



Mestrado Integrado em Medicina  
Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

**Estados Trombofílicos no doente com cancro.  
Incidência, profilaxia, tratamento e perspetivas futuras.**

**Sara Raquel Lemos Rocha**

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante  
Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto  
Morada: Avenida de S. Jorge, 680  
4820-120, Fafe – Portugal  
sara\_rocha1299@hotmail.com

**Orientador**

**Prof. Dr. Franklim Peixoto Marques**

Assistente Hospitalar Graduado  
Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Porto, Ano Letivo 2011/2012

## RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação frequente do cancro e do seu tratamento e está associada a múltiplas consequências clínicas. Os fatores de risco de TEV incluem o tipo e o estadio do cancro, o tratamento com quimio/hormonoterapia, intervenções cirúrgicas, presença de cateter venoso central, idade, imobilização recente, história prévia de tromboembolismo venoso e a presença de doença metastática. Foram descritos novos fatores de risco, nomeadamente, a contagem de plaquetas e de leucócitos e o fator tecidual. Recentemente, um modelo de risco para identificar doentes com risco elevado de TEV foi desenvolvido. A terapia com anti-coagulantes é segura e eficaz na profilaxia e no tratamento do TEV. Os agentes anti-coagulantes disponíveis incluem os antagonistas da vitamina K, a heparina e as heparinas de baixo peso molecular. As heparinas de baixo peso molecular representam a terapia de escolha para a profilaxia e o tratamento do TEV. O seu uso parece estar associado a uma melhoria na sobrevivência dos doentes com cancro, mas estudos adicionais são necessários. Apesar das evidências do benefício, uma proporção considerável de doentes com cancro não recebem profilaxia para o TEV como recomendado pelas recomendações internacionais. Os novos agentes anti-coagulantes são promissores no que diz respeito a um tratamento mais eficaz e conveniente nesta população de elevado risco.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo venoso, cancro, anti-coagulantes, profilaxia, HBPM, Antagonista IIa, Antagonista Xa

## ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication of cancer and cancer treatment and is associated with multiple clinical consequences. VTE risk factors include the type and stage of cancer, active chemo/hormone therapy, surgery, the presence of central venous catheters, the age of the patient, current immobilization, preceding VTE event and presence of metastatic disease. Novel risk factors include platelet and leukocyte counts and tissue factor. Recently it has been developed a new risk model for the identification of cancer patients at highest risk for VTE. Anticoagulant therapy is safe and efficacious for prophylaxis and treatment of VTE in patients with cancer. Available anticoagulants include vitamin K antagonists, heparin and low-molecular weight heparins (LMWH). LMWH represent the preferred therapeutic option for VTE prophylaxis and treatment. Their use seems to be associated with survival improvement in cancer patients, but this topic requires further studies. Despite the evidences of the benefit, many oncology patients do not receive the VTE prophylaxis as recommended by the international recommendations. The new anticoagulants agents are promising with respect to a more effective and convenient treatment of VTE in this high risk population.

**Key words:** venous thromboembolism, cancer, anticoagulants, prophylaxis, LMWH, IIa Antagonist, Xa Antagonist

## 1. INTRODUÇÃO

A associação entre o cancro e o tromboembolismo venoso (TEV) é conhecida há mais de 140 anos<sup>1</sup>. Em 1865, o famoso médico parisiense, Armand Trousseau constatou que a incidência de tromboembolismo se encontrava aumentada em doentes com carcinoma gastrointestinal<sup>2</sup>. A partir desta altura a associação entre estas duas entidades ficou bem estabelecida<sup>3</sup>.

O tromboembolismo é a principal manifestação do estado de

hipercoagulação associado ao cancro<sup>4</sup> e a sua maior complicação, ocorrendo em 4% a 20% dos doentes, sendo uma das principais causas de morte<sup>1,5</sup>. Alguns estudos mostraram que o TEV é a segunda causa de morte entre os doentes com cancro<sup>6</sup>. Porém, acredita-se que estes números estão subestimados, uma vez que, nas autópsias, a taxa de TEV chega aos 50%<sup>5</sup>.

Estima-se que a incidência média anual de TEV na população de doentes com

cancro seja de 0,5% em comparação com os 0,1% da população em geral<sup>7</sup>. Estudos mostram que, aproximadamente, um em cada cinco episódios de TEV ocorre em doentes com o diagnóstico de cancro<sup>1</sup>. O risco de TEV varia com a história natural do cancro, sendo maior nos primeiros meses após o diagnóstico de malignidade, durante a hospitalização, em doentes sob terapêutica e após a recorrência da doença<sup>5,8,9</sup>. O TEV é responsável por uma em cada sete mortes nos doentes com neoplasia que se encontram hospitalizados<sup>10</sup>. Estes doentes, não só têm o quádruplo do risco de desenvolver TEV, como

têm o triplo do risco de recorrência de TEV e o triplo ou o sêxtuplo do risco de hemorragia maciça se sob tratamento com anticoagulantes, em relação à população em geral<sup>11</sup>.

### 1.1 Fatores de Risco

As complicações relativas à trombose podem atrasar ou interferir com a terapia dirigida ao cancro, precipitar ou prolongar a hospitalização e o consumo dos recursos de saúde<sup>11</sup>. Identificar os doentes com cancro que têm um maior risco de desenvolver TEV é essencial para iniciar a tromboprevenção e, assim, diminuir as consequências para o doente e consumos na saúde.

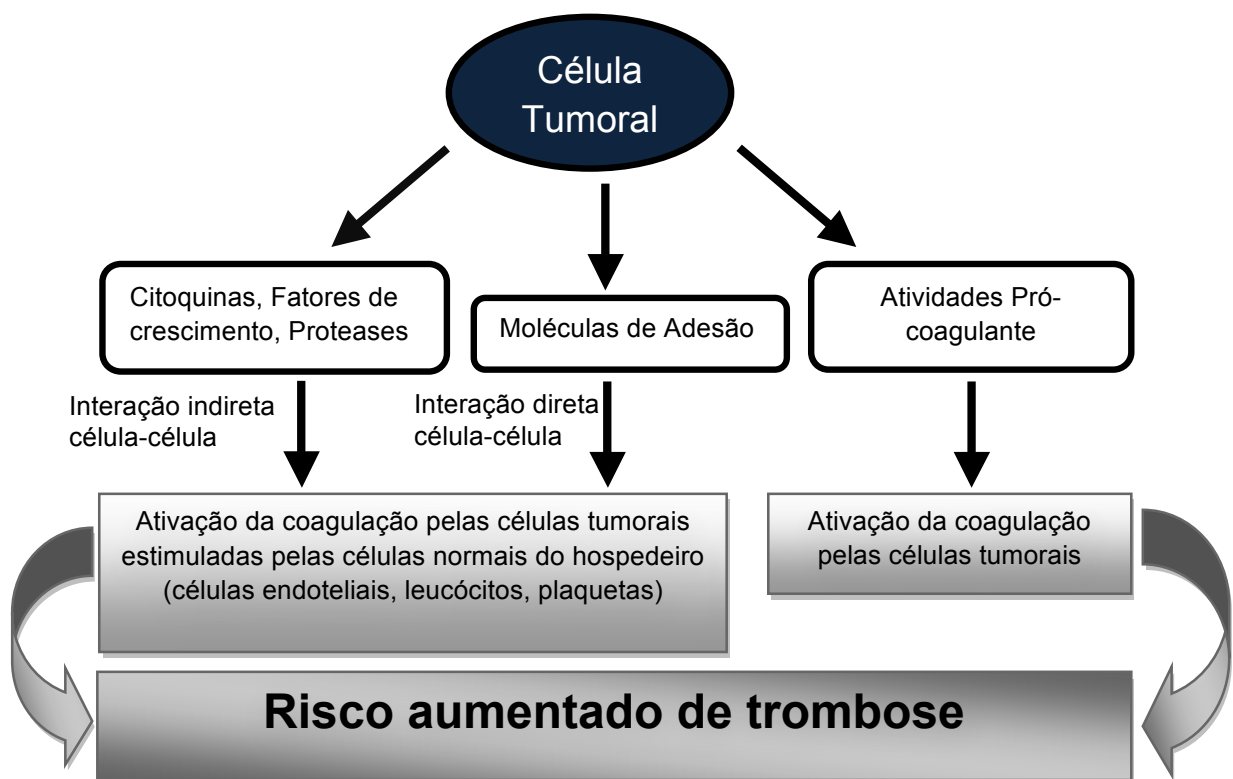


Figura 1. Mecanismo de ativação do sistema hemostático pelas células tumorais. Adaptado de Falanga et al., 2005<sup>12</sup>.

É igualmente importante identificar aqueles que têm um risco reduzido<sup>9</sup>. As medidas profiláticas do TEV, na população de maior risco, vai prevenir a embolia pulmonar, a maior deterioração do estado de saúde e, conseqüentemente, a perda da qualidade de vida<sup>13</sup>.

A patogênese do TEV no cancro é muito complexa e depende de um conjunto de interações das células cancerígenas com o sistema de coagulação, que leva a um estado de hipercoagulação.

O cancro pode libertar procoagulantes, ativar células endoteliais, leucócitos e plaquetas através de citocinas, libertar cisteína protease que ativa a coagulação diretamente através do fator X e aumentar a expressão do fator tecidual (Figura 1)<sup>12</sup>. Estes fatores biológicos levam à produção de trombina e, conseqüentemente, à formação de fibrina. Pensa-se que a trombina, juntamente com o fator tecidual, são os mediadores chave no estabelecimento da associação entre o cancro e o tromboembolismo<sup>14</sup>. Além disto, as massas tumorais podem comprometer a circulação venosa por compressão externa sobre os vasos adjacentes levando à trombose<sup>15</sup>.

Sendo um evento multifatorial, o risco absoluto de TEV, depende de um conjunto de fatores que incluem: o tipo de tumor (maior risco: pâncreas, tumor cerebral, trato gastrointestinal,

linfomas, pulmão e rim), o estadio, o tratamento com quimioterapia/hormonoterapia, as intervenções cirúrgicas, a presença de cateter venoso central, a idade do doente, a imobilização, história prévia de TEV e a presença de metastização<sup>5,8,16,17</sup>. Khorana et al<sup>17</sup> verificaram uma forte associação do TEV com as neoplasias do trato gastrointestinal, ginecológicas, pulmonares e linfomas. Estudos de coorte identificaram o estadio como um grande fator de risco para o desenvolvimento de TEV<sup>18</sup>, porém estudos em doentes em ambulatório com cancro do ovário não mostraram esta associação<sup>19</sup>. Agnelli et al<sup>20</sup>, num estudo de doentes com cancro operados, concluíram que os fatores de risco associados ao TEV no pós-operatório incluíam idade superior a 60 anos, TEV anterior, cancro em estadio avançado, anestesia por mais de duas horas e imobilização por mais de 3 dias, contudo estudos mais recentes não chegaram à mesma conclusão, o que pode dever-se à instituição de terapêutica profiláctica<sup>9</sup>. Chew et al<sup>10</sup> analisaram 253149 doentes com cancro e verificaram que havia uma forte associação entre a presença de metástases no momento do diagnóstico da neoplasia e a incidência de tromboembolismo, 56% dos doentes que desenvolveram TEV apresentavam doença metastática. Verificaram, também, que os doentes com doença

metastática tinham 1,4-21,5 vezes mais risco de tromboembolismo que os com doença localizada. História prévia de tromboembolismo também é um fator de risco para desenvolvimento de TEV<sup>9,20</sup>, apesar da profilaxia secundária<sup>21</sup>. Louzada et al<sup>22</sup> verificaram que os doentes com cancro metastizado, adenocarcinoma ou cancro do pulmão têm um maior risco de recorrência de TEV do que os com doença localizada, neoplasia não adenocarcinoma ou cancro da mama. Os cateteres venosos centrais são amplamente usados nos doentes com cancro para a administração de quimioterapia, transfusões, colheita de sangue e instituição da terapêutica de suporte como hidratação, controlo da dor e nutrição<sup>23</sup>. A incidência de TEV profundo sintomático em adultos varia entre 0,3%-28%, enquanto a taxa de TEV profundo associado à presença de cateter diagnosticado por flebografia é de 27%-66%<sup>24</sup>. Os fatores de risco de TEV associados com os cateteres incluem o traumatismo na inserção, história de inserção de cateter venoso central prévia, colocação na subclávia esquerda e a ponta do cateter ficar na veia cava superior em vez de na entrada da aurícula direita<sup>25</sup>. Biffi et al<sup>26</sup> num estudo randomizado com 400 doentes distribuídos por 3 grupos com diferentes locais de inserção do cateter (jugular interna, subclávia e veia cefálica) concluíram que o modo e o

local de inserção do cateter venoso central não tinham impacto tanto nas taxas de complicação imediata como nas tardias, mas a colocação na subclávia guiada por ecografia demonstrou ter menos proporção de falhas. Fragnani et al<sup>27</sup> demonstraram que a profilaxia nestes doentes não altera as taxas de TEV relacionado com a presença de cateter venoso central, contudo parece diminuir a mortalidade (25% versus 44%).

A quimioterapia está associada a um aumento de risco de TEV de 2 a 6 vezes em comparação à população em geral<sup>9</sup>. Mandalà et al<sup>28</sup>, num estudo prospetivo, observaram que a quimioterapia era um grande fator de risco para o desenvolvimento de trombose, uma vez que a maioria dos eventos trombóticos ocorriam durante a quimioterapia adjuvante.

A quimioterapia aumenta este risco por quatro mecanismos principais: 1) lesão da parede dos vasos; 2) dano do endotélio; 3) diminuição dos inibidores da coagulação (diminuição dos níveis de proteína C e S ou anti-trombina III); 4) ativação das plaquetas<sup>8,28,29</sup>. Alguns agentes quimioterápicos parecem estar associados a maior risco de TEV<sup>9</sup>. Moore et al<sup>30</sup>, num estudo retrospectivo de doentes que foram sujeitos a quimioterapia com cisplatina, encontraram uma incidência elevada de eventos tromboembólicos. Estes eventos ocorreram em 88% dos

doentes nos primeiros cem dias após o início do tratamento. Mandalà et al<sup>29</sup>, num estudo prospetivo de doentes com cancro coloretal avançado, encontraram um risco reduzido de TEV com um esquema de quimioterapia administrada de forma intermitente em comparação com esquema contínuo.

Estudos com o agente anti-angiogénico bevacizumab mostraram um aumento no risco de trombose em cerca de 30%<sup>13,31</sup>, mas, atualmente, o seu papel no TEV é controverso<sup>31</sup>. Hurwitz et al.<sup>32</sup>, numa análise retrospectiva de doentes com tumores sólidos em fase avançada, verificaram que a associação de bevacizumab à quimioterapia não aumenta o risco de TEV em comparação com o uso isolado de quimioterapia (10,9% versus 9,8%, Risco Relativo (RR), 1.14; 95% Intervalo de Confiança (IC), 0.96 a 1.35; P=.13).

A talidomida, em combinação com a dexametasona ou quimioterapia, está associada com taxas elevadas de TEV, que variam entre 12% a 28%<sup>33</sup>. A lenalidomida está também associada a altas taxas de TEV, variando entre 5% a 75%<sup>34</sup>.

Os agentes estimulantes da eritropoietina, usados como terapia de suporte nos doentes com cancro,

também aumentam a incidência de TEV<sup>21</sup>. Van Doormaal et al<sup>35</sup> numa revisão sistemática de estudos randomizados verificaram que 229 dos 3728 doentes tratados com darbepoetina ou epoetina sofreram eventos tromboembólicos em comparação com 118 eventos nos 3041 dos grupos controlos não tratados (RR = 1.7; 95% IC, 1.4 a 2.1).

Um modelo preditivo foi recentemente validado para diferenciar doentes em ambulatório com baixo (*score* 0), intermédio (*score* 1 ou 2) ou alto (*score* ≥ 3) risco de TEV associado à quimioterapia (Tabela 1). Cinco variáveis, presentes antes do início da quimioterapia, foram identificadas: **i)** local do tumor - risco muito elevado (estômago, pâncreas), *score* de risco 2; risco elevado (pulmão, linfoma, ginecológico, genito-urinário), *score* de risco 1; baixo risco (mama, colo-retal, cabeça e pescoço), *score* de risco 1; **ii)** contagem de plaquetas antes da quimioterapia ≥ 350 x 10<sup>9</sup>/l, *score* de risco 1; **iii)** nível de hemoglobina < 10g/dl ou o uso de agentes estimulantes da eritropoietina ou os dois, *score* de risco 1; **iv)** contagem de leucócitos > 11x10<sup>9</sup> /l, *score* de risco 1; **v)** índice de massa corporal ≥ 35kg/m<sup>2</sup>, *score* de risco 1.

**Tabela 1. Modelo preditivo de cálculo do risco de trombose associada à quimioterapia**

Fatores de risco	Score de risco para TEV
<b>Fatores de risco hematológicos</b>	
Plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10\ \text{g/dl}$ ou uso de agentes estimulantes da eritropoietina	1
Leucócitos pré-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1
<b>Fatores de risco relacionados com o cancro</b>	
Local do cancro e tipo histológico do tumor	
Risco muito elevado - estômago, pâncreas	2
Risco elevado - pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículos	1
Baixo risco - mama, coloretal, cabeça e pescoço	1
<b>Fatores de risco do doente</b>	
IMC $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1
Categorias de risco de TEV:	
Score 0	- Baixo risco (0,3-0,8%)
Score 1 ou 2	- Risco intermédio (1,8-2,0%)
Score $\geq 3$	- Risco elevado (6,7-7,1%)
IMC - Índice de Massa Corporal	

Adaptado de Lee, 2010<sup>36</sup>

A incidência de TEV é de 0.3-0.8%, 1.8-2% e 6.7-7.1% nos doentes com baixo, intermédio e alto risco, respetivamente<sup>17,36</sup>. Este modelo permite identificar os doentes com alto risco de TEV, que beneficiam mais da terapêutica profilática, do que os com baixo risco.

Além dos fatores de risco clínicos, há biomarcadores laboratoriais que são preditores de TEV nos doentes com cancro<sup>9,13,21</sup>. Khorana et al.<sup>17</sup> encontraram um risco aumentado de TEV nos doentes com plaquetas aumentadas, anémicos e com leucocitose. Simanek et al.<sup>37</sup> verificaram existir um risco acrescido de TEV nos doentes com cancro e trombocitose, sendo que, os com plaquetas  $> 443 \times 10^9 /\text{l}$  tinham cinco vezes mais risco de TEV comparados

aos com valores normais. Outros biomarcadores incluem a P-selectina solúvel, o D-dímero, o fator VIII, a Proteína C reativa, as micropartículas, o fator tecidual e a trombina<sup>9,13</sup>. Simanek et al.<sup>37</sup> observaram que níveis plasmáticos elevados de P-selectina solúvel estava associado a um risco 2,6 vezes superior (RR: 2.66, IC: 1.42-4.96, P=.0021) de TEV. Ay et al.<sup>14</sup> constataram que um aumento da produção de trombina estava associado a um aumento de risco de TEV. O risco de trombose era duas vezes superior em doentes com elevado pico de produção de trombina (pico de produção de trombina  $\geq 611\ \text{nM}$ ) do que nos com baixos níveis.

Uma alta percentagem dos eventos trombóticos, em doentes com cancro, é diagnosticada incidentalmente durante



a realização de estudos de imagem programados<sup>4,38</sup>. Tal deve-se aos avanços recentes no poder de resolução da Tomografia Computorizada (TC), principalmente com a introdução da TC com tecnologia multicortes. Quanto mais exames imagiológicos são realizados nos doentes com cancro maior a probabilidade da deteção de TEV incidental<sup>38</sup>. Font et al.<sup>4</sup>, num estudo observacional prospetivo de 340 doentes, observaram que em 94 (28%) foram diagnosticados TEV incidental e que estes doentes correspondiam aos mais velhos (média de idades  $63,7 \pm 10,5$  versus  $60,8 \pm 11,7$  anos;  $P=.035$ ) e com doença metastática (82% versus 65%;  $P=.01$ ). Este valor, possivelmente, deve-se ao grande número de exames de imagem realizados durante o seguimento do cancro. Douma et al.<sup>39</sup> constataram que a prevalência de TEV incidental na prática clínica é baixa, em relação aos valores detetados após a reavaliação das imagens de TC, o que levanta a questão dos radiologistas deverem prestar mais atenção à possível presença de trombos assintomáticos. Dado a prevalência do TEV nos doentes com cancro, é importante que sejam aferidos modelos de avaliação de risco para estabelecer esquemas de profilaxia eficazes e tratamento apropriado de modo a minimizar a morbidade e a mortalidade nestes

doentes e, potencialmente, aumentar a qualidade de vida e diminuir os custos em saúde.

## **2. DIAGNÓSTICO DE TEV NOS DOENTES COM CANCRO**

É importante, em doentes com cancro, ter sempre presente a suspeita de doença tromboembólica, principalmente após o seu diagnóstico e durante a terapia antineoplásica, confirmando esta suspeita através de exames complementares sempre que necessário<sup>40</sup>.

### **2.1 Apresentação clínica inicial**

Dada a elevada incidência de TEV nos doentes com cancro, os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais ou sintomas que possam indiciar a presença de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP), bem como aos fatores de risco. Os sintomas e sinais mais comuns associados a TVP são edema das extremidades (80%), dor (75%) e eritema (26%) das extremidades<sup>41</sup>. Os doentes com EP podem apresentar-se com dispneia (85%), dor torácica (40%), taquipneia (30%) e taquicardia (23%)<sup>41</sup>. O cateter venoso central é uma causa comum de trombose venosa profunda das extremidades superiores e do pescoço, manifestando-se tipicamente por edema das extremidades superiores, do pescoço, da face e eritema e/ou desconforto<sup>42</sup>.

## 2.2 Modelos preditivos clínicas de TEV e D-dímeros

Os sinais e sintomas de TEV são inespecíficos e podem estar presentes noutras patologias, por isso, foram desenvolvidos modelos preditivos clínicos (MPC) para avaliar a probabilidade pré-teste de TEV. Os MPC mais usados são os de *Wells* para o TVP e a EP (Tabelas 3 e 4) que mostraram ser eficazes em excluir TEV em doentes de baixo risco sem necessidade de recorrer a exames de imagem<sup>43-45</sup>. Estes estudos incluíram um pequeno número de doentes com

cancro (9-14%), por isso necessitam ser validados com um maior número destes doentes. A utilidade do doseamento dos D-dímeros nos doentes com cancro e suspeita clínica de TEV é controversa e, provavelmente, reduzida<sup>40</sup>. O cancro e os tratamentos antineoplásicos podem reduzir a sua especificidade<sup>46</sup>. Dois estudos prospetivos recentes mostraram que os D-dímeros, em associação com os scores de probabilidade clínica, tinham um elevado valor preditivo negativo para TEV nos doentes com cancro<sup>47,48</sup>.

**Tabela 2. Modelo *Wells* de TEV**

<b>Caraterísticas Clínicas</b>	<b>Score</b>
<b>Documentada trombose venosa profunda prévia</b>	1
<b>Veias colaterais superficiais (não-varicosas)</b>	1
<b>Edema confinado à perna sintomática</b>	1
<b>Edema da perna pelo menos 3 cm maior do que no lado assintomático (medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tíbia)</b>	1
<b>Edema de todo o membro inferior</b>	1
<b>Sensibilidade localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo</b>	1
<b>Acamado recentemente por 3 ou mais dias, ou grande cirurgia nas 12 semanas anteriores com anestesia geral ou local</b>	1
<b>Paralisia, parésia ou imobilização gessada dos membros inferiores</b>	1
<b>Cancro ativo (doente que recebeu tratamento para o cancro nos 6 meses anteriores ou em tratamento paliativo)</b>	1
<b>Diagnóstico alternativo pelo menos tão provável como a trombose venosa profunda</b>	-2

Nota: O score menos de 2 indica que a trombose venosa profunda é improvável. Score  $\geq 2$  indica que a trombose venosa profunda é provável. Adaptado de Streiff, 2009<sup>49</sup>

Tabela 3. Modelo *Wells* de Embolia Pulmonar

Caraterísticas Clínicas	Score
Hemoptise	1
Cancro ativo (doente que recebeu tratamento para o cancro nos 6 meses anteriores ou em tratamento paliativo)	1
Frequência cardíaca > 100 b.p.m.	1.5
História prévia de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar	1.5
Cirurgia ou acamado por 3 ou mais dias nas últimas 4 semanas	1.5
Sintomas e sinais compatíveis com trombose venosa profunda	3
<b>Embolia pulmonar como o diagnóstico mais provável</b>	<b>3</b>

Nota: Score  $\leq 4$  indica que a embolia pulmonar é improvável. Score  $> 4$  indica que a embolia pulmonar é provável. Adaptado de Streiff, 2009<sup>49</sup>

### 2.3 Meios de Imagem

A flebografia continua a ser o exame padrão para o diagnóstico de TVP nos doentes com cancro. A ecografia duplex é útil para o diagnóstico de TVP associada ao cateter venoso central e das extremidades, contudo a sua sensibilidade é limitada no estudo da veia subclávia proximal e de outros vasos centrais. A TC com contraste endovenosa é o exame de eleição para estes locais. O exame de primeira linha no diagnóstico de EP é o angio-TC.

## 3. PROFILAXIA E TRATAMENTO

### 3.1 Profilaxia

A profilaxia primária de TEV está indicada em todos os doentes oncológicos que são internados, por razões médicas ou cirúrgicas. Existem evidência da eficácia da heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), fondaparinux

e dicumarínicos como agentes profiláticos primários, porém os estudos recentes focam-se mais na HBPM<sup>36</sup>.

#### 3.1.1 Cirurgia

Os doentes com cancro que necessitam de cirurgia estão sob grande risco de desenvolver TEV<sup>8</sup>, a sua incidência varia entre 40-80% nos membros inferiores e 10-20% nos membros superiores<sup>40</sup>. Como tal, a profilaxia da TEV é inquestionável.

#### *Profilaxia farmacológica*

Vários estudos comparando a eficácia da HBPM com a HNF concluíram que são igualmente eficazes e seguros<sup>36,50</sup>. Um estudo prospetivo randomizado duplo-cego comparou a enoxaparina, 40 mg uma vez por dia, a começar duas horas antes da cirurgia, com HNF três vezes por dia e verificou que eram ambas eficazes e seguras na profilaxia de TEV nos doentes com cancro

sujeitos a cirurgia abdominal ou torácica<sup>51</sup>. Simonneau et al.<sup>52</sup>, num estudo duplo-cego randomizado, compararam a eficácia e a segurança da nadroparina 0,3 ml com enoxaparina 40 mg na prevenção de TEV após cirurgia coloretal e verificaram que a nadroparina estava associada a uma incidência aumentada de TVP distal assintomático, mas uma incidência menor de TEV sintomático (0,2% vs 1,4%). A profilaxia com nadroparina foi mais segura do que com enoxaparina em termos de risco de hemorragia (7,3% vs 11,5 %, respetivamente, P=0,012)<sup>52</sup>.

Lemaine et al.<sup>53</sup>, num estudo em doentes com cancro da mama submetidas a reconstrução mamária, comprovaram a eficácia e segurança da HBPM na profilaxia da TEV. Por outro lado, Nakamura et al.<sup>54</sup> demonstraram a eficácia e segurança da enoxaparina após prostatectomia radical, em que a taxa de TEV é baixa (4%). A enoxaparina pode ser de grande utilidade como complemento às meias de compressão pneumática em doentes submetidos a prostatectomia radical.

O fondaparinux, um inibidor seletivo do fator Xa, foi estudado num grupo de 1048 doentes com cancro e verificou-se que estava associado a uma redução significativa na incidência de TEV quando comparado com a dalteparina (4,7% vs 7,7%, P=0,02), o

que corresponde a uma redução do risco de 38,6%<sup>55</sup>.

### **Profilaxia mecânica**

Os métodos mecânicos de profilaxia da TEV, usados na ausência de profilaxia farmacológica, reduzem a taxa de TVP em 66%, com uma redução do risco relativo, não estatisticamente significativo, de 33% da EP. Uma estratégia que combina a profilaxia mecânica com a farmacológica pode melhorar a eficácia nos doentes de muito elevado risco<sup>40</sup>. Existe uma variedade de modalidades mecânicas usadas na tromboprofilaxia, nomeadamente as meias de compressão gradual e os dispositivos de compressão pneumática intermitente. Willie-Jorgensen et al.<sup>56</sup> mostraram que a combinação de baixa dose de HNF com meias de compressão gradual é quatro vezes mais eficaz na prevenção de TEV comparado com a HNF isolada. Patel et al.<sup>57</sup> compararam o uso de aspirina e dispositivos compressivos com HBPM e dispositivos de compressão pneumática em doentes com cancro sujeitos a procedimentos ortopédicos. Este estudo concluiu que não há diferenças significativas entre os dois métodos. Maxwell et al.<sup>58</sup> verificaram que o uso de HBPM para prevenção de TEV na cirurgia de doentes com cancro ginecológico é tão eficaz como a compressão pneumática externa.

Não existem estudos que comparem os métodos mecânicos isolados com a farmacoterapia na profilaxia da TEV pelo que não se pode concluir pelo seu uso isoladamente<sup>5</sup>.

### **Duração da profilaxia**

O benefício da profilaxia de TEV, por um longo período, após a cirurgia foi demonstrado em alguns estudos. Bergqvist et al.<sup>59</sup>, num estudo duplo-cego em doentes com cancro submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica programada, compararam o uso da enoxaparina durante quatro semanas após a cirurgia com a administração durante uma semana. Chegaram à conclusão que a enoxaparina durante quatro semanas é segura e reduz significativamente a incidência de trombose em relação à administração durante apenas uma semana. A incidência de TEV reduziu de 12% para 4,8%, (redução do risco relativo de 60%)<sup>59</sup>. Rasmussen et al.<sup>60</sup> mostraram que, a profilaxia prolongada em doentes com cancro submetidos a cirurgia torácica, pélvica ou abdominal, reduz a taxa global de TVP em mais de 50% e a TVP proximal em 75%, quando comparado com a profilaxia durante apenas 7-10 dias.

### **Recomendações na profilaxia das trombozes em doentes submetidos a cirurgia**

A *ESMO* e a *ASCO* recomendam profilaxia com HBPM ou HNF nos

doentes com cancro submetidos a grandes cirurgias. Os métodos mecânicos podem ser associados à fármaco-profilaxia, mas não devem ser usados isoladamente na prevenção de TEV, a não ser que os métodos farmacológicos estejam contraindicados. A profilaxia deve ser mantida, pelo menos, durante 7-10 dias após a cirurgia. Os doentes sujeitos a grandes cirurgias abdominais ou pélvicas devem prolongar a profilaxia com HBPM por um mês<sup>5,8</sup>. A *ESMO* recomenda doses elevadas de HBPM (4000 U de atividade anti-Xa de enoxaparina ou 5000 U de atividade anti-Xa de dalteparina) uma vez por dia ou 5000 U de HNF três vezes por dia<sup>8</sup>.

### **3.1.2 Cateter venoso central**

Atualmente, a maioria dos doentes com cancro colocam um cateter venoso central (CVC) de longa duração para administração da quimioterapia. O CVC oferece várias vantagens que, superam as complicações associadas, como infeções ou TVP dos membros superiores<sup>40</sup>.

O papel da profilaxia anti-trombótica na prevenção da trombose associada ao CVC é controverso. Enquanto estudos mais antigos apontavam para benefício da HBPM ou dicumarínicos<sup>61,62</sup> na prevenção da trombose relacionada com CVC, estudos mais recentes não confirmaram este benefício<sup>23</sup>. Numa meta-análise Akl et al.<sup>63</sup> verificaram que

o uso profilático de heparina, em doentes com cancro e CVC inserido, estava associado a uma tendência para diminuir a taxa de TVP sintomática. O efeito da varfarina na profilaxia da TVP sintomática associada a cateter central não é estatisticamente significativo. Calderero et al.<sup>64</sup> avaliaram um grupo de doentes com cateter venoso central que receberam ou não bemiparina (3500 UI/dia) de uma forma não randomizada. Os autores concluíram que a bemiparina sódica não reduz o risco de trombose nestes doentes. Um estudo, duplamente cego, randomizou 385 doentes com cancro e cateter central em dois grupos, um recebeu 40 mg de enoxaparina subcutânea uma vez por dia e o outro placebo. Este estudo não encontrou diferenças na taxa de TEV associado ao CVC entre os dois grupos. Porém, mostrou que a incidência de TVP dos membros superiores, relacionada com o CVC, que é detetada por flebografia, é inferior ao que foi reportado noutros estudos<sup>65</sup>. Outro estudo duplamente-cego randomizou 439 doentes com cancro e cateter central em dois grupos, um recebeu profilaxia com 5000 IU de dalteparina e outro placebo, os agentes foram administrados por via subcutânea uma vez por dia durante 16 semanas. O estudo concluiu não existir diferenças significativas na frequência de complicações relacionadas com o CVC entre os dois grupos (3,7% vs

3,4%,  $P=0,88$ ). Os autores concluíram, também, que o risco de desenvolver eventos tromboticos nos doentes com cancro e CVC inserido está na verdade sobrestimado e não é tão elevado como sugerido pelos estudos anteriores<sup>66</sup>.

### ***Recomendações na profilaxia da trombose associada ao cateter central***

A profilaxia por rotina e prolongada, para prevenir o TEV associado à presença de CVC, não está recomendada pelas associações internacionais<sup>5,8</sup>.

#### ***3.1.3 Quimioterapia***

O benefício da profilaxia antitrombótica nos doentes com cancro sujeitos a quimioterapia foi avaliado em vários estudos. Num estudo recente, os doentes com cancro em quimioterapia no ambulatório foram randomizados para receber 3800 UI de nadroparina uma vez por dia ou placebo durante 4 meses. O estudo demonstrou uma redução, estatisticamente significativa de 50%, do risco relativo, de desenvolver eventos tromboembólicos, a favor do grupo da nadroparina<sup>67</sup>. Verso et al.<sup>68</sup> analisaram os dados de dois estudos (*PROTECHT* e *TOPIC-2*) e mostraram que a HBPM reduzia, de forma significativa, a taxa de eventos tromboembólicos em doentes com neoplasia do pulmão localmente

avançada ou metastizada a receber quimioterapia.

### ***Recomendações na profilaxia das trombozes em doente a fazer quimioterapia***

As associações internacionais não recomendam a profilaxia por rotina dos eventos trombóticos em doentes com cancro sujeitos a quimioterapia. Atualmente, a profilaxia de TEV neste contexto só está recomendada em doentes com mieloma múltiplo a receber quimioterapia combinada com talidomida ou lenalidomida. Está recomendado a administração de HBPM ou de uma dose ajustada de varfarina (INR  $\pm$  1,5) nos doentes com mieloma a receber talidomida combinada com quimioterapia ou dexametasona<sup>5,8</sup>.

#### ***3.1.4 Doentes hospitalizados***

A profilaxia primária é a melhor estratégia para reduzir o risco de TEV nos doentes com cancro hospitalizados. A tromboprofilaxia é universalmente reconhecida como uma estratégia eficaz no sentido de melhorar os resultados nos doentes hospitalizados e, também, diminuir os custos. Existem métodos profiláticos da TEV farmacológicos e mecânicos<sup>69</sup>. Os métodos mecânicos têm como principal efeito melhorar o fluxo venoso nos membros inferiores. Os doentes devem ser encorajados a deambular sempre que possível e incentivados a

fazer exercícios, como a extensão do pé, que pode melhorar o fluxo venoso. Os dispositivos de compressão pneumática e as meias de compressão gradual reduzem a estase venosa e os estudos demonstraram a sua eficácia em reduzir a TEV no pós-operatório. A profilaxia farmacológica envolve a administração de fármacos com as HBPM, baixas doses de HNF ou fondaparinux<sup>69</sup>. Vários estudos randomizados em “doentes da área médica”, nos quais estão incluídos doentes com cancro, comprovaram que a profilaxia levava a uma menor incidência de TEV quando comparado com o grupo a fazer placebo<sup>70-72</sup>.

### ***Recomendações na profilaxia das trombozes em doentes hospitalizados***

A profilaxia com HBPM, HNF ou fondaparinux, dos doentes com cancro que se encontram internados e estão confinados ao leito, está recomendada<sup>5,8</sup>.

#### ***3.1.5 Estatinas***

Vários estudos demonstraram que os doentes que usam estatinas por um longo período, mas não outros fármacos que reduzem os níveis de lípidos, têm uma incidência diminuída de TEV<sup>73</sup>. O primeiro estudo randomizado a constatar este facto foi o *JUPITER*, realizado por Glynn et al.<sup>74</sup>. Neste estudo foram incluídos 17802 doentes com LDH-colesterol inferior a

130 mg/dl e PCR igual ou superior a 2,0 mg/L que foram distribuídos em dois grupos, um recebeu rosuvastatina 20 mg dia e outro placebo. Após 1,9 anos de seguimento a incidência de TEV foi de 0,18/ano no grupo da rosuvastatina e de 0,32/ano no grupo do placebo (rácio de probabilidades 0,57; IC, 0,37-0,86; P= 0,007). Khemasuwan et al.<sup>75</sup> num estudo retrospectivo caso-controlo analisaram 740 doentes com cancro e verificaram que, os doentes que receberam estatinas, 8% desenvolveram TEV, enquanto os do grupo controlo 21% desenvolveram TEV (rácio de probabilidades 0,33; IC 95%, 0,19-0,57). Estes estudos sugerem que o uso de estatinas está associado a uma redução significativa de TEV.

### **3.2 Prevenção secundária**

A tromboprolifaxia reduz a incidência de TEV nos doentes com cancro, contudo a presença de doença ativa coloca estes doentes sob um grande risco de TEV recorrente, necessitando, por isso, de uma profilaxia mais prolongada. Tal atitude pode ser problemática devido ao elevado risco de hemorragia nestes doentes<sup>76</sup>.

Nos doentes em terapêutica profilática adequada, que desenvolvem TEV recorrente, é importante investigar a possibilidade da doença estar em progressão<sup>8</sup>.

As evidências atuais indicam que a profilaxia prolongada com HBPM é tão eficaz e mais segura que os anti-coagulantes orais nos doentes com TEV e cancro, e reduzem o risco de TEV recorrente em 52%<sup>76</sup>.

Meyer et al.<sup>77</sup>, num estudo randomizado, compararam a enoxaparina sódica subcutânea (1,5 mg/kg/dia) com a varfarina oral, durante 3 meses, em 146 doentes com cancro e TEV. Neste estudo chegaram à conclusão que a enoxaparina usada por um período longo é eficaz e segura na prevenção secundária de TEV em doentes com cancro.

Monreal et al.<sup>78</sup>, num estudo com 203 doentes, investigaram a dalteparina subcutânea, numa dose de acordo com o peso corporal, durante sete dias seguida de 10 000 UI em dose fixa, durante pelo menos 3 meses, na profilaxia secundária da TEV em doentes com cancro metastizado. Os autores concluíram que a dalteparina numa dose fixa de 10000 UI dia não aumentava o risco de hemorragia nos doentes com metástases cerebrais ou hepáticas e é eficaz em prevenir o TEV secundário.

Romera-Villegas et al.<sup>79</sup> fizeram uma revisão de estudos randomizados publicados do tratamento a longo prazo com heparina de baixo peso molecular ou antagonista da vitamina K (AVK), que incluiu 1292 doentes com cancro e eventos tromboembólicos. A Taxa de



recorrência de TEV nos grupos HBPM/AVK foram de 6,5%/17,9% (P=0,005) nos estudos usando dose plenas, 7,1%/13,4% (P=0,002) nos estudos usando doses intermédias, e 14,3%/19,1% (P=NS) nos estudos usando doses profiláticas. Por outro lado, a recorrência de TEV após descontinuação do tratamento nos grupos HBPM/AVK foram de 1,6%/9,5% (RR=0,25, IC 95% 0,06-1,1) em 252 doentes com doses totais e 12%/7,4% (RR=1,49, IC 95% 0,3-7,48) nos 52 doentes com doses profiláticas. Nesta população de doentes, o regime com dose plenas de HBPM não produziu mais eventos major hemorrágicos que as doses intermédias ou profiláticas (5,1 vs 6,3 vs 8,1, respetivamente). Os autores concluíram que a HBPM por 3-6 meses é tão segura como as doses intermédias e profiláticas no tratamento a longo prazo das TVP e que nos doentes com cancro parece haver um excesso de recorrência de TEV após tratamento com dose profiláticas em comparação com as doses terapêuticas.

Ferretti et al.<sup>80</sup>, numa meta-análise de 11 estudos que incluíram 2907 doente, avaliaram se a incidência de recorrência de episódios de TEV após a terapêutica difere entre doentes tratados com HBPM ou anti-coagulantes orais (ACO). Sete estudos avaliaram a recorrência de TEV num

período de 3 a 9 meses após o final do tratamento e revelaram uma taxa de recorrência de episódios de TEV de 5,4% em doentes no grupo de HBPM vs 4% no grupo de anticoagulantes orais (RR 1,29; IC 95%, 0,82 a 2,02; P=0,27). Pelo contrário, durante o tratamento ativo, uma redução estatisticamente significativa no risco de recorrência de TEV sintomática, foi observada a favor da HBPM sobre a ACO (RR, 0,63; IC 95%, 0,47 a 0,83; P=0,001). Nos doentes com cancro, 37 dos 569 (6,5%) no grupo de HBPM tiveram recorrência de TEV sintomática vs 69 dos 546 (12,6%) no grupo de ACO, com uma redução estatisticamente significativa do risco de recorrência de TEV sintomática a favor da HBPM (RR, 0,52; IC 95%, 0,35 a 0,76; p=0,001). A diferença significativa a favor da HBPM sobre a ACO, entre todos os doentes que receberam tratamento, vem principalmente dos estudos de doentes com cancro. Lee et al.<sup>81</sup> compararam a eficácia da HBPM com a de um anti-coagulante oral na prevenção da recorrência de TEV em doentes com cancro. Doentes com cancro que tinham uma trombose venosa profunda sintomática proximal aguda, embolia pulmonar ou ambos, foram distribuídos aleatoriamente para receber 200 UI/kg de HBPM (dalteparina) subcutânea uma vez por dia durante 5-7 dias e um anti-coagulante oral durante seis

meses (INR alvo de 2,5), ou dalteparina isolada por seis meses (200 UI/kg uma vez dia por um mês, seguida por uma dose diária de 150 UI/kg por cinco meses). Durante o período do estudo de 6 meses, 27 dos 336 doentes do grupo dalteparina tiveram uma recorrência de TEV, comparado com 53 de 336 doentes no grupo do ACO (RR, 0,48; P=0,002). Nenhuma diferença significativa entre o grupo da dalteparina e do anticoagulante oral foi observada na taxa de hemorragias. Em conclusão, em doentes com cancro e tromboembolismo agudo, a dalteparina é mais eficaz que um anticoagulante oral na redução do risco de TEV sem aumento do risco de hemorragia.

### ***Recomendações na profilaxia secundária da TEV em doentes com cancro***

As associações internacionais recomendam que a terapêutica anti-coagulante usada para o tratamento do TEV, em doentes com cancro, seja feita preferencialmente com HBPM e por um período entre os três e os seis meses de modo a prevenir a recorrência de TEV e por tempo indefinido nos doentes com doença ativa<sup>8,82</sup>. As recomendações da ASCO propõem que, no caso de estar contraindicado o uso de HBPM, se pode recorrer a um antagonistas da vitamina K, com um INR alvo de 2-3, e que a inserção de filtros da veia cava

deve ficar reservada para os casos em que há contraindicação ao uso de terapia anti-coagulante e naqueles que, apesar da terapêutica adequada com HBPM, houver recorrência de TEV<sup>5</sup>.

### **3.3 Tratamento da TEV aguda**

De modo geral, os objetivos do tratamento do TEV são: 1) prevenção da EP fatal; 2) diminuir as morbidades a curto prazo associadas à formação de trombos pulmonares e nos membros; 3) prevenção do TEV recorrente; 4) prevenção das sequelas a longo prazo do TEV<sup>83</sup>.

A terapia com anticoagulantes é a base do tratamento do TEV aguda. As opções terapêuticas para tratamento anticoagulante inicial incluem a heparina não fracionada em dose ajustada ao peso, a heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux. A seleção do agente deve basear-se nas características individuais dos agentes (semi-vida, modo de administração, metabolismo, reversibilidade, custo) e da situação clínica do doente (função renal, doentes cirúrgicos)<sup>49</sup>.

Apesar de a HNF ser bastante eficaz no tratamento inicial do TEV, este fármaco não é de primeira linha devido às importantes limitações associadas ao seu uso. Assim, as HBPM são as preferidas uma vez que tornam a terapia mais simples e permitem o tratamento em ambulatório<sup>82,83</sup>.

Quinlan et al.<sup>84</sup> compararam numa meta-análise a eficácia e a segurança das HBPM por via subcutânea em dose fixas com a heparina não fracionada intravenosa em dose ajustadas, no tratamento do embolismo pulmonar agudo. Numa análise de 12 ensaios englobando 1951 doentes a HBPM comparada com heparina não fracionada estava associada com uma diminuição estatisticamente não significativa na recorrência de TEV sintomático no fim do tratamento (1,4% vs 2,4%; RR de 0,63, IC 95%, 0,33 a 1,18) e aos três meses (3,0% vs 4,4%; RR, 0,68, IC 95%, 0,42 a 1,09). A análise do risco relativo para complicações hemorrágicas favoreceu, de modo não estatisticamente significativo, a HBPM (1,3% vs 2,1%; RR, 0,67, IC 95%, 0,36 a 1,27). Uma revisão sistemática da *Cochrane* que incluiu 16 ensaios clínicos randomizados, 13 comparando a HBPM com HNF, dois comparando o fondaparinux com heparina e um comparando a dalteparina com a tinzaparina mostram uma redução estatisticamente significativa na mortalidade aos três meses de seguimento com HBPM comparada com a HNF (RR 0,71; IC 95%, 0,52 a 0,98). Os autores concluíram que a HBPM é possivelmente superior à HNF no tratamento inicial da TEV em doentes com cancro<sup>85</sup>.

Marchena et al.<sup>86</sup> compararam, em doentes com cancro, a HBPM numa dose < 150 IU/kg/dia com dose > 150 IU/kg/dia e concluíram que os doentes tratados com uma dose inferior de HBPM tiveram menos EP fatais e menos hemorragias maciças que os que recebiam a dose superior. Diaz et al.<sup>87</sup> num estudo prospetivo e randomizado verificaram que a enoxiparina subcutânea numa dose de 1.5 mg/kg uma vez por dia, comparada com 1mg/kg duas vezes por dia, poderá ser uma alternativa eficaz e segura no tratamento do TEV em doentes com cancro.

Análises *post-hoc*, de dois estudos randomizados em doentes com cancro, comparando a fondaparinux com a HNF, no tratamento inicial da EP, ou com a HBPM, no tratamento inicial da TVP, verificaram que eram semelhantes em eficácia e segurança<sup>88</sup>.

O estudo *Catheter* mostrou que o uso da terapia *standard* com dalteparina/varfarina, no tratamento da trombose venosa profunda das extremidades superiores secundária a cateteres venosos centrais, permitem que o cateter permaneça *in situ* com baixo risco falência deste ou recorrência/extensão da TVP<sup>89</sup>.

***Recomendações no tratamento dos eventos trombótico em doentes com cancro***

De acordo com as recomendações internacionais o tratamento inicial do TEV, nos doentes com cancro, deve ser feito com heparina de baixo peso molecular em doses ajustadas ao peso corporal: 200 U/kg uma vez por dia (p.e. dalteparina) ou 100 U/kg duas vezes por dia (p.e. enoxaparina). A heparina não fracionada e o fondaparinux estão também recomendados, como alternativa, para o tratamento inicial (HNF em infusão intravenosa contínua)<sup>5,8</sup>.

Nos doentes com insuficiência renal severa está recomendado o uso da HNF intravenosa ou HBPM com atividade anti-Xa e monitorização.

#### **4. AÇÃO ANTI-TUMORAL DOS ANTI-COAGULANTES**

Tem sido postulado que os agentes anti-trombóticos, como os antagonistas da vitamina K, as heparinas e os inibidores plaquetários, podem afetar a progressão dos tumores<sup>90-92</sup>. Nas últimas décadas, a provável ação anti-tumoral dos anticoagulantes tem sido amplamente estudada. A primeira evidência clínica do seu efeito anti-tumoral foi mostrada num estudo randomizado, controlado em 1981<sup>93</sup>. Neste estudo o tratamento com varfarina foi associada a um aumento na sobrevivência média nos doentes com cancro do pulmão de pequenas células sujeitos a quimioterapia. Outro estudo randomizado na mesma

população de doentes evidenciou uma vantagem na sobrevivência nos que receberam heparina não-fracionada por via subcutânea<sup>94</sup>.

Kuderer et al.<sup>95</sup> numa meta-análise de 11 estudos verificaram que os anti-coagulantes reduziram de forma significativa a mortalidade global ao fim de 1 ano, nos doentes com cancro sem TEV (RR de 0.905, IC de 95%, 0.847-0.967; P= 0.003). Estes resultados foram mais pronunciados para as HBPM que produziram uma redução significativa da mortalidade de 13% (RR de 0,877, IC 95%, 0,789 a 0,975; P=0,015) comparado com uma redução não significativa de 5.8% com a varfarina (RR de 0,942, IC 95%, 0,854 a 1,040; P=0,239).

Lee et al.<sup>96</sup> verificaram uma melhoria, estatisticamente significativa, na sobrevivência global associada ao uso da dalteparina, em comparação com anticoagulantes orais, em doentes com tumores sólidos não metastizado e TEV agudo com uma probabilidade de morte aos 12 meses de 20% com dalteparina versus 36% com anti-coagulantes orais (RR, 0,50; IC 95%, 0,27 a 0,95; P=0,03). No estudo *MALT*, aproximadamente 300 doentes com tumores sólidos incuráveis, foram distribuídos de modo randomizado para nadroparina (148 doentes) ou placebo (154 doentes) por 6 semanas. Uma melhoria significativa na sobrevivência global foi obtida no grupo da

nadroparina em relação ao grupo com placebo (RR de mortalidade foi de 0,75; IC 95%, 0,59 a 0,96) com uma sobrevivência média de 8,0 meses nos que receberam nadroparina e 6,6 meses no grupo placebo<sup>90</sup>.

Há um crescente interesse no potencial papel dos agentes antitrombóticos no tratamento dos doentes com cancro. As HBPM têm gerado especial atenção por terem sido validadas tanto na prevenção como no tratamento da doença tromboembólica em doentes com cancro. Análises retrospectivas de ensaios clínicos nos quais as HBPM têm sido usadas para tratar tromboes estabelecidas em doentes com cancro têm sugerido uma vantagem na sobrevida. Mais recentemente, vários estudos duplamente cegos, prospetivos e randomizados têm avaliado e mostrado o potencial valor da HBPM, por longo tempo, para melhorar a sobrevida em doentes com cancro. O impacto positivo da terapêutica antitrombótica na sobrevida de doentes com cancro, demonstrada nestes estudos, deve estimular ensaios clínicos adicionais para desenvolver os regimes ótimos. Muito trabalho necessita ser feito para identificar os mecanismos envolvidos, mas há já indicações que a interface entre o sistema da coagulação e a célula do cancro será uma área compensadora para a biologia celular e tratamento do cancro.

### ***Recomendações no uso de anticoagulante como terapêutica contra o cancro***

Segundo as recomendações das grandes sociedades internacionais a terapêutica anticoagulante não está recomendada para melhorar a sobrevivência dos doentes com cancro sem TEV. Os doentes com cancro devem ser encorajados a participar em ensaios clínicos projetados para avaliar a terapia anticoagulante como adjuvante às terapias antineoplásicas *standard*<sup>5</sup>.

### **5. NOVOS AGENTES ANTITROMBÓTICOS**

Os anticoagulantes atualmente disponíveis têm algumas desvantagens, como por exemplo, o facto das HBPM serem injetáveis, ser necessário a monitorização regular da coagulação na terapêutica com antagonista da vitamina K (AVK) orais e ajustamentos frequentes das doses. Isto levou ao desenvolvimento de novos agentes anticoagulantes. Estes são mais convenientes, são administrados por via oral numa dose fixa, têm poucas interações farmacológicas e não necessitam de ajustamentos de doses ou de monitorização laboratorial frequente. No futuro poderão vir a substituir os atuais agentes anti-trombóticos, principalmente os AVK. Estes novos agentes inibem diretamente o fator Xa

(rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ou a trombina (dabigatran) (Fig.2)<sup>97-103</sup>. O fondaparinux é um inibidor indireto do fator Xa, usado por via parentérica e já foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* como substituto da HNF ou da HBPM para o tratamento inicial do TEV<sup>103</sup>.

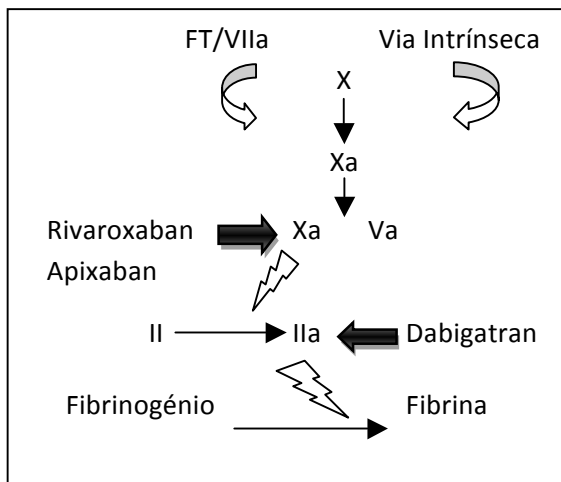


Figura 2. Ação dos novos agentes. FT, fator tecidual; Xa, fator X ativado; Va, fator V ativado; VIIa, fator VII ativado; IIa, trombina. Adaptado Levine, 2009<sup>103</sup>

No estudo *ODIXa DVT* foram incluídos 613 doentes com TVP proximal sintomático sem EP e distribuídos, de modo randomizado, para receber doses fixas de rivaroxaban oral 10mg/20mg/30mg duas vezes por dia ou 40 mg uma vez por dia, comparado com enoxaparina subcutânea na dose de 1 mg/kg duas vezes dia seguida por antagonista da vitamina K. Não houve evidência de uma relação dose-resposta para a eficácia, mas a incidência de hemorragias foi maior com o escalamento das doses de rivaroxaban. No grupo da rivaroxaban

ocorreram 2,1% casos de TEV sintomático e de mortes, enquanto no grupo da HBPM foram apenas 0.9%<sup>104</sup>. Num estudo em fase III que incluiu 3449 doentes com TVP aguda sintomática o rivaroxaban (na dose de 15 mg duas vezes por dia por 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez por semana) foi comparado com o tratamento *standard* (enoxaparina seguida de AVK) por 3, 6 ou 12 meses<sup>98</sup>. Foi demonstrada uma eficácia não inferior com rivaroxaban em comparação com a enoxaparina-AVK. No estudo de *Botticelli*, doentes com TVP sintomática foram tratados durante aproximadamente 3 meses com apixaban 5 mg duas vezes por dia ou 10 mg duas vezes por dia, ou 20 mg uma vez por dia, comparado com HBPM seguido de AVK<sup>105</sup>. A taxa de TEV recorrente foi 4.7% no grupo do apixaban e de 4.2% no grupo de HBPM.

No estudo *RE-NOVATE*, doentes que foram sujeitos a cirurgia à anca foram distribuídos de modo randomizado para receber etexilato de dabigatran 150 mg/200 mg comparado com enoxaparina. Os dois grupos do dabigatran não foram inferiores ao grupo da HBPM e não houve diferenças em termos de hemorragia<sup>106</sup>. Estes novos agentes ainda não foram estudados especificamente na população de doentes com cancro, por isso são necessários estudos sobre a

sua eficácia e segurança na trombopprofilaxia e no tratamento do TEV neste grupo de doentes. Contudo, parece que os inibidores orais do fator IIa e do Xa serão os ideais para doentes com cancro em ambulatório que estão a receber quimioterapia e para a prevenção da trombose associada ao CVC<sup>103</sup>.

## 6. DISCUSSÃO

A trombose associada ao cancro é um desafio do ponto de vista clínico. Os anticoagulantes são efetivos, relativamente seguros e têm um papel central na prevenção e tratamento das complicações trombóticas nestes doentes. Recentemente, a questão se os anticoagulantes podem influenciar, favoravelmente, a história natural do cancro foi alvo de renovada atenção.

Evidências recentes sugerem que os componentes da cascata da coagulação desempenham um papel importante na progressão do tumor, na invasão, na angiogénese e na

formação de metástases. Evidência emergente, de estudos das ciências básicas e clínicas, desafiam-nos a olhar para além dos efeitos antitrombóticos dos agentes anticoagulantes e considerar o seu potencial como agentes antineoplásicos. É necessário que mais investigação seja feita no sentido de explorar os diferentes papéis destes agentes em doentes com cancro, focando-se em grupos específicos, e realizar ensaios clínicos de alta qualidade. Estes ensaios devem focar-se em populações homogéneas de doentes com o mesmo tipo de tumor, extensão da doença e regime de tratamento, de modo a melhor elucidar sobre os benefícios clínicos da terapia anticoagulante nos doentes com cancro. Neste contexto, é de notar que os novos agentes antitrombóticos também podem influenciar a biologia do tumor e, como tal, devem ser alvo de estudos focados na sobrevivência destes doentes.

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Franklim Marques pela sua preciosa ajuda.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Lyman GH. Preventing venous thromboembolism in cancer patients: can we do better? *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology* 2009;5:165-6.

2. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer metastasis reviews* 1992;11:237-48.

3. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2000;11 Suppl 3:273-6.
4. Font C, Farrus B, Vidal L, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011;22:2101-6.
5. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25:5490-505.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-9.
7. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:117-21.
8. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
9. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4839-47.
10. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine* 2006;166:458-64.
11. Carrier M, Lee AY. Prophylactic and therapeutic anticoagulation for thrombosis: major issues in oncology. *Nature clinical practice Oncology* 2009;6:74-84.
12. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005;16:696-701.
13. Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? *Hamostaseologie* 2012;32:132-7.
14. Ay C, Dunkler D, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:152-8.



of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011;29:2099-103.

15. Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *American journal of clinical oncology* 2009;32:S3-7.

16. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21 Suppl 5:v274-6.

17. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.

18. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thrombosis and haemostasis* 2002;87:575-9.

19. Satoh T, Oki A, Uno K, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *British journal of cancer* 2007;97:1053-7.

20. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Annals of surgery* 2006;243:89-95.

21. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best practice & research Clinical haematology* 2009;22:9-23.

22. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2011;22:86-91.

23. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4858-64.

24. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21:3665-75.

25. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:1404-8.

26. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, et al. Best choice of central venous insertion site

for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009;20:935-40.

27. Fagnani D, Franchi R, Porta C, et al. Thrombosis-related complications and mortality in cancer patients with central venous devices: an observational study on the effect of antithrombotic prophylaxis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007;18:551-5.

28. Mandala M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21:871-6.

29. Mandala M, Barni S, Floriani I, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings. *Eur J Cancer* 2009;45:65-73.

30. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

*American Society of Clinical Oncology* 2011;29:3466-73.

31. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008;300:2277-85.

32. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:1757-64.

33. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:826-31.

34. Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2006;354:2079-80.

35. van Doornaal FF, Raskob GE, Davidson BL, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thrombosis and haemostasis* 2009;101:762-9.

36. Lee AY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology / the Education Program of*

the American Society of Hematology  
American Society of Hematology  
Education Program 2010;2010:144-9.

37. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2010;8:114-20.

38. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:2405-9.

39. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Buller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thrombosis research* 2010;125:e306-9.

40. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2011;9 Suppl 1:316-24.

41. Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thrombosis research* 2008;121:605-10.

42. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and

management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 2006;4:889-901.

43. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2006;144:812-21.

44. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine* 2003;349:1227-35.

45. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;295:172-9.

46. Ombandza-Moussa E, Samama MM, Horellou MH, Chatelier AL, Elalamy I, Conard J. [Influence of oral anticoagulant treatment on D-dimers levels]. *Annales de biologie clinique* 2001;59:579-83.

47. Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thrombosis research* 2008;123:177-83.

48. Di Nisio M, Rutjes AW, Buller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep

- venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2006;4:52-7.
49. Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27:4889-94.
50. Lyman GH. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009;115:5637-50.
51. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *The British journal of surgery* 1997;84:1099-103.
52. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2006;4:1693-700.
53. Lemaine V, McCarthy C, Kaplan K, et al. Venous thromboembolism following microsurgical breast reconstruction: an objective analysis in 225 consecutive patients using low-molecular-weight heparin prophylaxis. *Plastic and reconstructive surgery* 2011;127:1399-406.
54. Nakamura K, Kasraeian A, Yacoub S, Pendleton J, Anai S, Rosser CJ. The use of enoxaparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: feasibility and utility. *International braz j urol* : official journal of the Brazilian Society of Urology 2007;33:347-52; discussion 52-4.
55. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *The British journal of surgery* 2005;92:1212-20.
56. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001217.
57. Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JL. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *Journal of surgical oncology* 2010;102:276-81.
58. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a

- randomized trial. *Obstetrics and gynecology* 2001;98:989-95.
59. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *The New England journal of medicine* 2002;346:975-80.
60. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004318.
61. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Annals of internal medicine* 1990;112:423-8.
62. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis* 1996;75:251-3.
63. Akl EA, Kamath G, Yosuico V, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008;112:2483-92.
64. Calderero Aragon V, de Gregorio Ariza MA, Pazo Cid R, et al. [Role of low molecular weight heparins in prophylaxis of thromboembolic events on oncological patients with indwelling central venous catheter]. *Medicina clinica* 2009;133:365-70.
65. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:4057-62.
66. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2006;17:289-96.
67. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, 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* 2009;10:943-9.
68. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECHT and TOPIC-2 studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8:1649-51.

69. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4874-80.
70. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, et al. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21:931-5.
71. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
72. Abdel-Razeq H, Albadainah F, Hijawi S, Mansour A, Treish I. Venous thromboembolism (VTE) in hospitalized cancer patients: prophylaxis failure or failure to prophylax! *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2011;31:107-12.
73. Dalen JE. Statins to prevent venous thromboembolism in patients with cancer? *The American journal of medicine* 2010;123:3.
74. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;360:1851-61.
75. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K, Pomerantz SC, Eiger G. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *The American journal of medicine* 2010;123:60-5.
76. Engman CA, Zacharski LR. Low molecular weight heparins as extended prophylaxis against recurrent thrombosis in cancer patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2008;6:637-45.
77. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine* 2002;162:1729-35.
78. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2004;2:1311-5.
79. Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, Marti-Mestre X, Colome E, Iguaz I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous

thromboembolism. *Annals of vascular surgery* 2010;24:628-39.

80. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006;130:1808-16.

81. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349:146-53.

82. Ay C, Pabinger I. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Current strategies and new therapeutic options. *Hamostaseologie* 2012;32:139-44.

83. Coleman R, MacCallum P. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *British journal of cancer* 2010;102 Suppl 1:S17-23.

84. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine* 2004;140:175-83.

85. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism

in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006649.

86. Marchena PJ, Nieto JA, Guil M, et al. Long-term therapy with low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 2012;107:37-43.

87. Diaz AH, Rodgers GM, Gilreath JA. Enoxaparin once daily vs. twice daily dosing for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: A literature summary. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2012;18:264-70.

88. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2003;349:1695-702.

89. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007;5:1650-3.

90. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients

- with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:2130-5.
91. Chao BH, Lepeak L, Leal T, Robins HI. Clinical use of the low-molecular-weight heparins in cancer patients: focus on the improved patient outcomes. *Thrombosis* 2011;2011:530183.
92. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4902-11.
93. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of the lung. Veterans Administration Study No. 75. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1981;245:831-5.
94. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994;74:38-45.
95. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007;110:1149-61.
96. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:2123-9.
97. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;361:2342-52.
98. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2010;363:2499-510.
99. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine* 2011;365:2167-77.
100. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
101. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-



Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-76.

102. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 2012;366:1287-97.

103. Levine MN. New antithrombotic drugs: potential for use in oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4912-8.

104. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in

Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation* 2007;116:180-7.

105. Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2008;6:1313-8.

106. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.