



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**FLÁVIA CATARINA PINA RELVAS**

***TROMBOEMBOLIA PUMONAR: COMORBILIDADE FREQUENTE  
NO CANCRO DO PULMÃO?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DOUTORA MARIA ALCIDE TAVARES MARQUES  
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

MARÇO 2017

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***TROMBOEMBOLIA PUMONAR: COMORBILIDADE  
FREQUENTE NO CANCRO DO PULMÃO?***

Flávia Catarina Pina Relvas <sup>1</sup>

1. Mestrado Integrado em Medicina – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,  
Portugal

Endereço de e-mail: [flaviaprelvas@gmail.com](mailto:flaviaprelvas@gmail.com)

## Índice:

1. Abstract.....	5
2. Resumo .....	6
3. Introdução.....	7
4. Material e Métodos.....	9
5. Incidência e Prevalência .....	10
6. Fisiopatologia .....	12
6.1. Alterações da coagulação.....	12
6.2. Ativação Plaquetar .....	14
7. Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV .....	16
7.1. Tipo histológico .....	16
7.2. Estadiamento tumoral .....	16
7.3. Altura do diagnóstico.....	17
7.4. Tipo de tratamento .....	17
7.5. Características clínicas.....	22
7.6. Alterações nos parâmetros laboratoriais .....	25
8. Clínica.....	31
9. Diagnóstico.....	33
10. Tratamento.....	35
10.1. Anticoagulação .....	35
10.2. Tratamento trombolítico .....	36
10.3. Embolectomia cirúrgica.....	37
10.4. Tratamento percutâneo dirigido por cateter .....	37
10.5. Filtros venosos .....	37
10.6. Algoritmo terapêutico .....	37
10.7. Duração da anticoagulação .....	38
10.8. Embolia Pulmonar em doentes com cancro.....	39
11. Profilaxia em doentes de Alto Risco: sim ou não? .....	41
11.1. Uso profilático dos anticoagulantes para TEV .....	41
11.2. Efeito anti-cancerígeno da anticoagulação .....	45
11.3. Anticoagulantes de escolha na profilaxia primária.....	46
12. Prognóstico .....	48
13. Conclusão .....	51
14. Agradecimentos .....	53
15. Bibliografia.....	54

## **Abreviaturas:**

PTE- *Pulmonary thromboembolism*

SCLC- *small cell lung cancer* -cancro do pulmão de pequenas células

NSCLC- *non small cell lung cancer* -cancro do pulmão de não pequenas células

TEV- tromboembolismo venoso

TVP- trombose venosa profunda

TEP- tomboembolia pulmonar

FT- fator tecidual

PC-Pró-coagulante cancerígeno

IL-1- interleucina-1

VEGF- *vascular endothelial growth factor*- fator de crescimento endotelial

TNF $\alpha$ - *tumor necrosis factor alfa*- fator de necrose tumoral alfa

MPs- micropartículas

PAI-1- *plasminogen activator inhibitor-1*- inibidor do ativador de plasminogénio tipo-1

NK- células Natural Killer

TAT- complexo trombina-antitrombina

EGFR- *epidermal growth factor receptor*- recetor do fator de crescimento epidérmico

PDGF- *platelet-derived growth factor*- fator de crescimento derivado das plaquetas

CEA- *carcinoembryonic antigen*- antigénio carcinoembrionário

TAC- tomografia axial computadorizada

INR- razão normalizada internacional

HNF- heparina não-fracionada

HBPM- heparina de baixo peso molecular

AVK- antagonistas da vitamina K

NOACs- novos anticoagulantes orais não dependentes de vitamina K

rtPA- Ativador do Plasminogénio Tecidual recombinante

UI- unidades internacionais

ESMO- *european society for medical oncology*- Sociedade Europeia de Oncologia Médica

ESC- *European Society of Cardiology*- Sociedade Europeia de Cardiologia

ASCO- Associação Americana de Oncologia Clínica

AIOM- Associação Italiana de Oncologia Médica

NCCN- Rede Nacional de Cancro Compressivo

ACCP- Colégio Americano de Farmácia Clínica

## 1. Abstract

The Pulmonary thromboembolism (PTE) is characterized by the occlusion of the pulmonary artery or one of its branches by a thrombus, being a frequent and serious complication of lung cancer and its treatments, especially in advanced stages of the disease. In these patients, this condition is underdiagnosed and undertreated, which often means a very dark prognosis. Cancer patients who develop PTE have a shorter life expectancy, a decrease in quality of life, and may require postponing or even discontinuing cancer treatment.

Therefore, it is urgent to prevent this complication in patients with lung cancer. The institution of primary prophylaxis with anticoagulants in patients with a high risk of developing pulmonary thromboembolism has been proposed by several authors. However, the use of these drugs in outpatients, especially in those under chemotherapy treatment, is still not consensual. Accordingly, a risk stratification of PTE in lung cancer patients is necessary in order to evaluate the situations where the benefit of anticoagulant therapy exceeds the risk of haemorrhagic complications and to make sure this prophylactic measure is cost-effective.

This review aims to gather information from several studies that have been carried out in order to understand which patients with lung cancer have a higher risk of developing PTE, the implications of this condition in the course of the disease, which patients would benefit from primary antithrombotic prophylaxis and whether this is already a viable option.

**Keywords:** pulmonary thromboembolism, lung cancer, thromboprophylaxis, risk factors, prevention, treatment, prognosis.

## 2. Resumo:

A tromboembolia pulmonar (TEP) caracteriza-se pela oclusão da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos por um trombo, sendo uma complicação frequente e grave do cancro do pulmão e dos seus tratamentos, especialmente em estadios avançados da doença. Nestes doentes, esta complicação é subdiagnosticada, não sendo prontamente tratada, o que a torna muitas vezes fatal. Doentes com cancro que desenvolvem TEP têm uma esperança média de vida mais curta, uma diminuição da qualidade de vida e podem necessitar de adiamento ou mesmo interrupção do tratamento do cancro.

Assim sendo, é urgente prevenir esta condição associada ao cancro do pulmão. A instituição de profilaxia primária com anticoagulantes nos doentes com alto risco para TEP tem sido proposta por vários autores. No entanto, a sua utilização em ambulatório, principalmente naqueles sob tratamento com quimioterapia, ainda não é consensual. Por conseguinte, uma estratificação do risco para este fenómeno tromboembólico, no doente com cancro do pulmão, é necessária de forma a avaliar as situações em que o benefício da terapia anticoagulante ultrapassa o risco de complicações hemorrágicas e para tornar esta medida profilática custo-efetiva.

Este artigo de revisão tem como objetivo reunir a informação de vários estudos, no sentido de perceber quais os doentes com cancro de pulmão que se encontram em maior risco de desenvolvimento de TEP, que implicações tem esta complicação no curso da doença, que doentes beneficiariam de profilaxia primária antitrombótica e se esta é já uma opção viável.

**Palavras-chave:** tromboembolia pulmonar, cancro do pulmão, tromboprofilaxia, fatores de risco, prevenção, tratamento, prognóstico.

### 3. Introdução:

Os tumores do pulmão formam-se a partir das células epiteliais respiratórias e incluem lesões dos brônquios, bronquíolos e alvéolos. O cancro do pulmão é, classicamente, dividido em: cancro do pulmão de pequenas células (SCLC) e cancro do pulmão de não pequenas células (NSCLC), incluindo este último, o carcinoma de células escamosas, o adenocarcinoma e o carcinoma de células grandes. Estima-se que este seja o segundo cancro mais comum no mundo, apenas ultrapassado pelo cancro da mama na mulher, e pelo cancro da próstata no homem.<sup>1</sup> Constitui uma causa importante de mortalidade em muitos países<sup>2,3</sup>, incluindo Portugal<sup>4</sup> dado que 1 em cada 4 mortes por cancro se deve ao cancro do pulmão.<sup>2</sup> Em 2013, a mortalidade estimada por cancro do pulmão foi cerca de 37.1/100 000 para os homens e de 13.9/ 100 000 para as mulheres.<sup>5</sup> Cerca de 65% dos pacientes com NSCLC apresenta doença localmente avançada em estadio III ou metastizada em estadio IV. Em relação aos doentes com SCLC o prognóstico é ainda pior, tendo em conta que 90% dos doentes têm já metástases na altura do diagnóstico e menos de 10 % têm indicação para tratamento cirúrgico, sendo raros os que obtêm a cura.<sup>6</sup> Entre as várias causas de morte associadas ao cancro do pulmão salientam-se: a evolução própria do tumor, de que são exemplos: a obstrução brônquica e a destruição alveolar difusa, que impedem as trocas gasosas, ou a atividade metabólica do tumor, que causa desnutrição; causas infecciosas, incluído sépsis e pneumonia; complicações metastáticas cardíacas, hepáticas e cerebrais; as hemorragias pulmonares e a tromboembolia pulmonar. Neste contexto, a tromboembolia pulmonar será o foco principal desta revisão da literatura, não só pela sua elevada frequência nestes doentes, como pela sua contribuição para o aumento da mortalidade e morbilidade nos mesmos.

Os fenómenos tromboembólicos apresentam um espectro alargado de manifestações clínicas. A mais comum e mais grave é o tromboembolismo venoso (TEV), que inclui a tromboembolia pulmonar (TEP), num terço dos casos, e a trombose venosa profunda (TVP).<sup>7</sup>

A TVP ocorre por oclusão venosa em qualquer território do organismo, apesar de ser mais frequente nos membros inferiores. Quanto à TEP é uma condição clínica potencialmente ameaçadora da vida, que decorre da obstrução de um ou mais vasos pulmonares, podendo ser aguda, crónica ou recorrente.<sup>8</sup> Pode ocorrer isoladamente ou mais frequentemente, constituir uma complicação de TVP.

A relação entre eventos trombóticos e cancro tem sido largamente referenciada, devendo-se ao francês Armand Trousseau, o primeiro relato clínico em 1865.<sup>8</sup> Atualmente reconhece-se que o cancro do pulmão se encontra frequentemente associado a esta complicação, razão pela qual é importante conhecer e estudar esta associação e as suas consequências. Existe, pois, uma relação entre tromboembolia pulmonar e cancro do pulmão. Os doentes com cancro que desenvolvem TEP na altura do diagnóstico, têm um pior prognóstico, e em geral, um estadio mais avançado da doença, o que sugere que a sua ocorrência possa ser um sinal da agressividade desta.<sup>9</sup> Por outro lado, os doentes com neoplasia conhecida, apresentam um aumento do risco de desenvolvimento da TEV.<sup>9</sup> Destas circunstâncias resulta a necessidade urgente de estratificar os doentes com cancro em grupos de risco para o desenvolvimento de tromboembolia pulmonar, afim de se poder avaliar e identificar quais os doentes que poderiam beneficiar, eventualmente, de profilaxia trombótica, prevenindo assim uma das complicações mais temíveis desta doença.

#### **4. Material e Métodos:**

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através da pesquisa na base de dados electrónica Pubmed/MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), entre 18 de Março de 2016 e 18 de Setembro de 2016. Na pesquisa bibliográfica foram utilizados os termos: “lung cancer”, “thromboembolism”, “thromboprophylaxis”, “prevention”, “risk factors”, “prophylaxis”, “symptoms”, “chemotherapy”, “surgery”, “radiotherapy” “treatment” e “Pulmonary Embolism” em diferentes combinações. Foi aplicado um filtro temporal aos últimos 10 anos e apenas foram seleccionados artigos em inglês. Desta pesquisa resultaram 347 artigos, dos quais 143 foram seleccionados com base no título e destes, foram seleccionados 83 com base no resumo. Por forma a não deixar de incluir nenhum artigo relevante, foi feita uma revisão da bibliografia destes artigos tendo sido adicionados 33 artigos pela sua importância relativamente ao tema. Consultámos, ainda, material científico da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).

## 5. Incidência e Prevalência:

A TEV afeta cerca de 104-183/100.000 pessoas/ano na Europa.<sup>7</sup> Entre os doentes com cancro, a sua ocorrência é cerca de 4-7 vezes superior à da população em geral e depende do tipo e estadio do cancro.<sup>10</sup> Quando comparadas as incidências de TEP em diferentes tipos de cancro, os tumores pulmonares/pleurais foram um dos quatro tumores mais relacionados com a ocorrência de TEP, juntamente com os tumores pancreáticos, do sistema nervoso central e os tumores do tubo digestivo superior.<sup>10</sup> No que diz respeito ao cancro do pulmão, este apresenta um risco cerca de 20 vezes superior de desenvolvimento de TEV em relação à população sem cancro<sup>11</sup>, estimando-se a sua incidência na população de doentes com cancro do pulmão, em cerca 5%.<sup>12</sup> Nos doentes com cancro do pulmão no operados ou durante os ciclos de quimioterapia e/ou radioterapia, a incidência de TEV aumenta para 7.4-13.9%.<sup>11,13-16</sup> Nos doentes com cancro do pâncreas, a incidência de TEV é muito elevada, da ordem dos 20%.<sup>12</sup> Contudo, devido à elevada incidência do cancro do pulmão, a maioria das TEV por cancro no mundo, está associada ao cancro do pulmão.<sup>17</sup>

Um estudo com 3717 pacientes com cancro do pulmão<sup>18</sup>, revelou que estes doentes têm 6 vezes mais probabilidade de desenvolver TEP nos 12 meses prévios ao diagnóstico, do que os pacientes do grupo controlo, sem cancro. Esta elevada prevalência antes do diagnóstico pode dever-se ao facto de muitos tumores estarem ocultos. Após o diagnóstico, os doentes com cancro do pulmão tinham 17 vezes maior risco de TEP durante os 6 primeiros meses e cerca de 5 vezes mais nos meses subsequentes, tendo sido encontrada uma maior prevalência nos primeiros 6 meses depois do diagnóstico e um relativo decréscimo após.<sup>18</sup> Estes dados são aliás similares ao de outro estudo.<sup>15</sup>

Connolly *et al*<sup>15</sup> demonstraram que a TEV ocorreu em 13.9% dos doentes com cancro do pulmão e em, apenas, 1.4% dos casos controlo sem cancro, num seguimento de 12 meses.

Entre estes, a incidência de pelo menos um episódio de TVP foi de 7.4% vs 1% no grupo controlo, de TEP foi 3.6% vs 0.2% ou combinados TEP+TVP 2.9% vs 0.2%. Curiosamente, o mesmo autor, em 2013, refere que, um terço das TEV são incidentalmente descobertas em doentes com cancro do pulmão.<sup>19</sup> Neste sentido, Sun J.M. *et al*<sup>20</sup> mostrou uma incidência de TEP de 2.2%, tendo em conta dados obtidos através da TC torácica. No entanto, foram reportados só metade dos casos de TEP, quando se teve em conta apenas o exame físico e história clínica realizados pelos médicos. Esta circunstância demonstra que, apenas com base na observação clínica, a prevalência da TEP pode ser subestimada.

Esta complicação é, ainda, mais frequente em doentes no ambulatório do que em internados, dado o cumprimento habitual, nestes últimos, das recomendações profiláticas.<sup>15</sup>

Quanto ao tempo médio entre o diagnóstico de TEV e o diagnóstico de cancro do pulmão, têm sido indicados em média 185 dias, na maioria dos estudos.<sup>21,22</sup>

## **6. Fisiopatologia:**

A patogenia da tromboembolia no cancro é complexa e envolve, principalmente, as alterações no sistema coagulação-hemostase, estase sanguínea ou lentidão do fluxo sanguíneo, disfunção endotelial e inflamação vascular.<sup>23</sup> O estado pró-trombótico, induzido pela atividade pró-coagulante e pelo envolvimento das plaquetas é considerado a chave da patogénese desta associação, conduzindo ao crescimento do tumor primário, à neoangiogénese e à metastização. Existem, ainda, outros mecanismos que contribuem igualmente para a patogénese desta condição, como: a compressão ou invasão dos vasos sanguíneos pelo próprio tumor, conduzindo à restrição do fluxo sanguíneo; a imobilização prolongada devido à doença; as interações diretas entre células tumorais e o endotélio dos vasos sanguíneos, com aumento das adesinas; os cateteres venosos centrais; a cirurgia e/ou o tratamento com quimioterapia.<sup>24</sup> A contribuição da quimioterapia para este estado pró-trombótico está na ativação da coagulação por diferentes mecanismos, como: a toxicidade direta do endotélio, apoptose e/ou ativação de células endoteliais que aumentam a exposição do Fator Tecidual (FT), formação de radicais livres de oxigénio, como o anião superóxido, radical de óxido nítrico e radical hidroxilo e as alterações das vias anticoagulantes da proteína C/S.<sup>25</sup> Em relação à patogenia da trombose por cateter, apesar de não completamente elucidada, aceita-se que esteja relacionada com a lesão endotelial e com a ativação local da coagulação.<sup>21</sup>

Na população específica com cancro do pulmão, os efeitos compressivos dos vasos contíguos ao tumor pulmonar e às metástases ganglionares linfáticas são, ainda, outros fatores que contribuem para a patogenia da TEP.<sup>26</sup>

### **6.1. Alterações da coagulação**

As células tumorais podem ativar a coagulação de forma direta ou indireta.

Nos mecanismos diretos intervêm, por exemplo, a produção de Fator Tecidual (FT), molécula pró-coagulante, que forma um complexo com o fator VIIa; e o Pró-coagulante cancerígeno (PC), uma protease de cisteína, capaz de ativar o fator X.<sup>27</sup> O complexo FT/VIIa ativa o fator X, transforma-o em fator Xa, e este forma pequenas quantidades de trombina, a partir da pró-trombina (iniciação). A trombina é responsável pela ativação das plaquetas e pela sua desgranulação, o que provoca um aumento não só de fator V, como também de outras substâncias próagregantes.<sup>28</sup> Por outro lado, na superfície das plaquetas, os fatores VIII e XI são ativados (fase de amplificação). A fase de progressão, ocorre mais tarde na superfície das plaquetas, com a produção de grandes quantidades de trombina que vai levar à formação de fibrina e conseqüentemente, de trombos. Para além disso, a trombina é capaz de gerar uma série de eventos responsáveis pela ativação de genes envolvidos na oxidação-redução, que conduzem à formação de interleucina-1 (IL-1), fator de crescimento endotelial (VEGF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Quanto aos mecanismos indiretos, eles englobam a interação de células vasculares com fenótipo pró-coagulante (monócitos, plaquetas, células endoteliais) com as células tumorais. Estas últimas, através dos antigénios tumorais e das moléculas pró-coagulantes tumorais, induzem uma resposta inflamatória “fisiológica” nas primeiras, que por sua vez produzem mediadores da inflamação. Estes englobam as citocinas, como: IL-1, VEGF e TNF- $\alpha$ . Estas citocinas, para além de serem potentes mediadores inflamatórios, podem induzir, igualmente, a expressão de FT, ativar plaquetas e diminuir a via da proteína C.<sup>28</sup>

O FT pode encontrar-se em circulação sob a forma de uma proteína solúvel ou associada a microparticulas (MPs).<sup>29</sup> Esta última parece estar associada à atividade pró-coagulante, tendo-se demonstrado que a existência destas MPs está relacionada com o aumento do risco de TEV nos doentes com cancro do pulmão.<sup>30</sup> Para além disso, outros estudos indicam que, em

pacientes com cancro do pulmão de não pequenas células, a expressão de FT está relacionada com tumores em fases avançadas e com um pior prognóstico.<sup>31</sup>

Por outro lado, no tecido tumoral, os depósitos de fibrina promovem a proliferação tumoral e a neovascularização do tumor em crescimento, protegendo-o de agressões do meio envolvente, como o sistema imunitário e/ou a quimioterapia, diminuindo-lhes a eficácia anti-tumoral. Assim, a ativação do mecanismo de coagulação, promove a progressão e o crescimento do tumor.<sup>8</sup>

A coagulação pode ser estimulada pela inibição da fibrinólise e/ou diminuição dos fatores anticoagulantes. A fibrina sofre lise através da ação da plasmina, que se forma a partir do plasminogénio por meio dos ativadores do plasminogénio. O inibidor do ativador de plasminogénio de tipo-1 (PAI-1), normalmente produzido pelas plaquetas e células endoteliais, é também produzido pelas células cancerígenas. Um aumento dos níveis de PAI-1, irá provocar uma diminuição da fibrinólise e conseqüente aumento da coagulação. Para além disso, tem sido sugerido que um produto proteolítico do plasminogénio, a angiostatina, ao inibir a angiogénese pode promover a regressão tumoral. Assim, o PAI-1 produzido pelas células tumorais, irá aumentar os níveis de plasminogénio e, assim diminuir a angiostatina, com a conseqüente progressão tumoral, pelo aumento da angiogénese.<sup>32</sup>

## **6.2. Ativação Plaquetar**

No que diz respeito ao envolvimento das plaquetas nesta relação entre tumores e trombose, existe uma relação entre trombocitose e tumores avançados ou metastizados. Existem diferentes mecanismos que demonstram esta relação; como a interação direta entre glicoproteínas da membrana das células tumorais e das plaquetas, ou através da ativação indireta das plaquetas, por meio do fator tecidual, gerando trombina.<sup>33</sup> As plaquetas, por sua

vez, favorecem a progressão tumoral, uma vez que (1) ao criarem um êmbolo com as células tumorais, levam ao extravasamento das mesmas e ao aparecimento de locais de metastização, (2) impedem a atuação das células Natural Killer (NK) com atividade citotóxica, devido a esta barreira isoladora e (3) armazenam vários fatores de crescimento e proteases que auxiliam no crescimento tumoral, invasão e neoangiogénese.<sup>33</sup>

## **7. Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV:**

As características do doente e da própria doença e seu tratamento, influenciam a predisposição para desenvolver TEV. O risco não é o mesmo para todos os tumores, sendo maior para os linfomas, tumores cerebrais e cânceros do pulmão, pâncreas, estômago, ovário e rim.<sup>34</sup>

### **7.1. Tipo histológico**

Entre os tumores do pulmão, os de não pequenas células (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas), que constituem 80%<sup>35</sup> de todos os tumores do pulmão, estão associados a maior risco. O adenocarcinoma está associado a duas vezes mais risco que o carcinoma de células escamosas.<sup>22,36</sup> Dentro dos adenocarcinomas, os produtores de mucina são os de maior risco.<sup>22</sup> As mucinas são ricas em glicanos que atuam como ligandos das selectinas das plaquetas e dos leucócitos. Essa interação selectina-mucina está provavelmente envolvida na formação de microtrombos, ricos em plaquetas na microcirculação.<sup>11</sup> Para além disso, estes fenómenos embólicos são mais frequentes em tumores pouco ou moderadamente diferenciados quando comparados com os tumores mais diferenciados.<sup>37,38</sup>

### **7.2. Estadiamento tumoral**

Doentes com estadios avançados de doença locorregional ou doença metastática, têm um risco cerca de 4 vezes superior ao das fases precoces da doença.<sup>11,36</sup> Foi demonstrado que os estadios iniciais (I-III) apresentavam uma menor incidência de TEP comparados com estadios avançados (1.6 vs 3.3%)<sup>20</sup> e que, aquando do diagnóstico de TEP, mais de 80% dos pacientes com tumores de não pequenas células do pulmão estariam nos estadios IIIb ou IV.<sup>22</sup>

As metástases cerebrais e leptomeníngeas foram as mais associadas a TEP, num estudo retrospectivo<sup>20</sup>

### 7.3. Altura do diagnóstico

O risco de TEV é mais elevado imediatamente após o diagnóstico de cancro do pulmão, o que pode dever-se ao facto de neste período, normalmente, se iniciar a quimioterapia. Num estudo conduzido por Chew *et al*<sup>11</sup>, padronizado por idade, género, raça e estágio tumoral, a maior incidência de TEV ocorreu nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de cancro do pulmão. As incidências de TEV no primeiro e segundo semestre foram de 7.2 e 2.4%, respetivamente.

### 7.4. Tipo de tratamento

O tipo de terapêutica utilizada constitui um fator de risco para os fenómenos tromboembólicos. Existem estudos que indicam que o **tratamento cirúrgico** do cancro do pulmão aumenta cerca de três vezes o risco de TEV nestes doentes, enquanto a **quimioterapia** o faz em cerca de 8 vezes.<sup>18</sup>

O **tratamento cirúrgico** é, por si só, um fator de risco. Contudo, quando associado ao cancro este risco torna-se mais significativo. Num estudo, o risco de TEV em pacientes com cancro sujeitos a cirurgia foi de 37% comparativamente superior aos 20% do risco em doentes sem cancro submetidos a cirurgia.<sup>39</sup> O risco cirúrgico parece ser maior para a cirurgia pulmonar por cancro do que na cirurgia mamária por cancro e menor do que em cirurgias abdominais major, como prostectomia e histerectomia, em pacientes com cancro.<sup>40,41</sup> Mais de 90% dos TEV pós-operatórios, por cirurgia pulmonar, ocorrem em pacientes sujeitos a toracotomia, uma

vez que a cirurgia toracoscópica minimamente invasiva vídeo-assistida, não parece ter impacto no risco de TEV.<sup>42</sup>

Um estudo recente sistemático, que incluiu doentes com cancro primário do pulmão sujeitos a ressecção cirúrgica curativa, reportou uma média de 2% de risco de TEV num período de observação de 16 meses, constatando-se um risco similar ao de outros estudos que incluíram 1 mês ou mais de “follow-up”. Estes resultados podem indicar que o TEV ocorre, predominantemente, no período pós-operatório inicial e consequentemente o risco diminui.<sup>43</sup> Ainda neste âmbito, um trabalho sobre eventos de TEV pós-operatórios em pacientes com cancro do pulmão, demonstrou que a maior incidência de TEV ocorria no mês subsequente à cirurgia de ressecção do cancro constituindo neste contexto, como fator de risco maior, a ressecção incompleta.<sup>44</sup> Os trombos tendem a formar-se do mesmo lado do pulmão intervencionado, em aproximadamente dois terços dos casos.<sup>45</sup> Vários estudos têm demonstrado que a maioria dos doentes que desenvolveram trombos pulmonares, não tiveram TVP prévia, o que pode sugerir uma lesão vascular direta, eventualmente subjacente à cirurgia.<sup>42,45</sup> Num trabalho recente, os autores verificaram que pacientes sujeitos a lobectomia e a pneumectomia estavam sujeitos a um aumento da mortalidade aos 90 dias após cirurgia. Com efeito, os doentes sujeitos a lobectomia apresentaram uma mortalidade intrahospitalar e pós-alta de 1.4% e de 1.9%, respetivamente, enquanto que a dos sujeitos a pneumectomia rondou os 4.6%, em internamento e 6.4% após a alta. Estes resultados parecem enfatizar a contribuição que a TEV pós-operatória pode ter na mortalidade destes pacientes.<sup>46,47</sup> Num outro estudo que visou analisar as diferenças de risco tromboembólico nos doentes sujeitos a pneumectomia *versus* lobectomia, foram comparadas as diferenças nas concentrações plasmáticas de preditores da ativação do sistema de coagulação como, FT, complexo trombina-antitrombina (TAT) e selectina-E, tendo-se constatado que os doentes submetidos a pneumectomia apresentavam um aumento significativo destes parâmetros, no sétimo dia pós-

operatório, o que indica um maior risco de TEV pós-operatório nestes doentes. Esta circunstância pode ser explicada, pelos doentes pneumectomizados poderem ter um compromisso elevado da reserva respiratória que condiciona um aumento da pressão na artéria pulmonar e consequentemente um aumento da pressão nas veias periféricas.<sup>48</sup>

Apesar do tratamento cirúrgico ser um importante fator de risco de TEV, Kozower *et al*<sup>39</sup> analisou dados de 18, 800 doentes com cancro do pulmão submetidos a ressecção cirúrgica e demonstrou que a incidência de TEP era de apenas 0.43%. A baixa incidência em doentes sujeitos a intervenção cirúrgica comparada com os não intervencionados pode estar associada ao facto de os pacientes com estadios avançados de cancro não serem candidatos a intervenção cirúrgica e serem sujeitos a quimioterapia e radioterapia como tratamentos alternativos. No entanto, o prognóstico da TEP em doentes não cirúrgicos submetidos a quimioterapia parece ser melhor do que o dos doentes submetidos a cirurgia, uma vez que a TEP decorrente da cirurgia foi associada a uma maior mortalidade.

Em relação à **quimioterapia**, num estudo retrospectivo que incluiu mais de 15 000 pacientes com cancro do pulmão, a incidência de TEV foi de 10.8% por ano nos doentes sob quimioterapia e de 6.8 % nos doentes sem esta terapêutica (o risco de TEV foi cerca de 30% maior em pacientes sujeitos a quimioterapia).<sup>16</sup> Para além disso, este risco foi sempre maior nos doentes com cancro de não pequenas células, em todos os estadios, quer se trate de quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou paliativa.<sup>49</sup> Connolly *et al*<sup>15</sup>, verificou que a maioria dos eventos de TEV ocorreram pouco tempo após o início da quimioterapia (19,2% no primeiro mês, 46.4% nos primeiros 3 meses e 72% nos primeiros 6 meses). Estes dados são corroborados por estudos de outros autores.<sup>50,51</sup> Cerca de 45% dos eventos vasculares ocorrem durante os primeiros 2 ciclos de quimioterapia.<sup>52</sup>

No cancro do pulmão, a quimioterapia de primeira linha é a quimioterapia baseada na utilização de sais de platina, dos quais fazem parte o cisplatino e a carboplatina, e está associada a fenómenos tromboembólicos;<sup>53,54</sup> quer através da produção de radicais livres de oxigénio que induzem o stress oxidativo quer pela aquisição de estado pró-coagulante.<sup>25</sup> Com efeito a quimioterapia baseada no cisplatino está associada a um aumento mais acentuado do risco de TEV.<sup>55</sup> Num estudo retrospectivo de 932 doentes com cancro tratados com cisplatino, 18% dos doentes apresentaram fenómenos tromboembólicos durante a quimioterapia ou nas primeiras quatro semanas depois da última dose, dos quais 49.7% foram TVP isolada, 25.4% TEP isolada e 13.6% TVP e TEP em conjunto. Ainda neste estudo, 88% dos fenómenos tromboembólicos ocorreram nos primeiros 100 dias após o início do fármaco.<sup>55</sup> Neste contexto, parece que a carboplatina constitui uma escolha mais segura, pela menor toxicidade renal e menos sintomas como, náuseas e vómitos, mas no que concerne à incidência de tromboembolismo durante o tratamento tem sido pouco estudada, apesar de num estudo ter havido incidências de eventos tromboembólicos de 5% e 8%, em doentes que receberam carboplatina e cisplatino, respetivamente.<sup>9</sup> A quimioterapia que inclui a gencitabina é, também, outra escolha possível nestes pacientes estando igualmente associada a um maior risco de TEV.<sup>53</sup> Um estudo mostrou que o risco de trombose nos doentes sob quimioterapia aumenta, ainda, quando estão sob radioterapia concomitante ou quando esta se segue à primeira.<sup>56</sup>

Outra opção terapêutica comum é a **radioterapia** para cancro do pulmão localmente avançado e na presença de metástases cerebrais ou ósseas. Contudo, a sua relação com TEV é controversa e tem sido pouco estudada. Os estudos que existem não são recentes, mas sustentam que a radioterapia isolada não aumenta o risco de TEV em doentes com cancro.<sup>57</sup>

Nos últimos anos, o tratamento do cancro do pulmão tem beneficiado com a utilização de **inibidores EGFR** (inibidores da tirosina cinase do recetor do fator de crescimento epidérmico), *erlotinib* e *gefitinib*; e **inibidores da angiogénese** (inibidores do recetor VEGF-

fator de crescimento do endotélio vascular), como o anticorpo monoclonal, *bevacizumab*. Vários estudos têm salientado que a utilização de inibidores da angiogénese está associada a um aumento na incidência de TEV<sup>58</sup>, que pode dever-se: à inibição do VEGF, que causa um distúrbio na hemostase vascular com conseqüente produção de citocinas pró-inflamatórias, inflamação vascular e um desequilíbrio entre proteínas pró e anti-coagulantes;<sup>59</sup> ou à ativação plaquetar, resultante da formação de complexos imunes entre *Bevacizumab* e o recetor plaquetar FcγRIIa.<sup>60</sup>

Numa meta-análise recente que envolveu 7611 pacientes, demonstrou-se um aumento do risco de 32% para eventos tromboembólicos, nos doentes sob tratamento com agentes anti-EGFR. Contudo, após a estratificação dos pacientes consoante a classe do fármaco em questão, constatou-se que este aumento não se verificava para o *erlotinib* nem para o *gefitinib*.<sup>61</sup> Estes resultados foram concordantes com outros estudos que atribuem um risco aumentado apenas a determinados inibidores da tirosina cinase, como *sunitinib* ou *sorafenib*<sup>62,63,64</sup>, que atuam em múltiplos recetores como o VEGF e o PDGF, e não para o *erlotinib* e *gefitinib*, que são os únicos desta classe indicados para o tratamento de NSCLC avançado. O *bevacizumab* é um anticorpo anti-VEGF recombinante monoclonal humanizado e é recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o NSCLC avançado, estando associado a um maior risco de eventos tromboembólicos nestes doentes.<sup>59</sup>

Os **tratamentos de suporte**, que incluem, entre outros, os agentes estimulantes da eritropoiese, usados na terapêutica da anemia induzida pela quimioterapia, e/ou fatores de crescimento mieloide, podem estar isoladamente associados a um aumento do risco de TEV em doentes com cancro, independentemente do uso ou não de quimioterapia.<sup>15,53</sup> Já as transfusões, predispõem a trombozes, principalmente arteriais.<sup>65</sup> Num estudo de coorte retrospectivo<sup>65</sup>, que incluiu 504 208 internamentos de doentes com cancro, as transfusões de glóbulos vermelhos foram independentemente associadas a um aumento de risco de TEV. No mesmo estudo, as

transfusões de plaquetas tiveram a mesma associação. Os doentes sob terapêutica com glucocorticoides têm um risco 3 vezes maior de desenvolverem TEV, particularmente TEP se forem portadores de doença oncológica.<sup>66</sup> A utilização de cateter venoso central, para administração de quimioterapia, apresentou, também, uma associação significativa com trombose, em doentes com cancro do pulmão.<sup>16</sup> O adenocarcinoma e os tumores de pequenas células são os tumores mais vezes associados às trombose em cateteres.<sup>21</sup> A maioria das trombozes induzidas por estes é assintomática, sendo necessário um elevado índice de suspeita para efetuar o diagnóstico.<sup>67</sup> Entre os fatores de risco associados com TVP relacionada com cateteres incluem-se: mais de uma tentativa de inserção, inserção prévia de cateter venoso central, localização esquerda comparada com a direita e localização da ponta do cateter na veia cava superior comparada com a aurícula direita.<sup>68</sup> Apesar da sua evidente relação, a utilização profilática da anticoagulação durante esta técnica ainda é controversa.

O risco aumenta, ainda, com as características do doente, tanto clínicas como laboratoriais.

### **7.5. Características clínicas**

A **idade** está provavelmente implicada devido a condições pré-existentes de trombofilia adquirida, típicas da idade avançada, e/ou devido a alterações estruturais e funcionais do sistema vascular e hemostático (endotélio, plaquetas, coagulação e fatores fibrinolíticos), que atingem cerca de 2/3 da população com mais de 70 anos.<sup>8</sup> Nos idosos, é necessário ter em conta que a função renal e hepática podem estar comprometidas, tal como as reservas da medula óssea, condicionando não só as alterações da farmacocinética dos agentes antineoplásicos mais comuns, bem como da sua toxicidade. Estas alterações farmacocinéticas, associadas a comorbilidades e à polimedicação, conduzem a um aumento do risco de tromboembolia. Nestes doentes, em que à influencia da idade para um estado trombótico se somam as influências da

doença neoplásica, determinam que a incidência de TEV no decurso da quimioterapia seja significativamente maior do que é observado nos doentes jovens.<sup>69</sup> Apesar de muitos estudos apontarem neste sentido, Chew *et al*<sup>11</sup> demonstrou que a incidência de TEV em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células, era mais frequente em doentes com menos de 45 anos. Este facto pode dever-se à maior agressividade biológica do cancro do pulmão em doentes jovens, de onde resultaria um aumento do risco de trombose nestes doentes.

Relativamente ao **género**, o sexo feminino tem sido apontado como fator preditivo de TEP num estudo com doentes com cancro do pulmão<sup>20</sup>, no entanto outros referem que não existem diferenças significativas entre géneros.

Em relação à **raça**, a origem não asiática tem sido considerada um fator de risco visto que, um estudo demonstrou que os asiáticos têm menor incidência de TEV, relativamente aos caucasianos.<sup>11</sup>

O número e tipo de **comorbilidades** parecem influenciar o maior risco de TEV, principalmente a insuficiência cardíaca, a hipertensão arterial,<sup>70</sup> a fibrilhação auricular, as doenças cerebrovasculares, a DPOC, as infeções, a doença renal<sup>15,36</sup> e a obesidade. Esta última é um fator preditivo de TEV em pacientes com estadios iniciais de cancro do pulmão de não pequenas células. Esta associação foi, também, observada na população em geral e, mais particularmente, em doentes com cancro. Embora a causa não seja conhecida, é razoável pensar-se que seja devida à diminuição da mobilidade e ao aumento da produção de estrogénios endógenos.<sup>14</sup>

Um **baixo “performance status”** e a **imobilização** promovem a estase venosa e são constantemente encontradas em doentes com cancro, estando associadas a um maior risco de TEV.<sup>68</sup>

Um estudo relativo a TEP apresentou um risco de cinquenta vezes maior no desenvolvimento de um novo evento em doentes que já tinham tido um **evento anterior**.<sup>18</sup> Shinagare *et al*<sup>71</sup> mostraram que o intervalo entre o diagnóstico de cancro do pulmão e o primeiro episódio de TEP era mais curto em pacientes que mais tarde desenvolveram TEV recorrente (4 meses *vs* 7.5 meses), o que pode representar uma predisposição destes pacientes para eventos tromboembólicos.

A presença de **mutações pró-trombóticas**, como o fator V de Leiden foi associado a um risco aumentado de tromboembolia em pacientes com cancro. Num estudo<sup>72</sup>, a probabilidade de desenvolver TEV foi de 13% nos portadores da mutação *versus* 5.7% nos doentes sem esta. Não parecem existir estudos conclusivos que envolvam mutações protrombóticas em doentes com cancro do pulmão, especificamente.

Os doentes com cancro do pulmão com **utilização prévia de fármacos antitrombóticos, antilipidémicos, antihipertensores e antidiabéticos** têm o dobro do risco para o desenvolvimento de um evento tromboembólico.<sup>18</sup>

A associação dos **hábitos tabágicos** com TEV, em doentes com cancro do pulmão é um tema controverso. Muitos estudos mostram que o tabagismo é um fator de risco para TEV.<sup>73</sup> Contudo, outros não mostram essa relação<sup>21</sup>, ou quanto muito demonstram que a carga tabágica pode ter influência.<sup>73</sup> São, por isso necessários mais estudos que clarifiquem esta relação.

## 7.6. Alterações nos parâmetros laboratoriais

**Níveis elevados de Proteína c-reativa, D-dímeros e de P-selectina** têm sido associados a um maior risco de TEV<sup>69,74</sup>. Contudo, um estudo retrospectivo<sup>75</sup>, que avaliou diferentes parâmetros na altura do diagnóstico do cancro do pulmão e os relacionou com os eventos trombóticos posteriores, mostrou que não foram encontradas alterações significativas na ativação da hemostase, determinadas pelos níveis de D-dímeros, fibrinogénio, proteína-c reativa ativada, mas que houve um aumento significativo das plaquetas 21 dias após o início da quimioterapia, o que se relaciona com o aumento de TEV. Estes resultados, no seu conjunto, incluindo a não alteração da PTT e da aPPT, também foram encontrados noutros estudos.<sup>36</sup> Assim, a trombocitose apresenta-se como um importante fator de risco.

Os **fatores procoagulantes**, como o anticoagulante lúpico, o anticorpo anti-cardiolipina, o fator VIII e as citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e TNF foram, igualmente, associados a um aumento do risco de trombose no cancro do pulmão.<sup>15</sup>

O **fator tecidual** foi associado a TEV em doentes com cancro do pulmão.<sup>30</sup> A sobreexpressão deste fator em tumores do pulmão em estadios avançados, ou a expressão de mutações teciduais de K-ras em tumores do pulmão, foram identificadas igualmente no contexto de TEV.<sup>76</sup>

A **leucocitose (>11x10<sup>9</sup>/L)** está também associada a um aumento do risco de desenvolver TVP em pacientes com cancro do pulmão.<sup>70</sup> Existe uma associação forte entre leucocitose, sobretudo neutrofílica, e TEV em doentes sob quimioterapia. A leucocitose é um indicador de um estado inflamatório, que por sua vez está envolvido em processos como aterosclerose e doença coronária, e pode constituir um preditor de eventos cardiovasculares, que por sua vez aumentam o risco de TEV.<sup>70</sup>

A **anemia (hemoglobina  $\leq$  10 g/dL)** tem sido um parâmetro associado ao aumento do risco de TEP. A anemia, tal como a leucocitose, está associada a estadios avançados, a maior agressividade tumoral e ao aumento da inflamação, majorando o risco de trombose nestes doentes.

Os **níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA)** também estão relacionados com o aumento de TEV, sobretudo pela sua relação com cancros do pulmão de não pequenas células, agressividade e estadio avançado.<sup>26</sup>

No quadro I estão resumidos os principais fatores de risco para TEV em doentes com cancro do pulmão.

<b>Demográficos</b>	Idade Sexo Raça
<b>Comorbilidades</b>	TEV anterior Hipertensão AVC Diabetes Insuficiência Cardíaca Congestiva Obesidade Doenças Pulmonares Doenças hepáticas Fibrilhação auricular Insuficiência Renal
<b>Cancro Associado</b>	Local do tumor Histologia Estadiamento “Performance status” Tempo de intervalo desde o diagnóstico
<b>Tratamento associado</b>	Cirurgia Radioterapia Quimioterapia Inibidores da angiogénese Agentes estimulantes da eritropoiese Transfusões Uso de cateteres venosos centrais

*Quadro I: Fatores de risco para TEV em doentes com cancro do pulmão* <sup>15,19</sup>

Do exposto decorre a necessidade de desenvolver um método preditivo do risco de TEV em doentes com cancro, que seja rápido, eficaz e custo-efetivo por forma a implementar ou não uma terapêutica profilática. Neste âmbito foi desenvolvido, em 2008, o score de Khorana<sup>77</sup> (Quadro II), um modelo para avaliar o risco de TEV em doentes sob quimioterapia em ambulatório, usando parâmetros, como: o local do tumor, o IMC e índices hematológicos (hemoglobina, número de leucócitos e plaquetas), para que permitam, não só, identificar os doentes de risco, como promover a sua estratificação em baixo, médio ou alto risco.

<b>Características do doente</b>	<b>Score de risco</b>
Local do tumor:	
-pâncreas, estômago	2
-pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo	1
-outros tumores	0
Plaquetas pré-quimioterapia $\geq$ 350000/mm <sup>3</sup>	1
Hemoglobina < 10 g/dl e/ou uso de eritropoietina ou ambos	1
Leucócitos pré-quimioterapia > 11000/mm <sup>3</sup>	1
Índice de massa corporal $\geq$ 35	1

Categorização de Risco: baixo risco (score 0) – 0,5%; risco intermédio (score 1-2) – 2%; risco elevado (score  $\geq$  3) – 7%.

*Quadro II: Score de Khorana para estratificação do risco em doentes oncológicos sob quimioterapia tratados em ambulatório<sup>77</sup>*

Contudo o seu valor preditivo positivo não é suficientemente sensível, para que a sua utilização seja útil na prática clínica, tendo em conta que não inclui vários fatores de risco, como a quimioterapia usada, e que obviamente faria variar o risco de TEV. Assim sendo, os investigadores do estudo PROTHECT (*PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy*) propuseram a adição de uma categoria do score de Khorana, adicionando um ponto se o doente estiver sob quimioterapia com cisplatino/carboplatina ou gencitabina e dois pontos se o doente estiver sob associação de dois destes fármacos.<sup>78</sup>

Outros investigadores têm proposto a inclusão de outros parâmetros laboratoriais ao score de *Khorana*, como o *Vienna Cancer and Trombosis Study* (CATS) que propõe a adição de um ponto por níveis elevados de D-dímeros e um ponto por níveis elevados de P-selectina.<sup>79</sup>

Como já foi referido, muitos estudos consideram os D-dímeros, que são o produto final da degradação da fibrina, como um possível marcador capaz de prever TEV nos doentes com cancro, apesar de não ser consensual, o seu valor preditor nos doentes com cancro do pulmão, especificamente. Com efeito, nestes doentes, em particular, um aumento dos níveis de D-dímeros é um forte preditor de mau prognóstico, independente da ocorrência do tromboembolismo.<sup>36,80</sup> Com o objetivo de melhorar o cálculo de risco de TEV, foi proposto a adição de um novo teste de alta sensibilidade para D-dímeros, no início da quimioterapia com cisplatino.<sup>81</sup>

A determinação analítica da P-selectina, ainda não é utilizada na avaliação laboratorial por rotina, estando reservada, por enquanto, ao âmbito da investigação.<sup>8</sup>

O Fator Tecidual (FT) foi, também, proposto, por alguns estudos, como auxiliar no cálculo de risco de TEV em doentes com cancro.<sup>82</sup>

Existem, ainda, outras formas, mais diretas, de prever eventos tromboembólicos, avaliando a coagulação. A tromboelastografia (TEG) foi descrita, em 1948 como uma medição

dinâmica da formação de coágulos e continua a ser usada atualmente como auxiliar no diagnóstico de coagulopatias e guiar transfusões.<sup>82</sup> Mais recentemente, a técnica da tromboelastometria rotacional (ROTEM) foi desenvolvida para avaliar as propriedades viscoelásticas do trombo. Esta técnica tem a vantagem de medir a atividade fibrinolítica, permitindo uma avaliação global da coagulação, desde a formação de trombos até à fibrinólise, gerando-se assim, um TEMograma<sup>82</sup>. Normalmente, ambas as técnicas são usadas na clínica para avaliar a hemostase, monitorizar a hemorragia e guiar as transfusões nos pacientes com trauma, doença cardíaca e nos submetidos a cirurgia. Para além disso, o ROTEM tem sido usado para identificar estados de hipercoaguabilidade na gravidez, o que indica que tem utilidade na identificação de ambos os estados (hiper e hipocoagulante).<sup>82</sup> TEG e ROTEM têm sido objeto de estudo na avaliação da hipercoaguabilidade em pacientes com cancro.

## 8. Clínica:

Os eventos tromboembólicos, podem ser clinicamente evidentes ou assintomáticos, sendo que um em cada três eventos de TEV são incidentalmente diagnosticados no decurso de AngioTAC torácica de rotina.<sup>19</sup>

Os doentes com cancro do pulmão podem ter uma função pulmonar marginal e a ocorrência de TEP pode estar associada a sintomas como dispneia (95%), hemoptises (20%), tosse (20%), dor torácica (16%) e perda de peso (8%).<sup>21</sup> Contudo, muitas vezes os sintomas respiratórios são subdiagnosticados, devido à semelhança sintomática da embolia e do próprio tumor, a sua progressão e eventuais complicações como pneumonia, derrame pleural, etc.<sup>20</sup> Por exemplo, o cancro do pulmão e a TEP são duas causas de hemoptises, o que pode camuflar o episódio de embolia, por ser atribuído ao tumor.<sup>15</sup> Por isso, muitas vezes o diagnóstico de TEP é ignorado neste tipo de doenças. Em relação aos doentes que desenvolvem TEV no pós-operatório, num estudo que envolveu 157 doentes sujeitos a resseção pulmonar primária ou secundária, a maioria destes doentes apresentou episódios de TEV assintomáticos. Para além disso, nos doentes que apresentaram esta associação e que eram sintomáticos, era muitas vezes difícil distinguir os sintomas de TEV dos sintomas esperados no pós-operatório, sendo por isso muitas vezes subdiagnosticados.<sup>45</sup> Os episódios de TEV assintomáticos desenvolvem-se frequentemente em territórios anatómicos pouco habituais mas clinicamente relevantes, tais como, veias mesentéricas ou veia cava inferior, estando associados a taxas de morbimortalidade semelhantes às dos episódios sintomáticos.<sup>8</sup>

Num estudo retrospectivo<sup>71</sup>, em que foram comparadas a incidência de TEP clinicamente suspeita e não suspeita em doentes com cancro do pulmão, 42% dos pacientes tiveram TEP clinicamente não suspeita, o que indica que é necessário um elevado índice de suspeita para o diagnóstico de TEP em doentes com cancro do pulmão. Uma elevada percentagem de doentes

com TEP não clinicamente suspeita era portadora de adenocarcinoma. Para além disso, todos os casos de cancro de células escamosas que desenvolveram TEP foram clinicamente evidentes. Tais factos podem demonstrar uma possível associação entre a forma de apresentação da TEP e os diferentes subtipos de tumores pulmonares, embora esta associação seja ainda pouco evidente. Em cerca de 36% dos doentes que apresentaram TEP clinicamente suspeita, havia um componente tumoral endobronquico na altura do diagnóstico. A presença de tumor endobronquico pode predispor os pacientes a desenvolver dispneia e outros sintomas respiratórios que aumentam a suspeita de TEP. Doentes com TEP não clinicamente suspeita foram encontrados, mais frequentemente, nos doentes com tratamento antitumoral. No entanto esta diferença pode ser explicada pelo facto dos doentes sob este tipo de terapêuticas serem frequentemente submetidos a exames como TAC torácica.<sup>71</sup>

## 9. Diagnóstico:

Os **D-dímeros**, produtos da degradação da fibrina pela plasmina, estarão elevados em caso de embolia pulmonar, sendo que valores inferiores a 500µg/L têm um valor preditivo negativo da ordem dos 95%, mas valores superiores aos referidos não podem afirmar com certeza o diagnóstico, permitindo, no entanto, uma orientação diagnóstica. Devido à ativação da cascata de coagulação nos doentes com cancro do pulmão, especialmente naqueles com doença avançada, o valor preditivo positivo dos D-dímeros no diagnóstico de eventos tromboembólicos nestes doentes é controverso. Para além disso, uma determinação negativa em doentes com cancro não permite excluir com segurança trombose venosa profunda devido ao baixo valor preditivo negativo deste teste nestes doentes. A utilidade real dos D-dímeros em pacientes com cancro continua por determinar.<sup>21</sup>

O principal exame de diagnóstico na TEP é a **AngioTAC torácica**. A TAC helicoidal com multi-detetores fornece imagens de todo o tórax com resolução de < 1mm necessitando apenas de uma pausa respiratória curta. Ramos de sexta ordem podem ser visualizados com resolução superior àquela obtida na angiografia pulmonar invasiva convencional.<sup>83</sup>

A **cintigrama de ventilação-perfusão** tornou-se um exame complementar de segunda linha para TEP, usada principalmente em doentes que não toleram o contraste intravenoso. Pequenos agregados de albumina marcada com radionuclídeo emissor de raios gama são injetados por via endovenosa e ficam retidos no leito capilar pulmonar. A cintigrafia de ventilação é obtida com gás inalado marcado radioactivamente. Na presença de TEP, este exame pode mostrar um defeito de perfusão com ventilação preservada.<sup>83</sup>

A **Angiografia Pulmonar**, realizada através de cateterismo cardíaco direito e injeção seletiva de contraste de menor osmolaridade, foi praticamente substituída pela AngioTAC no diagnóstico de TEP. Este exame invasivo e com um custo elevado é reservado para doentes

com AngioTAC insatisfatória e naqueles em que está programado um procedimento de intervenção. O exame permite o diagnóstico de TEP, caso existam pelo menos 2 imagens de um defeito de preenchimento intra-arterial .<sup>83</sup>

A **Ressonância Magnética** é outro método não invasivo a considerar para o diagnóstico desta patologia, permitindo diagnosticar TEP proximal e de maiores dimensões. Este exame não é confiável para TEP menores (segmentares e subsegmentares)<sup>83</sup>

O **ECG**, a **gasometria**, a **Radiografia do Tórax** e o **Ecocardiograma**, embora exames inespecíficos também podem auxiliar no diagnóstico de Tromboembolia Pulmonar, por refletirem as alterações que a embolia pulmonar promove a nível pulmonar e cardíaco.

A **ultrassonografia de compressão dos membros inferiores** é o método preferencial para diagnosticar TVP que associado ao Doppler venoso aumentada a capacidade diagnóstica. Caso este seja positivo e hajam sintomas respiratórios sugestivos de TEP, este exame pode aumentar a suspeita de TEP.

## 10. Tratamento:

### 10.1. Anticoagulação:

No tratamento de um episódio tromboembólico agudo, mais especificamente uma Tromboembolia Pulmonar, as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>84</sup> recomendam o uso de anticoagulantes, no mínimo durante 3 meses. Neste período, o tratamento de fase aguda consiste na administração de anticoagulação parentérica (heparina não-fracionada-HNF, heparina de baixo peso molecular-HBPM ou fondaparinux) nos primeiros 5-10 dias. Apesar das HBPM serem preferidas às HNF na maioria dos casos, estas últimas podem ser usadas com mais segurança nos pacientes com compromisso renal severo (clearance da creatinina <30 mL/min), dado a sua semi-vida mais curta e a reversibilidade com sulfato de protamina.<sup>85</sup> Alternativamente, as *guidelines* da ESMO 2011 recomendam HBPM monitorizadas com anti-Xa, nesta população em especial.<sup>34</sup>

Ainda segundo as *guidelines* da ESC, a heparina endovenosa deve ser sobreposta ao início do tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK). Alternativamente, pode ser seguida dos novos anticoagulantes orais não dependentes de vitamina K (NOACs), o dabigatrano ou o edoxabano. Se, em vez destes, forem administrados o rivaroxabano ou o apixabano, o tratamento oral deve ser iniciado diretamente com um destes agentes ou após 1-2 dias de administração da HNF, da HBPM ou do fondaparinux. Neste último caso, o tratamento da fase aguda consiste numa dose acrescida do anticoagulante oral durante as primeiras três semanas (para o rivaroxabano) ou durante os sete primeiros dias (para o apixabano).

Os resultados dos ensaios que utilizam os NOACs no tratamento do TEV indicam que estes agentes não são inferiores (relativamente à eficácia) e possivelmente mais seguros (em particular no que se refere a hemorragias maior) do que o regime padrão com heparina/AVK.

As heparinas de baixo peso molecular aprovadas para tratamento de embolia pulmonar são: a Enoxaparina, a Tinzaparina, a Dalteparina ou a Nadroparina mas não em todos os países

Europeus. O fondaparinux pode também ser utilizado.<sup>84</sup> As doses e intervalos recomendados são apresentados no Quadro III.

	<b>Doses recomendadas</b>	<b>Intervalo</b>
<b>Enoxaparina</b>	1 mg/kg ou 1,5 mg/kg	12/12 horas ou 24/24 horas
<b>Tinzaparina</b>	175 U/kg	24/24 horas
<b>Dalteparina</b>	100 UI/kg ou 200 UI/kg	12/12 horas ou 24/24 horas
<b>Nadroparina</b>	86 UI/kg ou 171 UI/kg	12/12 horas ou 24/24 horas
<b>Fondaparinux</b>	5 mg (peso <50kg) ou 7.5 mg (peso entre 50 a 100kg) ou 10mg (peso >100kg)	24/24 horas

*Quadro III: HBPM e Fondaparinux aprovados no tratamento da Embolia Pulmonar<sup>84</sup>*

## **10.2. Tratamento trombolítico**

O tratamento trombolítico da TEP restabelece a perfusão pulmonar mais rapidamente do que a anticoagulação com heparina isolada. Pode ser usada a Estreptoquinase, 250 000 UI como dose de carga durante 30 minutos, seguidas de 100 000 UI/h durante 12-24 horas; Uroquinase, 4400 UI/kg como dose de carga durante 10 minutos, seguidas de 4400 UI/kg por hora durante 12-24 horas; ou o Ativador do Plasminogénio Tecidual recombinante (rtPA), 100 mg durante 2 horas ou 0,6 mg/kg durante 15 minutos (dose máxima 50 mg).<sup>84</sup>

### **10.3. Embolectomia cirúrgica**

A embolectomia pulmonar é tecnicamente uma intervenção relativamente simples e outra alternativa no tratamento agudo da embolia pulmonar. Com uma abordagem multidisciplinar rápida e com indicações individualizadas para embolectomia antes do colapso hemodinâmico, foram reportadas taxas de mortalidade peri-operatórias de 6% ou menos.<sup>84</sup>

### **10.4. Tratamento percutâneo dirigido por cateter:**

Também, o tratamento percutâneo dirigido por cateter é um tratamento invasivo alternativo aos anteriores, cujo objetivo é remover os trombos que obstruem as artérias pulmonares principais para facilitar a recuperação do ventrículo direito e melhorar os sintomas e a sobrevida<sup>84</sup>.

### **10.5. Filtros venosos:**

Os filtros venosos são indicados para os doentes com TEP aguda que apresentam contra-indicações absolutas para fármacos anticoagulantes e para os doentes com TEP recorrente confirmada apesar de tratamento anticoagulante adequado. Estudos observacionais sugerem que a inserção de um filtro venoso pode reduzir as taxas de mortalidade relacionadas com a fase aguda da TEP, um benefício que possivelmente ocorre à custa de risco aumentado de TEP recorrente.<sup>84</sup>

### **10.6. Algoritmo terapêutico:**

Em doentes com TEP de alto-risco, isto é, com choque ou hipotensão, recomenda-se a iniciação da anticoagulação intravenosa imediata com HNF (classe de recomendação I, nível

de evidência C); a terapêutica trombolítica (IB), sendo que a infusão de HNF deve ser interrompida durante a administração de estreptoquinase ou de uroquinase, podendo ser continuada durante a infusão de rtPA; e a embolectomia pulmonar cirúrgica para os doentes em que a trombólise é contra-indicada ou não seja eficaz (IC).<sup>84</sup>

Em doentes com EP sem choque ou hipotensão, recomenda-se a iniciação imediata da anticoagulação parentérica nos doentes com probabilidade clínica de EP intermédia ou elevada enquanto o diagnóstico estiver em curso (IC), sendo que o mais recomendado para a maioria dos doentes é HBPM ou Fondaparinux (IA). Paralelamente à anticoagulação parentérica, recomenda-se o tratamento com um AVK, com INR-alvo de 2,5 (intervalo 2,0-3,0) (IC). Como já foi referido anteriormente, temos como alternativa a este tratamento, o uso dos novos anticoagulantes orais.<sup>84</sup>

#### **10.7. Duração da anticoagulação:**

Segundo a ESC<sup>84</sup>, é recomendada a anticoagulação oral durante 3 meses nos doentes com EP secundária a um fator de risco transitório (reversível) (IB), sendo esta de pelo menos 3 meses nos doentes com TEP não provocada (IA). Nos doentes com um segundo episódio de PE não provocada, o tratamento com anticoagulantes deve ser indefinido. (IB). Nos doentes com anticoagulação prolongada, o risco-benefício deste tratamento deve ser constantemente avaliado.

Para além destas recomendações, a fim de prevenir a síndrome pós-trombótica, abordada mais adiante, depois de uma TVP aguda, é recomendada a deambulação precoce diária com meia elástica compressiva a 30-40 mmHg durante dois anos.<sup>85</sup>

## 10.8. Embolia Pulmonar em doentes com cancro:

Quanto à abordagem da Embolia Pulmonar em doentes com cancro, as *guidelines* da ESC recomendam que não deve ser tratada de maneira diferente da EP sintomática de doentes sem cancro (IIaC). Para os doentes com TEP e cancro, deve ser considerada a HBPM subcutânea ajustada ao peso durante os primeiros 3 a 6 meses (IIaB) e deve ser considerado o prolongamento da anticoagulação (para além de 3 a 6 meses) por um período indeterminado ou até o cancro estar curado (IIaC).<sup>84</sup> Apesar dos antagonistas da vitamina K serem considerados o *gold standard* para o tratamento a longo prazo da TEV na população em geral, o seu uso em doentes com cancro pode ser problemático.<sup>86</sup> Em pacientes com cancro, a desnutrição, náuseas, vômitos e diarreia podem dificultar o tratamento e requerer uma constante monitorização do INR.<sup>34</sup> Os antagonistas da vitamina K têm mais de 200 interações medicamentosas conhecidas (via metabólica do CYP450), entre as quais, com a gencitabina e o erlotinib.<sup>68</sup> Para além disso, os doentes com cancro do pulmão necessitam com frequência de interromper temporariamente a anticoagulação para a realização de procedimentos como: broncoscopia, inserção de sondas, etc, não sendo desta forma vantajoso o uso de varfarina nestes doentes, devido ao seu maior tempo de semi-vida, quando comparado com as HBPM. As HBPM têm uma semi-vida mais curta, menos interações medicamentosas e não têm interferências alimentares, o que as torna preferidas no tratamento da TEV nos doentes com cancro.<sup>68</sup>

Outro aspeto a ter em conta é que os doentes com cancro e/ou sob quimioterapia têm mais tendência para desenvolver trombocitopenias e as recomendações da anticoagulação neste tipo de doentes não está ainda bem definida. De acordo com Carrier *et al*<sup>87</sup>, deve ser administrada uma dose terapêutica de HBPM se a contagem de plaquetas for mantida acima de  $50 \times 10^9/L$ . Aconselha-se uma redução de 50% na dose de HBPM se a contagem de plaquetas se situar entre 20 a  $50 \times 10^9/L$  e uma descontinuação do tratamento se contagem  $<20 \times 10^9/L$ .

As *guidelines* da ASCO, ESMO, ACCP e NCCN não recomendam a utilização dos novos anticoagulantes orais nestes doentes com trombose associada a cancro.<sup>34,85,86,88</sup>

O insucesso da terapêutica anticoagulante é relativamente comum nos doentes com cancro. Muitos estudos reportaram um aumento do risco de recorrência de TEV nos pacientes com cancro do pulmão.<sup>89,90</sup> Os doentes com TEV recorrente, apesar das doses standard de anticoagulação, devem ser submetidos a despiste de uma trombocitopenia induzida por heparinas, ou deteção de uma compressão mecânica resultante da malignidade.<sup>85</sup> Apesar da abordagem terapêutica da TEV recorrente ainda não ter sido muito estudada, existem 3 hipóteses de tratamento de acordo com algumas *guidelines*: trocar AVK por HBPM quando tratado com AVK, aumentar a dose de HBPM, ou inserção de filtros na veia cava.<sup>85</sup>

A gestão desta patologia nos doentes com cancro do pulmão especificamente tem de ser individualizada, devido ao aumento do risco hemorrágico decorrente da anticoagulação, que parece ser maior nestes doentes. Uma análise de 3 estudos de cancro do pulmão conduzidos pela *NCIC Clinical Trials Group*, reportou que uma percentagem significativa de pacientes anticoagulados desenvolveram hemorragia grave. O uso da varfarina foi um fator de risco de hemorragia significativo, ao contrário da utilização da HBPM.<sup>91</sup> Deve prestar-se, ainda, atenção aos doentes com cancro do pulmão que têm metástases cerebrais e que estão sob terapia anticoagulante, devido ao risco de hemorragia intracraniana.

## 11. Profilaxia em doentes de Alto Risco: sim ou não?

### 11.1. Uso profilático dos anticoagulantes para TEV:

A utilização de profilaxia primária anticoagulante nos pacientes com cancro do pulmão tem sido muito discutida uma vez que, seria útil na prevenção de eventos tromboembólicos associados a esta patologia e, ao mesmo tempo, na limitação da disseminação tumoral e da formação de metástases, condições que estão associadas ao estado hipercoagulativo no cancro.<sup>20</sup> A profilaxia da tromboembolia é muito importante, tanto por ser uma situação de difícil tratamento e manuseamento, como por aumentar muito a mortalidade e morbidade nos doentes. O maior problema associado à terapia anticoagulante é o risco de hemorragia que esta tem associado, sendo assim necessário avaliar o risco-benefício para cada doente, tendo em conta as suas características e as características da própria doença.

Existem recomendações para a profilaxia da TEV em doentes com cancro, diferindo conforme se efetuem em ambulatório ou em internamento e/ou se por condições médicas ou cirúrgicas, embora globalmente as recomendações para o cancro do pulmão não difiram daquelas aplicadas aos restantes tumores sólidos.<sup>34,85,86,88</sup> A maioria das *guidelines* internacionais recomenda a tromboprofilaxia nos doentes internados por patologia médica aguda e para doentes com reduzida mobilidade<sup>34,85,86,88</sup> e, também, uma profilaxia extensa com heparinas de baixo peso molecular nos pacientes submetidos a cirurgia, devendo esta ser continuada por mais de 4 semanas em doentes acamados, obesos ou com história de TEV. A maioria das *guidelines* concorda que todos os pacientes com doença maligna submetidos a intervenção cirúrgica devem ser alvo de profilaxia de baixa dose HNF 2 a 3 vezes por dia ou HBPM uma vez por dia, pelo menos durante 7 a 10 dias.<sup>34,85,86,88</sup> As *guidelines* da ESMO recomendam que doentes com cancro do pulmão sujeitos a toracotomia ou toracoscopia por mais de 30 minutos, devem receber HBPM subcutânea por pelo menos 10 dias do pós-

operatório.<sup>34</sup> O fondaparinux não é recomendado para prevenir a TEV pós-operatória.<sup>34,85,86,88</sup> Métodos mecânicos como meias de compressão devem ser também usados juntamente com a profilaxia farmacológica, mas não devem ser usados em monoterapia, a não ser que os métodos farmacológicos sejam contraindicados.<sup>34,85,86,88</sup>

As *guidelines* também recomendam profilaxia com HNF ou HBPM nos doentes internados com neoplasia maligna ativa, incluindo cancro do pulmão, na ausência de contra-indicações.<sup>34,85,86,88</sup> Muitos doentes com cancro do pulmão com cuidados em ambulatório têm um risco de tromboembolia equivalente aqueles em internamento, considerando a mesma doença, paciente e tratamento.<sup>92</sup> Contudo, não é consensualmente recomendada tromboprofilaxia dos doentes que estão sobre quimioterapia em ambulatório. As *guidelines* para uso na prática clínica sobre tromboprofilaxia foram estabelecidas pela Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO), Associação Italiana de Oncologia Médica (AIOM), Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), Rede Nacional de Cancro Compressivo (NCCN) e o Colégio Americano de Farmácia Clínica (ACCP).<sup>34,85,86,88</sup>

A NCCN, ASCO e ESMO não recomendam nas suas *guidelines* a profilaxia por rotina nos pacientes com cancro do pulmão em ambulatório sob quimioterapia. Contudo, na ASCO é permitida a decisão, aos clínicos, de administrar tromboprofilaxia a doentes selecionados com tumores sólidos com risco elevado de trombose, depois de uma análise cuidada do risco de mortalidade e morbidade e de hemorragia.<sup>85</sup>

As *guidelines* da AIOM não recomendam a profilaxia em doentes sob terapia anticancerígena (quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal) em ambulatório, exceto em doentes com cancro gastrointestinal ou do pulmão, onde se recomenda nadroparina, 3800 UI id, no máximo durante 4 meses) (nível de evidência A)<sup>93</sup>

No caso de doentes em ambulatório com fatores de risco, como tumores sólidos, mas com baixo risco de hemorragia, a ACCP recomenda profilaxia com uma Heparina não fraccionada em baixa dose ou uma HBPM.<sup>86</sup>

Contudo, estas práticas clínicas ainda não foram adotadas, havendo falta de consenso sobre o uso ou não de profilaxia nestes doentes em ambulatório, sujeitos a risco elevado de tromboembolia, seja pelo tumor em si ou pelos tratamentos associados.

A informação acima descrita está, resumidamente, apresentada no Quadro IV.

	ASCO (2013)	AIOM (2011)	ESMO (2011)	NCCN (2011)	ACCP (2012)
<b>Ambulatório</b>	A profilaxia por rotina não é recomendada	A profilaxia farmacológica não é recomendada por rotina, exceto em doentes com cancro do pulmão que devem receber HBPM subcutânea por não mais de 4 meses	A profilaxia por rotina não é recomendada	A profilaxia por rotina não é recomendada	A profilaxia com HNF ou HBPM foi recomendada em doentes em ambulatório com tumores sólidos que têm fatores de risco acrescidos e baixo risco de hemorragia
<b>Internamento médico</b>	Deve ser considerada profilaxia em candidatos sem contraindicações para HBPM ou HNF	Profilaxia recomendada para todos os doentes internados com cancro ativo e sem contraindicações para HBPM, HNF ou fondaparinux	Para doentes com doença aguda hospitalizados com risco aumentado de trombose, é recomendado profilaxia com HBPM, HNF ou fondaparinux	Pacientes internados com doença maligna e patologia aguda médica concomitante devem receber doses profiláticas de HBPM ou fondaparinux	Anticoagulação profilática foi recomendada com HBPM, HNF ou fondaparinux em doentes com cancro acamados
<b>Internamento cirúrgico</b>	Todos os pacientes submetidos a cirurgia major para tumores malignos devem ser candidatos a profilaxia com HBPM ou HNF e métodos mecânicos	Profilaxia com HNF, HBPM ou métodos mecânicos.	Em doentes com cancro, sujeitos a cirurgia major, deve ser administrada profilaxia com HBPM, HNF ou métodos mecânicos	Todos os pacientes sujeitos a cirurgia major para o cancro devem considerar profilaxia farmacológica com HNF, HBPM ou métodos mecânicos	Recomendados HBPM, HNF e métodos mecânicos

*Quadro IV: Recomendações das guidelines para Profilaxia de TEV em doentes com Cancro do Pulmão*<sup>34,85,86,88,93,94</sup>

Vários estudos têm sido desenvolvidos com a finalidade de perceber se é ou não benéfico o recurso à profilaxia para a TEP nos doentes com cancro do pulmão em ambulatório. Num estudo clínico que avaliou a profilaxia de TEV em doentes com cancro do pulmão em ambulatório foi administrado uma HBPM, certoparina, uma vez por dia, durante 6 meses em 532 pacientes com cancro do pulmão, mais especificamente, cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastizado (**TOPIC-2**). Neste estudo, a administração de certoparina não se relacionou com uma diminuição significativa da TEV nos doentes e houve um aumento do risco de hemorragia major. Contudo, nos doentes em estadio IV houve uma redução estatisticamente significativa da TEV nos doentes sob HBPM. <sup>95</sup>

Um estudo italiano **PROTECT**, multicêntrico, randomizado, controlado por grupo placebo e duplamente cego, que avaliou a prevenção de tromboembolismo arterial e venoso durante a quimioterapia em 1150 doentes em ambulatório com cancro avançado, dos quais 24.3% eram pacientes com cancro do pulmão, verificou uma redução do risco de TEV de 47.2% no grupo que recebeu o anticoagulante (nadroparina) e, ao mesmo tempo, um aumento dos eventos hemorrágicos major. Embora o risco de TEV fosse maior em pacientes com cancro do pulmão, também o efeito anti-trombótico foi mais pronunciado nestes doentes. <sup>96</sup>

O estudo de **SAVE-ONCO** estudou a semuloparina para profilaxia em doentes a receber quimioterapia para o cancro e envolveu mais de 3,200 pacientes com tumores sólidos localmente avançados ou metastizados (1,180 eram pacientes com cancro do pulmão). Este estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e multicêntrico, estudou a eficácia e segurança de uma dose profilática de heparina de ultra-baixo peso molecular, semuloparina, por via subcutânea, uma vez por dia com uma duração média de 3.5 meses. A semuloparina foi associada a uma redução de 64% do risco de TVP e de TEP, sem o risco de aumento de hemorragia. O estudo de **SAVE-ONCO** é o mais significativo na determinação da eficácia e segurança de trombopprofilaxia durante a quimioterapia em ambulatório. <sup>51</sup>

Para investigar a hipótese de que a tromboprofilaxia com dalteparina estaria associada a um aumento da sobrevivência, foi efetuado um estudo randomizado de fase III, que recrutou 2202 doentes com cancro do pulmão.<sup>97</sup> Os autores verificaram que houve uma redução significativa na incidência de TEV no grupo que usou dalteparina, comparada com o grupo controlo (3% vs 6%). A sobrevivência nos dois grupos foi comparada e foi de 10.6 vs 11.1 meses. O risco de hemorragia foi ligeiramente maior no grupo com dalteparina. O uso profilático de dalteparina por rotina ainda não está recomendado, sendo necessários mais estudos para identificar os doentes de alto risco que possam vir a beneficiar de tromboprofilaxia.

Contudo, pensa-se que poderia reduzir-se o risco de tromboembolia em doentes com cancro do pulmão em cerca de 80%, se fosse utilizada uma tromboprofilaxia adequada.<sup>40</sup>

## **11.2. Efeito anti-cancerígeno da anticoagulação:**

A varfarina e as HNF têm sido estudadas para avaliar o impacto dos anticoagulantes na sobrevivência ao cancro. Contudo, mais recentemente, a maioria dos estudos realizados nesta área é conduzido pelo uso de HBPM.<sup>23</sup> Tem sido sugerido que as HBPM têm propriedades anti-metastáticas, podendo, assim, melhorar a sobrevida do doente, pela inibição da progressão e não apenas pelo seu efeito profilático nos eventos tromboembólicos.<sup>23</sup> Uma recente revisão e meta-análise de quatro estudos, envolvendo 898 doentes com tumores sólidos, que receberam HBPM ou placebo, sugeriu que HBPM está associado a um aumento da sobrevivência, inclusive naqueles com doença avançada.<sup>98</sup> Por outro lado, outro estudo com HNF e HBPM sugeriu um aumento da sobrevida, com heparina em doentes com cancro não avançado e com uma longa esperança média de vida. Para além disso, mostrou-se que esta evidência seria frequente em doentes com cancro do pulmão de pequenas células em estadios iniciais.<sup>99</sup>

O uso de HBPM está associado à inibição das P-selectinas e à atenuação das metástases.<sup>8</sup>

Vários estudos continuam a ser desenvolvidos para clarificar o efeito das HBPM na sobrevivência dos doentes com cancro do pulmão.<sup>23</sup>

### **11.3. Anticoagulantes de escolha na profilaxia primária:**

Embora as **heparinas de baixo peso molecular** representem uma escolha preferencial na profilaxia do TEV associada a cancro, tanto pela maior eficácia como pelo menor risco de hemorragia, deve ter-se em atenção que nos idosos (>70 anos), pacientes com baixo peso ou pacientes com alterações renais é mais seguro a utilização de **anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K**, como a varfarina.<sup>85</sup> Para além disso, o uso de uma HBPM no fim da vida tem sido bastante discutido devido aos seus elevados custos.<sup>92</sup> Por outro lado, muitos destes doentes com cancro avançado e em tratamento ambulatorio, sofrem de desnutrição, que pode conduzir à depleção de vitamina K em poucos dias, sendo que 78% dos pacientes com cancro avançado têm evidência de deficiência em vitamina K<sup>100</sup>, o que deve ser tido em conta, na altura da escolha do tratamento. Doentes com cancro do pulmão, especialmente os doentes com cancro de pequenas células, mostraram menos risco de hemorragia com as heparinas subcutâneas em relação aos antagonistas da vitamina K.<sup>101</sup>

Recentemente, têm-se estudado a eficácia dos **novos anticoagulantes orais**, como dabigatrano (inibidor direto da trombina), **endovenosos** (semuloparina e idrabiotaparinux) ou **inibidores de fator Xa ativado** (apixabano, betrixabano, edoxabano, rivaroxabano).<sup>8</sup> Contudo todos estes compostos são dependentes da clearance renal, não dispõem de um antídoto nem de estudos que provem a sua eficácia, sendo necessários mais estudos, para que seja aprovada a sua utilização em doentes com cancro e trombose associada.

Nos doentes submetidos a cirurgia major, apesar de ser provada a eficácia e segurança da utilização de **heparinas de baixo peso molecular** na profilaxia, a maioria dos cirurgiões continua a preferir a utilização de **heparinas não fracionadas**, talvez pelo seu tempo de semi-vida mais curto e pelo menor risco de hemorragia no pós-operatório.

## 12. Prognóstico:

A presença de TEV é, ainda, um forte preditor negativo da sobrevivência. A tromboembolia pulmonar pode mesmo causar morte prematura e até a TVP tem impacto na qualidade de vida e complica a “gestão” da doença.

As complicações que podem estar associadas a episódios de TEV não fatais e que podem levar a incapacidade, diminuição na qualidade de vida dos doentes e, conseqüentemente, ao aumento da mortalidade, incluem: síndrome pós-trombótico e hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. A primeira é uma complicação comum de TEV, resultante do dano das válvulas venosas das pernas e apresenta sintomas de insuficiência venosa crónica, como dor crónica, sensação de peso, edema e alteração da cor dos membros inferiores. Casos mais graves podem mesmo culminar com ulceração da perna. A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica desenvolve-se em 2 a 4% dos doentes com TEP aguda e pode causar insuficiência ventricular direita e insuficiência diastólica ventricular esquerda <sup>83</sup>

A TEV aumenta a probabilidade de morte, em doentes com cancro em 2-6 vezes<sup>36</sup>, constituindo a segunda causa de morte mais comum ao longo da progressão da doença<sup>82</sup> e a primeira em doentes sob quimioterapia.<sup>15</sup> Por outro lado, o risco de mortalidade associada a TEV é 47 vezes maior em doentes com cancro do que na população em geral, e o risco de morte relacionada com TEV nos primeiros 120 dias de quimioterapia é 7 vezes maior do que nos pacientes em ambulatório sem TEV.<sup>94</sup>

Especificamente em doentes com cancro do pulmão, a tromboembolia está igualmente associada a um significativo aumento morbidade e mortalidade.<sup>70</sup> Vários estudos mostraram que a sobrevida é mais reduzida nos doentes com cancro do pulmão com TEP do que naqueles sem TEP. Por outro lado, a sobrevida é maior nos pacientes que são diagnosticados com TEP precocemente e tratados apropriadamente.<sup>20,21</sup> Chuang YM<sup>21</sup> concluiu que a diminuição do

tempo de sobrevivência era mais acentuada quando a TEP era diagnosticada concomitantemente com o cancro do pulmão, do que nos doentes em que a TEP foi diagnosticada após o cancro do pulmão ser conhecido. Cerca de 80% dos doentes com diagnóstico concomitante das duas patologias morreram em menos de 8 meses, o que se mostrou significativamente pior comparativamente com o grupo controlo. Para além disso, outros estudos demonstraram que estádios mais avançados de NSCLC estão mais associados a episódios de TEV fatais do que em estádios iniciais.<sup>14</sup>

A sobrevivência nos doentes com cancro do pulmão e que desenvolveram TEP é, em geral, mais baixa no sexo masculino, em doentes com idade avançada, na presença de outra histologia diferente de adenocarcinoma, no estádio avançado da doença e na presença de TEP nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de cancro do pulmão.<sup>20</sup>

Outro estudo indica que a TEP que se seguiu à ressecção cirúrgica do cancro do pulmão, tende a ser mais vezes fatal do que na população em geral.<sup>45</sup> A quimioterapia durante o evento também piora o prognóstico, visto que cerca de 20% dos doentes que experienciaram um evento tromboembólico durante a quimioterapia morreram uma semana depois.<sup>9</sup>

Em relação aos custos do tratamento de um doente com cancro do pulmão e com TEV são maiores do que se não existir TEV, devido ao maior número de internamentos, número de dias de internamento e custo total de serviços prestados. Verifica-se o mesmo no ambulatório, tanto com os fármacos prescritos, como pelos serviços prestados.<sup>15</sup> Um doente com cancro do pulmão e com TEV tem um custo de serviços de saúde prestados cerca de 39.5% mais elevado do que os dos doentes sem TEV, depois de ajustado segundo variáveis demográficas, história clínica, tipo de seguro e cuidados de suporte relacionados com o cancro.<sup>15</sup> Esta é mais uma das razões a favor do uso profilático de anticoagulantes em doentes com cancro do pulmão. O

investimento nesta profilaxia compensa os gastos que o manuseamento e tratamento desta complicação exigem.

### 13. Conclusão:

A incidência de TEP entre os doentes com cancro do pulmão é significativa, podendo representar uma complicação fatal. Os principais fatores que predispõem o doente com cancro do pulmão a esta complicação são: o tipo histológico adenocarcinoma, o estadiamento loco-regional avançado, a metastização, o tratamento cirúrgico e a quimioterapia. A idade, as comorbilidades, um baixo “performance status”, eventos anteriores de TEP e a elevação plasmática de fator tecidual também parecem aumentar o risco para estes fenómenos tromboembólicos.

Nestes doentes, a TEV tem um impacto negativo no prognóstico. Por isso, seria importante a validação de um *score* para estratificá-los consoante o risco de desenvolver TEV no curso da doença oncológica. Neste sentido, Khorana desenvolveu um *score* para estratificar os doentes oncológicos em ambulatório sob quimioterapia. Apesar de ser uma opção interessante para a estratificação dos doentes, este ainda não foi validado e tem sido alvo de vários estudos. Para além disso, não é específico para doentes com cancro do pulmão e não abrange outras terapias e características que também aumentam o risco de TEV, como a cirurgia e inibidores da angiogénese.

Atualmente, a profilaxia primária com anticoagulação, nestes doentes, é apenas assegurada no pós-operatório e em alguns doentes em internamento. Contudo, existem estudos que defendem a utilização de profilaxia em doentes oncológicos, inclusive nos doentes com cancro do pulmão em ambulatório e sob quimioterapia, devido ao risco aumentado destes doentes para o desenvolvimento de TEP.

São necessários mais estudos para a implementação dos scores pré-existentes ou para o desenvolvimento de novos modelos para a estratificação de risco destes doentes. Assim, seria

possível a identificação de doentes de alto risco que beneficiariam de profilaxia antitrombótica sem aumentar significativamente as complicações hemorrágicas.

## **14. Agradecimentos:**

À Doutora Maria Alcide Marques e ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro pela disponibilidade, prontidão e colaboração neste trabalho.

À minha família, especialmente aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós, por todo o apoio, por acreditarem em mim e por nunca me deixarem desistir;

Aos meus amigos por me acompanharem neste longo percurso, motivarem e encorajarem.

## 15. Bibliografia:

1. Cancer Research UK. The 10 most common cancers in 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/common-cancers-compared>. Published 2014. Accessed November 1, 2016.
2. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):1-29.
3. Cancer Research UK. The 20 Most Common Causes of Cancer Death in 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/common-cancers-compared#heading-Zero>. Published 2014. Accessed November 1, 2016.
4. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Doenças Oncológicas em números – 2015. *Direção- Geral da Saúde*. 2016.
5. Sculier JP, Meert AP, Berghmans T. Updates in oncology. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):69-78. d
6. Rachet B, Woods LM, Mitry E, et al. Cancer survival in England and Wales at the end of the 20th century. *Br J Cancer*. 2008;99 Suppl 1:S2-10..
7. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
8. Roselli M, Riondino S, Mariotti S, La Farina F, Ferroni P, Guadagni F. Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(2-3):771-789.
9. Mellema WW, van der Hoek D, Postmus PE, Smit EF. Retrospective evaluation of thromboembolic events in patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2014;86(1):73-77.
10. Falanga A. The incidence and risk of venous thromboembolism associated with cancer and nonsurgical cancer treatment. *Cancer Invest*. 2009;27(1):105-115.
11. Chew HK, Davies a M, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):601-608.
12. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-464.
13. Dentali F, Malato A, Ageno W, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3):705-706.
14. Hicks LK, Cheung MC, Ding K, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: A pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer*. 2009;115(23):5516-5525.

15. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Lung Cancer Incidence and predictors of venous thromboembolism ( VTE ) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;78(3):253-258.
16. Huang H, Korn JR, Mallick R, Friedman M, Nichols C, Menzin J. Incidence of venous thromboembolism among chemotherapy-treated patients with lung cancer and its association with mortality: A retrospective database study. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(4):446-456.
17. Corrales-Rodriguez L, Blais N. Lung cancer associated venous thromboembolic disease: A comprehensive review. *Lung Cancer*. 2012;75(1):1-8.
18. Myrthe P. P. van Herk-Sukel, Shantakumar S, Beest FJAP, Kamphuisen PW. Pulmonary Embolism , Myocardial Infarction , and Ischemic Stroke in Lung Cancer Patients : Results from a Longitudinal Study. *Lung*. 2013;191:501-509.
19. Connolly GC, Menapace L, Safadjou S, Francis CW, Khorana AA. Prevalence and clinical significance of incidental and clinically suspected venous thromboembolism in lung cancer patients. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(6):713-718.
20. Sun J-M, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer*. 2010;69(3):330-336.
21. Chuang Y-M, Yu C-J. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. *Oncology*. 2009;77(2):100-106.
22. Lee J-W, Cha S-I, Jung C-Y, et al. Clinical Investigations Clinical Course of Pulmonary Embolism in Lung Cancer Patients. *Respiration*. 2009;78:42-48.
23. Noble S. Low-molecular-weight heparin and survival in lung cancer. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl:S114-8.
24. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-2346. d
25. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, et al. Platinum-Based Compounds and Risk for Cardiovascular Toxicity in the Elderly: Role of the Antioxidants in Chemoprevention. *Rejuvenation Res*. 2011;14(3):293-308.
26. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest*. 2014;146(3):650-658.
27. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1015-1022. d
28. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(FEBruAry):123-134.
29. Davila M, Amirkhosravi A, Coll E, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: Impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1517-1524. d
30. Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(5):362-367. d

31. Meis E De, Azambuja D, Zamboni M, Pinheiro VR, Levy RA. Increased expression of tissue factor and protease-activated receptor-1 does not correlate with thrombosis in human lung adenocarcinoma. *brazilian J Med Biol reserch*. 2010;43(4):403-408.
32. Ten Cate H, Falanga A. Overview of the postulated Mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3-4):122-130.
33. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: Linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2362-2367.
34. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(SUPPL. 6):85-92.
35. Malgor RD, Bilfinger T V, Labropoulos N. REVIEW A Systematic Review of Pulmonary Embolism in Patients With Lung Cancer. *ATS*. 2012;94(1):311-316.
36. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:1-9.
37. Chen W, Zhang Y, Yang Y, Zhai Z, Wang C. Prognostic significance of arterial and venous thrombosis in resected specimens for non-small cell lung cancer. *Thromb Res*. 2015;136(2):451-455.
38. Cukic V, Ustamujic A. Lung Cancer and Pulmonary Thromboembolism. *Mater Socio Medica*. 2015;27(5):351-353.
39. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: Predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):875-881.
40. Alexander M, Kirsa S, Wolfe R, et al. Lung Cancer Thromboembolism in lung cancer – An area of urgent unmet need. *Lung Cancer*. 2014;84(3):275-280.
41. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):1035-1040. d
42. Shargall Y. Lung cancer surgery patients at higher risk of developing venous thromboembolism. news medical life sciences. <http://www.news-medical.net/news/20150429/Lung-cancer-surgery-patients-at-higher-risk-of-developing-venous-thromboembolism.aspx>. Published 2015. Accessed November 1, 2016.
43. Christensen TD, Vad H, Pedersen S, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):394-400.
44. Yang Y, Zhou Z, Niu X, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 2012;106(6):736-741.
45. Agzarian J, Hanna WC, Schneider L, et al. Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: An underdetected problem. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(4):992-999. d

46. Schneider L, Farrokhyar F, Schieman C, Hanna WC, Shargall Y, Finley CJ. The burden of death following discharge after lobectomy. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2015;48(1):65-70.
47. Schneider L, Farrokhyar F, Schieman C, et al. Pneumonectomy: The burden of death after discharge and predictors of surgical mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(6):1976-1982.
48. Świniarska J, Zekanowska E, Danciewicz M, Bella M, Szczesny TJ, Kowalewski J. Pneumonectomy due to lung cancer results in a more pronounced activation of coagulation system than lobectomy. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2009;36(6):1064-1068.
49. Patel A, Anraku M, Darling GE, et al. Venous thromboembolism in patients receiving multimodality therapy for thoracic malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(4):843-848.
50. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous Thromboembolism Risk in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist.* 2013;18:1321-1329.
51. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:601-609.
52. Coleman R, Maccallum P. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):17-23.
53. Roselli M, Ferroni P, Riondino S, et al. Impact of chemotherapy on activated protein C-dependent thrombin generation - Association with VTE occurrence. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1253-1258.
54. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *thromb Haemost.* 2010;104:1049-1054.
55. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466-3473.
56. Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl:S17-20.
57. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529-535.
58. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4865-4873.
59. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic Events in Patients Treated with Anti-Angiogenic Drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8:102-113.
60. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost.* 2009;7(1):171-181.

61. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1672-1679.
62. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2280-2285.
63. Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C, et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1616-1622.
64. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer.* 2011;74(3):469-473.
65. Khorana A a, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai M a, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2377-2381.
66. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):743.
67. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. *Br J Haematol.* 2013;162(6):748-757.
68. Salla E, Dimakakos EP, Tsagkouli S, et al. Venous Thromboembolism in Patients Diagnosed With Lung Cancer. *Angiology.* 2015:1-16.
69. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res.* 2009;123(SUPPL. 4):S18-S21.
70. Zhang Y, Yang Y, Chen W, et al. Hypertension associated with venous thromboembolism in patients with newly diagnosed lung cancer. *Sci Rep.* 2016;6(October 2015):19603.
71. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Lung Cancer Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients : Comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78(2):161-166.
72. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):17-22. d
73. Cheng Y-J, Liu Z-H, Yao F-J, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001515.
74. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-4129.
75. Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti G V. Reactive Thrombocytosis Might Contribute to Chemotherapy-Related Thrombophilia in Patients with Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(4):264-267.
76. Regina S, Rollin J, Bléchet C, Iochmann S, Reverdiau P, Gruel Y. Tissue factor

- expression in non-small cell lung cancer: relationship with vascular endothelial growth factor expression, microvascular density, and K-ras mutation. *J Thorac Oncol*. 2008;3(7):689-697.
77. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Clin trials Obs*. 2008;111(10):4902-4908.
  78. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291-292.
  79. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *thromb Haemost*. 2010;116(24):5377-5382. d
  80. Zhang PP, Sun JW, Wang XY, Liu XM, Li K. Preoperative plasma D-dimer levels predict survival in patients with operable non-small cell lung cancer independently of venous thromboembolism. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(9):951-956.
  81. Ferroni P, Martini F, Portarena I, et al. Novel high-sensitive D-Dimer determination predicts chemotherapy-associated venous thromboembolism in intermediate risk lung cancer patients. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(6):482-487.
  82. Davies NA, Harrison NK, Sabra A, et al. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer. *Thromb Res*. 2015;135(6):1075-1080.
  83. Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Harrison TR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed.; 2015.
  84. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-3080.
  85. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-2204.
  86. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):7-47.
  87. Carrier M, Khorana A, Zwicker I, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH: A rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2014;12(1):115-116.
  88. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2011;9(714-777):www.nccn.org.
  89. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(2):86-91.

90. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-3978.
91. Maître AL, Ding K, Shepherd FA, Leigh N, Arnold A, Seymour L. Anticoagulation and bleeding: A pooled analysis of lung cancer trials of the neic clinical trials group. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):586-594.
92. Alexander M, Kirsa S, MacManus M, Ball D, Solomon B, Burbury K. Thromboprophylaxis for lung cancer patients - Multimodality assessment of clinician practices, perceptions and decision support tools. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1915-1922.
93. Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST) 1. *Thromb Res*. 2012;129(5):e171-e176..
94. Cavaliere L. Thromboprophylaxis in ambulatory lung cancer treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2013;17(1):74-79.
95. Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis Low-Molecular-Weight Heparin Versus Breast Cancer or Stage III / IV Lung Cancer. *Clin Appl Thromb*. 2012;18(2):159-165.
96. Barni S, Labianca R, Agnelli G, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011;9(1):179.
97. Griffiths GO, Burns S, Noble SI, Macbeth FR, Cohen D, Maughan TS. FRAGMENT: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9(1):355.
98. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2007;5:729-737.
99. Di Nallo AM, Strigari L, Giliberti C, Bedini A, Palomba R, Benassi M. Monitoring of people and workers exposure to the electric , magnetic and electromagnetic fields in an Italian national cancer Institute. *J Exp Clin cancer Res*. 2008;27(1):10.
100. Bruera E, Goodwin JS. Predictors of Anticoagulation in Hospice Patients With Lung Cancer. *Cancer*. 2011;116(20):4817-4824.
101. Zhang J, Zhang Y-L, Ma K-X, Qu J-M. Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(5):442-450.