UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB

PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – PPGFARMA

EMILY MARIA TORRES DE MAGALHÃES BORGES

UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: ESTUDO TRANSVERSAL EM HOSPITAIS ESPECIALIZADOS EM SALVADOR-BAHIA

Salvador

2023

EMILY MARIA TORRES DE MAGALHÃES BORGES

UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: ESTUDO TRANSVERSAL EM HOSPITAIS ESPECIALIZADOS EM SALVADOR-BAHIA

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier.

Co-Orientadora: Prof. Dra. Maria Teresita Bendicho.

Linha de Pesquisa: (Número 02) – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos.

Salvador

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Biblioteca Professor **Edivaldo Machado Boaventura - UNEB – Campus I**

Bibliotecária: Célia Maria da Costa – CRB5/918

B732u Borges, Emily Maria Torres de Magalhães

Utilização de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos: Estudo transversal em hospitais especializados em Salvador-Bahia / Emily Maria Torres de Magalhaes Borges. – Salvador, 2023.

66 f.: il.

Orientadora: Rosa Malena Fagundes Xavier.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Campus I. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, 2023.

Contém referências, apêndices, anexos.

1. Oncologia – Análise química do sangue. 2. Anticoagulante (Medicina). 3. Câncer. 4. Trombose. 5. Analise química do sangue. I. Xavier, Rosa Malena Fagundes. III. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. IV. Título.

CDD: 616.028

FOLHA DE APROVAÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: ESTUDO TRANSVERSAL EM HOSPITAIS ESPECIALIZADOS EM SALVADOR-BAHIA"

EMILY MARIA TORRES DE MAGALHÃES BORGES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 28 de julho de 2023, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Professor(a) Dr.(a) ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Saúde Pública
Instituto de Saúde Coletiva

Professor(a) Dr.(a) MARIA TERESITA DEL NINO JESUS FERNANDEZ BENDICHO
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Imunologia
Universidade Federal da Bahia

Professor(a) Dr.(a) FERNANDA WARKEN ROSA CAMELIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Reabilitação
Universidade Federal de São Paulo

Professor(a) Dr.(a) GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR
Universidade de Fortaleza - UNIFOR
Doutorado em Ciências Médicas
Universidade Federal do Ceará

Aos meus pais, Rose e Antônio, por todo amor, dedicação, proteção e renúncias.

Aos meus avôs, Antônio e Clarice, por me inspirar a cada dia.

Aos meus padrinhos, Sandra e Paulo, por estar sempre presente na minha vida.

Ao meu irmão Octavio que mesmo distante esteve presente com o seu apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter primeiro planejado em seu coração e moldado esse caminho para mim. A Nossa Senhora pela intercessão, pelo zelo e por dá sentido aos caminhos de Deus para minha vida.

Aos meus pais, Rosemary e Antônio, por sempre me incentivar, acreditar e preservar a minha liberdade para que eu planejasse os meus próprios caminhos. Obrigado por sonhar os meus sonhos junto comigo e me ajudar a realizá-los Obrigado também, por cada oração e estímulo para que eu continuasse essa jornada. Amo vocês!

A minha vó Clarice, por ser um doce de vó e estar sempre com as palavras certas, na hora certa. Obrigada por todo apoio, orações, pela sua presença em cada fase e também por sonhar os meus sonhos.

Ao meu avô Antônio, pela dedicação, carinho e por ser inspiração a cada dia na minha vida. Obrigada pelas orações diárias.

A minha madrinha Sandra por todo apoio, principalmente na companhia das madrugadas e ao meu irmão Octávio que sempre me apoiou e tirou meus melhores sorrisos.

Agradeço a minha orientadora, Dra. Rosa Malena Fagundes Xavier, por sempre acreditar em mim, pelos conselhos e apoio. Obrigada pelas reflexões e por vibrar com cada crescimento. Da mesma forma, a coorientadora Dra. Maria Teresita Bendicho por proporcionar espaço diário de troca de conhecimento.

Agradeço ao hospital Aristides Maltêz pela aprovação do campo de pesquisa, podendo contribuir para o desenvolvimento de ciência. Em especial, a farmacêutica Luana Bacelar por todo apoio no processo da coleta de dados.

Por fim, agradeço a minha amiga Cinara e colega de profissão por todo apoio na caminhada e incentivos diários para conclusão de cada meta a qual resolvo me dedicar.

“Mesmo que já tenha feito uma longa caminhada, sempre haverá mais um caminho a percorrer”

(Santo Agostinho)

RESUMO

EMILY, M. T. M. B. **Utilização de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos: Estudo transversal em hospitais especializados em Salvador-Bahia** (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2023; 66 p.

Introdução: A apresentação clínica da trombose associada ao câncer inclui trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e trombose arterial. O manejo da trombose associada ao câncer (CAT) é semelhante ao tratamento de pacientes não oncológicos, preferencialmente com a heparina subcutânea de baixo peso molecular (HBPM). No entanto, anticoagulantes de ação direta têm sido inseridos na prática médica, devido à dificuldade de acompanhamento e monitorização dos pacientes ambulatoriais em uso de antagonistas de vitamina K. **Objetivo:** Caracterizar o uso de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos atendidos no ambulatório de dois hospitais especializados em oncologia. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo transversal desenvolvido mediante análise de prontuários de pacientes oncológicos com idade igual ou superior a 18 anos e que utilizaram anticoagulantes orais, no período de 2020 a dezembro de 2021, em dois hospitais especializados de Salvador-Ba. **Resultados e Discursão:** Dos 71 pacientes identificados 54 (71,87%) justificam o uso de anticoagulantes pelo diagnóstico de trombose venosa periférica, 11 (15,5%) tromboembolismo pulmonar, 4 (5, 6%) por alteração cardiológica e 2 (2,8%) desenvolveram tromboembolismo pulmonar e periférico. Verificou- se que 47 (66,2%) estavam em uso de rivaroxabana, 22 (31,0%) em uso de varfarina, 1 (1,4%) em uso de endoxabana e 1 (1,4%) em uso de apixabana em dose de tratamento. Quanto ao tipo de câncer 28,2 % apresentaram câncer de mama, 16,9 % apresentaram câncer ginecológico, 12,7% apresentaram câncer no estômago, 8,5% apresentaram linfoma, 7,1% leucemias.Não foram encontradas reações adversas nesses pacientes. **Conclusão:** O diagnostico oncológico traz um risco aumentado de complicações tromboembólicas, devido ao tipo de tratamento, características dos pacientes e tipo de câncer desenvolvido**.**

Palavras chave: Oncologia; Anticoagulantes; Trombose.

ABSTRACT

EMILY, M. T. M. B. Use of oral anticoagulants in cancer patients (dissertation). Salvador: Cross-sectional study in specialized hospitals in Salvador-Bahia. Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2023; 66 p.

Introduction: The clinical presentation of cancer-associated thrombosis includes deep vein thrombosis, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation (DIC) and arterial thrombosis. The management of cancer-associated thrombosis (CAT) is similar to the treatment of non-oncology patients, preferably with subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH). However, direct-acting anticoagulants have been introduced into medical practice due to the difficulty in following up and monitoring outpatients using vitamin K antagonists. **Objective:** To characterize the use of oral anticoagulants in cancer patients treated at the outpatient clinics of two hospitals specializing in oncology. **Materials and methods:** This is a cross-sectional study carried out by analyzing the medical records of cancer patients aged 18 or over who used oral anticoagulants between 2020 and December 2021 in two specialized hospitals in Salvador-Ba. **Results and Discussion**: Of the 71 patients identified, 54 (71.87%) justified the use of anticoagulants due to the diagnosis of peripheral venous thrombosis, 11 (15.5%) pulmonary thromboembolism, 4 (5.6%) due to cardiac alterations and 2 (2.8%) developed pulmonary and peripheral thromboembolism. It was found that 47 (66.2%) were using rivaroxaban, 22 (31.0%) were using warfarin, 1 (1.4%) was using endoxaban and 1 (1.4%) was using apixaban at the treatment dose. As for the type of cancer, 28.2% had breast cancer, 16.9% had gynecological cancer, 12.7% had stomach cancer, 8.5% had lymphoma and 7.1% had leukemia. No adverse reactions were found in these patients. **Conclusion:** Oncological diagnosis brings an increased risk of thromboembolic complications, due to the type of treatment, patient characteristics and type of cancer developed.

Keywords: Oncology; Anticoagulants; Thrombosis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATC	*Anathomical Therapeutic Chemical*
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonista de Vitamina K
CAT	Trombose Associada ao Câncer
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
DOACs	Anticoagulantes Orais de Ação Direta
FT	Fator Tecidual
TNF	Fator de Necrose Tecidual
FVII	Fator 7 ativado
FVIII	Fator 8
FIX	Fator 9
FXa	Fator 10 ativado
FXI	Fator 11
FXII	Fator 12
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
IAM	Insuficiencia aguda do miocardio
IMC	Índice de Massa Corporea.
INCA	Instituto Nacional do Câncer
RNI	Razão de Normatização Internacional
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TEV	Tromboembolismo Venoso
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
vWF	Fator de Von Willebrand

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1. Estagio da Hemostasia 18

Figura 2. Cascata de coagulação.....21

Figura 3. Mecanismo de ação dos novos anticoagulantes orais.....27

Figura 4. Fluxograma do quantitativo de pacientes de cada hospital 29

Figura 5. Escala Khorana 49

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 01. Características sociodemograficas dos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais.....32

Tabela 02. Tipos de neoplasias desenvolvidas pelos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais.....34

Tabela 03. Tipo de tratamento empregado em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.....35

Tabela 04. Antineoplasicos utilizados em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.....36

Tabela 05. Características da utilização de anticoagulantes nos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.....38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....14

2. OBJETIVOS 17

2.1 GERAL 17

2.2 ESPECÍFICOS 17

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 18

3.1 Hemostasia.....18
3.2 Mecanismo da formação de trombose em pacientes oncológicos.....21
3.3 Pacientes oncológicos e anticoagulantes 24
3.4 Anticroagulante orais 25
3.4.1 Varfarina.....25
3.4.2 Anticroagulantes orais de ação direta (DOAC) 26

4. MATERIAIS E METODOS 28

4.1 Tipo de Estudo 28
4.2 Local do Estudo 28
4.3 População do Estudo.....29
4.4 Critérios de Inclusão.....29
4.5 Critérios de Exclusão.....29
4.6 Coleta de Dados 29
4.7 Operacionalização das Variáveis.....30
4.8 Processamento e análise de dados 30
4.9 Aspectos Éticos 31

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....32

6.CONCLUSÃO.....41

REFERÊNCIAS.....42

APÊNDICES.....47

Apêndice A. Instrumento da coleta de dados.....45

ANEXOS.....49

Anexo A. Escala de Khorana.....49

Anexo B. Submissão do artigo.....50

Anexo C. Artigo 51

1. INTRODUÇÃO

O câncer insere-se dentre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer (BRAY et al., 2018).

São esperados 704 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025. Excetuando o câncer de pele não melanoma, estima-se a ocorrência de 483 mil casos novos. O câncer de mama feminina e o de próstata foram os mais incidentes com 73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente. Em seguida, o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e o câncer do colo do útero (17 mil) (SANTOS et al.,2023).

Os pacientes oncológicos apresentam um risco aumentado de complicações tromboembólicas (KEARON et al., 2016). A manifestação clínica da trombose associada ao câncer inclui trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e trombose arterial (IKUSHIMA et al., 2015).

O tromboembolismo venoso (TEV), a apresentação clínica mais frequente da trombose associada ao câncer, possui prevalência de 4–20% dos pacientes com câncer (HEIT & SPENCER & WHITE, 2016). Estima-se que o risco de TEV é 4 a 7 vezes maior em pacientes com câncer do que naqueles sem câncer, bem como é a segunda causa de morte mais prevalente em pacientes oncológicos (FERNANDES et al., 2019).

A formação do trombo resulta de um processo multifatorial, sendo alguns relacionados ao paciente, como a idade, as comorbidades, as condições clínicas, fatores genéticos, entre outros, e por outro lado fatores do tumor (FIGUEIREDO, 2019). O microambiente tumoral é influenciado pelo processo inflamatório que ocorre e interfere no crescimento tumor e liberação de diversas citocinas (FERNANDES et al., 2016).

O paciente oncológico faz uso de diversos medicamentos e estes também podem contribuir para a formação do trombo, resultando em processos de reações adversas (SOARES, 2017). Desse modo, a terapia anticoagulante é prescrita para

os pacientes internados e para os que são acompanhados no ambulatório, sendo que, no ato da prescrição para estes pacientes leva-se em consideração o risco hemorrágico e de recorrência de trombose venosa profunda (RENINI, 2019).

O Centro para Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) analisou as características das admissões em serviços de emergência no país por eventos adversos relacionados a medicamentos. No primeiro período analisado, o uso de anticoagulantes foi responsável por 7,3% das admissões nesses serviços e, no segundo período, após a introdução dos anticoagulantes orais de ação direta, essa taxa mais que dobrou, mantendo os anticoagulantes como a classe de medicamentos mais frequentemente associada a eventos adversos relacionados a medicamentos (HAWES, 2018).

Neste cenário, a utilização de escalas de estratificação de risco para TEV auxilia na identificação dos pacientes com risco muito alto que necessitam de intervenção (STREIFF et al.,2015). A ferramenta de estratificação de risco mais conhecida é o escore de Khorana, o qual atribui pontos aos parâmetros laboratoriais clínicos e pré-quimioterapia e esses resultados somados determinam o escore de 0 pontos, que classifica os pacientes como de baixo risco de TEV, 1 ou 2 pontos de risco intermediário e aqueles com 3 ou mais pontos de alto risco (LYMAN et al,.2015).

O manejo da trombose associada ao câncer (CAT) é desafiador porque os pacientes com câncer têm maior risco de TEV recorrente e episódios de sangramento maior em comparação com pacientes sem câncer (LEE et al., 2015). Na última década, a heparina subcutânea de baixo peso molecular (HBPM) tem sido o tratamento recomendado para CAT (KEARON, 2016). No entanto, apenas aproximadamente 50% dos pacientes aderem ao tratamento de longo prazo com Heparina de baixo peso molecular (HBPM). Da mesma forma, a adesão aos antagonistas de vitamina K é baixa, devido à necessidade constante monitorização e a facilidade de interação com alimentos e outros medicamentos (LI et al., 2019).

Anticoagulantes de ação direta têm sido inseridos na prática médica, devido à dificuldade de acompanhamento e monitorização dos pacientes ambulatoriais em uso de antagonistas de vitamina K. Porém, tanto a dosagem excessiva como subdosagem podem levar a eventos de risco de vida. Para a introdução desses

fármacos é necessário um monitoramento e promoção de prescrição segura e eficaz (PERLMAN et al, 2019).

Além disso, a quimioterapia sistêmica pode levar a interação droga-droga que podem alterar a eficácia do quimioterápico ou dos anticoagulantes, como também pode causar a trombocitopenia, levando ao aumento do risco de sangramento e outras reações adversas (SOARES, 2017).

Neste contexto, estabelecer a terapia mais segura e eficaz para o acompanhamento ambulatorial e caracterizar o perfil desses pacientes é necessário para melhor qualidade de vida, ampliação dos medicamentos disponíveis como alternativas de tratamento e maior conhecimento sobre a resposta dos medicamentos mediante as complicações geradas pelo tumor.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Caracterizar o uso de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos atendidos no ambulatório de hospitais especializados em oncologia.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas dos pacientes com câncer em uso de anticoagulantes orais;
- Identificar o uso de anticoagulantes prescritos para os pacientes oncológicos de acordo a classificação ATC;
- Avaliar os antineoplásicos já associados a complicações tromboembólicas utilizadas pelos pacientes oncológicos.
- Classificar o risco dos pacientes em uso de anticoagulantes orais, quanto ao tipo de câncer, em desenvolver trombose, segundo a escala Khorana adaptada.
- Descrever as reações adversas desenvolvidas pelos pacientes oncologicos.

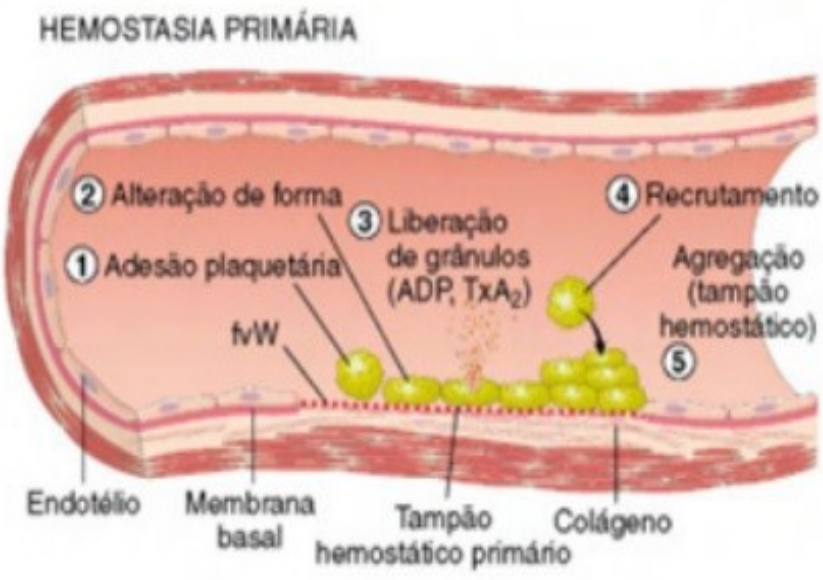
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Hemostasia

A hemostasia pode ser definida como uma série complexa de fenômenos biológicos que ocorre em imediata resposta à lesão de um vaso sanguíneo com objetivo de deter a hemorragia. O mecanismo hemostático inclui três processos: hemostasia primária, coagulação (hemostasia secundária) e fibrinólise. Esses processos têm em conjunto a finalidade de manter a fluidez necessária do sangue, sem haver extravasamento pelos vasos ou obstrução do fluxo pela presença de trombos. (GREMMEL, 2016).

A hemostasia primaria é o processo inicial da coagulação desencadeado pela lesão vascular. Imediatamente, mecanismos locais produzem vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema, vasodilatação dos vasos tributários da região em que ocorreu a lesão e adesão das plaquetas. Assim, a vasoconstrição diminui o fluxo de sangue no sítio de sangramento, tornando preferencial o fluxo pelos ramos colaterais dilatados. Simultaneamente, a formação de edema intersticial diminui o gradiente de pressão entre o interior do vaso lesado e a região adjacente, produzindo um tamponamento natural e auxiliando a hemostasia (HVAS,2016).

Figura 1: Estágio da Hemostasia



Fonte: ROBBINS & COTRAN. Patologia: Bases Patológicas das Doenças 9ªed.

Em condições normais, os vasos sanguíneos devem constituir um sistema tubular não trombogênico capaz de desencadear, por mecanismos locais, os processos que iniciem a coagulação e que, após a recuperação da lesão anatômica, possam remover o coágulo e restabelecer a circulação local (fibrinólise) (GREMMEL, 2016). O endotélio é de singular importância no controle de vários aspectos da hemostasia posto que, além da capacidade de secretar substâncias tais como a prostaciclina (PGI2), um potente vasodilatador com atividade antiagregante plaquetária, é responsável pelas características não trombogênicas da superfície interna dos vasos sanguíneos (FERNANDES, 2019).

De outra forma, tanto a lesão anatômica quanto os distúrbios funcionais do endotélio aumentam o risco de ocorrência de tromboses, com frequência variável, em qualquer segmento da rede vascular. A remoção do endotélio, por qualquer mecanismo, expõe o sangue ao contato com o colágeno da região subendotelial, o que por si só promove a adesão das plaquetas na presença do fator Von Willebrand (vWF) (LASSILA, 2016). Quando isto ocorre, as plaquetas tornam-se ativadas e liberam o conteúdo dos grânulos citoplasmáticos. Entre outras substâncias, estes grânulos contêm adenosina-difosfato (ADP), serotonina e tromboxano A2 (TXA2). O ADP é responsável pela ativação de outras plaquetas e pela modificação da sua forma, que passa de discóide para esférica (GREMMEL, 2016).

As plaquetas ativadas vão se agregar umas às outras formando um tampão que fornecerá a superfície adequada ao processo de coagulação do sangue, produzindo um coágulo resistente. Neste estágio, as plaquetas exteriorizam uma lipoproteína denominada fator plaquetário III (PF3), que desempenha papel de superfície fosfolipídica (superfície ativadora) que participa de inúmeras reações da cascata de coagulação (FERNANDES, 2019).

Esse equilíbrio pode ser rompido quando ocorre falha ou insuficiência de algum desses componentes. Em decorrência haverá sangramento quando a falha estiver na formação ou manutenção do coágulo enquanto necessário ou poderá resultar na formação de trombos que podem gerar comprometimentos, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), podendo mesmo chegar à morte (HVAS, 2016).

A coagulação é o mecanismo pelo qual o fibrinogênio é convertido em fibrina como resultado de interações entre proteases plasmáticas, conhecidos como fatores de coagulação, que são ativadas num modelo em cascata. O desejável é que esse

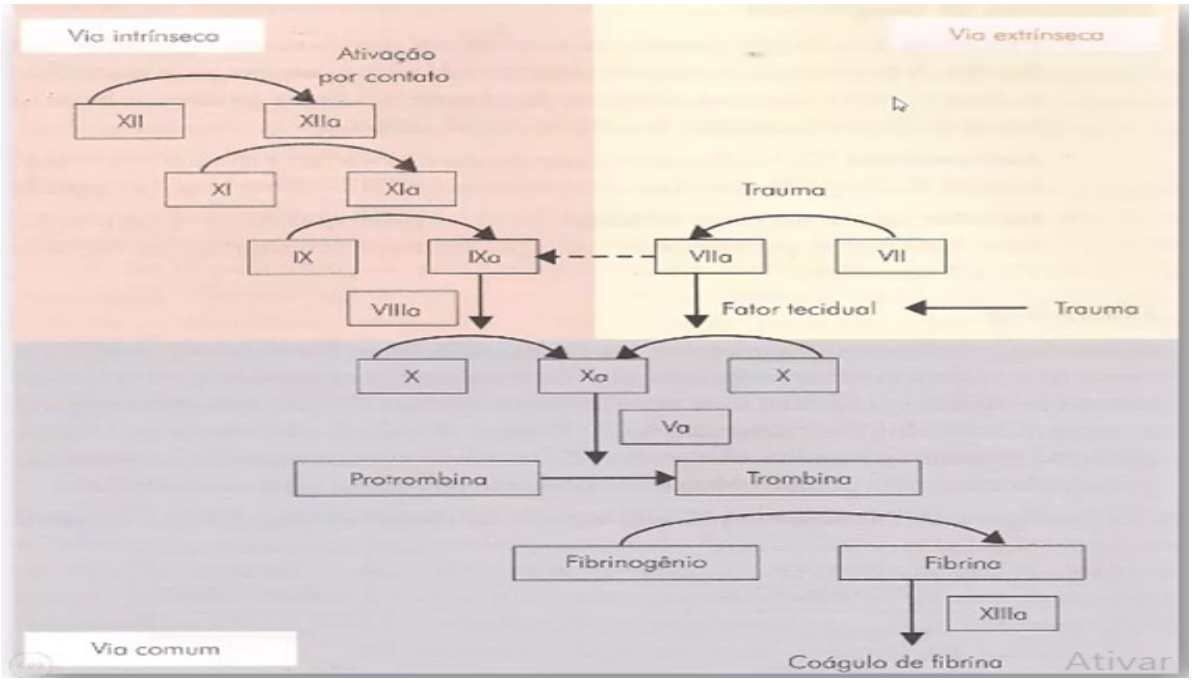
coágulo seja formado no local onde ocorreu uma lesão vascular e que perdure até que o vaso seja regenerado. Nesse momento inicia-se a fibrinólise com a finalidade de degradar esse coágulo e que o vaso volte a ter a forma íntegra e sem a obstrução parcial que ocorria na presença do coágulo (GREMMEL, 2016).

A coagulação, pela via intrínseca, é desencadeada quando o fator XII e ativado pelo contato com alguma superfície carregada negativamente (por exemplo, colágeno ou endotoxina). Além do fator XII, outras substâncias estão envolvidas neste processo como o fator XI, a pré-calicreína e o cininogênio de alto peso molecular (HMWK = high molecular weight kinogen). Tanto o fator XI quanto a pré-calicreína necessitam da HMWK para efetuar a adsorção à superfície em que está ligado o fator XIIa. Da interação destes elementos é ativado o fator XI, que transforma o fator IX em IXa. O fator IXa e o fator VIIa associam-se à superfície de fosfolipídio através de uma "ponte" de cálcio estimulando a conversão de fator X para Xa (LASSILA, 2016).

De modo mais simples, na via extrínseca, a coagulação é desencadeada quando os tecidos lesados liberam o fator tecidual (tromboplastina tecidual), que forma um complexo com o fator VII, mediado por íons cálcio. Este complexo age sobre o fator X estimulando sua conversão em Xa. A partir deste ponto, as duas vias encontram um caminho comum em que ocorre a conversão de protrombina em trombina que, por sua vez, estimula a transformação de fibrinogênio em fibrina (HVAS,2016).

Numa condição fisiológica, os fatores de coagulação estão presentes na circulação sanguínea na forma inativa, assim como os vasos e as plaquetas se encontram na condição anticoagulante. Para controle desses mecanismos há a presença dos inibidores da coagulação fisiológicos ou naturais no sangue (FERNANDES, 2019).

Figura 2: Cascata de Coagulação



Fonte: ROBBINS & COTRAN. Patologia: Bases Patológicas das Doenças 9ªed.

3.2. Mecanismo da formação de trombose em pacientes oncológicos

A trombose é caracterizada pelo desenvolvimento de um coágulo (trombo) dentro de um vaso sanguíneo que resulta no retardo ou bloqueio do fluxo sanguíneo normal. A trombose pode ser arterial ou venosa e o trombo pode se soltar e migrar pela corrente sanguínea e se alojar nos vasos sanguíneos do pulmão, conhecido como embolia pulmonar, que apresenta risco de morte. Esse coágulo bloqueia a artéria pulmonar, restringindo o fluxo de sangue nos pulmões (KOUPENOVA et al.,2016).

A trombose venosa profunda acomete principalmente as veias das pernas (TVP) e os pulmões (embolia pulmonar). Sendo estimulada por diversos fatores de risco como: idade, uso de medicamentos como contraceptivos orais, quimioterápicos e tratamentos hormonais, obesidade, presença de varizes nas pernas, gravidez, pós-parto, tabagismo, fatores de risco como a imobilidade, procedimentos cirúrgicos, insuficiência venosa crônica, insuficiência cardíaca congestiva, neoplasias e outras doenças (ALMEIDA et al., 2019).

Os sintomas característicos da trombose são: dor, edema (inchaço) unilateral, vermelhidão na pele, cianose (coloração azul arroxeada), dilatação do

sistema venoso superficial, aumento da temperatura local, empastamento muscular (rigidez da musculatura da panturrilha) e dor à palpação (ALMEIDA et al., 2019).

Em pacientes oncológicos as propriedades pró-trombóticas, específicas de cada tumor, contribuem para o processo de crescimento tumoral e sua disseminação. As células neoplásicas podem ativar o mecanismo de coagulação por meio de várias substâncias, como as pró-coagulantes, inibidores da fibrinólise, citocinas, cisteína protease, pró-inflamatórias e pró-angiogênicas, e por interação direta com endotélio vascular, leucócitos e plaquetas (RENNI, 2019).

O mecanismo de formação de trombose associada ao câncer responde a tríade de Virchow descrita como estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade (MUKAI, 2018). Os pacientes oncológicos podem apresentar alterações no endotélio vascular desencadeando um processo inflamatório, acarretadas pela doença ou ainda secundárias aos tratamentos aos quais são submetidos. Além disso, estão sujeitos a imobilizações prolongadas pelo curso da doença ao longo do tratamento e a alterações hematológicas decorrentes da atividade tumoral (RENNI, 2019).

As células tumorais produzem substâncias pró-coagulantes, como o Fator Tecidual (FT), o fator de necrose tumoral (TNF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estão envolvidas no crescimento da massa tumoral e na ativação do mecanismo de coagulação (SOARES, 2017). O FT é o ativador primário da coagulação em indivíduos saudáveis. Ele se expressa na superfície da maioria das células não vasculares e forma um complexo com o fator VII (FVII) para ativar os fatores IX (FIX) e X (FX) por proteólise. O FT circula na forma de micropartículas em quantidade aumentada em várias doenças, entre elas o câncer (FIGUEIREDO, 2019). É interessante observar que o FT parece predizer a agressividade tumoral em humanos e tem sido correlacionado, embora retrospectivamente, com o aumento da angiogênese tumoral, da taxa de crescimento rápido, das metástases e, finalmente, da propensão a desenvolver TEV nos pacientes em tratamento oncológico (SOARES, 2017)

O aumento da expressão do FT pelas células neoplásicas é induzido por estímulos inflamatórios, como as citocinas interleucina 1 e o TNF, bem como os lipopolissacarídeos de bactérias. Desse modo, o início da coagulação do sangue pelo FT pode acontecer diretamente mediante a expressão na superfície de células

neoplásicas ou indiretamente na ação em células endoteliais, monócitos, macrófagos e fibroblastos (RENNI, 2019).

As proteínas de coagulação do sangue desempenham pelo menos dois papéis importantes na biologia tumoral: o papel pró-coagulante intravascular e extravascular, que leva ao depósito de fibrina; e o aprimoramento das células tumorais na angiogênese, crescimento e metástase. Essa dupla função ocorre para o FT e para o complexo de FVII e trombina, que se associam por meio da ativação das proteases em células tumorais, células endoteliais e plaquetas. As manifestações trombóticas decorrentes estão intimamente relacionadas à biologia tumoral e tornam o paciente susceptível ao desenvolvimento de TEV devido ao estímulo ocasionado pelo crescimento tumoral e pelos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sua gênese (RENNI, 2019).

Outros marcadores importantes que podem determinar o desenvolvimento do mecanismo de trombose em pacientes oncológicos são a leucocitose, pois a taxa de TEV em pacientes que tiveram leucocitose persistente, após o primeiro ciclo de quimioterapia, foi significativamente superior à taxa daqueles com leucopenia (TANG et al.,2017). A contagem elevada de plaquetas na pré-quimioterapia também foi identificada como um fator de risco para trombose associada ao câncer. A dosagem da hemoglobina (< 10 g/dl-1) também é considerada um marcador biológico para o risco trombótico (TANG et al.,2017).

A trombocitose foi definida como uma contagem de plaquetas igual ou superior a 350.000/mm3, a qual foi observada em 21,9% dos 4.405 pacientes analisados em um estudo prospectivo no início do tratamento quimioterápico ambulatorial (LEADER et al.,2017). Esses pacientes apresentaram uma taxa três vezes maior de TEV. O risco elevado de desenvolver TEV, com a contagem de plaquetas elevada, persiste enquanto o paciente estiver em quimioterapia (LEADER et al.,2017).

A ativação da coagulação sanguínea em pacientes com câncer é complexa e multifatorial, o que torna esses pacientes especialmente suscetíveis ao TEV. As células neoplásicas podem ativar o mecanismo de coagulação através de várias substâncias, como citocinas, cisteína protease, pró-coagulantes e pró-inflamatórias, além da sua interação direta com endotélio vascular, leucócitos e plaquetas. Os mecanismos pró-trombóticos estão relacionados ao paciente e ao tipo tumoral, que exerce uma ação específica no processo trombótico (RENNI, 2019).

3.3 Pacientes oncológicos e anticoagulantes

Pacientes oncológicos possuem maior risco de apresentarem complicações tromboembólicas. A formação do trombo resulta de um processo multifatorial, entre eles a idade, comorbidades, condições clínicas, fatores genéticos, características do tumor e do seu microambiente (ALMEIDA et al., 2019). Adiciona-se a esses fatores o uso de diversos medicamentos inclusive da quimioterapia que também podem contribuir na formação trombo. No paciente oncológico, a trombose ocorre mais frequentemente nos membros inferiores (RENINI, 2019).

A predisposição para formação de trombose nesses pacientes possibilitou o desenvolvimento do score Khorana, o qual permite selecionar pacientes com câncer com alto risco de TEV adequados para tromboprofilaxia de longo prazo (MULDER et al.,2019). Esse escore atribui pontos a cinco parâmetros laboratoriais clínicos e pré-quimioterapia: local do tumor primário (+1 ou 2 pontos), contagem de plaquetas de $350x10^{9}$ /L ou mais (+1 ponto), concentração de hemoglobina de 100 g/L ou inferior ou uso de agentes estimuladores da eritropoiese (+1 ponto), contagem de leucócitos de $11x10^{9}$ /L ou superior (+1 ponto) e Índice de Massa Corporal de 35 kg/m^{2} ou superior (+1 ponto) (STREIFF et al.,2015).

Casos leves a moderados de TEV são tratados com terapia anticoagulante com heparina durante a fase aguda. Nos países ocidentais, o medicamento de primeira linha para o TEV associado ao câncer é a heparina de baixo peso molecular. Enquanto no Japão, em vez de heparina de baixo peso molecular, heparinas são usadas como tratamento inicial, e a varfarina é administrada em um período de manutenção (MUKAI, 2018).

As diretrizes de tratamento recomendam que a terapia de anticoagulação deve ser administrada de 3 meses a 6 meses ou mais. Em longo prazo a terapia de anticoagulação está associada a um risco 6 vezes maior de sangramento em pacientes com câncer do que em pacientes sem câncer (RASKOB et al.,2018). Portanto, o tratamento deve ser selecionado levando em consideração o estado da doença e o prognóstico. Por outro lado, o tratamento de longo prazo com varfarina é difícil de atuar em um número apreciável de pacientes, porque a varfarina pode interagir com alimentos e citocromo P450 2C9 durante a fase crônica e podem ter efeitos no sistema anticoagulante, aumentando o risco de coagulação intravascular disseminada e sangramento (MUKAI, 2018).

Assim os anticoagulantes orais diretos desenvolvidos recentemente (DOACs) que inibem o fator X têm sido a alternativa de escolha terapêutica e espera-se que os DOACs sejam eficazes porque têm um mecanismo de ação diferente (WANG et al.,2020).

3.4 Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais tradicionais são representados pelos anticoagulantes que interferem com a síntese dos fatores de coagulação (p. ex., antagonistas da vitamina K, como a varfarina) (BRUNETTI et al., 2017).

3.4.1 Varfarina

Os anticoagulantes cumarínicos atuam antagonizando a função de cofator da vitamina K, a qual é necessária para ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e XI. O representante é a *v*arfarina e seu uso é oral. Paciente em uso da varfarina necessita de monitoramento laboratorial com o INR (International Normalized Ratio), que é a taxa de correção do Teste de Protrombina. O paciente em tratamento com varfarina será mantido com INR de 2-3 para a maioria das indicações e INR de 2,5-3,5 para algumas válvulas mecânicas e outras indicações seja mantida dentro da faixa ideal o máximo possível (SOARES, 2017).

O controle de uso dos AVKs é sempre desafiador, já que a faixa terapêutica é especifica e apresenta grande variação nos resultados, influenciados por vários fatores como variação genética do usuário, interação com outros medicamentos, interação com alguns alimentos e a necessidade de controle laboratorial rigoroso. Os AVKs produzem seu efeito anticoagulante por modular a carboxilacao de proteínas dependentes de vitamina K. Os fatores de coagulacao dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X) requerem carboxilacao para sua atividade pro-coagulante e o tratamento com AVK resulta na produção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas com atividade coagulante reduzida (BRUNETTI et al., 2017).

3.4.2 Anticoagulantes orais de ação direta (DOAC)

Os DOACs são os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). A rivaroxabana e apixabana apresentam a possibilidade de alta hospitalar precoce ou mesmo tratamento ambulatorial da trombose venosa profunda (TVP), uma vez que não demandam uso prévio de medicação parenteral. A dabigatrana e edoxabana necessitam de pelo menos cinco dias de uso de heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux para início do seu uso via oral (SANCHES, 2019).

A rivaroxabana é um inibidor do fator X ativado (Xa), com início de ação por volta de 30 minutos da administração oral. Pode ser usada por via oral ou sonda gástrica, mas não por sonda enteral, visto que sua absorção ocorre prioritariamente no estômago, duodeno e jejuno proximal (PERLMAN et al, 2019).

A apixabana é rapidamente absorvida, podendo ser administrada por via oral ou gástrica independentemente da ingestão de alimentos. Assim como a rivaroxabana, é absorvida principalmente no segmento proximal do intestino delgado e na porção distal do estômago (PERLMAN et aL., 2019).

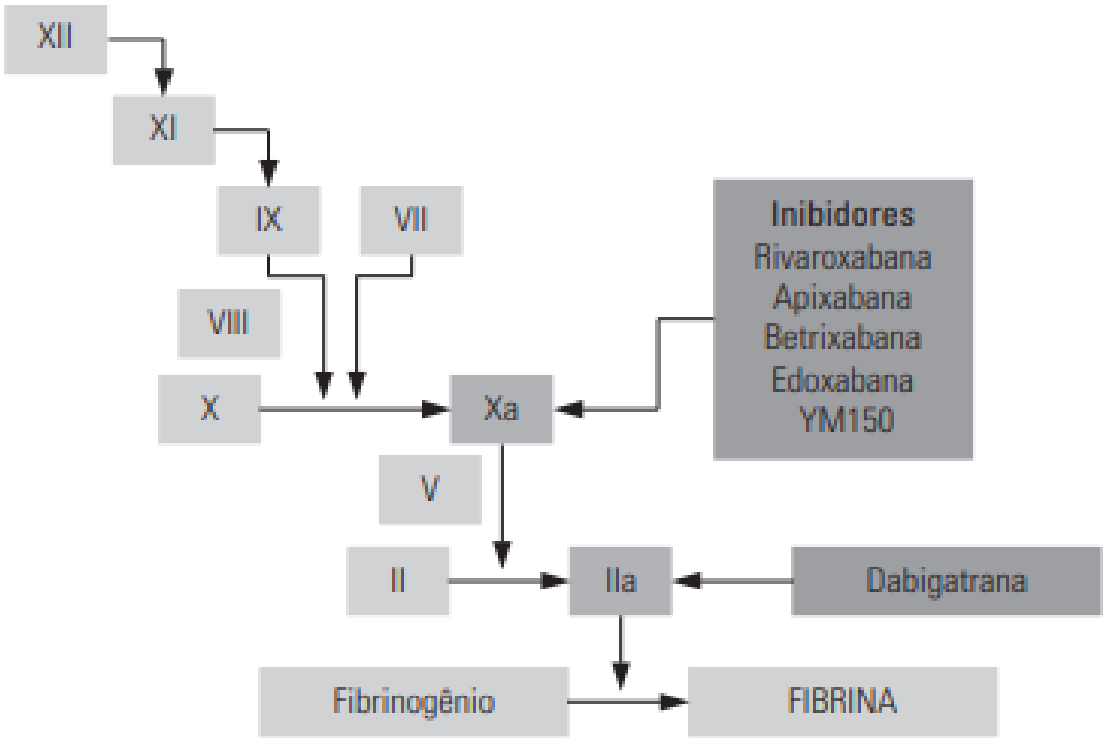
O uso da edoxabana é oral e o pico de concentração plasmática é observado em 1-2 horas e pode ser ingerido com ou sem alimentos. O comprimido pode ser consumido intacto ou triturado, por via oral ou nasogástrica. A absorção da edoxabana ocorre no segmento proximal do intestino delgado, não sendo recomendado o uso via sonda nasoenteral (KHORANA et al., 2018).

A rivaroxabana é um inibidor do fator X ativado (Xa), com início de ação por volta de 30 minutos da administração oral, precisa ser ingerida com alimentos. A droga pode ser usada por via oral ou sonda gástrica, mas não por sonda enteral, visto que sua absorção ocorre prioritariamente no estômago, duodeno e jejuno proximal (KHORANA et al., 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo unicêntrico de outubro de 2014 a dezembro de 2015 de pacientes com diagnóstico de TVP aguda, analisou 496 pacientes com TVP aguda de membros inferiores, 54% (*n* = 266) eram homens, a média de idade foi de 61 anos, 35% (*n* = 174) envolveram os segmentos poplíteo ou mais proximais, e 442 tinham documentação da doença primária. tratamento para TVP: 20% (*n* = 90) não receberam nada; 20% (*n* = 92) receberam AVK oral; 34% (*n* =

149) receberam DOAC; 20% (*n* = 90) receberam HBPM; e 5% (*n* = 21) receberam outra classe de anticoagulante. Em 3 meses, 21% (*n*= 89 de 427) tiveram falha no tratamento definida como qualquer nova TVP ou progressão de TVP anterior. Os pacientes tratados com um DOAC foram menos propensos a apresentar falha no tratamento quando comparados com qualquer outro tratamento (odds ratio 0,43; intervalos de confiança de 95% [0,23, 0,79]; *p* = 0,0069) e quando comparados com AVK oral tradicional (OR 0,44; 95% CI [0,21, 0,92]; *p* = 0,029) (HEKMAN et al.,2021).

Figura 3: Mecanismo de ação dos novos anticoagulantes orais.



Fonte: GRILO &MIRANDA. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. Rev Med Minas Gerais 2014.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo do estudo

Esta pesquisa aponta o desenvolvimento de estudo transversal, o qual são estudos observacionais que analisam dados de uma população em um único ponto no tempo. Eles são frequentemente usados para medir a prevalência de resultados de saúde, compreender os determinantes da saúde e descrever as características de uma população (WANG & CHENG, 2020).

Este estudo buscou em prontuário por pacientes em tratamento oncológicos que usaram anticoagulantes acompanhados em dois Hospitais de Salvador: Hospital Aristides Maltez e Hospital da Mulher no período de 2020 a dezembro de 2021.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Aristides Maltez (HAM), localizado na Av. Dom João VI, 332 - Brotas, Salvador – Bahia. O hospital é uma instituição filantrópica, especializada no tratamento do câncer, que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Criado em 2 de fevereiro de 1952, atende pacientes oriundos de praticamente todos os municípios da Bahia e mesmo de outros estados limítrofes. Atualmente conta com 232 leitos e 180 profissionais médicos especializados e recebe em média, por dia, mais de 3.500 pessoas de todas as idades.

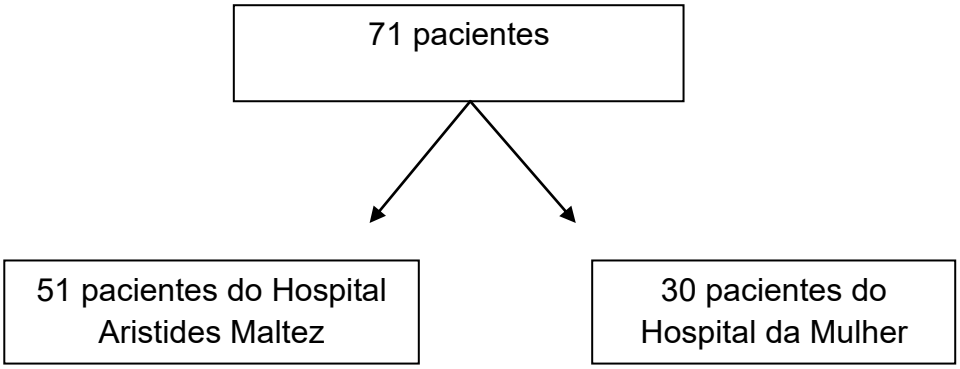
O Hospital da Mulher – Maria Luzia Costa dos Santos localizado no Largo de Roma, em Salvador, pertence a rede estadual para atendimento 100% SUS. É considerado o maior hospital especializado no atendimento à saúde da mulher do Norte-Nordeste do Brasil. Possui 136 leitos, sendo: 22 leitos no hospital dia, 10 leitos na clínica médica (geral e oncológica), 85 clínicas cirúrgicas e 10 UTI's.

4.3 População do estudo

Pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais acompanhados no Hospital Aristides Maltez e Hospital da mulher no período de 2020 a dezembro de 2021.

Figura 4: Fluxograma do quantitativo de pacientes de cada hospital

.



4.4 Critérios de inclusão

Pacientes oncológicos com idade igual ou maior a 18 anos de idade, de ambos o sexo, em uso de anticoagulantes orais para o tratamento ou profilaxia de eventos trombóticos, acompanhados nessas instituições durante o período do estudo.

4.5 Critérios de exclusão

Nesse estudo foram excluídos pacientes oncológicos com dados incompletos no prontuário ou que fazia uso de profilaxia/tratamento contra trombose com anticoagulantes orais, mas encontrava-se internado no momento da coleta do estudo.

4.6 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu de janeiro de 2020 a dezembro de 2021 por meio da análise de prontuário e formulários farmacêuticos guiados pelo questionário elaborado para esse fim e a classificação de risco de acordo com escala Khrona.

4.7 Operacionalização das variáveis

As variáveis utilizadas no estudo foram relacionadas ao sexo, faixa etária, escolaridade, ocupação, tipo de câncer (mama, prostata, pulmão, sistema digestório e etc), identificação dos antineoplasicos, tratamento de escolha para trombose desenvolvida e principais medicamentos anticoagulantes utilizados. Também foi utilizada a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para análise dos medicamentos prescritos quanto a suas propriedades farmacoterapêuticas.

Identificar pacientes com câncer que poderiam se beneficiar da profilaxia trombótica ainda é desafiador na pratica clinica. É por isso que o escore Khorana foi desenvolvido como uma ferramenta validada e incorporada às diretrizes de tromboprofilaxia, que avalia o risco de desenvolvimento de TEV em pacientes com câncer antes do início da quimioterapia. Esse escore avalia cinco parâmetros clínicos e analíticos antes da quimioterapia (tipo de câncer, nível de plaquetas e leucócitos antes do início da quimioterapia, avaliação do nível de hemoglobina e avaliação do Indice de Massa Corpórea (IMC), bem como classificar os pacientes em baixo (0 ponto), intermediário (1–2 pontos) ou alto risco (≥3 pontos) para TEV (KHORANA; SOFF; KAKKAR et al.,2019). Assim, foi utilizado a escala Khorana,de forma adaptada, apenas para identificação dos tipos de câncer prevalentes nesses pacientes, a fim de determinar fator de risco de desenvolver trombose associado ao tipo de câncer.

4.8 Processamento e análise de dados

A interpretação dos resultados do estudo ocorreu por meio de método de análise qualitativa, no qual foi realizado empregando o programa Microsoft Excel ®2010, e as análises estatísticas complementares foram processadas no pacote estatístico STATA®, versão 13.0, utilizando-se também a classificação internacional *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) e escala Khorana para estratificação de risco de acordo com o tipo de câncer.

4.9 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) com o parecer de aprovação 5.133.246. Foram adotados todos os critérios estabelecidos na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, respeitando os princípios da bioética, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, assegurando também os direitos e deveres inerentes aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Vale ressaltar que a pesquisa utilizou a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois envolveu a análise de prontuários. Para preservar o anonimato dos participantes, foram utilizadas algumas medidas, como: não divulgação de nome de pacientes; não utilização ou repasse das informações confidenciais a que tiver acesso, em benefício próprio ou de terceiros, no presente ou futuro, assumindo responsabilidade integral por seu sigilo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente 101 pacientes foram selecionados sendo que desses 71 atendiam aos critérios inclusão do estudo e 30 pacientes foram excluídos por ausência de informações nos prontuários ou por utilizer anticoagulantes via intravenosa ou subcutânea. Verificou-se uma maior prevalência 53 (74,6%) de pacientes do sexo feminine. Em relação a faixa etária, demontrou-se um predominio houve predominio de 40,8% dos pacientes entre 61 a 80 anos, 26,8% apresentavam escolaridade até o ensino fundamental e 52,1 % apresentou algum tipo de ocupação (tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais em hospitais oncológicos.

Característica demográfica e socioeconômicas	Variáveis	nº(pacientes)	%
Sexo	Feminino	53	74,6
	Masculino	18	25,4
Faixa Etária	18 a 30 anos	6	8,5
	31 a 40 anos	5	7,0
	41 a 50 anos	6	8,5
	51 a 60 anos	18	25,4
	61 a 80 anos	29	40,8
	81 anos ou mais	7	9,8
Escolaridade	Fundamental	19	26,8
	Médio	17	23,9
	Superior	4	5,6
	Não estudou	4	5,6
	Desconhecido	27	38,1
Ocupação	Sim	37	52,1
	Não	34	47,9
TOTAL= 71 (100%)			

Embora a estimativa do Instituto Nacional do Câncer aborde que a incidência do câncer em homens (9,5 milhões) representa 53% dos casos novos, sendo um pouco maior que nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos. As mulheres apresentam um risco três vezes maior de desenvolver trombose, por fatores hormonais e o uso de anticoncepcionais (MOREIRA, 2009).

Um estudo realizado no Japão no período de 2015 desenvolvido com 211 pacientes com diagnóstico de TVP, incluiu 120 pacientes com malignidade, dos quais a idade média dos pacientes foi 67 anos, 33,7% eram do sexo masculine e 66,3% do sexo feminino (YOKOI et al.,2017).

Importante ressaltar que um dos hospitais da coleta de dados é especializado no atendimento integral da saúde da mulher contribuindo para o aumento da ocorrência do público feminino neste estudo.

Em relação a faixa etária foi encontrado um estudo que utilizou dados obtidos do subconjunto do United Kingdom Clinical Practice Research Datalink , até março de 2012, conhecido como General Practice Research Database, vinculado ao Estatísticas de Episódios Hospitalares e ao Gabinete de Estatísticas Nacionais que encontrou a idade dos pacientes com TEV associado ao câncer ativo foi de 68,8 anos, sendo maior na população idosa e atingiu o pico para homens a partir dos 60 anos (6,3 por 100 pessoas ao ano) e para mulheres a partir dos 80 anos (7,6 por 100 pessoas ao ano) (COHEN et al.,2017), semelhante aos dados encontrados nesse estudo.

Nesse estudo ocorreu maior prevalencia de baixa escolaridade e pode ser atribuido a maioria dos pacientes serem oriundos do interior, justificando um acesso menor à educação.

Quanto ao tipo de câncer 28,2 % apresentaram câncer de mama, 16,9 % apresentaram câncer ginecológico, 12,7% apresentaram câncer no estômago, 8,5% apresentaram linfoma, 7,1% leucemias. Mieloma multiplo e cancer de próstata representam 5,6% dos pacientes cada.

Tabela 2 – Tipos de neoplasias apresentadas pelos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais.

Diagnostico	Variáveis	$n^{o}_{(pacientes)}$	%
Tipo de câncer	Mama	20	28,2
	Ginecológico	12	16,9
	Estômago	9	12,7
	Linfoma	6	8,5
	Leucemia	5	7,1
	Mieloma Múltiplo	4	5,6
	Próstata	4	5,6
	Pulmão	2	2,8
	SNC	2	2,8
	Reto	2	2,8
	Tumor de pele	2	2,8
	Osteosarcoma	1	1,4
	Pâncreas	1	1,4
	Laringe	1	1,4
Total = 71 (100%)			

Um estudo de coorte do Registro Internacional e Multicêntrico da Riete/Espanha-Itália, com 2474 mulheres com câncer ativo e TEV sintomático, encontrou que o câncer de mama era a localização tumoral mais comum (26%) e a letalidade de TEV nas mulheres com câncer de mama (654) foi de 2,4% (TRUJILLO-SANTOS et al. 2011).

A incidência cumulativa de TEV nas mulheres americanas com câncer de mama (3435) que se submeteram ao tratamento com tamoxifeno foi de 8,6% (KIRWAN & BLOWER, 2021).

Segundo a escala de Khorana pacientes que apresentavam diagnostico de neoplasia de estômago e pâncreas apresentavam um risco muito alto de desenvolver trombose e o alto risco era caracterizado pelo diagnóstico de linfoma, câncer de pulmão, ginecológico, testicular e bexiga (BAO et al.,2019). No presente estudo houve o predomínio de pacientes com o diagnóstico de câncer ginecológico estômago e linfoma.

Conforme a tabela 3, 94,4% dos pacientes fizeram uso de quimioterapia associado ou não a outro tipo de tratamento como hormonioterapia, radioterapia ou tratamento cirurgico, aumentando a predisposição ao risco de trombose.

Tabela 3 – Tipo de tratamento empregado em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.

Diagnostico	Variáveis	$n^{o}_{(pacientes)}$	%
Tipo de tratamento	Quimioterapia	39	54,9
	Quimioterapia e Radioterapia	20	28,3
	Quimioterapia e Hormonioterapia	4	5,6
	Cirurgia,Hormonioterapia,Quimio,Radio	2	2,8
	Cirurgia, Radio e Hormonioterapia	2	2,8
	Hormonioterapia	2	2,8
	Cirurgia, Radio e Quimioterapia	1	1,4
	Quimioterapia, Radio e Hormonioterapia	1	1,4
Total =71 (100%)			

Uma metanálise identificou em 34 estudos a incidência de TEV durante 6 meses após início da quimioterapia em 81% dos pacientes (MULDER et al., 2019).

O procedimento cirúrgico em mulheres submetidas à reconstrução mamária microvascular após mastectomia também pode levar ao TEV, principalmente pela longa duração da cirurgia e a imobilização pós-cirúrgica (KIRWAN & BLOWER, 2021).

Embora a radiação seja conhecida por induzir inflamação, ativação endotelial e morte celular, ela não foi definitivamente associada à trombose venosa periférica. Uma análise retrospectiva de 9284 pacientes oncologicos franceses com TEV prévio encontrou taxas mais elevadas de recorrência de TEP durante o tratamento com anticoagulação em doentes que receberam radiação em comparação com os que não receberam (GUY et al.,2017).

Durante a análise de dados foram identificados quimioterápicos que representam risco no desenvolvimento de trombose quando inseridos no tratamento antineoplasico. 14,1% dos pacientes tiveram tamoxifeno ou cisplatina inserido no

tratamento. Enquanto 7% fizeram uso do Fluorouracil e 1,4 % em uso da lenalidomida. Esses medicamentos referidos fazem parte do grupo que representa risco para o dsenvolvimento de trombose (Tabela 4).

Tabela 4 – Antineoplásicos utilizados em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.

Diagnostico	Variáveis	$n^{o}_{(pacientes)}$	%
Antineoplásicos	**Tamoxifeno**	**10**	**14,1**
	Cisplatina	**10**	**14,1**
	Fluorouracil	**5**	**7,0**
	Lenalidomida	**1**	**1,4**
	Outros	**45**	**63,4**
Total =71 (100%)			

Desde a sua utilização inicial como terapia adjuvante e quimioprevenção do câncer de mama, observou-se que o tamoxifeno aumenta o risco de TEV, com um risco relativo de duas a sete vezes (OPPELT; BETBADAL & NAYAK, 2015).

Em dois grandes ensaios clínicos aleatórios de prevenção do cancer da mama em mulheres de alto risco, o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) P-1 e o estudo internacional Breast Câncer Intervention Study (IBIS-I), o risco relativo de TEV com tamoxifeno foi 2,5-3 vezes superior ao do placebo (JIANG & LEE, 2019).

Uma revisão retrospectiva comparando quimioterapias à base de cisplatina e sem cisplatina em tumores sólidos malignos e linfoma relatou um aumento de três vezes no TEV entre os pacientes que receberam cisplatina, neste estudo, 88% dos eventos tromboembólicos ocorreram nos primeiros 100 dias de tratamento (ZAHIR et al.,2017).

Uma meta-análise de 8216 pacientes comparando cisplatina contra regimes sem cisplatina em doentes com tumores sólidos relatou, de forma semelhante, um risco relativo de 1,67 de TEV com o tratamento com cisplatina (ZAHIR et al.,2017).

Outros ensaios de regimes baseados em cisplatina relataram uma incidência trombótica variando de 8 a 18% (OPPELT; BETBADAL & NAYAK, 2015). . O mecanismo da trombose induzida pela cisplatina está relacionado com a lesão endotelial direta e com o aumento dos efeitos pro-coagulantes, incluindo o aumento da atividade do fator tecidual (TF) e dos níveis de vWF (OPPELT;BETBADAL & NAYAK, 2015).

Uma análise da base de dados Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) identificou o fluorouracil como um fator de risco para TEV em 11 086 doentes com câncer colorrectal metastático. Um estudo realizado por uma única instituição registou uma taxa de TEV de 15% em pacientes que receberam fluorouracil, que ocorreu em maior preponderância no câncer de coloretal (JIANG & LEE, 2019).

A lenalidomida quando associada ao tratamento adjuvante, como dexametasona, para o tratamento do mieloma múltiplo podem aumentar o risco de trombose em 4 a 20% (JIANG & LEE, 2019).

Conforme o exposto na tabela 5, o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) estava presente em 76,1 % dos pacientes, 15,5% apresentaram tromboembolismo pulmonar (TEP) e 5,6% utilizaram de anticoagulantes por alteração cardiológica. A maioria dos pacientes (97,2%) usaram anticoagulantes com esquema de dose para tratamento.

Quanto à utilização de anticoagulantes orais representados na tabela 5, 66,2% utilizaram rivaroxabana, 31,0% em uso de varfarina e 1,4% em uso de edoxabana ou apixabana.

Tabela 5– Características da utilização de anticoagulantes em pacientes oncológicos atendidos ambulatoriamente em um hospital filantrópico.

Utilização de medicamentos	Variáveis	$n^{o}_{(pacientes)}$	%
Diagnostico	TVP	54	76,1
	TEP	11	15,5
	Fibrilação atrial	4	5,6
	TVP e TEP	2	2,8
Indicação	Tratamento	69	97,2
	Profilaxia	2	2,8
Anticoagulantes	Rivaroxabana (B01AF01)	47	66,2
	Varfarina (B01AA03)	22	31,0
	Edoxabana (B01AF03)	1	1,4
	Apixabana (B01AF02)	1	1,4
TOTAL= 71 (100%)			

Ensaios recentes mostraram um perfil de segurança aceitável de doses terapêuticas de anticoagulantes orais diretos em pacientes com câncer em comparação com heparinas de baixo peso molecular, uma vez que sua administração oral torna essas drogas mais convenientes (YOUNG et al.,2018; KHORANA; SOFF; KAKKAR et al.,2019).

O estudo Select-D trial avaliou o uso da rivaroxabana, como alternativa terapêutica para o tratamento de trombose em pacientes oncológicos. Foram recrutados pacientes em vários centros com câncer ativo e que tiveram tromboembolismo pulmonar e TVP. Em um grupo foram alocados pacientes para tratamento com dalteparina, na dose de 200 UI/Kg. Em outro grupo, foram alocados pacientes que foram tratados com rivaroxabana na dose de 15 mg, duas

vezes ao dia, por 21 dias; e, a seguir. A incidência de TEV para rivaroxabana foi de 4 % contra 11 % para dalteparina, mostrando melhor eficácia para rivaroxabana apesar de um risco de sangramento maior quando comparada a dalteparina (RENNI; MARINHO; SOUZA, 2019).

Assim, como nesse estudo a maioria dos pacientes utilizaram a rivaroxabana, considerando o perfil de segurança. Outros fármacos foram utilizados por indicação, questões de acesso ao medicamento ou contraindicação ao uso da rivaroxabana.

Além disso, os novos anticoagulantes orais mostram-se com um perfil de segurança melhor quando comparado a varfarina e heparinas. Uma metanalise comparou diversos grupos de drogas para avaliação da tromboprofilaxia e dois estudos mostraram que DOACs não podem aumentar o risco de sangramento (RR 1,52, 95% CI 0,99-2,33, I 2=0,0%, P=0,888) (BAO et al.,2019).

Em relação à classificação ATC houve predomínio dos novos anticoagulantes orais Rivaroxabana (B01AF01) e edoxabana (B01AF03) caraterizados como agentes antitrombolíticos e a varfarina (B01AA03) caracterizado como agente atitrombotico antagonista de vitamina K.

Em observação aos prontuários verificou-se a ausência de reações adversas registradas nesses pacientes. O tratamento de TEV estabelecido em pacientes com câncer é complexo. A quimioterapia sistêmica pode levar a interação droga-droga que podem alterar a eficácia do quimioterápico ou dos anticoagulantes, e a trombocitopenia, levando ao aumento do risco de sangramento e outras reações adversas (SOARES, 2017).

Anticoagulantes de ação direta têm sido inseridos na prática médica, devido a dificuldade de acompanhamento e monitorização dos pacientes ambulatoriais em uso de antagonistas de vitamina K. Porém, tanto a dosagem excessiva como subdosagem podem levar a eventos de risco de vida. Para a introdução desses fármacos é necessário um monitoramento e promoção de prescrição segura e eficaz (PERLMAN et al, 2019).

O tratamento do TEV com anticoagulação, embora eficaz na prevenção da recorrência em pacientes com câncer, apresenta taxas mais altas de sangramento do que pacientes sem câncer. Foi relatado que a trombocitopenia com o uso de

heparinas ocorre com uma incidência entre 0% e 30%. Quando relacionada a pacientes oncológicos está maior que 10%(SCHULMAN, 2010).

Medicamentos anticoagulantes orais como a rivaroxabana responderam por 21.996 notificações de reações graves nos EUA, incluindo 3.018 mortes relatadas, de acordo com a análise dos dados de eventos adversos da FDA de 2016. Praticamente todas essas reações foram de hemorragias, tornando o sangramento um dos eventos adversos graves mais frequentemente relatados. Esta classe de drogas também inclui varfarina, apixaban, dabigatran e edoxaban (HAWES, 2018).

Dessa forma, esses resultados podem representar a subnotificação ou dificuldade da equipe de identificar a reação adversa, o que pode representar um viés da pesquisa.

6. CONCLUSÕES

O perfil dos pacientes, neste estudo, ficou caracterizado de maioria feminina, que pode ser explicado pelo local de estudo especializado na saúde da mulher, bem como os fatores associados a esse público, como hormonais, ao risco de desenvolvimento de trombose.

Neste estudo ficou evidenciado que existe um risco de desenvolvimento de trombose para pacientes oncológicos que estejam em uso de quimioterapia, necessitando de acompanhamento farmacoterapêutico para escolha do anticoagulante mais adequado a condição clínica de cada paciente.

Assim como estabelecido na escala Khorona, a maioria dos pacientes, com tipo de câncer estratificado como alto risco, apresentou o diagnóstico de trombose e estavam realizando dose de tratamento com os anticoagulantes orais, como os pacientes que desenvolveram câncer de mama, ginecológico, câncer de estômago e linfomas.

Da mesma forma, a formação da trombose dependerá da predisposição do individuo, do risco ligado ao tipo de diagnóstico e da escolha do tipo de tratamento. Ou seja, a formação de trombose nos pacientes oncológicos ocorre por um conjunto de fatores que quando aumentados eleva-se o risco.

Não foram identificadas reações adversas durante a analise dos prontuários que pode ser resultado da menor interação medicamentosa na utilização desses medicamentos e/ou da subnotificação das reações

adversas e própria dificuldade da equipe assistencial em identificar as reações.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA MJ, GUILLAMON AT, MIQUELIN D, et al. Diretrizes de conceito, diagnóstico e tratamento da trombose venosa superficial. **J Vasc Bras**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180105> Acesso em 12 de junho 2021.

BAO,Y; GAO,B; YAN,P et al. The efectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Clinical and Translational Oncology.2019. Disponivel em:< https://doi.org/10.1007/s12094-020-02336-4> Acesso em 12 de junho 2022.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

BRAY, F. et al. Global câncer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken**. v. 68, n. 6, p. 394-424, nov. 2018.

BRUNETTI. ND, GESUETE E, DE GENNARO L, et al: Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with câncer: A meta-analysis study. **Int J Cardiol** v.230, p.214-221. 2017.

C. AY, J. BEYER. Treatment of câncer associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. **Annals of Oncology.** v 30, p. 897–907. 2019.

COLOMBO LRP, AGUIAR PM, LIMA TM, STORPIRTIS S. Os efeitos das intervenções farmacêuticas em pacientes ambulatoriais adultos com câncer: uma revisão sistemática. **J Clin Pharm Ther**. v.42, n.4, p. 414–24, 2017. Disponivel em: < https://doi.org/10.1111/jcpt.12562 >.

COHEN, A; KATHOLING, A; RIETBROCK, S et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active câncer. Thromb Haemost. v. 117, n.1, p.57-65, 2017. Disponivel em: https://www.thiemeconnect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH15-08-0686

Acesso em 01de julho 2022.

FARRAG DK, SABRI NA, TAWFIK AS, SHAHEEN SM. Avaliação do efeito clínico da intervenção do farmacêutico. **Eur J Oncol Pharm.** v.3,n.1 2020. Disponível em :< https://doi.org/10.1097/OP9.0000000000000023> .

FERRACINI FT, FILHO WMB. Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2010. P. 267-278.

FERNANDES CJCS, ALVES JL Jr, GAVILANES F, PRADA LF, MORINAGA LK, SOUZA R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. **J Bras Pneumol**. v. 42, n.2, p.146-154. 2016

FERNANDES, C. MORINAGA, L. JOSÉ, L et al.Câncer-associated thrombosis: the when, how and why. **Eur Respir Rev**. 2019.

FIGUEIREDO, C.R.L.V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **J Bras Patol Med Lab**. v.55, n. 3, p. 321-332. 2019

FRANCO RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina, Ribeirão Preto.** v. 34, p. 229-237. jul./dez. 2001.

GUY JB et al.Tromboembolismo venoso em doentes oncológicos submetidos a radioterapia: resultados do registo RIETE. **Crit Rev Oncol Hematol**. v. 113, p.83-89. 2017.

HEKMAN, K;CHAO, C; MORGAN,C et al. Anticoagulantes orais diretos diminuem a falha do tratamento para trombose venosa profunda aguda de membros inferiores.2021.

HAWES, EM. Patient Education on Oral Anticoagulation. Pharmacy (Basel). v.6, n.2. 2018.

HEIT JA, SPENCER FA, WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. v.41, p. 3–14.2016

HEVAS, A.Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis.Semin Thromb Hemost. v.42, p.183–184. 2016.

IKUSHIMA, S; ONO, R; FUKUDA, K et al.Trousseau's syndrome: câncer-associated thrombosis.**Japanese Journal of Clinical Oncology.** 2015. Disponível em:< https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165> Acesso em 09 de junho 2021.

JIANG, M; LEE, M. Risco trombótico da quimioterapia e de outras terapêuticas contra o câncer. G. Soff (ed.), Thrombosis and Hemostasis in Cancer, Cancer Treatment and Research 179. 2019. Disponivel em : <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_6> Acesso em Março 2023.

KEARON C, AKL EA, ORNELAS J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. **Chest.** v.149, p.315-52. 2016

KHORANA AA, NOBLE S, LEE AYY, SOFF G, MEYER G, O'CONNELL C, CARRIER M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH**. J Thromb Haemost**. v.16, p.1891–4. 2018.

KHORANA A. A; SOFF G; KAKKAR, A.K; VADHAN-RAJ, S et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. **N Engl J Med.** v. 380, p.720-728. 2019.

KIRWAN, Ciona; BLOWER Emma. Trombose contemporânea associada ao tratamento do câncer de mama.Thrombosis Research. v.203, p. 8-15. 2021

KOUPENOVA, M; KEHNREL, B; CORKREY, H; FREEDMAN, J.Thrombosis and platelets: an update.**European Heart Journa**l. v. 0, p. 1–7. 2016.

Lassila R. Platelet function tests in bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. v.42. n.3, p.185–190. 2016.

Leader A, Zelikson-Saporta R, Pereg D, Spectre G, Rozovski U, Raanani P et al The effect of combined aspirin and clopidogrel treatment on cancer incidence. Am J Med. v.130, n.7, p. 826–832. 2017.

LEE AYY, LEVINE MN, BAKER RI, BOWDEN C, KAKKAR AK, PRINS M, RICKLES FR, JULIAN JA, HALEY S, KOVACS MJ, GENT M. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT). **N Engl J Med**. p.146–53.Disponivel em:< DOI: 10.1056/NEJMoa025313> Acesso em: 10 de junho de 2021.

LI, Angry; GARCIA, D; LYMAN,G;CARRIER, M.Direct Oral Anticoagulant (DOAC) versus Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) for Treatment of Cancer Associated Thrombosis (CAT): A Systematic Review and Meta-Analysis.Thromb Res. v.173, p. 158–163. 2019. Disponivel em: < doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144> Acesso em 12 de junho de 2021.

LYMAN GH, BOHLKE K, KHORANA AA, et al. Profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer: atualização das diretrizes de prática clínica da Sociedade Americana de Oncologia Clínica 2014 . *J Clin Oncol* . 2015; 33 (6):654-656.

MULDER,F; CANDELORO, M; KAMPHUISEN,P et al. O escore de Khorana para predição de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer: uma revisão sistemática e metanálise.Haemaologica. v.104, p.1277-1287.2019. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545838/> Acesso em 04 de abril 2022.

MOREIRA, A; RABENHORST , S; HOLANDA, S; PITOMBEIRA, MARIA. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v.3, n. 3. 2009. Disponivel em:< https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gVPpbpj3MdBQBygFpLGMnhc/?lang=pt#> Acesso em 04 de abril 2022.

MUKAI,M; T. OKA. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. **Journal of Cardiology. v.**72, p.89–9390. 2018. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.011> Acesso em 10 de junho de 2021.

Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. Vasc Med. v 20, n.2, p.153–161. 2015.

PERLMAN et al. Clinical pharmacist led hospital-wide direct oral anticoagulant stewardship program Israel. **Journal of Health Policy Research**. 2019. Disponivel em:<https://doi.org/10.1186/s13584-019-0285-9> Acesso em 10 de junho de 2021.

RENNI, M.J.P; MARINHO, T.A.S; SOUZA, M.C. Tratamento do Tromboembolismo Venoso em Pacientes com Câncer: Atualização quanto ao Papel dos Anticoagulantes Orais Diretos nesse Cenário. **Revista Brasileira de Câncerologia**. v. 65, n.3.2019. Disponível em:<doi: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.387> Acesso em 10 de junho de 2021.

] J. A. Ross, M. M. Miller, and C. M. Rojas Hernandez, “Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: a retrospective analysis,” Thrombosis Research, vol. 150, pp. 86–89, 2017.

SANCHES, S.M.V. Tratamento da Trombose Venosa Profunda – O Que Há de Novo. **Rev. Cient. HSI.** 2019.

SANTOS, M; LIMA, F.MARTINS, L et al. Estimativa de incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023. Revista Brasileira de Cancerologia. v.69, n.1. 2023.

SOARES,J. GALVÃO, T. Anticoagulação no paciente oncológico. **Rev Soc Cardio**l.v.27, n.4, p. 278-81.São Paulo, 2017.

STREIFF MB, HOLMSTROM B, ASHRANI A, et al. Doença tromboembólica venosa associada ao câncer, versão 1.2015: Atualizações em destaque das Diretrizes da NCCN . *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* . v.13, n.9, p.1079-1095. 2015.

Tang ML, Jiang L, Lin YY, Wu XL, Wang K, He QZ et al Platelet microparticle-

mediated transfer of miR-939 to epithelial ovarian câncer cells promotes epithelial to mesenchymal transition. Oncotarget.v. 8, n.57, p.97464–97475.2017.

Trujillo-Santos J, Casa JM, Casado I, et al. Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. **Thrombosis Research 2011;** 127 Suppl. 3: S1–S4.

Zahir MN et al. Incidencia do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer tratados com quimioterapia baseada em cisplatina- estudo de coorte. BMC Cancer. v. 17, n.1, p.57. 2017

WALTER C , MELLOR JD , RICE C , ET AL. Impacto de um farmacêutico clínico especialista em câncer em uma clínica multidisciplinar de câncer de pulmão **. *Asia Pac J Clin Oncol*** . v,.12, p 367-374. 2016

WITT DM, CLARK NP, KAATZ S, SCHNURR T, ANSELL JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. v.41, n.1, p.187-205.2016.

YIWEI WANG, MAOYUN WANG, YUENAN NI & ZONGAN LIANG. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer, Hematology. v.25, n.1,p. 63-70. 2020. Disponivel em:<DOI: 10.1080/16078454.2020.1719726> Acesso em 10 de junho de 2021.
YOKOI, K; HARA, M; UEDA, Y et al. Epidemiological and outcome data in Japanese patients with deep vein thrombosis with and without malignancy. Springer japan.2017. Diponivel em:< https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741216/> Acesso 18 de junho de 2022.

YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. v.36. n.20, p 2017-2023.2018.

APÊNDICES

A) Instrumento da coleta de dados em prontuário

Estudo de anticoagulantes utilizados por pacientes oncológicos atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

DADOS SOCIOECONÔMICO E DEMOGRÁFICO		
INICIAIS:	ENTREVISTADOR:	
IDADE:	PROFISSÃO:	SEXO: ( ) Masculino ( ) Feminino
ESCOLARIDADE: ( ) Analfabeto ( ) Lê e escreve ( ) Fundamental ( ) Médio ( ) Superior		
NATURALIDADE:	NACIONALIDADE:	
RENDA MÉDIA MENSAL:		
DADOS CLÍNICOS		
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO:		
ESTADIAMENTO CLÍNICO ATUAL:	DATA DE INÍCIO DO DIAGNÓSTICO:	
TRATAMENTOS ANTERIORES: ( ) CIRURGIA ( ) RADIOTERAPIA ( ) QUIMIOTERAPIA Citar protocolos.		

COMORBIDADES:	OUTROS MEDICAMENTOS EM USO:
PROTOCOLO ATUAL - Terapia oral ( )sim ( ) não	
MEDICAMENTO: DOSE: FREQUÊNCIA:	
INÍCIO DO TRATAMENTO:	MONOTERAPIA: ( ) SIM ( ) NÃO – Citar outros medicamentos combinados
USO DE ANTICOAGULANTES	
INDICAÇÃO: ( ) TVP ( )TEP ( ) FA ( ) SCA ( ) OUTROS (citar outros) | ( )TRATAMENTO ( )PROFILAXIA	
USO PRÉVIO AO DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO: ( ) SIM ( ) NÃO	
ANTICOAGULANTE: DOSE: FREQUÊNCIA: DATA DE INÍCIO DO USO:	
TIPO: ( ) AVK ( ) NOACS	
FONTE DE AQUISIÇÃO: ( ) PRÓPRIA ( ) SUS ( ) DOAÇÃO	
DADOS LABORATORIAIS	
D-dímero: Tempo de atividade de protrombina: Tempo de tromboplastina parcial: RNI: Plaquetopenia: Leucometria:	
DESFECHO CLÍNICO	

Paciente ativo ( ) sim ( ) não ( ) Óbito

TVP: Trombose venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; FA: Fibrilação atrial; SCA: Síndrome coronariana aguda; AVK: Antagonistas da vitamina K; HBPM: Heparinas de baixo peso molecular; NOACs: Novos anticoagulantes orais; RNI: Razão de normatização internacional.

ANEXOS

A) Escore de Khorana

Patients' characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecological, bladder, or testicular)	1
Prechemotherapy platelet count ≥350 x 10^9/L	1
Prechemotherapy hemoglobin level <100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count >11 x 10^9/L	1
Body Mass Index ≥35 kg/m^2	1

Figura 05. Escore de Khorona.Fonte: MULDER et al.,2019

B) Comprovante de submissão do artigo

Thank you for your submission

Submitted to
American Journal of Hematology

Manuscript ID
AJH-23-0886

Title
use of oral anticoagulants in cancer patients

Authors
Borges, Emily
Xavier, Rosa Malena
Bendicho, Maria Teresita
Bacelar, Luana
Felix, Soane

Date Submitted
12-Jul-2023

c) Artigo submetido a revista American Journal of Hematology

UTILIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Emily Maria T.M.Borges [1], Rosa Malena Fagundes Xavier [1]Maria Teresita Bendicho[1], Luana Bacelar[2], Soane Felix [2]

[1]Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida, Salvador/Bahia,41150-000

[2]Hospital Aristides Maltez,Salvador/Bahia,40285-001

****E-mail: mily_borges@hotmail.com***

Resumo

Introdução: A apresentação clínica da trombose associada ao câncer inclui trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e trombose arterial. O manejo da trombose associada ao câncer (CAT) é semelhante ao tratamento de pacientes não oncológicos, preferencialmente com a heparina subcutânea de baixo peso molecular (HBPM). No entanto, anticoagulantes de ação direta têm sido inseridos na prática médica, devido à dificuldade de acompanhamento e monitorização dos pacientes ambulatoriais em uso de antagonistas de vitamina K. **Objetivo:** Caracterizar o uso de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos atendidos no ambulatório de dois hospitais especializado em oncologia. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo transversal desenvolvido mediante análise de prontuários de pacientes oncológicos com idade igual ou superior a 18 anos e que utilizaram anticoagulantes orais, no período de 2020 a dezembro de 2021, em dois hospitais especializados de Salvador-Ba. **Resultados e Discursão:** Dos 71 pacientes identificados 54 (71,87%) justificam o uso de anticoagulantes pelo diagnóstico de trombose venosa periférica, 11 (15,5%) tromboembolismo pulmonar, 4 (5, 6%) por alteração cardiológica e 2 (2,8%) desenvolveram tromboembolismo pulmonar e periférico. Verificou- se que 47 (66,2%) estavam em uso de rivaroxabana, 22 (31,0%) em uso de varfarina, 1 (1,4%) em uso de endoxabana e 1 (1,4%) em uso de apixabana em dose de tratamento.

Quanto ao tipo de câncer 28,2 % apresentaram câncer de mama, 16,9 % apresentaram câncer ginecológico, 12,7% apresentaram câncer no estômago, 8,5% apresentaram linfoma, 7,1% leucemias.Não foram encontradas reações adversas nesses pacientes. **Conclusão:** O diagnostico oncológico traz um risco aumentado de complicações tromboembólicas, devido ao tipo de tratamento, características dos pacientes e tipo de câncer desenvolvido**.**

Palavras chave: Oncologia; Anticoagulantes; Trombose.

Abstrat

Introduction: The clinical presentation of cancer-associated thrombosis includes deep vein thrombosis, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation (DIC) and arterial thrombosis. The management of cancer-associated thrombosis (CAT) is similar to the treatment of non-oncology patients with subcutaneous low molecular weight heparin (LMWH). However, direct-acting anticoagulants have been inserted into medical practice due to the difficulty of follow-up and monitoring of outpatients using vitamin K antagonists. Objective: To characterize the use of oral anticoagulants in oncology patients seen at the outpatient clinic of two specialized oncology hospitals. Materials and Methods: This is a retrospective cross-sectional study, from 2020 to December 2021, carried out through analysis of medical records of cancer patients aged 18 years or older who used anticoagulants. Results and Discussion: Of the 71 patients identified, 54 (71.87%) justified the use of anticoagulants by the diagnosis of peripheral venous thrombosis, 11 (15.5%) by pulmonary thromboembolism, 4 (5.6%) by cardiologic alterations, and 2 (2.8%) developed pulmonary and peripheral thromboembolism. It was found that 47 (66.2%) used rivaroxaban, 22 (31.0%) warfarin, 1 (1.4%) endoxaban and 1 (1.4%) apixaban in treatment dose. Conclusion: Cancer brings an increased risk of thromboembolic complications, due to the clinical characteristics of the disease and the type of treatment adopted.

Keywords: Oncology; Anticoagulants; Thrombosis.

Introdução

O câncer insere-se dentre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer.[1]

São esperados 704 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025. Excetuando o câncer de pele não melanoma, estima-se a ocorrência 483 mil casos novos. O câncer de mama feminina e o de próstata foram os mais incidentes com 73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente. Em seguida, o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e o câncer do colo do útero (17 mil)[2].

Os pacientes oncológicos apresentam um risco aumentado de complicações tromboembólicas.[3] A manifestação clínica da trombose associada ao câncer inclui trombose venosa profunda, embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e trombose arterial.[4]

O tromboembolismo venoso (TEV), apresentação clínica mais frequente da trombose associada ao câncer, possui prevalência de 4–20% dos pacientes com câncer. [5] Estima-se que o risco de TEV é 4 a 7 vezes maior em pacientes com câncer do que naqueles sem câncer, bem como é a segunda causa de morte mais prevalente em pacientes oncológicos.[6]

A formação do trombo resulta de um processo multifatorial, sendo alguns relacionados ao paciente, como a idade, as comorbidades, as condições clínicas, fatores genéticos, entre outros, e por outro lado fatores do tumor.[7] O microambiente tumoral é influenciado pelo processo inflamatório que ocorre e interfere no crescimento tumor e liberação de diversas citocinas.[8]

Com base nessas informações, pode-se esperar um número significativo de eventos tromboembólicos entre pacientes oncológicos. Esse evento pode ocorrer em qualquer momento da evolução clínica do paciente, quer seja precedendo ao diagnóstico de câncer, no qual ele surge como um primeiro sinal ou sintoma do câncer, ou ainda durante as etapas de hospitalização ou tratamento. [9]

Dessa forma, este artigo tem como objetivo caracterizar o uso de anticoagulantes orais em pacientes oncológicos atendidos no ambulatório de hospitais especializados em oncologia.

Materiais e Métodos

Este artigo traz um estudo transversal retrospectivo, desenvolvido em dois hospitais especializados no atendimento oncológico em Salvador-BA. O estudo buscou em prontuário por pacientes em tratamento oncológicos que necessitam do uso de anticoagulantes acompanhados no período de 2020 a dezembro de 2021.

Foram revisados 101 prontuários, sendo que desses 71 atendiam aos critérios inclusão do estudo: Pacientes oncológicos com idade igual ou maior a 18 anos de idade, de ambos o sexo, em uso de anticoagulantes orais para o tratamento ou profilaxia de eventos trombóticos. 30 pacientes foram excluídos por falta de informações nos prontuários ou por estarem em uso de anticoagulants via intravenosa ou subcutânea.

As variáveis utilizadas no estudo foram relacionadas ao sexo, faixa etária e escolaridade, tipo de câncer, tratamento de escolha para trombose desenvolvida e principais medicamentos anticoagulantes utilizados. Também foi utilizada a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para análise dos medicamentos prescritos quanto a suas propriedades farmacoterapêuticas.

Da mesma forma, foi utilizado a escala Khorana adaptada, para identificação dos tipos de câncer prevalentes nesses pacientes para determinar o fator de risco de desenvolvimento da trombose.

A interpretação dos resultados do estudo foi por método de análise quantitativa, no qual utilizou o programa Microsoft Excel ®2010 para catologar os dados, e as análises estatísticas complementares foram processadas no pacote estatístico STATA®, versão 13.0.

Resultados e Discussão

Inicialmente 101 pacientes foram selecionados sendo que desses 71 atendiam aos critérios inclusão do estudo e 30 pacientes foram excluídos por ausência de informações nos prontuários ou por utilizer anticoagulantes via intravenosa ou subcutânea. Verificou-se uma maior prevalência 53 (74,6%) de pacientes do sexo feminine. Em relação a faixa etária, demontrou-se um predominio

houve predominio de 40,8% dos pacientes entre 61 a 80 anos, 26,8% apresentavam escolaridade até o ensino fundamental e 52,1 % apresentou algum tipo de ocupação (tabela 1).

Tabela 1 – Características sóciodemográficas dos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais em hospitais oncológicos.

Característica demográfica e socioeconômicas	Variáveis	nº(pacientes)	%
Gênero	Feminino	53	74,6%
	Masculino	18	25,4%
Faixa Etária	18 a 30 anos	6	8,5%
	31 a 40 anos	5	7,0%
	41 a 50 anos	6	8,5%
	51 a 60 anos	18	25,4%
	61 a 80 anos	29	40,8%
	80 anos ou mais	7	9,8%
Escolaridade	Fundamental	19	26,8%
	Médio	17	23,9%
	Superior	4	5,6%
	Não estudou	4	5,6%
	Desconhecido	27	38,1%

Ocupação	Sim	37	52,1%
	Não	34	47,9%
TOTAL= 71 (100%)			

Embora a estimativa do Instituto Nacional do Cancer aponte que a incidência do câncer em homens (9,5 milhões) representa 53% dos casos novos, sendo um pouco maior que nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos. As mulheres apresentam um risco três vezes maior de desenvolver trombose, por fatores hormonais e o uso de anticoncepcionais.[10]

Um estudo realizado no Japão no período de 2015 desenvolvido com 211 pacientes com diagnóstico de TVP, incluiu 120 pacientes com malignidade, dos quais a idade média dos pacientes foi 67 anos, 33,7% eram do sexo masculino e 66,3% do sexo feminino.[11]

Importante ressaltar que um dos hospitais da coleta de dados é especializado no atendimento integral da saúde da mulher contribuindo para o aumento da ocorrência do público feminino neste estudo.

Em relação a faixa etária foi encontrado um estudo que utilizou dados obtidos do subconjunto do United Kingdom Clinical Practice Research Datalink , até março de 2012, conhecido como General Practice Research Database, vinculado ao Estatísticas de Episódios Hospitalares e ao Gabinete de Estatísticas Nacionais que encontrou a idade dos pacientes com TEV associado ao câncer ativo foi de 68,8 anos, sendo maior na população idosa e atingiu o pico para homens a partir dos 60 anos (6,3 por 100 pessoas ao ano) e para mulheres a partir dos 80 anos (7,6 por 100 pessoas ao ano) (COHEN et al.,2017), semelhante aos dados encontrados nesse estudo.

Nesse estudo ocorreu maior prevalencia de baixa escolaridade e pode ser atribuido a maioria dos pacientes serem oriundos do interior, justificando um acesso menor a educação.

Quanto ao tipo de câncer 28,2 % apresentaram câncer de mama, 16,9 % apresentaram câncer ginecológico, 12,7% apresentaram câncer no estômago, 8,5%

apresentaram linfoma, 7,1% leucemias. Mieloma multiplo e cancer de próstata representam 5,6% dos pacientes cada.

Tabela 2 – Tipos de neoplasias desenvolvidas pelos pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes orais.

Diagnostico	Variáveis	**nº(pacientes)**	%
Tipo de câncer	Mama	20	28,2%
	Ginecológico	12	16,9%
	Estômago	9	12,7%
	Linfoma	6	8,5%
	Leucemia	5	7,1%
	Mieloma Múltiplo	4	5,6%
	Próstata	4	5,6%
	Pulmão	2	2,8%
	SNC	2	2,8%
	Reto	2	2,8%
	Tumor de pele	2	2,8%
	Osteosarcoma	1	1,4%
	Pâncreas	1	1,4%
	Laringe	1	1,4%
Total=71 (100%)			

Um estudo de coorte do Registro Internacional e Multicêntrico da Riete/Espanha-Itália, com 2474 mulheres com câncer ativo e TEV sintomático,

encontrou que o câncer de mama era a localização tumoral mais comum (26%) e a letalidade de TEV nas mulheres com câncer de mama (654) foi de 2,4% .[13]

A incidência cumulativa de TEV nas mulheres americanas com câncer de mama (3435) que se submeteram ao tratamento com tamoxifeno foi de 8,6%.[14]

Segundo a escala de Khorana pacientes que apresentavam diagnóstico de neoplasia de estômago e pâncreas apresentavam um risco muito alto de desenvolver trombose e o alto risco era caracterizado pelo diagnóstico de linfoma, câncer de pulmão, ginecologico, testicular e bexiga.[15] No presente estudo houve o predominio de pacientes com o diagnóstico de cancer ginecológico estômagoe linfoma.

Conforme tabela 3, 94,4% dos pacientes fizeram uso de quimioterapia associado ou não a outro tipo de tratamento como hormonioterapia, radioterapia ou tratamento cirurgico, aumentando a predisposição ao risco de trombose.

Tabela 3 – Tipo de tratamento empregado em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.

Diagnostico	Variáveis	**nº(pacientes)**	%
Tipo de tratamento	Quimioterapia	39	54,9%
	Quimioterapia e Radioterapia	20	28,3%
	Quimioterapia e Hormonioterapia	4	5,6%
	Cirurgia, Hormonioterapia,Quimio,Radio	2	2,8%
	Cirurgia, Radio e Hormonioterapia	2	2,8%
	Hormonioterapia	2	2,8%
	Cirurgia, Radio e Quimioterapia	1	1,4%
	Quimioterapia, Radio e Hormonioterapia	1	1,4%
Total =71 (100%)			

Uma metanálise identificou em 34 estudos a incidência de TEV durante 6 meses após inicio da quimioterapia em 81% dos pacientes.[16]

O procedimento cirúrgico em mulheres submetidas à reconstrução mamária microvascular após mastectomia também pode levar ao TEV, principalmente pela longa duração da cirurgia e imobilização pós-cirúrgica.[14]

Embora a radiação seja conhecida por induzir inflamação, ativação endotelial e morte celular, ela não foi definitivamente associada à trombose venosa periférica. Uma análise retrospectiva de 9284 pacientes oncológicos franceses com TEV prévio encontrou taxas mais elevadas de recorrência de TEP durante o tratamento com anticoagulação em doentes que receberam radiação em comparação com os que não receberam.[17]

Durante a análise de dados foram identificados quimioterápicos que representam risco no desenvolvimento de trombose quando inseridos no tratamento antineoplásico. 14,1% dos pacientes tiveram tamoxifeno ou cisplatina inserido no tratamento. Enquanto 7% fizeram uso do Fluorouracil e 1,4 % em uso da lenalidomida (Tabela 3).

Tabela 4 – Antineoplásicos utilizados em pacientes oncológicos em uso de anticoagulantes.

Diagnostico	Variáveis	**nº(pacientes)**	%
Antineoplásicos	Tamoxifeno	10	14,1%
	Cisplatina	10	14,1%
	Fluorouracil	5	7,0%
	Lenalidomida	1	1,4%
	Outros	45	63,4%
Total =71 (100%)			

Desde a sua utilização inicial como terapia adjuvante e quimioprevenção do câncer de mama, observou-se que o tamoxifeno aumenta o risco de TEV, com um risco relativo de duas a sete vezes.[18]

Em dois grandes ensaios clínicos aleatórios de prevenção do câncer da mama

em mulheres de alto risco, o National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) P-1 e o estudo internacional Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I), o risco relativo de TEV com tamoxifeno foi 2,5-3 vezes superior ao do placebo.[19]

Uma revisão retrospectiva comparando quimioterapias à base de cisplatina e não-cisplatina em tumores sólidos malignos e linfoma relatou um aumento de três vezes no TEV entre os pacientes que receberam cisplatina, neste estudo, 88% dos eventos tromboembólicos ocorreram nos primeiros 100 dias de tratamento. [20]

Uma meta-análise de 8216 pacientes comparando cisplatina e outros regimes sem cisplatina em doentes com tumores sólidos relatou, de forma semelhante, um risco relativo de 1,67 de TEV com o tratamento com cisplatina.[20]

Outros ensaios de regimes baseados em cisplatina relataram uma incidência trombótica variando de 8 a 18%.[18] O mecanismo da trombose induzida pela cisplatina está relacionado com a lesão endotelial direta e com o aumento dos efeitos pro-coagulantes, incluindo o aumento da atividade do fator tecidual (TF) e dos níveis de vWF.[18]

Uma análise da base de dados Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)identificou o fluorouracil como um fator de risco para TEV em 11 086 doentes com câncer colorrectal metastático. Um estudo realizado por uma única instituição registou uma taxa de TEV de 15% em pacientes que receberam fluorouracil, que ocorreu em maior preponderância no câncer de coloretal.[19]

A lenalidomida quando associada ao tratamento adjuvante, como dexametasona, para o tratamento do mieloma múltiplo podem aumentar o risco de trombose em 4 a 20%.[19]

Conforme o exposto na tabela 5, o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) estava presente em 76,1 % dos pacientes, 15,5% apresentaram tromboembolismo pulmonar (TEP) e 5,6% utilizaram anticoagulantes por alteração cardiológica. A maioria dos pacientes (97,2%) usaram anticoagulantes com esquema de dose para tratamento.

Quanto a utilização de anticoagulantes orais representados na tabela 5, 66,2% usaram rivaroxabana, 31,0% varfarina e 1,4% edoxabana ou apixabana.

Tabela 5– Características da utilização de anticoagulantes em pacientes oncológicos atendidos ambulatoriamente em um hospital filantrópico.

Utilização de medicamentos	**Variáveis**	**nº (pacientes)**	**%**
Diagnostico	TVP	54	76,1%
	TEP	11	15,5%
	Fibrilação atrial	4	5,6%
	TVP e TEP	2	2,8%
Indicação	Tratamento	69	97,2%
	Profilaxia	2	2,8%
Anticoagulantes	Rivaroxabana	47	66,2%
	Varfarina	22	31,0%
	Edoxabana	1	1,4%
	Apixabana	1	1,4%
TOTAL= 71 (100%)			

Ensaios recentes mostraram um perfil de segurança aceitável de doses terapêuticas de anticoagulantes orais diretos em pacientes com câncer em comparação com heparinas de baixo peso molecular, uma vez que sua administração oral torna essas drogas mais convenientes.[21]

O estudo Select-D trial avaliou o uso da rivaroxabana, como alternativa terapêutica para o tratamento de trombose em pacientes oncológicos. Foram recrutados pacientes em vários centros com câncer ativo e que tiveram tromboembolismo pulmonar e TVP. Em um grupo foram alocados pacientes para tratamento com dalteparina, na dose de 200 UI/Kg. Em outro grupo, foram alocados pacientes que foram tratados com rivaroxabana na dose de 15 mg, duas vezes ao dia, por 21 dias; e, a seguir. A incidência de TEV para rivaroxabana foi de 4 % contra 11 % para dalteparina, mostrando melhor eficácia para rivaroxabana apesar de um risco de sangramento maior quando comparada a dalteparina.[22]

Assim, como nesse estudo a maioria dos pacientes utilizaram a rivaroxabana, considerando o perfil de segurança. Outros fármacos foram utilizados por indicação, questões de acesso ao medicamento ou contraindicação ao uso da rivaroxabana.

Além disso, os novos anticoagulantes orais mostram-se com um perfil de segurança melhor quando comparado a varfarina e heparinas. Uma metanalise comparou diversos grupos de drogas para avaliação da tromboprofilaxia e dois estudos mostraram que NOACs não podem aumentar o risco de sangramento (RR 1,52, 95% CI 0,99-2,33, I 2=0,0%, P=0,888).[15]

Conclusão

O perfil dos pacientes, neste estudo, ficou caracterizado de maioria feminina, que pode ser explicado pelo local de estudo especializado na saúde da mulher, bem como os fatores associados a esse público, como hormonais, ao risco de desenvolvimento de trombose.

O uso de anticoagulantes orais de ação direta mostrou ser eficaz e com perfil de segurança melhor no tratamento de pacientes oncológicos a nível ambulatorial o que

pode ser comprovado pelo menor risco de desenvolvimento de reações adversas por esses pacientes, conforme ausência de registros dessas reações.

Assim como estabelecido na escala Khorona, a maioria dos pacientes, com tipo de câncer estratificado como alto risco, apresentaram o diagnóstico de trombose e estavam realizando dose de tratamento com os anticoagulantes orais, como os pacientes que desenvolveram câncer de mama, ginecológico, câncer de estômago e linfomas.

Neste estudo ficou evidenciado que existe um risco de desenvolvimento de trombose para pacientes oncológicos que estejam em uso de quimioterapia, necessitando de acompanhamento farmacoterapêutico para escolha do anticoagulante mais adequado a condição clinica de cada paciente.

Da mesma forma, a formação da trombose dependerá da predisposição do individuo, do risco ligado ao tipo de diagnóstico e da escolha do tipo de tratamento. Ou seja, a formação de trombose nos pacientes oncológicos ocorre por um conjunto de fatores que quando aumentados eleva-se o risco.

Agradecimento:

A equipe de farmácia Hospital Aristides Maltez e Hospital da Mulher pela parceria e disponibilidade na realização da coleta de dados;

Conflitos de interesse:

Declaramos não haver conflitos de interesse.

Referencias

1. BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken**. v. 68, n. 6, p. 394-424, nov. 2018.
2. SANTOS, M; LIMA, F.MARTINS, L et al. Estimativa de incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023. Revista Brasileira de Cancerologia. v.69, n.1. 2023
3. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. **Chest.** v.149, p.315-52. 2016
4. IKUSHIMA, S; ONO, R; FUKUDA, K et al.Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis.**Japanese Journal of Clinical Oncology.** 2015. Disponível em:< https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165> Acesso em 09 de junho 2021.

5. HEIT JA, SPENCER FA, WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. v.41, p. 3–14.2016
6. FERNANDES, C. MORINAGA, L. JOSÉ, L et al.Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. **Eur Respir Rev**. 2019
7. FIGUEIREDO, C.R.L.V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **J Bras Patol Med Lab**. v.55, n. 3, p. 321-332. 2019
8. FERNANDES CJCS, ALVES JL Jr, GAVILANES F, PRADA LF, MORINAGA LK, SOUZA R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. **J Bras Pneumol**. v. 42, n.2, p.146-154. 2016.
9. RENNI, M.J.P; MARINHO, T.A.S; SOUZA, M.C. Tratamento do Tromboembolismo Venoso em Pacientes com Câncer: Atualização quanto ao Papel dos Anticoagulantes Orais Diretos nesse Cenário. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 65, n.3.2019. Disponível em:<doi: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.387> Acesso em 10 de junho de 2021.
10. MOREIRA, A; RABENHORST , S; HOLANDA, S; PITOMBEIRA, MARIA. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v.3, n. 3. 2009. Disponivel em:< https://www.scielo.br/j/rbhh/a/gVPpbpj3MdBQBygFpLGMnhc/?lang=pt#> Acesso em 04 de abril 2022**.**
11. YOKOI, K; HARA, M; UEDA, Y et al. Epidemiological and outcome data in Japanese patients with deep vein thrombosis with and without malignancy. Springer japan.2017. Diponivel em:< https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741216/> Acesso 18 de junho de 2022.
12. COHEN, A; KATHOLING, A; RIETBROCK, S et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active câncer. Thromb Haemost. v. 117, n.1, p.57-65, 2017. Disponivel em: https://www.thiemeconnect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH15-08-0686 Acesso em 01de julho 2022.
13. Trujillo-Santos J, Casa JM, Casado I, et al. Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. **Thrombosis Research 2011;** 127 Suppl. 3: S1–S4.
14. KIRWAN, Ciona; BLOWER Emma. Trombose contemporânea associada ao tratamento do câncer de mama.Thrombosis Research. v.203, p. 8-15. 2021.
15. BAO,Y; GAO,B; YAN,P et al. The efectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Clinical and Translational Oncology.2019. Disponivel em:< https://doi.org/10.1007/s12094-020-02336-4> Acesso em 12 de junho 2022.
16. MULDER,F; CANDELORO, M; KAMPHUISEN,P et al. O escore de Khorana para predição de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer: uma revisão sistemática e metanálise.Haemaologica. v.104, p.1277-1287.2019. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545838/> Acesso em 04 de abril 2022.
17. GUY JB et al.Tromboembolismo venoso em doentes oncológicos submetidos a radioterapia: resultados do registo RIETE. **Crit Rev Oncol Hematol**. v. 113, p.83-89. 2017.
18. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. Vasc Med. v 20, n.2, p.153–161. 2015.
19. JIANG, M; LEE, M. Risco trombótico da quimioterapia e de outras terapêuticas contra o câncer. G. Soff (ed.), Thrombosis and Hemostasis in Cancer, Cancer

Treatment and Research 179. 2019. Disponivel em : <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_6> Acesso em Março 2023.
20. Zahir MN et al. Incidencia do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer tratados com quimioterapia baseada em cisplatina- estudo de coorte. BMC Cancer. v. 17, n.1, p.57. 2017.
21. YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. v.36. n.20, p 2017-2023.2018.

22. RENNI, M.J.P; MARINHO, T.A.S; SOUZA, M.C. Tratamento do Tromboembolismo Venoso em Pacientes com Câncer: Atualização quanto ao Papel dos Anticoagulantes Orais Diretos nesse Cenário. **Revista Brasileira de Cânceroloqia**. v. 65, n.3.2019. Disponível em:<doi: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.387> Acesso em 10 de junho de 2021.