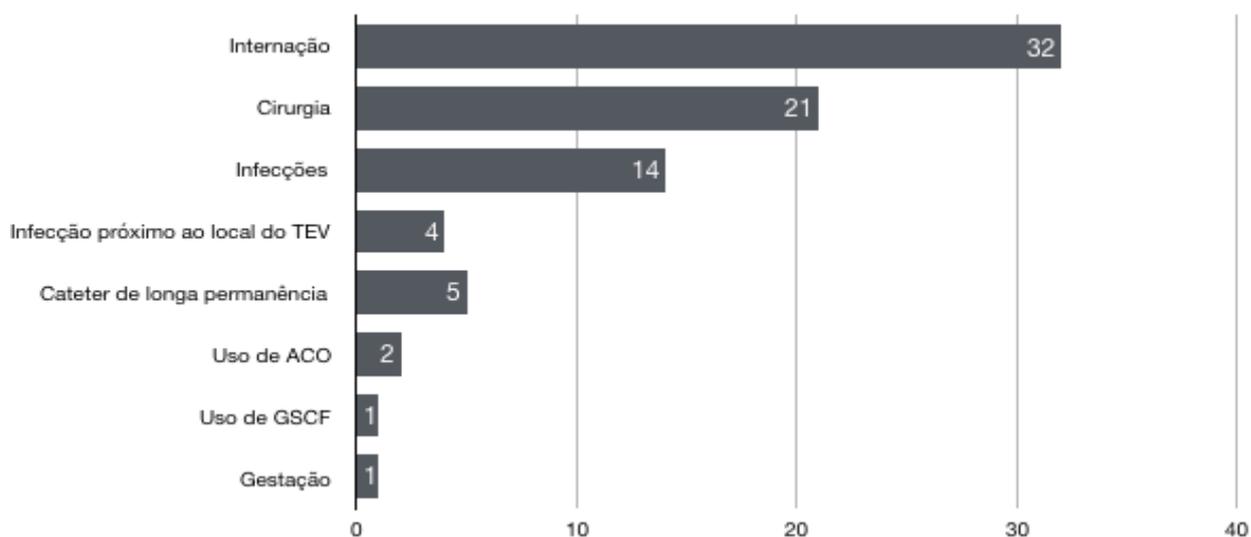
Gráfico 3: Fatores de riscos prévios para eventos tromboembólicos venosos nos pacientes do grupo casos



Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Considerando-se os fatores de risco presentes nos três meses que precederam os eventos tromboembólicos venosos, os mais frequentes foram internação (35,2%), cirurgia (23,1%) e infecções em sítios não relacionados ao local da TEV (15,4%), conforme evidencia o gráfico 4.

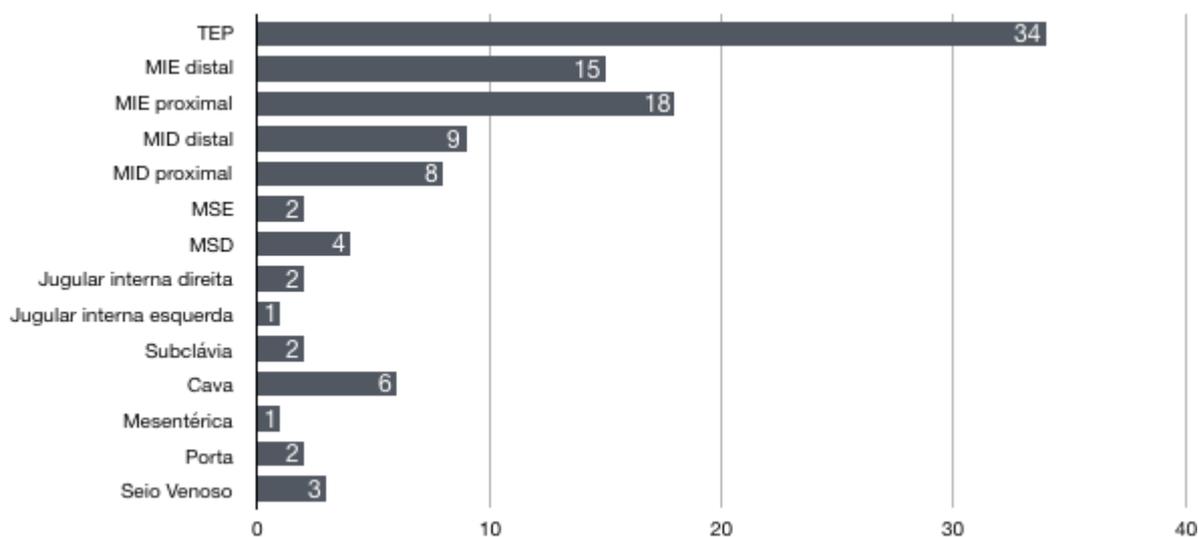
Gráfico 4: Fatores de riscos para eventos tromboembólicos venosos, presentes nos últimos três meses, nos pacientes do grupo casos



Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

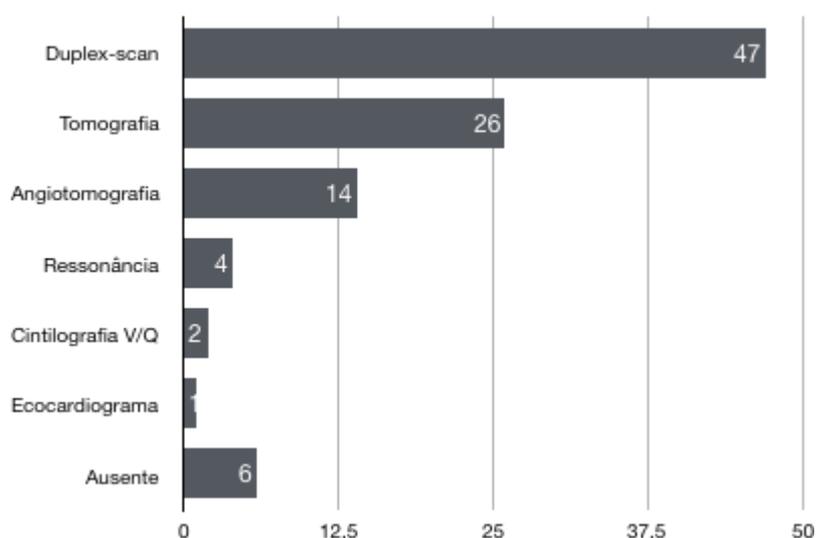
Avaliando-se o tempo entre o diagnóstico do tumor e o evento tromboembólico venoso, a mediana foi 7,8 meses (IIQ: 3,33-14,5 meses). Em relação aos sítios dos eventos, TVP em membros inferiores foi o mais frequente, totalizando 50 eventos (54,9%), sendo (36,3%) à esquerda e (18,7%) à direita, conforme mostra o gráfico 5. TEP ocorreu em 34 (37,4%) pacientes e 16 (17,6%) pacientes apresentaram trombose em dois sítios distintos. Os exames diagnósticos mais prevalentes foram o duplex-scan (51,6%), seguido de tomografia computadorizada (28,6%) e angiotomografia (15,4%), conforme evidencia o gráfico 6.

Gráfico 5: Localização da trombose nos pacientes do grupo casos



Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Gráfico 6: Exames diagnósticos dos eventos tromboembólicos venosos nos pacientes do grupo casos



Cintilografia V/Q: cintilografia ventilação/perfusão

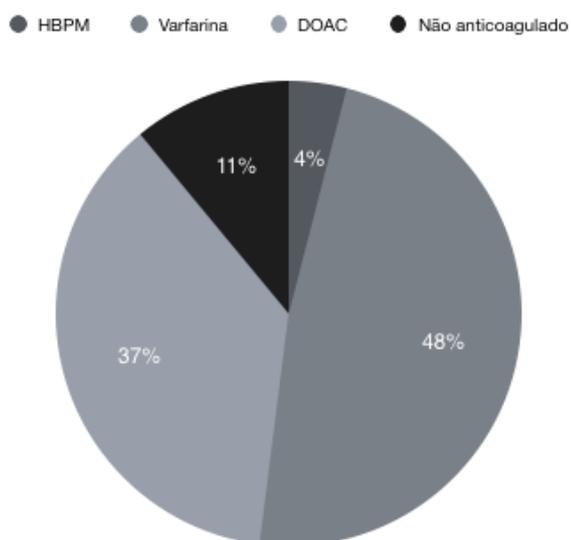
Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Quando se avalia o tratamento instituído para a trombose, observa-se que 80 pacientes (87,9%) foram submetidos a uma ou mais estratégias de anticoagulação, com predomínio do uso da varfarina (52,7%) e dos novos anticoagulantes orais (40,7%), como mostra o gráfico 7. Pacientes que não foram anticoagulados, seja por questões clínicas e/ou sociais, representaram 12,1% da amostra.

Dos pacientes que foram submetidos a tratamento anticoagulante, 20 tiveram a anticoagulação suspensa, seja por terem apresentado algum sangramento significativo (n=4), seja por decisão da equipe assistente do ambulatório de anticoagulação do HC-UFG, após realização de exames de imagem e definição de recanalização dos vasos e doença oncológica estável (n=16). O gráfico 8 mostra esses dados.

Apenas três pacientes (3,3%) apresentaram recorrência de evento, sendo um caso de TEP e dois casos de trombose de membros inferiores.

Gráfico 7: Tipo de tratamento anticoagulante utilizado nos pacientes do grupo casos

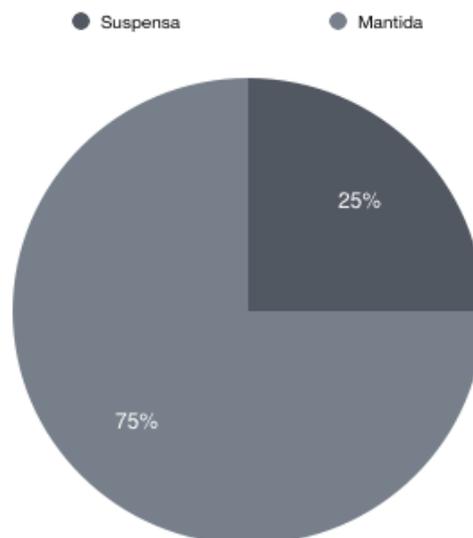


HBPM: heparina de baixo peso molecular

DOACs: drogas anticoagulantes orais diretas

Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

Gráfico 8: Taxa de suspensão da anticoagulação



Fonte: elaborado pela autora com dados extraídos da pesquisa

6. DISCUSSÃO

O presente estudo caracteriza os aspectos demográficos, histopatológicos e clínicos de pacientes portadores de neoplasias não hematológicas e acompanhados no HC-UFMG, de acordo com a ocorrência ou não de TEV. Exceto pela finalidade e modalidade dos tratamentos empregados, os grupos casos e controles foram homogêneos entre si. As taxas de óbitos também foram diferentes, com maiores valores para o grupo casos. Conforme significância clínica, variáveis foram selecionadas para análise univariada (idade, sexo, estadiamento da doença, sítios tumorais, realização de tratamentos quimioterápico, radioterápico, endócrino, cirúrgico e realização de tratamentos conhecidamente trombogênicos). Para análise multivariada, foram adicionados fatores confundidores, com potencial de influenciar o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos venosos. Como achado, hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia foram identificados como fatores independentemente associados à menor risco de TEV.

Os estudos observacionais são ferramentas importantes para o desenvolvimento científico. Eles permitem análises com diferentes objetivos, que vão desde avaliar preliminarmente o indício de uma causa potencial de uma doença, até verificar a magnitude das associações relatadas em estudos prévios⁶⁰. A decisão por se conduzir um estudo caso controle levou em consideração a possibilidade de execução de um trabalho com maior presteza, além da capacidade de exploração simultânea de múltiplas exposições com possíveis associações com o desfecho, ao mesmo tempo em que permitiria a utilização de uma amostra relativamente menor.

Sabe-se que o pareamento é uma estratégia para melhorar a eficiência dos estudos caso controle, uma vez que permite tornar constantes fatores sabidamente relacionados ao evento e que podem atuar como confundidores. Dessa forma, reduz-se as diferenças entre os grupos em relação a outros determinantes do desfecho, além daqueles considerados, permitindo uma análise mais sensível da associação⁵⁸. Neste estudo, não foi possível a realização do pareamento, entretanto, não houve grandes desproporções entre os grupos comparados.

Em ambos os braços, a mediana de idade ao diagnóstico foi próxima de 60 anos, houve um predomínio de pacientes do sexo feminino, sendo mama o principal sítio de doença. De acordo com as estimativas de câncer para o triênio 2020-2022, publicado pelo Instituto

Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer de mama se mantém como o tumor mais incidente entre as mulheres brasileiras⁶¹. Já a neoplasia maligna de próstata, a mais comum entre os homens⁶¹, não teve expressividade no presente estudo. Uma possível justificativa para esse achado talvez seja o perfil de pacientes do HC-UFMG, em que grande parte dos pacientes com câncer de próstata, por não requerem tratamento medicamentoso de imediato, são acompanhados apenas nos ambulatórios de Urologia.

Ao avaliar-se o sítio tumoral, conforme classificação de Khorana para risco de TEV, houve predomínio, numericamente, de tumores de muito alto risco (estômago e pâncreas) no grupo de casos, mas não foi alcançada significância estatística. Esperava-se uma frequência maior de tumores de muito alto risco e alto risco na população de casos, tendo em vista a associação com TEV já classicamente descrita na literatura^{3,4}. Este achado pode ser atribuído ao tamanho amostral do estudo e também à menor incidência de neoplasias gástricas e pancreáticas na população brasileira, conforme estimativas do INCA⁶¹.

Na amostra avaliada, tumores com estadiamento mais avançado ao diagnóstico (III ou IV) foram os mais frequentes, tanto no grupo casos (69,2%) como no grupo controles (54,4%). Sabe-se que há certo atraso no diagnóstico das neoplasias, especialmente no cenário do sistema público de saúde brasileiro. Um estudo epidemiológico retrospectivo com 73.167 pacientes com câncer de pulmão no Brasil, entre 2000 e 2014, revelou diagnóstico em estádios avançados da doença (III e IV) em aproximadamente 70% dos casos⁶². O predomínio de diagnósticos oncológicos em fases avançadas, encontrados neste trabalho, reforça a necessidade de melhorias em programas de rastreio e maior agilidade investigativa em casos suspeitos, em nossa população.

As taxas de pacientes tanto em tratamento oncológico específico quanto em observação/cuidados paliativos exclusivos foram mais expressivas no grupo casos (73,6% *versus* 53,3% e 17,6% *versus* 3,3%, respectivamente). Já o número de pacientes em seguimento exclusivo, ou seja, pacientes já tratados e que permanecem apenas em acompanhamento, foi maior no grupo controles. Também houve maior predomínio de pacientes com intuito de tratamento paliativo no grupo casos e mais pacientes em tratamento adjuvante no grupo controles. Esses dados sugerem que, no grupo casos, a proporção de pacientes mais graves, demandando tratamento oncológico ou sem condições clínicas para recebê-lo, foi maior.

A taxa de óbito também foi maior no grupo casos (30,8% *versus* 15,9%), com valores próximos ao relatados em outros estudos²⁷. O maior percentual de pacientes graves neste grupo pode justificar o resultado. Outros trabalhos já mostraram maior taxa de mortalidade em pacientes com câncer e TEV, em relação a pacientes com câncer, mas sem diagnóstico de trombose^{5,12,16}. Isso reforça a importância de se estudar mais o assunto, tendo em vista que a ocorrência de TEV piora o prognóstico e acrescenta risco adicional de óbito ao paciente oncológico.

Considerando-se os tipos de tratamentos oncológicos específicos, as taxas de pacientes em quimioterapia foram semelhantes em ambos os grupos, bem como os tipos de agentes utilizados. Apesar de reconhecidos como fatores de risco para TEV³⁶⁻³⁹, tratamentos com cisplatina e bevacizumabe não apresentaram diferença entre os grupos, possivelmente pelo tamanho da amostra do estudo e questões envolvendo acesso aos medicamentos. Apenas um paciente de todos avaliados fez uso do antiangiogênico bevacizumabe. Além da indicação limitada para determinadas neoplasias em estágios mais avançados, esta medicação não se encontra disponível no HC-UFG, tendo uso restrito a pacientes que se encontram em pesquisa clínica ou que conseguiram acesso à medicação por meio de judicialização. Já a cisplatina, embora disponível no serviço, não é usada com muita frequência no tratamento do câncer de mama e de outros dos tumores mais prevalentes na população estudada.

Houve um maior predomínio de pacientes recebendo bifosfonatos no grupo controles. Entretanto, como as taxas de metástases ósseas foram semelhantes em ambos os grupos, seria esperado uma mesma proporção de uso da medicação entre os dois braços. Todavia, sabemos que não há um protocolo definido para o uso de bifosfonatos na instituição, o que pode justificar o achado, além de falhas nos registros, uma vez que este é um tratamento oncológico de suporte, que pode não ter sido devidamente informado nos prontuários.

Houve predomínio do uso de terapia endócrina no grupo controles, sendo as taxas de uso de tamoxifeno e anastrozol igualmente maiores neste grupo. Hormonioterapia foi fator de proteção para TEV em análises univariada e multivariada, mesmo após a inclusão de possíveis fatores de confusão (idade, sexo e sítio da neoplasia), com OR 0,41 (IC 95% 0,20-0,86; p=0,018). Apesar do tamoxifeno ser reconhecido por aumentar o risco de TEV⁴¹⁻⁴³, uma possível explicação para o achado é que a amostra do estudo foi pequena para reproduzir tal

associação, além de o grupo em tratamento endócrino englobar pacientes em uso de outros medicamentos que não só o tamoxifeno. Ademais, muitos pacientes com indicação de uso de hormonioterapia apresentam doença inicial ou metastática controlada, com menor risco para eventos tromboembólicos venosos^{6,14}.

Também na análise univariada, estadiamento clínico avançado (III-IV) foi fator de risco para TEV (OR 1,85; IC 95% 1,04-3,30; $p=0,036$). Entretanto, em análise multivariada incluindo possíveis fatores de confusão (idade, sexo, tratamento com quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia), o estadiamento deixou de ser um fator de risco (OR 1,54; IC 95% 0,81-2,93; $p=0,185$). Nesta mesma análise, tornaram-se fatores de proteção os tratamentos com quimioterapia (OR 0,36; IC 95% 0,17-0,78; $p=0,009$) e radioterapia (OR 0,26; IC 95% 0,10-0,66; $p=0,005$). Tratamento com hormonioterapia permaneceu como fator protetor (OR 0,18; IC 95% 0,07-0,47; $p=0,000$). Uma possível justificativa para estes dados é o fato de tratamento oncológico específico ser indicado para pacientes com boa *performance status*. Dessa forma, ainda que certos tratamentos possam aumentar o risco de TEV, este risco individual pode ter sido superado por outros fatores associados, como melhor capacidade clínica e maior mobilidade, que apresentam menor risco de trombose^{34,36}.

Entre os fatores de risco já bem estabelecidos para ocorrência de TEV, história progressiva de cirurgia e internação foram os mais frequentemente encontrados na população estudada. Já em relação aos fatores de risco dos últimos três meses antes do evento, o destaque foi para internação, cirurgia e infecções em sítios não relacionados ao local da TEV. Esses achados são compatíveis com dados já publicados, em que história prévia de TEV, cirurgias e hospitalizações são tidos como fatores de risco para eventos tromboembólicos em pacientes oncológicos^{23,34}. Pacientes com câncer frequentemente necessitam realizar algum procedimento cirúrgico e/ou serem internados por complicações relacionadas à doença ou ao tratamento, além de apresentarem maior risco de infecções pelo comprometimento imunológico crônico.

As principais topografias de ocorrência dos eventos tromboembólicos venosos foram os membros inferiores e o pulmão (TEP), conforme já demonstrado por outros autores²⁹. Os exames diagnósticos mais prevalentes foram o duplex-scan, seguido de tomografia computadorizada (TC) e angiotomografia computadorizada. Apesar de TC não ser padrão-ouro para o diagnóstico de trombose, pacientes oncológicos rotineiramente realizam exames

tomográficos de estadiamento e avaliação de resposta, sendo muitas vezes o TEV um achado incidental durante essa propedêutica. Há evidências mostrando que o TEP está sendo cada vez mais diagnosticado em pacientes com câncer submetidos à TC para outros fins⁶³⁻⁶⁵, sendo a melhoria das técnicas de imagem uma possível explicação para esses achados. No presente estudo, três pacientes (3,29%) apresentaram recorrência de evento durante a anticoagulação, índices próximos aos já publicados na literatura²⁷.

A mediana de tempo entre o diagnóstico do tumor e o evento tromboembólico foi 7,8 meses, valor acima do encontrado em outros estudos⁶. Uma maior dificuldade de acesso aos exames de estadiamento e também à propedêutica diagnóstica para TEV, no cenário estudado, pode justificar este achado. Outra explicação seria um maior tempo entre o diagnóstico da neoplasia e a realização do tratamento cirúrgico, quando indicado, tendo em vista que cirurgia recente foi um fator de risco para TEV.

Em relação ao tratamento para TEV, houve predomínio do uso de anticoagulação com varfarina (52,7%), mas uma taxa elevada de pacientes utilizando DOACs (40,7%) também foi encontrada. Embora de uso relativamente recente em pacientes oncológicos, os DOACs têm se mostrado uma opção de tratamento devido à maior comodidade, além de eficácia e segurança similares à terapia convencional. Metanálise de 2015 com seis estudos que incluíram 1.132 pacientes com TEV e câncer, comparando tratamento com heparina mais varfarina e tratamento com DOACs, mostrou taxas semelhantes de recorrência de TEV e não inferioridade em todos os ensaios, sem diferença nas taxas de sangramento maior⁶⁶. Apesar de não disponibilizado pelo HC-UFMG, na época do estudo, o uso dos DOACs foi arcado por muitos pacientes, motivados principalmente pela maior comodidade do tratamento.

Este é um estudo caso controle, retrospectivo, conduzido em um serviço de oncologia de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). Entre as limitações, destacamos sua intrínseca natureza de não intervenção, a ausência de pareamento e a restrição a um único centro, o que não contempla a heterogeneidade da população brasileira. O tamanho amostral, obtido por conveniência, pode ser considerado pequeno para identificar discretas diferenças entre os grupos. Também é um estudo sujeito a vieses de metodologia e informação devido à falta de registros completos nos prontuários médicos. A impossibilidade de cálculo de sobrevida global, uma vez que não há registros adequados sobre a data de óbito dos pacientes que faleceram fora do serviço médico-hospitalar em questão, foi um importante exemplo de

limitação. Entretanto, este é um estudo pioneiro, com proposta de identificar fatores de risco para TEV, além de caracterizar uma população até então pouco estudada, trazendo informações importantes sobre o perfil dos pacientes oncológicos do HC-UFMG, em especial aqueles acometidos por eventos tromboembólicos venosos.

7. CONCLUSÃO

A população com câncer é marcadamente heterogênea, com multiplicidade de tipos histológicos, estágios e intervenções terapêuticas. Consequentemente, o risco de TEV varia entre estes pacientes, dependendo também da interação entre as células tumorais e o sistema hemostático.

Apesar de não reproduzir todas as associações de risco para TEV classicamente descritas na literatura ou sugerir novas associações, o presente estudo reforça como o TEV tem implicações prognósticas para os pacientes oncológicos, uma vez que a taxa de mortalidade foi maior naqueles que sofreram eventos tromboembólicos venosos. Adicionalmente, ele sinaliza a possibilidade dos fatores associados se comportarem de forma diferente, já que deve ser considerado o contexto do paciente, de forma integral e contemplando as complexidades da doença.

Nesse sentido, continuar buscando identificar fatores adicionais de risco para TEV em pacientes oncológicos permitirá um melhor entendimento desse evento tão prevalente nessa população. Dessa forma, uma indicação mais assertiva de trombopprofilaxia e melhor manejo desses pacientes, visando reduzir complicações da doença e a morbimortalidade, poderão ser alcançados. Para tal, mais estudos, inclusive em diferentes populações e buscando identificar mecanismos moleculares envolvidos, são necessários.

8. BIBLIOGRAFIA

1. TIMP, Jasmijn F. et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 122, n. 10, p. 1712-1723, 2013.
2. WALKER, Alex J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. **European journal of cancer**, v. 49, n. 6, p. 1404-1413, 2013.
3. KHORANA, Alok A. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 110, n. 10, p. 2339-2346, 2007.
4. KHORANA, Alok A. et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. **Cancer**, v. 119, n. 3, p. 648-655, 2013.
5. AGNELLI, Giancarlo et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the@ RISTOS project. **Annals of surgery**, v. 243, n. 1, p. 89, 2006.
6. BLOM, Jeanet W. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. **Jama**, v. 293, n. 6, p. 715-722, 2005.
7. KHORANA, Alok A.; CONNOLLY, Gregory C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 29, p. 4839, 2009.
8. CONNOLLY, Gregory C.; FRANCIS, Charles W. Cancer-associated thrombosis. **Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book**, v. 2013, n. 1, p. 684-691, 2013.
9. CHEW, Helen K. et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 4, p. 601-608, 2008.
10. NOBLE, S.; PASI, J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. **British journal of cancer**, v. 102, n. 1, p. S2-S9, 2010.
11. DE MARTINO, Randall R. et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. **Journal of vascular surgery**, v. 55, n. 4, p. 1035-1040. e4, 2012.
12. MERKOW, Ryan P. et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. **Annals of surgery**, v. 254, n. 1, p. 131-137, 2011.
13. AY, Cihan et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+ 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 25, p. 4124-4129, 2009.

14. HEIT, John A. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. **Archives of internal medicine**, v. 160, n. 6, p. 809-815, 2000.
15. GUSSONI, Gualberto et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. **Thrombosis research**, v. 131, n. 1, p. 24-30, 2013.
16. ANDERSON, Lesley A. et al. Concomitant and antecedent deep venous thrombosis and cancer survival in male US veterans. **Leukemia & lymphoma**, v. 52, n. 5, p. 764-770, 2011.
17. PRANDONI, Paolo et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 100, n. 10, p. 3484-3488, 2002.
18. PRANDONI, Paolo et al. Recurrent thromboembolism and major bleeding during oral anticoagulant therapy in patients with solid cancer: findings from the RIETE registry. **Haematologica**, v. 93, n. 9, p. 1432-1434, 2008.
19. AGNELLI, Giancarlo et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. **The lancet oncology**, v. 10, n. 10, p. 943-949, 2009.
20. AGNELLI, Giancarlo et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 7, p. 601-609, 2012.
21. MISMETTI, P. et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. **British Journal of Surgery**, v. 88, n. 7, p. 913-930, 2001.
22. AKL, Elie A. et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2014.
23. KHORANA, Alok A. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 8, p. 720-728, 2019.
24. CARRIER, Marc et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 8, p. 711-719, 2019.
25. METHAROM, Pat; FALASCA, Marco; BERNDT, Michael C. The history of armand trousseau and cancer-associated thrombosis. **Cancers**, v. 11, n. 2, p. 158, 2019.
26. PRANDONI, Paolo et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 16, p. 1128-1133, 1992.

27. TRUJILLO-SANTOS, Javier et al. Analysis of clinical factors affecting the rates of fatal pulmonary embolism and bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. **Heliyon**, v. 3, n. 1, p. e00229, 2017.
28. BRÆKKAN, Sigrid K. et al. Body height and risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. **American journal of epidemiology**, v. 171, n. 10, p. 1109-1115, 2010.
29. FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; VIGNOLI, A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 11, n. 2, p. 223-233, 2013.
30. ROBERTSON, Lindsay et al. Effect of testing for cancer on cancer-or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2021.
31. VORMITTAG, R. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 29, n. 12, p. 2176-2181, 2009.
32. HORSTED, Freesia; WEST, Joe; GRAINGE, Matthew J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012.
33. MARTINELLI, Ida; DE STEFANO, Valerio. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. **Thrombosis and haemostasis**, v. 103, n. 06, p. 1136-1144, 2010.
34. IMBERTI, Davide et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. **haematologica**, v. 93, n. 2, p. 273-278, 2008.
35. GARNIER, Delphine et al. Genetic pathways linking hemostasis and cancer. **Thrombosis Research**, v. 129, p. S22-S29, 2012.
36. MOORE, Russell A. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 25, p. 3466, 2011.
37. STARLING, Naureen et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. **Journal of clinical oncology**, v. 27, n. 23, p. 3786-3793, 2009.
38. SENG, Sonia et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. **J clin oncol**, v. 30, n. 35, p. 4416-4426, 2012.
39. NALLURI, Shobha Rani et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. **Jama**, v. 300, n. 19, p. 2277-2285, 2008.
40. MIRODDI, Marco et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal

- antibodies (cetuximab or panitumumab). **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 10, p. 2370-2380, 2016.
41. FISHER, Bernard et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 18, p. 1371-1388, 1998.
 42. CUZICK, Jack et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 4, p. 272-282, 2007.
 43. MCCASKILL-STEVENSON, Wortman et al. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 23, p. 1762-1769, 2004.
 44. BOHLIUS, Julia et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 10, p. 708-714, 2006.
 45. KHORANA, Alok A. et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. **Archives of internal medicine**, v. 168, n. 21, p. 2377-2381, 2008.
 46. LEE, A. Y. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 9, p. 1404-1408, 2006.
 47. SAMAMA, Meyer Michel et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 11, p. 793-800, 1999.
 48. COHEN, Alexander T. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. **N engl j med**, v. 368, p. 513-523, 2013.
 49. GOLDHABER, Samuel Z. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2167-2177, 2011.
 50. KHORANA, Alok A. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 104, n. 12, p. 2822-2829, 2005
 51. KHORANA, Alok A. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 111, n. 10, p. 4902-4907, 2008.
 52. TRUJILLO-SANTOS, Javier et al. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. **Thrombosis and haemostasis**, v. 100, n. 05, p. 905-911, 2008.
 53. MULDER, Frits I. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **haematologica**, v. 104, n. 6, p. 1277, 2019.

54. AGNELLI, Giancarlo. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. **N Engl J Med**, v. 380, n. 8, p. 781-783, 2019.
55. BOSCH, Floris TM et al. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. **Blood advances**, v. 4, n. 20, p. 5215-5225, 2020.
56. KEY, Nigel S. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 5, p. 496-520, 2020.
57. MANUAL DE CONDUTAS SBOC - 2012. Leitura crítica de artigos científicos. Capítulo 7: Estudos sobre Causalidade e Etiologia. p106-108.
58. SESSO, Ricardo de Castro Cintra et al. Avaliação do estudo tipo caso-controle na pesquisa médica. **Rev Paul Med**, v. 105, p. 96-9, 1987.
59. RAMSPEK, Chava L. et al. Prediction or causality? A scoping review of their conflation within current observational research. **European journal of epidemiology**, v. 36, n. 9, p. 889-898, 2021.
60. VANDENBROUCKE, Jan P. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. **PLoS medicine**, v. 4, n. 10, p. e297, 2007.
61. Ministério da Saúde. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em << www.inca.gov.br >> Acesso em 06/01/2022.
62. COSTA, Guilherme Jorge et al. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, 2020.
63. DEN EXTER, P. L. et al. Embolic burden of incidental pulmonary embolism diagnosed on routinely performed contrast-enhanced computed tomography imaging in cancer patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 11, n. 8, p. 1620-1622, 2013.
64. CARNEIRO, Renata Mota et al. Prevalência de tromboembolismo pulmonar incidental em pacientes oncológicos: análise retrospectiva em grande centro. **Jornal vascular brasileiro**, v. 16, p. 232-238, 2017.
65. DENTALI, Francesco et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. **Thrombosis research**, v. 125, n. 6, p. 518-522, 2010.
66. VEDOVATI, Maria Cristina et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. **Chest**, v. 147, n. 2, p. 475-483, 2015.
67. THÜRLIMANN, B. et al. Formestane versus megestrol acetate in postmenopausal breast cancer patients after failure of tamoxifen: a phase III prospective randomised cross over trial of second-line hormonal treatment (SAKK 20/90). **European Journal of Cancer**, v. 33, n. 7, p. 1017-1024, 1997.

9. APÊNDICES

9.1. FORMULÁRIO PARA GRUPO DE CASOS

Confidential

*Trombose e câncer
Page 1 of 5*

Casos

Record ID	_____
Nome do paciente	_____
Sexo	<input type="radio"/> Feminino <input type="radio"/> Masculino
Data nascimento	_____
Data diagnóstico câncer	_____
Idade diagnóstico câncer	_____
Data diagnóstico TEV	_____
Idade diagnóstico TEV	_____
Tempo entre dx e TEV (dias)	_____
Histologia do tumor	<input type="radio"/> carcinoma <input type="radio"/> germinativo <input type="radio"/> adenocarcinoma <input type="radio"/> sarcoma <input type="radio"/> melanoma <input type="radio"/> tumor neuroendócrino <input type="radio"/> neoplasia trofoblástica <input type="radio"/> gliomas <input type="radio"/> outros

Confidential

Page 2 of 5

Localização

- SNC
- mama
- face e pescoço
- pulmão/pleura
- coração
- mediastino
- timo/linfonodo/baço
- ossos e cartilagens
- pele
- partes moles
- canal anal
- esôfago
- estômago
- pâncreas
- intestino delgado
- cólon
- reto
- fígado
- vias biliares
- próstata
- pênis
- testículo
- colo do útero
- corpo do útero
- ovários
- peritônio
- rim
- ureteres e pelve renal
- suprarrenal
- bexiga
- missing

Estadiamento ao diagnóstico

- In situ
- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV (metástase à distância)
- missing
- Estadio IV (sem metástase à distância: locorregional avançado, recidiva local, recidiva BQ)

Estadiamento na TEV

- In situ
- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV (metástase à distância)
- missing
- Estadio IV (sem metástase à distância: locorregional avançado, recidiva local, recidiva BQ)

Metástases na TEV

- SNC
- pulmões
- fígado
- ossos
- linfonodos a distância
- outros
- missing

Óbito

- Yes
- No

Confidential

Page 3 of 5

História pregressa (fatores risco)	<input type="checkbox"/> HF positiva para TEV (1o grau) <input type="checkbox"/> Cirurgia prévia <input type="checkbox"/> Tratamentos hormonais <input type="checkbox"/> Gestação prévia <input type="checkbox"/> Internação prévia > 3 dias <input type="checkbox"/> Doença auto-imune (LES, AR, RCU, Chron) <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Missing
Sobre as cirurgias	<input type="radio"/> uma <input type="radio"/> duas <input type="radio"/> três ou mais <input type="radio"/> missing
Sobre os tratamentos hormonais	<input type="radio"/> ACO <input type="radio"/> DIU progesterona <input type="radio"/> TRH
Sobre as gestações	<input type="radio"/> uma <input type="radio"/> duas <input type="radio"/> três ou mais <input type="radio"/> missing
Sobre as gestações	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Cesárea <input type="checkbox"/> Aborto <input type="checkbox"/> missing
Local trombose	<input type="checkbox"/> MIE distal <input type="checkbox"/> MIE proximal <input type="checkbox"/> MID distal <input type="checkbox"/> MID proximal <input type="checkbox"/> MSE <input type="checkbox"/> MSD <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> TV cava <input type="checkbox"/> TSV cerebral <input type="checkbox"/> TV porta <input type="checkbox"/> SBC <input type="checkbox"/> TV mesentérica <input type="checkbox"/> TV renal <input type="checkbox"/> TVC retina <input type="checkbox"/> TVC retina não isquêmica <input type="checkbox"/> TVS MID <input type="checkbox"/> TVS MIE <input type="checkbox"/> TVS MSD <input type="checkbox"/> TVS MSE <input type="checkbox"/> VJID <input type="checkbox"/> VJIE <input type="checkbox"/> missing
Exame diagnóstico	<input type="checkbox"/> Duplex scan <input type="checkbox"/> Venografia <input type="checkbox"/> AngioTC <input type="checkbox"/> Cintilografia <input type="checkbox"/> Arteriografia <input type="checkbox"/> RNM <input type="checkbox"/> TC <input type="checkbox"/> missing <input type="checkbox"/> outros (ex: ECO)
Início tratamento oncológico	_____
Tempo do início do tratamento e TEV (dias)	_____

Confidential

Page 5 of 5

- TKI, anticorpo monoclonal, imunoterapia
- bevacizumabe
 - cetuximabe
 - ipilimumabe
 - pertuzumabe
 - trastuzumabe
 - pazopanibe
 - gefitinibe
 - soferanibe
 - sunitinibe
 - temsirolimus
 - everolimus
 - missing
 - nivolumabe
- Hormonioterapia
- abiraterona
 - anastrozol
 - bicalutamida
 - ciproterona
 - dietilbestrol
 - exemestano
 - flutamida
 - fulvestrano
 - letrozol
 - leuprolide
 - tamoxifeno
 - missing
- Fatos relacionados a TEV
- Imobilização MMII
 - Internação nos últimos 3 meses
 - Infecção próxima ao local da TEV
 - Cirurgia nos últimos 3 meses
 - Infecções nos últimos 3 meses
 - cateter
 - contraceptivos hormonais
 - GSCF
 - gestação
 - ausente
 - missing
- Tratamento TEV
- NOAC
 - Heparina
 - Marevan
 - Sem anticoagular - questões clínicas/sociais
- Suspensa anticoagulação?
- Yes
 - No

Confidential

Page 4 of 5

Tratamento antes/durante a TEV

- quimioterapia
- hormonioterapia
- radioterapia
- imunoterapia
- bifosfonado
- TKI
- anti-neoangiogenicos
- anticorpo monoclonal
- observação (paliativo)
- cirurgia
- missing
- seguimento
- sem tto (TEV antes/durante dx)

Intenção do tratamento

- Curativo
- Paliativo
- Adjuvante
- Neoadjuvante
- Missing

Quimioterapia

- ácido folínico
- bleomicina
- carmustina
- capecitabina
- carboplatina
- cisplatina
- ciclofosfamida
- dacarbazina
- dactinomicina
- dexametasona
- docetaxel
- doxorubicina
- doxorubicina lipossomal
- epirubicina
- etoposideo
- fluoruracil
- gencitabina
- ifosfamida
- imatinibe
- irinotecano
- metotrexato
- mitomicina
- oxalipatina
- paclitaxel
- prednisona
- temozolamida
- topotecano
- vincristina
- vinblastina
- talidomida
- vinorelbine
- missing

9.2. FORMULÁRIO PARA GRUPO DE CONTROLES

Confidential

*Trombose e câncer
Page 1 of 3*

Controles

Record ID	_____
Nome do paciente	_____
Sexo	<input type="radio"/> Feminino <input type="radio"/> Masculino
Data nascimento	_____
Data diagnóstico câncer	_____
Idade diagnóstico câncer	_____
Histologia do tumor	<input type="radio"/> Carcinoma <input type="radio"/> Germinativo <input type="radio"/> Adenocarcinoma <input type="radio"/> Sarcoma <input type="radio"/> Melanoma <input type="radio"/> Tumor neuroendócrino <input type="radio"/> Neoplasia trofoblástica <input type="radio"/> Gliomas <input type="radio"/> Outros
Localização	<input type="radio"/> SNC <input type="radio"/> Mama <input type="radio"/> Face e pescoço <input type="radio"/> Pulmão/pleura <input type="radio"/> Coração <input type="radio"/> Mediastino <input type="radio"/> Timo/linfonodo/baço <input type="radio"/> Ossos e cartilagens <input type="radio"/> Pele <input type="radio"/> Partes moles <input type="radio"/> Canal anal <input type="radio"/> Esôfago <input type="radio"/> Estômago <input type="radio"/> Pâncreas <input type="radio"/> Intestino delgado <input type="radio"/> Cólon <input type="radio"/> Reto <input type="radio"/> Fígado <input type="radio"/> Vias biliares <input type="radio"/> Próstata <input type="radio"/> Pênis <input type="radio"/> Testículo <input type="radio"/> Colo do útero <input type="radio"/> Corpo do útero <input type="radio"/> Ovários <input type="radio"/> Peritôneo <input type="radio"/> Rim <input type="radio"/> Ureteres e pelve renal <input type="radio"/> Suprarrenal <input type="radio"/> Bexiga <input type="radio"/> Coroide <input type="radio"/> Missing <input type="radio"/> Outros

Confidential

Page 2 of 3

Estadiamento ao diagnóstico	<input type="radio"/> In situ <input type="radio"/> Estadio I <input type="radio"/> Estadio II <input type="radio"/> Estadio III <input type="radio"/> Estadio IV (metástase à distância) <input type="radio"/> Missing <input type="radio"/> Estadio IV (sem metástase à distância: locorregional avançado, recidiva local, recidiva BQ)
Estadiamento atual	<input type="radio"/> In situ <input type="radio"/> Estadio I <input type="radio"/> Estadio II <input type="radio"/> Estadio III <input type="radio"/> Estadio IV (metástase à distância) <input type="radio"/> Missing <input type="radio"/> Estadio IV (sem metástase à distância: locorregional avançado, recidiva local, recidiva BQ)
Metástases	<input type="checkbox"/> SNC <input type="checkbox"/> Pulmões <input type="checkbox"/> Fígado <input type="checkbox"/> Ossos <input type="checkbox"/> Linfonodos a distância <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Missing
Óbito	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Tratamento oncológico no momento	<input type="radio"/> Seguimento <input type="radio"/> Tratamento oncológico específico <input type="radio"/> Observação/paliativo
Início do último tratamento oncológico específico	_____
Tipo de tratamento	<input type="checkbox"/> Quimioterapia <input type="checkbox"/> Hormonioterapia <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Imunoterapia <input type="checkbox"/> Bifosfonado <input type="checkbox"/> TKI <input type="checkbox"/> Anti-neoangiogênicos <input type="checkbox"/> Anticorpo monoclonal <input type="checkbox"/> Observação <input type="checkbox"/> Cirurgia <input type="checkbox"/> Missing
Intenção do tratamento	<input type="radio"/> Definitivo <input type="radio"/> Paliativo <input type="radio"/> Adjuvante <input type="radio"/> Neoadjuvante <input type="radio"/> Missing

Confidential

Page 3 of 3

Quimioterapia

- Ácido folínico
- Bleomicina
- Carmustina
- Capecitabina
- Carboplatina
- Cisplatina
- Ciclofosfamida
- Dacarbazina
- Dactinomicina
- Dexametasona
- Docetaxel
- Doxorubicina
- Doxorubicina lipossomal
- Epirubicina
- Etoposídeo
- Fluoruracil
- Gencitabina
- Ifosfamida
- Imatinibe
- Irinotecano
- Metotrexato
- Mitomicina
- Oxalipatina
- Paclitaxel
- Prednisona
- Temozolamida
- Topotecano
- Vincristina
- Vinblastina
- Talidomida
- Vinorelbine
- Missing

TKI, anticorpo monoclonal, imunoterapia

- Bevacizumabe
- Cetuximabe
- Ipilimumabe
- Pertuzumabe
- Trastuzumabe
- Pazopanibe
- Gefitinibe
- Sorafenibe
- Sunitinibe
- Temsirolimus
- Everolimus
- Missing
- Imatinibe
- Nivolumabe

Hormonioterapia

- Abiraterona
- Anastrozol
- Bicalutamida
- Ciproterona
- Dietilbestrol
- Exemestano
- Flutamida
- Fulvestrano
- Letrozol
- Leuprolide
- Tamoxifeno
- Megestrol
- Missing



Informe o E-mail



Informe a Senha

LOGIN

[Esqueceu a senha?](#)
[Cadastre-se](#)

v3.2.51

 Você está em: [Público](#) > [Buscar Pesquisas Aprovadas](#) > [Detalhar Projeto de Pesquisa](#)
DETALHAR PROJETO DE PESQUISA
- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Avaliação de fatores de risco para trombose venosa em pacientes com câncer
Pesquisador Responsável: Daniel Dias Ribeiro
Contato Público: Daniel Dias Ribeiro
Condições de saúde ou problemas estudados: Câncer e trombose venosa
Descritores CID - Gerais: Flebite e tromboflebite de outros vasos profundos dos membros inferiores
 Neoplasia maligna do colon
 Neoplasia maligna de outras localizacoes e de localizacoes mal definidas
 Neoplasia maligna do estomago
 Embolia pulmonar
 Neoplasia maligna da prostata
 Neoplasia maligna da vesicula biliar
 Síndrome de Budd-Chiari
 Trombose da veia porta
 Torax
 Neoplasia maligna do figado e das vias biliares intra-hepaticas
 Outra embolia e trombose venosas
 Neoplasia maligna do pancreas
Descritores CID - Especificos: Flebite e tromboflebite de outros vasos profundos dos membros inferiores
 Neoplasia maligna do colon
 Neoplasia maligna de outras localizacoes e de localizacoes mal definidas
 Neoplasia maligna do estomago
 Embolia pulmonar
 Neoplasia maligna da prostata
 Neoplasia maligna secundaria dos orgaos respiratorios e digestivos
 Neoplasia maligna da vesicula biliar
 Mieloma multiplo e neoplasias malignas de plasmocitos
 Trombose da veia porta
 Neoplasia maligna de outras partes, e de partes nao especificadas das vias biliares
 Outra embolia e trombose venosas
 Trombose nao-piogenica do sistema venoso intracraniano
 Neoplasia maligna do figado e das vias biliares intra-hepaticas
 Neoplasia maligna do pancreas
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 22/05/2018


- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais
Cidade: BELO HORIZONTE

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5149 - Universidade Federal de Minas Gerais
Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 º 2º. Andar º Sala 2005 º Campus Pampulha
Telefone: (31)3409-4592
E-mail: coep@prpq.ufmg.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA
- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA
[Voltar](#)
