

Revisão Teórica

**Complicações Tromboembólicas no Doente com Cancro do
Pulmão**

Prevenir é melhor que remediar?

Simões S., Alves P.

Hospital de Pulido Valente

Centro Hospitalar Lisboa-Norte, EPE

Novembro 2011

Complicações Tromboembólicas no Doente com Cancro do Pulmão

Prevenir é melhor que remediar?

Simões S., Alves P.

Resumo:

A existência de fenómenos tromboembólicos assume grande importância em determinados grupos populacionais, nomeadamente nos mais idosos e na existência de determinadas doenças e comorbilidades. A dificuldade de diagnóstico e de tratamento, com elevada probabilidade de recaídas e a potencial gravidade dos fenómenos tromboembólicos suscita uma particular atenção sobre este assunto.

A associação entre tromboembolismo venoso e neoplasia está bem definida e tem várias implicações clínicas, na qualidade de vida, no tratamento da doença de base e no prognóstico.

A incidência de TEV varia com o tipo de neoplasia, sendo a neoplasia do pulmão uma das neoplasias mais frequentemente associadas a estes fenómenos.

A incidência de TEV nos doentes com neoplasia do pulmão varia com determinadas características da doença e do tratamento.

Nos doentes oncológicos existe um modelo (Korana et al) que permite definir o risco de doença tromboembólica nos doentes oncológicos de acordo com características da doença e com a terapêutica. Actualmente a maioria dos autores defende profilaxia nos doentes oncológicos com elevado risco de tromboembolismo, com uma melhor relação custo/benefício.

Incidência de Tromboembolismo Venoso (TEV) na população em geral

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP) constituem os principais fenómenos de TEV. Vários estudos focaram-se particularmente na epidemiologia do TEV e evidenciaram a importância clínica desta entidade

traduzida por morbilidade e mortalidade importantes.¹

A incidência e o risco de mortalidade da tromboembolismo venoso na população em geral são baixos. Tendo como referência estudos norte-americanos, estima-se a incidência de primeiro episódio de TEV em cerca de 100/100000 pessoas/ano, aumentando

exponencialmente com idade (<5 casos/100000 pessoas com menos de 15 anos até cerca de 500 casos/100000 pessoas com 80 anos). O TEV sintomático manifesta-se em aproximadamente 1/3 dos doentes sob a forma de EP e em cerca de 2/3 sob a forma de TVP. Apesar de terapêutica anticoagulante, o TEV recorre frequentemente nos primeiros meses após o evento inicial com uma taxa de recorrência calculada em 7% aos 6

meses. Globalmente, 25 a 50% das situações de TEV são idiopáticas, sem um factor de risco identificável. Apresenta uma taxa de mortalidade ao primeiro mês de 6% nos casos de TVP e de 12% nos casos de EP. A mortalidade precoce após TEV está associada a vários factores, nomeadamente: apresentação sob a forma de EP, idade avançada, neoplasia e doença cardiovascular (Quadro I).

Quadro I. Resumo da Epidemiologia do Primeiro Evento de TEV

Variável	Evidência
Incidência na população (assumindo >95% caucasianos)	≈70-113 casos/100000/ano
Idade	↑ exponencial com a idade, particularmente depois dos 40 anos
<ul style="list-style-type: none"> • 25-35 anos • 70-79 anos 	≈30/casos/100000 pessoas ≈300-500 casos/100000 pessoas
Sexo	Não há diferença estatística relevante entre homens e mulheres
Raça/Etnia	Risco 2,5-4x mais baixo ...
Incidência relativa EP vs TVP	Sem autópsia: ≈33% EP; ≈66% TVP Com autópsia: ≈55% EP; ≈45% TVP
Variação sazonal	Possivelmente mais frequente no Inverno e menos comum no Verão
Factores de Risco	≈25-50% “idiopáticos” dependendo da definição exacta ≈15-25% associados a neoplasia; ≈20% após cirurgia (3 meses)
TEV recorrente	Incidência aos 6 meses: ≈7%; maior taxa em doentes com neoplasia Mais frequente após EP do que após TVP
Mortalidade após TEV tratado	Incidência aos 30 dias: ≈6% após TVP; ≈12% após EP Associada a neoplasia, idade e doença cardiovascular

Adaptado de ¹

Incidência de TEV associado às neoplasias

A relação entre tromboembolismo e neoplasia está bem reconhecida e foi descrita pela primeira vez por Trousseau em 1868.² O espectro de manifestações clínicas do tromboembolismo varia desde o TEV e síndrome de Trousseau à coagulação intravascular disseminada. Calcula-se que 4 a 20% dos doentes com Cancro desenvolvem TEV e que 18 a 20% dos doentes com TEV têm uma Neoplasia.³ A trombose nos doentes oncológicos está associada a importantes consequências clínicas e o seu risco varia muito entre doentes e ao longo da história natural da doença. A neoplasia é um importante factor de risco independente para TEV e a quimioterapia aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos.⁴ No estudo populacional MEGA⁵, o risco global de TEV foi 7 vezes superior nos doentes com neoplasia (odds ratio [OR], 6,7; 95% intervalo de confiança [IC], 5,2-8,6) vs doentes não oncológicos.

Os doentes com neoplasia hematológica apresentaram o risco mais elevado para trombose venosa, ajustada à idade e ao sexo (odds ratio [OR] 28; 95% IC, 4-199,7), seguidos dos doentes com cancros do pulmão (OR, 22,2; 95% IC, 3,6-136,1) e gastrointestinal (OR, 20,3; 95% IC, 4,9-83). Constata-se assim que o risco varia com o tipo de Neoplasia.

Vários estudos demonstraram que o risco de TEV é maior no período de tempo inicial após o diagnóstico e que a sua incidência diminui depois significativamente⁶. No estudo anteriormente citado⁵, o risco foi maior nos primeiros três meses após o diagnóstico de cancro (OR 53,5; 95% IC, 8,6-334,3) e à medida que o tempo progredia, o risco diminuía. Esta tendência foi semelhante quer em doentes com apenas TVP quer em doentes com EP associada ou não a TVP. Também uma análise retrospectiva envolvendo mais de 200000 doentes oncológicos evidenciou uma taxa de incidência de 3,3% no primeiro ano após o diagnóstico e 0,8% no segundo ano.⁷

O risco de TEV é superior na doença metastizada. A presença de metástases está associada a hipercoagulabilidade, a qual parece ter um papel chave na capacidade metastática dos tumores sólidos. Nestes, o risco de trombose venosa é 58 vezes superior ao de doentes sem neoplasia, o que é muito superior ao risco de doentes com cancro não metastizado (quatro vezes).⁵ Para além do estudo MEGA, outros trabalhos suportam esta evidência.^{7,8,9,10} Refira-se porém que existem alguns estudos englobando doentes oncológicos em ambulatório nos quais o estágio avançado não esteve associado a maior risco de TEV sugerindo que o *status performance* e a imobilidade nos doentes hospitalizados potenciam o risco de trombose.

O desenvolvimento de TEV em doentes com cancro tem várias consequências deletérias, incluindo a necessidade de anti-coagulação a longo prazo, um risco anual de 12% de complicações hemorrágicas, um risco anual de 21% de trombose recorrente e o potencial impacto no agendamento da quimioterapia e na qualidade de vida do doente.¹¹ Os eventos trombóticos são a segunda causa de mortalidade em doentes com cancro, logo a seguir à progressão de doença, e estão associados a diminuição da sobrevivência.¹² Num estudo retrospectivo envolvendo 1015598 doentes com cancro internados¹³, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi 6,7%, sendo significativa e consistentemente maior em doentes com TEV (16,3% vs 6,3%; $P < 0,0001$). Verificou-se também que a mortalidade foi maior nos casos de EP (24,8% vs 6,5%; $P < 0,0001$).

De acordo com a *American Society of Clinical Oncology* (in www.asco.org) podem definir-se os seguintes factores de risco para TEV em doentes oncológicos:

A – Factores relacionados com o doente: idade, raça, comorbilidades (obesidade, infecção, doença renal. Doença pulmonar, tromboembolismo arterial), episódio anterior de TEV, plaquetas pré-quimioterapia elevadas, mutações pró-trombóticas hereditárias;
 B – Factores relacionados com a neoplasia: local primário (gastro-intestinal, cérebro, pulmão, ginecológico, renal, hematológico), primeiros 3-6 meses após diagnóstico;

doença metastática; C – Factores relacionados com o tratamento: cirurgia major recente, internamento, quimioterapia, hormonoterapia, terapêutica anti-angiogénica (talidomida, bevacizumab), agentes estimuladores de eritropoiese, presença de cateter venoso central.

Qual a relação existente entre TEV e cancro do pulmão?

Como evidenciado atrás, a trombose venosa é uma complicação comum nos doentes oncológicos. Apesar do cancro do pulmão ser a segunda neoplasia mais comum nos países ocidentais e a principal causa de morte por doença oncológica entre homens e mulheres, existem poucos trabalhos sobre TEV e cancro do pulmão, nomeadamente sobre o impacto na mortalidade.

A associação entre TEV e cancro do pulmão foi reportada há mais de 20 anos.^{14, 15} Levitan et al evidenciaram que o cancro do pulmão pertence ao grupo de neoplasias com maior taxa de incidência de TEV e que, nesta população, a taxa de TVP e EP era de 61/10000 doentes.⁸ Blom et al observaram que nos doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) o risco de TEV é 20 vezes superior ao da população em geral.^{5,16} O estudo MEGA demonstrou ainda que o cancro do pulmão apresentava a segunda maior taxa de risco de trombose venosa entre vários tipos de neoplasias.⁵ Num trabalho de 2007, estima-se a incidência de TEV em doentes com cancro do pulmão em 40-

100 casos/1000 pessoas/ano.¹⁷ Recentemente, Chew et al concluíram que aproximadamente 3% dos doentes com cancro pulmão desenvolvem TEV nos dois anos seguintes ao diagnóstico, sendo a incidência no primeiro ano significativamente superior à da população em geral (taxa de incidência = 21,2, 95% IC, 20,4-22)(ver Quadro II).¹⁸ Mais intrigante que a elevada incidência de TEV no cancro do pulmão são os ensaios clínicos sobre anti-coagulação associada à quimioterapia que sugerem um benefício na

sobrevida dos doentes com Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células (CPPC), sugerindo que uma interferência na via pró-coagulante pode melhorar o prognóstico desta neoplasia.^{19, 20, 21, 22}

Risco de TEV no cancro do pulmão de acordo com tipo histológico e estágio da doença

Alguns estudos sugerem a existência de factores de risco para TEV em doentes com cancro do pulmão tendo em conta a histologia, o estágio da

Quadro II. Efeito de sexo, idade, raça, comorbilidades, estágio inicial da neoplasia, histologia e cirurgia no desenvolvimento de TEV em 1 ano após o diagnóstico de cancro do pulmão (adaptado de ¹⁸)

Variável	CPNPC	CPPC
Sexo (vs masculino)	1.0 (0.9-1.1)	1.0 (0.8-1.3)
Idade (vs < 45 anos)		
• 45-64 anos	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.4-1.6)
• 65-74 anos	0.6 (0.5-0.7)	0.7 (0.3-1.5)
• > 75 anos	0.5 (0.4-0.6)	0.6 (0.3-1.2)
Raça (vs caucasiana)		
• Negra	0.8 (0.7-0.9)	1.1 (0.7-1.7)
Nº de comorbilidades crónicas		
• 1	2.0 (1.8-2.2)	1.9 (1.4-2.6)
• 2	2.4 (2.2-2.7)	2.1 (1.5-2.9)
• 3	2.8 (2.5-3.1)	2.4 (1.7-3.3)
Estádio (vs localizado)		
• Regional	1.9 (1.6-2.2)	*
• Metastático	4.0 (3.4-4.6)	1.3 (1.0-1.7)
Tipo Histológico (vs epidermóide)		
• Adenocarcinoma	1.9 (1.7-2.1)	
• Grandes Células	1.2 (1.0-1.4)	
• NOS (?)	1.2 (1.1-1.4)	
•		
Cirurgia Torácica		
• Realizada vs Não realizada	0.7 (0.6-0.8)	‡

*No CPPC consideraram-se estágio limitado (localizado e regional) e extenso.

‡Não avaliado, devido ao baixo número de doentes operados

doença, o tipo de cirurgia torácica, a quimioterapia e terapêutica alvo anti-

EGFR, entre outros.^{16, 17} Num estudo retrospectivo envolvendo 91933

doentes com diagnóstico de cancro do pulmão¹⁸, Chew *et al* pretenderam determinar os factores de risco associados ao desenvolvimento de TEV em doentes com CPNPC e CPPC (ver Quadro II). Constataram que a incidência de TEV foi maior no primeiro semestre após o diagnóstico da neoplasia, independentemente do sexo, da idade, da raça, histologia e estágio da doença (1º vs 2º semestre: 7,2 vs 2,4 casos/100 doentes/ano em doentes). A incidência de TEV também foi maior e doentes com menos de 45

estudos¹⁶. Nomeadamente, os adenocarcinomas produtores de mucina têm sido associados a maior risco de TEV, sugerindo que a presença de mucina pode aumentar a produção de pró-coagulantes. Também há evidência que as mucinas activam as plaquetas e favorecem a formação de microtrombos na microvascularização.^{16, 23} Os autores constataram também que a frequência de TEV foi maior nos estádios mais avançados, quer na histologia não pequenas células, quer na histologia pequenas células. Particularmente nos doentes com CPNPC, este facto evidenciou ser o factor de risco independente mais forte (*hazard ratio* 4, 95% IC, 3,4-4,6). A presença de comorbilidades crónicas também esteve associada a uma maior incidência de TEV, observando-se que no CPPC o número de comorbilidades

anos (12 casos/100 doentes/ano nos primeiros seis meses). Adiantam-se algumas explicações para este facto tais como os doentes mais novos apresentarem tumores mais agressivos, efectuarem mais frequentemente quimioterapia e/ou a tromboprolaxia ser mais comum em faixas etárias mais elevadas. Entre os doentes com CPNPC, os doentes com adenocarcinoma apresentaram uma taxa de trombose venosa maior (OR=1,9 vs carcinoma epidermóide, 95% IC, 1,7-2,1), sendo este resultado consistente com outros

foi único factor de risco significativo. Este facto sugere que este tipo de neoplasia tem uma agressividade biológica que é independente de outros factores.

Risco de TEV no cancro do pulmão operado

Vários estudos demonstraram que os doentes oncológicos têm um risco acrescido de TVP e EP fatal no pós-operatório²⁴. No cancro do pulmão, a mortalidade por TEV pós-operatório tem sido mais frequente na histologia epidermóide (74% vs 26% adenocarcinoma) e a EP é a segunda causa de mortalidade nesse período particularmente nos casos de pneumectomia, de acordo com Kalweit e tal²⁵. Os autores entendem que o risco acrescido neste tipo de intervenção cirúrgica se deve a três razões: 1) os doentes têm tumores com

estádio mais avançado (que se supõe terem maior actividade pró-coagulante), 2) a maior redução de secção transversal de vasos pulmonares aumenta o risco de embolia pulmonar grave relacionada com as artérias restantes e 3) se o coto da artéria pulmonar que foi deixado for muito longo predispõe à formação de trombo e embolização cruzada da artéria contra-lateral. Estes factos devem ser considerados na profilaxia de TEV, a qual deve ser iniciada até mesmo no período pré-operatório de doentes com tumores avançados e pneumectomia planeada, continuada imediatamente após a cirurgia desde que não ocorram complicações hemorrágicas. Os sintomas de TEV iniciaram-se mais frequentemente nas primeiras 48h, sugerindo que pode haver TVP não reconhecida antes da cirurgia ou que esta se desenvolve no período intra-operatório ou no pós-operatório muito precoce não podendo como tal ser prevenida pela anti-coagulação pós-operatória imediata. Outro estudo mais recente apresentou conclusões sobreponíveis mas constatou que o pico de incidência de TEV ocorreu sete dias após a cirurgia e a maioria dos doentes já tinha tido alta. Considerando o período de tempo em estudo (Janeiro 1990 a Janeiro 2001), verificou-se que a demora média de internamento por pneumectomia foi diminuindo (14 dias em 1990 vs 7 dias em 2000). Esta tendência torna assim mais provável que os doentes apresentem TEV no domicílio podendo exigir readmissão. A incidência de TEV

após as duas primeiras semanas de pós-operatório diminuiu de forma importante, ocorrendo poucos eventos após o primeiro mês. Verificou-se ainda que mesmo na doença cirurgicamente ressecável, o desenvolvimento de tromboembolismo após pneumectomia esteve associado a uma sobrevida aos 18 meses inferior à esperada²⁶. Curiosamente, Chew et al verificaram um baixo risco para TEV nos doentes cirúrgicos referindo que tal traduz uma selecção de doentes em estágio precoce da doença e com menos comorbilidades¹⁸.

Risco de TEV no cancro do pulmão relacionado com a quimioterapia e a terapêutica alvo

A quimioterapia é um dos factores de tratamento mais importante na etiologia do TEV associado às neoplasias⁶, contribuindo para a activação da coagulação. Sob quimioterapia, os doentes com cancro têm um risco cerca de 7 vezes superior para trombose em relação ao doente não oncológico. Estima-se a incidência anual de TEV em doentes sob quimioterapia em aproximadamente 10%²⁷. A quimioterapia pode aumentar o risco de TEV através de pelo menos quatro mecanismos: a) lesão aguda dos vasos sanguíneos; b) lesão não-aguda do endotélio; c) diminuição dos inibidores da coagulação (redução do nível de proteínas C e S ou anti-trombina III); e d) activação plaquetária²⁸.

O tratamento de primeira linha recomendado para doentes com CNPCP em estágio avançado é a quimioterapia contemplando a associação de cisplatina com gemcitabina, vinorelbina ou taxanos, com ou sem terapêutica alvo. Os esquemas com cisplatina têm sido particularmente associados a eventos vasculares. Apesar de o mecanismo ser desconhecido, parece que a lesão endotelial desempenha um papel fundamental; outras hipóteses são a constrição arterial relacionada com hipomagnesémia e o aumento do factor de von Willebrand. Numico et al²⁹, avaliaram prospectivamente a ocorrência de eventos vasculares (arteriais e venosos) em 108 doentes com CNPCP (estádios III-IV) tratados com cisplatina e gemcitabina, e constataram 12 TEV's em 19 doentes com evento vascular (54,6% vs 45,4% arterial). A maior parte dos eventos ocorreu nos primeiros 2 ciclos de tratamento (45%) e sua incidência diminuiu significativamente após o fim da quimioterapia.

Khorana et al⁹ desenvolveram um estudo prospectivo que envolveu 3003 doentes com várias neoplasias tratados com pelo menos um ciclo de quimioterapia. Os resultados sugeriram que os doentes com cancros do aparelho gastro-intestinal e do pulmão, com plaquetas pré-quimioterapia elevadas, anemia e sob tratamento com factores de crescimento têm um risco superior para desenvolverem TEV durante a quimioterapia.

Recentemente, os estudos PROTECHT³⁰ e TOPIC-2³¹ avaliaram o benefício da tromboprolifaxia com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) em doentes com estágio avançado sob quimioterapia. Na subpopulação de 811 doentes com cancro do pulmão (279 do estudo PROTECHT e 532 do TOPIC-2), o risco relativo de TEV foi 0,54 (IC 95%, 0,28-1,06). Observaram-se 20 TEV's em 467 doentes que receberam HBPM (4,3%) sendo a maioria sintomáticos (vs 7,8% placebo), o que corresponde a uma redução de risco relativa de 46% (IC 95%, 0,31-0,95) e a um NNT (*number needed to treat*) de 28. Em conclusão, a profilaxia com HBPM reduz o número de TEV's em doentes com neoplasia do pulmão metastática ou localmente avançada sob quimioterapia.

Os agentes anti-angiogénicos (ex. bevacizumab) estão particularmente associados a elevadas taxas de trombose⁶, sendo o seu efeito trombogénico amplificado pela co-administração de quimioterapia e esteróides²⁸. Uma meta-análise incluindo 8000 doentes tratados com bevacizumab constatou que 11,9% dos doentes apresentaram TEV (Risco Relativo 1,33, IC 95%, 1,13-1,56; $p < 0,001$)³². Outros estudos individuais não-randomizados chegam a conclusões semelhantes³³. Yoon e tal documentaram que a quimioterapia com bevacizumab, irinotecan, 5-fluoruracilo e leucovorina estava associada à formação de grandes trombos na aorta torácica³⁴.

Outro factor que pode aumentar o risco de VTE em doentes com cancro do pulmão é uso de eritropoietina, a qual demonstrou melhorar a anemia em doentes oncológicos sob quimioterapia¹⁸. Numa meta-análise envolvendo cerca de 7000 doentes, verificou-se que a epoietina e a darbopoietina estavam associadas a um risco significativo de TEV⁵³. O papel dos factores de crescimento mielóides profiláticos no aumento do risco da trombose associada às neoplasias está pouco esclarecido⁶.

Referir ainda que o acetato de megestrol está também associado a um aumento da incidência de fenómenos tromboembólicos e não deve ser recomendado quando existem outros factores de risco para a ocorrência destes fenómenos. Devido aos seus efeitos anabolizantes, o acetato de megestrol pode aumentar o nível de colesterol e a tensão arterial, aumentando o risco de TEV.

Modelo de Risco Preditivo para TEV

Tendo em conta que a maioria dos cuidados oncológicos e administração de quimioterapia ocorrem actualmente em ambulatório, Khorana *et al* desenvolveram e validaram recentemente um modelo de avaliação de risco para doentes oncológicos em ambulatório^{6, 28}. Foram identificadas cinco variáveis: a) local da neoplasia primária – (risco muito elevado: estômago e pâncreas; risco elevado: pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo); baixo risco: mama,

colorectal, cabeça e pescoço); b) plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350000/\text{mm}^3$; c) hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ e/ou uso de eritropoietina ou ambos; d) leucócitos $> 11000/\text{mm}^3$ e e) índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 (ver tabela 3). Este modelo permite discriminar os doentes em risco baixo (score 0), intermédio (score 1 ou 2) ou elevado (score ≥ 3) para trombose associada a quimioterapia. Através deste modelo constata-se que a neoplasia do pulmão confere por si só um risco intermédio para a ocorrência de trombose associado à quimioterapia.

Quadro III. Modelo Preditivo de TEV associada a quimioterapia em doentes oncológicos tratados em ambulatório (adaptado de ^{6, 28})

Características do doente	Score de risco
Factores de risco relacionados com a neoplasia	
(Local e tipo histológico do tumor)	
• Risco muito elevado (pâncreas, estômago)	2
• Risco elevado (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo)	1
Factores de risco hematológicos	
• plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350000/\text{mm}^3$	1
• hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ e/ou uso de eritropoietina ou ambos	1
• leucócitos pré-quimioterapia $> 11000/\text{mm}^3$	1
Factores de risco relacionados com o doente	
• (IMC) ≥ 35	1

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

Outros factores de risco e biomarcadores foram identificados por

este autores como estando associados a um risco superior de trombose associada às neoplasias (ex. P-selectina, valores elevados de D-dímero, factor tecidual, PCR)⁶. Actualmente é consensual para a maioria dos investigadores que uma abordagem alvo para identificar doentes em elevado risco para TEV conferirá a trombopprofilaxia com melhor relação risco/benefício.

Conclusão

O risco de TEV é significativo em doentes com patologia não cirúrgica particularmente nos doentes oncológicos. Apesar da incidência total de TEV sintomático ser baixa, tal não acontece nos doentes com cancro e a TVP e a EP constituem preocupações clínicas relevantes³⁶. É consensual que nomeadamente no doente internado que o risco de TEV deve ser avaliado e em função do mesmo ser administrada trombopprofilaxia. Na área oncológica, particularmente no cancro do pulmão e apesar deste ser das neoplasias com maior risco para TEV, permanecem por definir várias questões sobretudo nos doentes em ambulatório. Tendo presente que as complicações tromboembólicas interferem com o curso clínico do doente oncológico, o uso de anticoagulação para influenciar o prognóstico da neoplasia não é recomendado.

Referências bibliográficas

1. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107;I-4-I-8

2. Trousseau A. *Phlegmasia Alba Dolens*: Lectures on Clinical Medicine. London, England: The New Sydenham Society: 1868: 5: 281-331
3. Charles W.Francis. Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 27: 4874-4880
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815
5. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 601-608.
6. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thrombosis Research* 125 Suppl. 2 (2010) S1-S7
7. 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 Int Med* 2006; 166: 458-64
8. Levitan N, Dowlati A, Remick SC e tal. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without

- malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 285-291
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104: 2822-2829.
 10. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 575-579.
 11. Khorana AA, Lyman GH. Incidence and prevention of cancer-associated thrombosis *in* <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2009/09EdBk.HSR.01.pdf>
 12. 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: 632-634
 13. 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: 2339-2346.
 14. Rickles FR. Thrombosis and lung cancer. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 573-575
 15. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T et al. Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 1993; 103: 196-200
 16. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1760-1765
 17. Tesselaar MET, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 362-367
 18. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 601-608
 19. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr, Forcier RJ, Edwards RL, Headley E, Kim SH, O'Donnell JF, O'Dell R, Torniyos K, Kwann HC. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study 75. *Cancer* 1984; 53: 2046-2052.
 20. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, Skarin A, Kopel S, Holland JF, Comis RL, Green MR. A randomized trial of

- anticoagulation with warfarine and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 993-1002.
21. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, Mornet M, Brun J, Hurdebourcq JP, Lemarie E. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994; 74: 38-45
 22. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1266-1271.
 23. Tesselaar ME, Romijn FP, van der Linden I et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 520-527.
 24. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446-455.
 25. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I et al. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:242-246.
 26. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, DeCamp MM, Murthy SC, Quader AK, Rice TW. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 711-718.
 27. Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010 Apr; 125 Suppl 2: S17-20.
 28. Mandalà M, Falanga A, Roila F. management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22 (Suppl 6): vi 85-vi92
 29. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005; 104: 2822-2829.
 30. Agnelli G, Gussoni G et al. Nadroparin for prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-949.

31. Haas S. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer. Results of the TOPIC studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (suppl 1): abstract OR059.
32. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *J Amer Med Assoc* 2008; 300: 2277-2285.
33. Khorana AA, Liebman HA, White RH, Wun T, Lyman GH. The risk of venous thromboembolism in patients with cancer *in* http://www.asco.org/ascov2/Education+&+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=55&abstractID=40
34. Yoon S, Schmassmann-Suhijar D, Zuber M et al. Chemotherapy with bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) associated with a large, embolizing thrombus in the thoracic aorta. *Ann Oncol* 2006; 17: 1851-1852.
35. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD 003407. 10.1002/14651858.CD003407.pub4.
36. Cohen AT, Nandini B, Wills JO, Ota S. VTE prophylaxis for the medical patient: where do we stand? – A focus on cancer patients. *Thrombosis Research* 125 (2010); Suppl 2: S21-S29

