



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Novidades em Anticoagulação no Paciente Oncológico*News in Anticoagulation in Oncologic Patients*Patrícia Lima Junqueira^{1*}¹Hematologista, especializada em Hemostasia pelo HCFMUSP; Salvador, Bahia, Brasil

O tromboembolismo venoso representa importante causa de morbimortalidade na população oncológica, com maior risco de recorrência e sangramentos. Nos últimos 20 anos, ocorreram importantes avanços no tratamento da trombose associada ao câncer, desde a demonstração da superioridade da heparina de baixo peso molecular quando comparada ao tratamento anticoagulante com antagonista da vitamina K até a incorporação de anticoagulantes orais diretos (inibidores diretos do fator Xa) a partir de 2018. Entretanto, ainda que se tenha avançado nos últimos anos, o tratamento do tromboembolismo venoso na população oncológica ainda persiste com muitos desafios e lacunas a serem preenchidas.

Palavras-chave: Novidades; Tromboembolismo Venoso; Pacientes Oncológicos.

Correspondence addresses:

Dra. Patrícia Lima Junqueira
drapatriciajunqueira@gmail.com

Received: October 15, 2022

Revised: November 22, 2022

Accepted: December 15, 2022

Published: December 31, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Venous thromboembolism represents an important cause of morbidity and mortality in the cancer population, with a higher risk of recurrence and bleeding. In the last 20 years, the treatment of cancer-associated thrombosis has improved since the superiority of low molecular weight heparin compared to vitamin K antagonist until the incorporation of direct oral anticoagulants (direct factor Xa inhibitors). However, even though it has advanced in recent years, the treatment of cancer-associated thrombosis persists with many challenges and gaps to be filled.

Keywords: News; Venous Thromboembolism; Oncologic Patients.

A associação entre câncer e trombose surgiu no século XIX, tendo sido mais claramente descrita pelo médico francês Armand Trousseau em 1865.^{1,2} Desde então, os avanços no diagnóstico e tratamento antineoplásicos melhoraram, de forma significativa, a sobrevida dos pacientes oncológicos.

O tromboembolismo venoso (TEV) surge, então, como importante causa de morbimortalidade, representando a segunda causa de morte nessa população,^{3,4} sendo o tratamento anticoagulante um grande desafio, por toda complexidade relacionada ao uso de múltiplas medicações, necessidade de procedimentos invasivos, alterações do trato gastrointestinal, além dos episódios de plaquetopenia.

Em 2002, Prandoni e colaboradores demonstraram que a anticoagulação com heparina seguida por antagonista da vitamina K em pessoas com câncer, associou-se a um maior risco de recorrência, marcadamente nos primeiros 30 dias, além de maior taxa de sangramento quando comparadas à população não oncológica.⁵

A necessidade de otimizar a terapia anticoagulante nos pacientes com câncer conduziu o estudo CLOT, publicado em 2003, com os resultados de superioridade da dalteparina (heparina de baixo peso molecular) comparada ao tratamento com antagonista da vitamina K, nos primeiros 6 meses do tromboembolismo venoso, sem aumentar o risco de sangramento.⁶

Esse estudo, em conjunto com outros menores, reescreveram as diretrizes e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tornou-se, então, o padrão ouro para o tratamento da trombose associada ao câncer, nos primeiros 6 meses, devendo, a anticoagulação ser mantida enquanto houver doença em atividade e/ou terapia antineoplásica.⁷⁻¹²

Apesar do indiscutível avanço, as heparinas de baixo peso molecular apresentam algumas limitações, como a via parenteral para administração e o custo elevado.

A partir de 2009, os dados de não inferioridade dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) em relação ao antagonista da vitamina K no tratamento do TEV, na população em geral, motivou que fossem realizados estudos comparando essas medicações com a heparina de baixo peso molecular na população oncológica.¹³⁻¹⁶

Em 2018, é publicado o Hokusai VTE-Cancer que randomizou 1.050 pacientes com TEV e câncer para tratamento com dalteparina ou edoxabana, por um período de 6 e 12 meses, demonstrando não inferioridade da edoxabana quando comparada à HBPM, sem aumento de sangramento, exceto do trato gastrointestinal.¹⁷

Dados semelhantes foram encontrados no SELECT-D que comparou dalteparina e rivaroxabana, fazendo com que, ainda em 2018, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) publicasse a primeira diretriz recomendando, como primeira escolha, a edoxabana ou rivaroxabana para o tratamento nos primeiros 6 meses do TEV associado ao câncer, reservando-se a HBPM para os casos com alto risco hemorrágico, como tumores ativos ou alterações do trato gastrointestinal (TGI)

ou neoplasias do trato genitourinário, além de interações medicamentosas.^{18,19}

Posteriormente, a recomendação é encontrada em diferentes diretrizes,^{20,21} representando mais um importante avanço no tratamento da trombose associada ao câncer.

Em 2020, os resultados de não inferioridade entre apixabana e dalteparina, após randomização de 1.170 pacientes com câncer e TEV agudo para tratamento por 6 meses, sem aumentar risco de sangramento, nem mesmo de TGI, encontrados no estudo Caravaggio, incorporou mais um inibidor direto do Xa ao arsenal terapêutico.²²⁻²⁴

Ainda que tenhamos avançado frente a toda complexidade do paciente oncológico, algumas lacunas e desafios ainda se fazem presentes. Entre eles, encontra-se definir a melhor estratégia anticoagulante para pacientes com tumores intracranianos, do trato genitourinário e onco-hematológicos; o tratamento do TEV incidental, das trombozes arteriais, do paciente com plaquetopenia e com indicação de uso dos antiagregantes plaquetários.^{25,26}

O tratamento após 6 meses do TEV também precisa ser melhor definido. Recentemente, foram publicados dados do estudo CAT que sugere que a redução da dose da apixabana após 6 meses da trombose parece ser segura nos pacientes com câncer,²⁷ entretanto, fazem-se necessárias mais evidências.

Além dos atuais desafios e perguntas não respondidas, o futuro traz a expectativa de novos anticoagulantes orais eficazes, com mínimo risco hemorrágico e interação medicamentosa, além de melhores ferramentas para estratificação individual de risco.

Referências

1. Bouillad. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisie passive et general. Arch Gen Med 1823;1:188-204.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris 3, 1865. Paris, France:JB Balliere et Fils: p. 654-712.

3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-634.
4. Becattini C, Di Nisio M, Franco L, Lee A, Agnelli G, Mandalà M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: The dark side of the moon. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102190.
5. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-8.
6. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin *versus* oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;Jul 10;349(2):146-53.
7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;Aug 12-26;162(15):1729-35.
8. Wang TF, Li A, Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 May 1;2(3):429-438.
9. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, Barni S; working group AIOM. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;Sep;59(3):194-204.
10. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.
11. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):110S-112S. Erratum in: *Chest*. 2008 Aug;134(2):473.
12. Khorana AA. Cancer and thrombosis: Implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol*. 2009;20(10):1619-30.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;Dec10;361(24):2342-52.
14. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;Dec23;363(26):2499-510.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;Feb 21;368(8):699-708.
16. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwöcho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban *versus* warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;Oct10;369(15):1406-15.
17. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
18. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-2023.
19. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, Carrier M. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;Jun 16(6):1246-1249.
20. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Lancet Oncol*. 2019;Oct;20(10):e566-e581.
21. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;Feb 10;38(5):496-520.
22. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated

- with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.
23. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;Feb 23;5(4):927-974. Erratum in: *Blood Adv.* 2021 Apr 13;5(7):1953.
 24. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, Fertrin KY, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Ibrahim I, Kraut E, Leavitt AD, Lee A, Lee JT, Lim M, Mann J, Martin K, McMahon B, Moriarty J, Morton C, Ortel TL, Paschal R, Schaefer J, Shattil S, Siddiqi T, Sudheendra D, Williams E, Hollinger L, Nguyen MQ. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw.* 2021;Oct 15;19(10):1181-1201.
 25. Wang TF, Billett HH, Connors JM, Soff GA. Approach to cancer-associated thrombosis: Challenging situations and knowledge gaps. *Oncologist* 2021;Jan;26(1):e17-e23.
 26. Falanga A, Le Gal G, Carrier M et al. Management of cancer-associated thrombosis: Unmet needs and future perspectives. *TH Open.* 2021;5(3):e376-e386.
 27. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients – 30 months follow-up [published online ahead of print, 2022 Feb 3]. *J Thromb Haemost.* 2022;10.1111/jth.15666.