

## Guidelines

## Recomendações Nacionais do Grupo de Estudos do Cancro Associado a Trombose para o Tratamento e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Doente Oncológico

*Portuguese Recommendations of Cancer Associated Thrombosis Study Group for Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Cancer Patients*

### Autores:

Joana Liz-Pimenta<sup>1,2</sup>, Ricardo Pinto<sup>3</sup>, Joana Augusto<sup>4</sup>, João Godinho<sup>5,6</sup>, Mariana Malheiro<sup>7,8</sup>, Nuno Teixeira Tavares<sup>9</sup>, João Pacheco Pereira<sup>10</sup>, Dialina Brilhante<sup>11</sup>, Sérgio Barroso<sup>4</sup>, Miguel Barbosa<sup>9</sup>

### Afilição:

- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- Serviço de Imuno-Hemoterapia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital Lusíadas Amadora, Amadora, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital da Luz Lisboa / Torres de Lisboa, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Hospital CUF Tejo, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal
- Serviço de Medicina Interna do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
- Serviço de Imuno-Hemoterapia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, Lisboa, Portugal

### ORCID:

Joana Liz-Pimenta – 0000-0001-9150-4180  
 João Godinho – 0000-0003-2411-3993  
 Mariana Malheiro – 0000-0001-6200-6959  
 Nuno Teixeira Tavares – 0000-0002-9356-3536  
 Miguel Barbosa – 0000-0002-1968-9237

### Autor para correspondência:

Joana Liz-Pimenta  
 Avenida Noruega, Lordelo  
 5000-508 Vila Real, Portugal  
 joanalizpimenta@gmail.com

**Recebido/Received:** 2024-07-09

**Aceite/Accepted:** 2024-07-09

**Publicado/Publicado:** 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.  
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

### Resumo

Os doentes oncológicos apresentam uma maior probabilidade de desenvolver trombose, especificamente Tromboembolismo Venoso (TEV), uma complicação grave e comum que constitui a segunda principal causa de mortalidade nesta população. Consequentemente, é crucial que os profissionais de saúde possuam conhecimentos atualizados sobre TEV. A investigação em Trombose Associada ao Cancro está em constante evolução, com um número crescente de modelos preditivos de risco, opções farmacológicas e estratégias de tratamento e de profilaxia. Surge consequentemente a necessidade de elaborar um consenso de âmbito nacional de tromboembolismo no doente oncológico.

Este artigo visa estabelecer recomendações nacionais para o tratamento e prevenção do TEV no doente oncológico, com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde e contribuir para uma melhoria dos cuidados prestados ao doente. O Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT) conduziu revisões de literatura e reuniões de peritos para alcançar este objetivo. Ao implementar uma gestão abrangente que prioriza cuidados personalizados, envolvimento ativo do doente e reavaliações regulares, é possível obter reduções significativas nas taxas de morbilidade e mortalidade associadas ao TEV no doente com cancro. As recomendações propostas oferecem diretrizes úteis e cientificamente fundamentadas para a prática clínica.

**Palavras-chave:** Cancro; Tromboembolismo venoso; Prevenção; Tratamento; Portugal.

### Abstract

*Cancer patients have a higher likelihood of developing thrombosis, specifically Venous Thromboembolism (VTE), a serious and common complication that is the second leading cause of mortality in this population. Consequently, healthcare professionals must have up-to-date knowledge about VTE. Cancer-associated thrombosis is constantly evolving, with an increasing number of predictive risk models, pharmacological options, and strategies for treatment and prophylaxis. Therefore, there is a need to develop a national consensus on the management of thromboembolism in cancer patients.*

*This article aims to establish national recommendations for treating and preventing VTE in cancer patients, to assist healthcare professionals and improve patient care. The Cancer-Associated Thrombosis Study Group (GESCAT) conducted literature reviews and expert meetings to achieve this objective. By implementing comprehensive management that prioritizes personalized care, active patient*

*involvement, and regular reassessments, significant reductions in morbidity and mortality rates associated with VTE in cancer patients can be achieved. The proposed recommendations provide useful and scientifically grounded guidelines for clinical practice.*

**Key-words:** Neoplasms; Venous thromboembolism; Prevention; Treatment; Portugal.

## Introdução

O tromboembolismo venoso é a segunda causa de morte no doente oncológico e ocorre em cerca de 20% dos doentes. Para além do impacto na morbimortalidade, tem efeito negativo na qualidade de vida do doente e representa um aumento de custos em saúde.<sup>1</sup> Os doentes oncológicos têm maior risco (até sete vezes mais face à população sem cancro) para eventos tromboembólicos e para a recorrência da trombose.<sup>2,3</sup>

O tromboembolismo venoso (TEV) pode ser dividido em tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP). Em relação à sua fisiopatologia pode ser provocado (associado a um fator de risco modificável) ou não-provocado (sendo nesta última categoria que se inserem os eventos idiopáticos), podendo o diagnóstico ser incidental ou sintomático.<sup>4</sup> O TEV pode ser a primeira manifestação de um processo oncológico subjacente, sendo ainda alvo de controversia qual o melhor método de rastreio de cancro na presença de TEV idiopático.<sup>5,6</sup> Foi no séc. XIX com Virchow que se compreendeu o desenvolvimento dos eventos tromboembólicos tendo por base a tríade: estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade sanguínea.<sup>7</sup>

A tríade de Virchow abriu caminho para que atualmente se compreenda que a relação da trombose e cancro se divide em fatores relacionados com o tumor, doente e tratamentos.<sup>1,8</sup> Com o maior conhecimento destes fatores de risco foi possível o desenvolvimento de Modelos Preditivos de Risco (MPR) de TEV, que para além de aumentarem o reconhecimento da população de maior risco, tem impacto direto na decisão de propor terapêutica profilática a estes doentes (tromboprofilaxia).<sup>9</sup> A profilaxia tem sido uma área de grande investigação nos últimos cinco anos, com o vincar das suas recomendações e com a introdução de novas opções terapêuticas, nomeadamente os anticoagulantes orais diretos (ACOD).<sup>10,11</sup> No entanto, se por um lado os doentes oncológicos têm maior risco de TEV têm também maior risco de hemorragia, sendo assim essencial saber como e quando tratar e iniciar profilaxia no TEV.<sup>12</sup>

Em suma, pela complexidade do TEV no doente oncológico, com um número crescente de MPR, recomendações e opções terapêuticas e de tromboprofilaxia, surgiu a necessidade de atualizar as recomendações portuguesas, tendo por base as normas e orientações internacionais mais recentes, para tratamento e profilaxia de TEV no doente oncológico.

## Recomendações

### 1. Profilaxia de tromboembolismo venoso

A decisão de instituição de tromboprofilaxia deve ter em consideração o risco de TEV, a avaliação do potencial hemorrágico, os custos dos fármacos e a sua forma de administração (que podem afetar negativamente a qualidade de vida dos doentes). A estratificação decorre da necessidade de internamento, doença médica aguda ou cirúrgica ou realização de tratamento em regime de ambulatório.<sup>13</sup> Os doentes oncológicos representam genericamente um grupo de alto risco para o desenvolvimento de TEV, dependente em menor medida do tipo de neoplasia, tratamentos prescritos e comorbilidades associadas.<sup>14</sup>

#### 1.1. Doente médico em ambulatório

A educação do doente para os sinais e sintomas de TEV é fundamental de forma a permitir um diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado. Apesar de 80% dos episódios de TEV ocorrerem em doentes em ambulatório não há atualmente evidência científica para instituição de tromboprofilaxia por rotina.<sup>15</sup> Assim sendo, a avaliação de risco de desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos candidatos a tratamento de quimioterapia em ambulatório, deve ser realizada com base em MPR, antes da instituição de tratamento e sujeita a reavaliação periódica sempre que se verifiquem alterações na condição clínica do doente. Neste contexto, destaca-se o *Score* de Khorana pela experiência, facilidade de utilização na prática clínica e validação extensa em diversos ensaios com populações robustas.<sup>9</sup> A tromboprofilaxia deve ser considerada em doentes com risco intermédio a alto de desenvolvimento de TEV (*Score* de Khorana igual ou superior a dois), na ausência de risco hemorrágico significativo. Dada a *performance* comprometida em doentes de baixo risco de TEV, surgiram em alternativa uma diversidade de MPR derivados do *Score* de Khorana, com introdução de: parâmetros da coagulação, aspetos relacionados com o tratamento oncológico em curso, antecedentes médicos pessoais, particularidades próprias da doença oncológica e avaliação da *performance status* do doente (**tabela 1**).<sup>16-20</sup>

As opções terapêuticas mais seguras no contexto da tromboprofilaxia, se em presença de possíveis interações medicamentosas e risco de hemorragia expectável, são as heparinas de baixo peso molecular (HBPM).<sup>21</sup> Na ausência de contraindicações poderão ser prescritos ACOD, nomeadamente: apixabano e rivaroxabano.<sup>10,11</sup> Em doentes portadores de dispositivos implantáveis, como cateter venoso central (CVC), não há indicação para realização de tromboprofilaxia por rotina.<sup>21</sup>

Nos doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo a instituição de tromboprofilaxia, de acordo com as orientações do *Myeloma Working Group* e do *European Myeloma Network*, depende dos fatores de risco apresentados, bem como da terapêutica prescrita (**tabela 2**).<sup>22,23</sup> No mieloma múltiplo temos

Tabela 1. Modelos preditivos de risco.

| MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE KHORANA   |                               |                |                 |
|--|-------------------------------|----------------|-----------------|
| Fator de Risco   | Score de risco                |                |                 |
| Muito alto risco (estômago, pâncreas)  | 2                             |                |                 |
| Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testículo)  | 1                             |                |                 |
| Contagem de plaquetas pré-quimioterapia $\geq 350.000 \times 10^9/L$   | 1                             |                |                 |
| Hemoglobina $< 10g/dL$ ou uso de agentes estimulantes da eritropoiese  | 1                             |                |                 |
| Contagem de leucócitos pré-quimioterapia $> 11.000/mm^3$   | 1                             |                |                 |
| IMC $\geq 35 Kg/m^2$   | 1                             |                |                 |
| MODELOS PREDITIVOS DE TEV DERIVADOS DO SCORE DE KHORANA  |                               |                |                 |
| Fator de Risco   | Vienna CATS Score             | PROTECHT Score | CONKO 004 Score |
| Score de Khorana (sem IMC)   | Pontuação do Score de Khorana |                |                 |
| D-Dímeros $> 1,44 \mu g/L$   | 1                             |                |                 |
| P-Selectina $> 53,1 ng/L$  | 1                             |                |                 |
| Quimioterapia com gemcitabina  |                               | 1              |                 |
| Quimioterapia com platinos   |                               | 1              |                 |
| Performance status $\geq 2$  |                               |                | 1               |
| MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE ONKOTEV  |                               |                |                 |
| Fator de Risco   | Score                         |                |                 |
| Score de Khorana $> 2$   | 1                             |                |                 |
| TEV prévio   | 1                             |                |                 |
| Doença metastática   | 1                             |                |                 |
| Compressão macroscópica linfática / vascular   | 1                             |                |                 |
| Pontuação Total  | Categoria de Risco de TEV     |                |                 |
| 0 a 1  | Baixo                         |                |                 |
| 2  | Intermédio                    |                |                 |
| $\geq 3$   | Alto                          |                |                 |
| MODELO PREDITIVO DE TEV - COMPASS CAT SCORE  |                               |                |                 |
| Fatores de Risco Associados à Patologia Oncológica   | Score                         |                |                 |
| Terapêutica hormonal no sexo feminino (câncer da mama com receptores hormonais positivos ou sob antracilinas)  | 6                             |                |                 |
| Tempo desde o diagnóstico $\leq 6$ meses   | 4                             |                |                 |
| CVC  | 3                             |                |                 |
| Doença oncológica em estágio avançado  | 2                             |                |                 |
| Fatores de Risco do Doente   | Score                         |                |                 |
| Fatores de Risco Cardiovasculares (pelo menos 2: antecedentes de doença arterial periférica, AVC isquémico, doença coronária, HTA, dislipidemia, Diabetes Mellitus, obesidade) | 5                             |                |                 |
| Hospitalização recente por doença médica aguda   | 5                             |                |                 |
| Antecedentes de TEV  | 1                             |                |                 |
| Biomarcadores  | Score                         |                |                 |
| Contagem de Plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$   | 2                             |                |                 |
| Pontuação Total  | Categoria de Risco de TEV     |                |                 |
| 0-6  | Baixo/Intermédio              |                |                 |
| $\geq 7$   | Alto                          |                |                 |

**Legenda:** AVC – Acidente Vascular Cerebral, CVC - Cateter Venoso Central, HTA – Hipertensão Arterial, IMC - Índice Massa Corporal, TEV - Tromboembolismo Venoso.

como opções terapêuticas: ácido acetilsalicílico, antagonistas da vitamina K (AVK) ou HBP.<sup>22,23</sup>

A evidência científica suporta a prescrição da tromboprolifaxia por um período de seis meses, sendo que, para além deste período, a decisão sobre a suspensão ou manutenção da tromboprolifaxia deverá ter em consideração o equilíbrio dinâmico entre os potenciais riscos e benefícios associados, a duração do tratamento sistémico e a eventual correção de outros fatores de risco modificáveis para TEV.<sup>24</sup>

Em suma, no doente médico em regime de ambulatório não está recomendada a profilaxia por rotina em doentes de baixo risco. Nos doentes de risco intermédio e alto está recomendada profilaxia com ACOD (apixabano - 2,5 mg de

12/12h ou rivaroxabano - 10 mg cada 24h) ou HBPM (dalteparina - 5000UI cada 24h, enoxaparina 4000 UI (40 mg) cada 24h ou tinzaparina 4500 UI cada 24h) nos casos de possíveis interações medicamentosas ou risco hemorrágico significativo (tabela 3 e 4).<sup>15</sup>

## 1.2. Doente médico em regime de internamento

A tromboprolifaxia encontra-se recomendada em doentes com doença oncológica ativa hospitalizados com uma complicação médica aguda ou com mobilidade reduzida, na ausência de hemorragia ou outras complicações. Quando instituída, mediante avaliação dos fatores de risco associados pelo

Tabela 2. Profilaxia de TEV em doentes com mieloma múltiplo.

| TROMBOPROFILAXIA EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO   |  |
|--|--|
| FATORES DE RISCO   | MEDIDA RECOMENDADA   |
| <b>Fatores de risco individuais</b><br>IMC ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup><br>Antecedentes de TEV<br>CDI ou pacemaker<br>Patologias associadas: Doença cardíaca, insuficiência renal crónica, diabetes, infeção aguda, imobilização<br>Cirurgia: Cirurgia em geral, qualquer anestesia, trauma<br>Agentes estimulantes da eritropoiese<br>Trombofilia hereditária | Sem fatores de risco ou um fator de risco:<br>AAS 81-325 mg/dia<br><br>≥2 fatores de risco:<br>HBPM ou apixabano |
| <b>Fatores de risco associados ao mieloma</b><br>Diagnóstico de mieloma múltiplo / Hiperviscosidade  |  |
| <b>Terapêutica do mieloma múltiplo</b><br>Talidomida e/ou lenalidomida em combinação com:<br>- Dexametasona em altas doses (>480 mg/mês)<br>- Doxorubicina<br>- Poliquimioterapia  | HBPM ou apixabano  |

Legenda: AAS - Ácido Acetilsalicílico; CDI - Cardioversor Desfibrilhador Implantável; IMC - Índice Massa Corporal; RNI - Razão Normalizada Internacional.

Tabela 3. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente de ambulatório.

| PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE EM AMBULATÓRIO: FÁRMACOS E DOSES |                          |
|--|--------------------------|
| Dalteparina  | 5000 UI cada 24h         |
| Enoxaparina  | 4000 UI (40 mg) cada 24h |
| Tinzaparina  | 4500 UI cada 24h         |
| Rivaroxabano   | 10 mg cada 24h           |
| Apixabano  | 2,5 mg 12/12h            |

Tabela 4. Recomendações para tromboprofilaxia no doente de ambulatório.

| RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE DE AMBULATÓRIO |   |
|--|---|
| Risco de TEV   | Recomendação  |
| Baixo  | Não recomendado por rotina  |
| Moderado/Elevado   | ACOD (Apixabano e Rivaroxabano)<br>HBPM se possíveis interações medicamentosas, risco hemorrágico significativo<br>MM: AAS, varfarina ou HBPM |

Tabela 5. Modelo preditivo de risco de Pádua.

| MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE PÁDUA                           |            |
|--|------------|
| Fator de Risco   | Score      |
| Cancro Ativo (Metástases e/ou quimioterapia nos 6 meses prévios)   | 3          |
| Antecedentes de TEV (exceto trombose venosa superficial)           | 3          |
| Acamado ≥ 3 dias   | 3          |
| Trombofilia  | 3          |
| Trauma ou cirurgia recente ≤ 1 mês                                 | 2          |
| Idade Avançada ≥ 70 anos   | 1          |
| Falência Cardíaca ou Respiratória                                  | 1          |
| Enfarte Agudo do Miocárdio ou Acidente Vascular Cerebral Isquémico | 1          |
| Infeção Aguda ou Doença Reumatológica                              | 1          |
| Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )                            | 1          |
| Tratamento Hormonal de Substituição                                | 1          |
| <b>Risco Elevado de TEV</b>  | <b>≥ 4</b> |

Score de Pádua, a tromboprofilaxia deve ser mantida durante todo o internamento (tabela 5).<sup>25</sup>

Em situações de alto risco trombótico, nas quais se verifique contra-indicação para intervenção farmacológica, deverá ser considerada a utilização de meios de profilaxia mecânica durante o período de imobilização associado ao internamento.<sup>8</sup>

Não existe evidência científica que suporte ou contraindique a tromboprofilaxia em doentes com doença oncológica ativa hospitalizados propostos para procedimentos invasivos

minor ou realização de esquemas curtos de quimioterapia.<sup>25</sup> As HBPM são consideradas a primeira indicação neste contexto (dalteparina – 5000 UI cada 24h, enoxaparina 4000 UI (40 mg) cada 24h ou tinzaparina 4500 UI cada 24h) (tabela 6). O uso de heparina não-fracionada (HNF) é desaconselhado atendendo à complexidade da sua utilização e ao maior risco de efeitos secundários.<sup>26</sup> Neste subgrupo ainda não há evidência estabelecida para a prescrição de ACOD.<sup>14</sup>

Em suma, as recomendações para tromboprofilaxia no doen-

Tabela 6. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente médico internado.

| PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE MÉDICO INTERNADO: FÁRMACOS E DOSES |                  |
|--|------------------|
| Dalteparina  | 5000 UI cada 24h |
| Enoxaparina  | 40 mg cada 24h   |
| Tinzaparina  | 4500 UI cada 24h |

Tabela 7. Recomendações para trombopprofilaxia no doente médico internado.

| QUADRO RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE MÉDICO INTERNADO                     |  |
|---|--|
| <b>Mobilidade reduzida</b>  | Hidratação + deambulação precoce<br>HBPM durante todo o internamento se não existir contra-indicação |
| <b>Intervenções <i>minor</i> ou internamento eletivo para realização de quimioterapia</b> | Hidratação + deambulação precoce<br>Sem indicação de rotina para terapêutica farmacológica.          |

te médico internado, nos doentes com mobilidade reduzida são: hidratação, deambulação precoce e HBPM durante todo o internamento, se não existir contra-indicação. No doente médico internado com intervenções *minor* ou internamento eletivo para realização de quimioterapia recomenda-se hidratação e deambulação, sem terapêutica farmacológica por rotina (**tabela 7**).<sup>27</sup>

### 1.3. Doente cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos são fatores de risco major para o desenvolvimento de TEV em doentes oncológicos, constituindo uma complicação frequente no contexto peri-operatório (ocorrem em até 40% dos casos).<sup>28</sup> A avaliação do risco de TEV está indicada em todos os doentes propostos para procedimentos cirúrgicos, devendo proceder-se à sua estratificação pelo MPR de Caprini e instituída profilaxia farmacológica se risco moderado ou elevado (**tabela 8**).<sup>29</sup>

O *Score* de Caprini atribui pontuação (de zero a cinco) aos fatores de risco do doente: faixa etária do doente, tipo de cirurgia, antecedentes de TEV, história familiar de TEV, veias varicosas, fator V de Leiden (variante G506A no gene do Fator V), variante G20210A no gene da protrombina, anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina, homocisteína sérica

elevada, trombocitopenia induzida por heparina, índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 25 Kg/m<sup>2</sup>, doença inflamatória intestinal, doença oncológica, acidente vascular cerebral isquémico, sépsis, lesão medular aguda, doença pulmonar grave, imobilização, edema dos membros inferiores, fratura da anca, bacia ou perna, CVC, gravidez ou puerpério, aborto espontâneo ou recorrente, contraceção hormonal ou terapêutica hormonal de substituição.<sup>30</sup> Este *score* divide os doentes em quatro categorias de risco: muito baixo (zero a um pontos), baixo (dois pontos), moderado (três a quatro pontos) e alto (superior a cinco pontos) (**tabela 8**).<sup>30</sup>

São medidas gerais a implementar em todos os doentes: hidratação e deambulação precoce. Todos os doentes oncológicos submetidos a intervenção cirúrgica major devem realizar trombopprofilaxia farmacológica com HBPM ou HNF, salvo se elevado risco de hemorragia ou presença de hemorragia ativa.<sup>29</sup>

O uso de HBPM (dalteparina - 2500 UI duas a quatro horas pré-cirurgia e 5000 UI/dia ou 5000 UI pré-cirurgia e 5000 UI/dia posteriormente; enoxaparina - 4000 UI (40 mg) 12h antes da cirurgia, 4000 UI (40 mg) 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação; ou tinzaparina - 4500 UI 12 horas antes e após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação) ou, menos reco-

Tabela 8. Modelo preditivo de risco de Caprini.

| MODELO PREDITIVO DE TEV - SCORE DE CAPRINI   |                                  |   |                                      |
|--|----------------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 ponto por cada fator de risco  | 2 pontos por cada fator de risco | 3 pontos por cada fator de risco        | 5 pontos por cada fator de risco     |
| Idade 41-60 anos   | Idade 61-74 anos                 | Idade ≥ 75 anos                         | AVC isquémico (< 1 mês)              |
| Cirurgia <i>minor</i>  | Cirurgia artroscópica            | História de TEV                         | Artroplastia eletiva                 |
| IMC ≥ 25Kg/m <sup>2</sup>  | Cirurgia aberta major (<45min)   | História familiar de TEV                | Fratura da anca, bacia ou perna      |
| Veias varicosas  | Cirurgia laparoscópica (>45min)  | Fator V de Leiden                       | Lesão medular espinal aguda (<1 mês) |
| Edemas dos membros inferiores  | Doença oncológica                | Variante G20210A no gene da protrombina |                                      |
| Gravidez ou puerpério  | Doente acamado ≥ 72h             | Anticoagulante lúpico                   |                                      |
| Aborto espontâneo ou recorrente  | Imobilização por gesso           | Anticorpo anticardiolipina              |                                      |
| Contraceção hormonal ou terapêutica hormonal de substituição                                       | Cateter Venoso Central           | Homocisteína sérica elevada             |                                      |
| Sépsis (< 1 mês)   |                                  | Trombocitopenia induzida por heparina   |                                      |
| Doença pulmonar grave, incluindo pneumonia (<1 mês)  |                                  | Outras causas de trombofilia            |                                      |
| Doença inflamatória intestinal   |                                  |   |                                      |
| Doente médico acamado  |                                  |   |                                      |
| <b>Risco: Muito baixo (0-1 ponto), baixo (2 pontos), moderado (3-4 pontos) e alto (≥ 5 pontos)</b> |                                  |   |                                      |

mendado, o uso de HNF (5000 UI duas a quatro horas antes da cirurgia e depois a cada oito horas ou 5000 UI 10-12h pré-cirurgia e depois uma vez por dia) como profilaxia farmacológica, deve ser iniciada horas antes da cirurgia, reintroduzida após e mantida até sete a dez dias (**tabela 9**).<sup>31</sup> Em caso de cirurgias abdominais ou pélvicas major, abertas ou laparoscópicas, em doentes com características de alto risco (mobilidade reduzida, obesidade, história de TEV) a profilaxia deve ser prolongada até 28 dias no pós-operatório.<sup>28</sup> A trombopprofilaxia mecânica, com meias de compressão ou dispositivos de compressão intermitente, não deve ser considerada isoladamente, exceto quando ocorra contra-indicação absoluta para profilaxia farmacológica. Não existe evidência científica para a utilização do fondaparinux em alternativa às HBPM.<sup>28</sup>

Em suma as recomendações para trombopprofilaxia no doente cirúrgico são nos doentes de muito baixo risco hidratação e deambulação precoce; nos doentes de risco baixo os mesmos para os de muito baixo risco juntamente com profilaxia mecânica, preferencialmente com compressão pneumática intermitente. Em relação aos doentes de risco moderado preconiza-se hidratação, deambulação precoce, HBPM durante sete a dez dias (se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica substituir HBPM por profilaxia mecânica, preferível com compressão pneumática intermitente) e nos doentes de maior risco as medidas são iguais aos de risco moderado com a diferença que a HBPM deve ser mantida por 28 dias (se ausência de contra-indicação) e devem realizar sempre profilaxia mecânica (**tabela 10**).<sup>8</sup>

## 2. Tratamento de tromboembolismo venoso

A seleção da terapêutica anticoagulante nos doentes oncológicos com diagnóstico de TEV deve ter em conta fatores relacionados com o doente, doença oncológica e terapêutica dirigida ao cancro.<sup>24</sup> Neste contexto, é fundamental conside-

rar fatores como o tipo de cancro, estágio, atividade da doença oncológica, risco hemorrágico (considerar HBPM se hemorragia secundária a ACOD), contagem plaquetária, função renal, medicação concomitante e respetivas interações medicamentosas, peso corporal (considerar HBPM se peso superior a 120 Kg e fármaco ajustável ao peso se peso inferior a 40 Kg), comorbilidades, status de absorção gastrointestinal (considerar HBPM se absorção comprometida) e efeitos secundários da terapêutica oncológica em curso.<sup>14,32</sup> Outros fatores a considerar são a preferência do clínico e do doente após discussão dos riscos e benefícios, o custo do fármaco e a extensão de trombose (considerar HBPM no caso de TEV muito sintomático).<sup>33</sup> A terapêutica anticoagulante deve ser monitorizada pelo menos a cada três meses ou, de forma antecipada, se clinicamente justificado (**figura 1**).<sup>34</sup>

### 2.1. Tratamento farmacológico

#### 2.1.1. Tratamento inicial – cinco a dez dias

Nos doentes oncológicos com diagnóstico de TEV, o período inicial de tratamento é cinco a dez dias, sendo as opções farmacológicas indicadas os ACOD (apixabano e rivaroxabano) ou as HBPM.<sup>32</sup> Caso se verifique contra-indicação para prescrição de ACOD, recomenda-se HBPM em detrimento de HNF ou fondaparinux. As HBPM devem constituir a escolha terapêutica preferencial em doentes com patologia oncológica primária gastrointestinal (GI) ou génito-urinária (GU), devido ao risco aumentado de hemorragia.<sup>10,11</sup> A HNF pode ser preferível à HBPM no doente com cancro e insuficiência renal grave (definida por clearance de creatinina (CrCl) inferior a 30 mL/min).<sup>35</sup> A tinzaparina não apresenta bioacumulação até CrCl de 20 mL/min. O uso de fondaparinux, argatroban e bivalirudina podem ser considerados como alternativa em doentes com an-

Tabela 9. Fármacos utilizados em profilaxia de TEV no doente cirúrgico.

| PROFILAXIA DE TEV NO DOENTE CIRÚRGICO INTERNADO |   |
|---|---|
| Fármaco   | Posologia   |
| HNF   | 5000 UI 2-4h prévio à cirurgia e depois a cada 8h; ou 5000 UI 10-12h pré-cirurgia e depois uma vez por dia.             |
| Dalteparina                                     | 2500 UI 2-4h pré-cirurgia e 5000 UI uma vez por dia; ou 5000 UI pré-cirurgia e 5000 UI por dia posteriormente           |
| Enoxaparina                                     | 40 mg 12h antes da cirurgia 40 mg 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24 h, se não houver contra-indicação      |
| Tinzaparina                                     | 4500 UI 12h antes da cirurgia e 4500 UI 12h após a cirurgia e posteriormente a cada 24h, se não houver contra-indicação |

Tabela 10. Recomendações para trombopprofilaxia no doente cirúrgico. Legenda: CPI - Compressão Pneumática Intermitente.

| QUADRO RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE CIRÚRGICO |                |  |
|--|----------------|--|
| Risco de TEV   | MPR de Caprini | Recomendação   |
| Muito baixo  | 0-1 pontos     | <b>Hidratação + deambulação precoce</b>  |
| Baixo  | 2-3 pontos     | <b>Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica</b> , preferível com CPI   |
| Moderado   | 3-4 pontos     | <b>Hidratação+ deambulação precoce + HBPM durante 7-10 dias</b><br><i>Se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica:</i><br><b>Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica</b> , preferível com CPI                      |
| Alto   | ≥5 pontos      | <b>Hidratação + deambulação precoce + HBPM durante 28 dias + profilaxia mecânica</b><br><i>Se risco de hemorragia major ou contra-indicação farmacológica:</i><br><b>Hidratação + deambulação precoce + profilaxia mecânica</b> , preferível com CPI |



Tabela 11. Esquemas farmacológicos para tratamento inicial de TEV em doente oncológico.

| TRATAMENTO INICIAL DE TEV |  |
|---------------------------|--|
| Fármaco                   | Regime   |
| Rivaroxabano              | 15 mg de 12/12h durante 21 dias                                    |
| Apixabano                 | 10 mg de 12/12h durante 7 dias                                     |
| Dalteparina               | 100 UI/Kg de 12/12h   200 UI/Kg                                    |
| Enoxaparina               | 100 UI/Kg (1 mg/Kg) de 12/12h                                      |
| Tinzaparina               | 175 UI/Kg/dia  |
| Fondaparinux              | <50 Kg: 5 mg/dia   50-100 Kg: 7.5 mg/dia   > 100 Kg: 10 mg/dia     |
| HNF                       | 80 UI/Kg IV bólus, seguido de 18 UI/Kg IV e ajuste baseado no aPTT |

Legenda: aPTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; IV – Intravenoso.

Tabela 12. Esquemas farmacológicos para tratamento de manutenção de TEV em doente oncológico.

| TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DE TEV |  |
|---------------------------------|--|
| Fármaco                         | Regime   |
| Rivaroxabano                    | 20 mg/dia  |
| Edoxabano                       | 60 mg/ dia   |
| Apixabano                       | 5 mg de 12/12h   |
| Dalteparina                     | 200 UI/Kg/dia durante 1 mês seguido de 150 UI/Kg/dia           |
| Enoxaparina                     | 100 UI/kg (1 mg/Kg) de 12/12h ou 150 UI/kg (1.5 mg/Kg) por dia |
| Tinzaparina                     | 175 UI/Kg/dia  |
| AVK                             | Dose ajustada para manter RNI entre 2-3                        |

retroperitoneal, intraocular, intra-articular e intra-espinhal, com necessidade de transfusão de mais do que dois concentrados de eritrócitos nas últimas 24 horas; hipertensão arterial maligna grave não controlada; coagulopatia grave descompensada (por exemplo: insuficiência hepática); disfunção plaquetária grave ou condição hemorrágica hereditária; trombocitopenia grave persistente (inferior a  $20 \times 10^9/L$ ) e procedimento invasivo de alto risco em local crítico, incluindo, mas não limitado a punção lombar, anestesia espinhal, colocação de cateter epidural.<sup>36,41</sup> Há contra-indicações absolutas específicas de classe, sendo que no caso dos ACODs são o uso concomitante de inibidores/indutores potentes de glicoproteína-P (Gp-P) ou citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e trombocitopenia persistente (inferior a  $50 \times 10^9/L$ ).<sup>14,32</sup> As contra-indicações relativas para o uso de HBPM ou ACOD são lesão intracraniana ou espinhal com elevado risco hemorrágico, úlcera GI ativa com elevado risco hemorrágico, hemorragia ativa que não coloca a vida do doente em risco (como por exemplo: hematúria), hemorragia do sistema nervoso central nas últimas quatro semanas, cirurgia major ou hemorragia grave nas últimas duas semanas e trombocitopenia persistente (inferior a  $50 \times 10^9/L$  – contra-indicação relativa para HBPM mas absoluta para ACOD) (tabela 13).<sup>27</sup>

### 2.1.5. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas dos ACOD com terapêuticas oncológicas devem-se a interferência no funcionamento da Gp-P e do CYP3A4, por inibirem ou induzirem o seu funcionamento.<sup>8,42</sup> No caso dos inibidores, estes levam a um aumento potencial dos níveis plasmáticos de ACOD e consequentemente, a um aumento do risco de hemorragia. Estes

fármacos são dentro da classe dos inibidores da tirosina cinase: lapatinib, nilotinib, sunitinib e crizotinib; na hormonoterapia: tamoxifeno e acetato de abiraterona; antifúngicos ou antivíricos: itraconazol, cetoconazol e indinavir e nos antiagregantes o ticagrelor.<sup>42</sup> Por outro lado, os indutores da Gp-P e CYP3A4 levam à diminuição potencial dos níveis plasmáticos de ACOD, com consequente redução da eficácia terapêutica. Estes agentes antineoplásicos são: vemurafenib (inibidor da tirosina cinase), doxorrubicina (quimioterapia do grupo das antraciclina), paclitaxel e vimblastina (quimioterapia grupo antimitótico), enzalutamida (hormonoterapia) e dexametasona (corticoide) (tabela 14).<sup>42</sup>

### 2.1.6 Anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso molecular - que agente escolher

O tratamento do TEV no doente oncológico é particularmente desafiante devido ao elevado risco hemorrágico e de recorrência de evento trombótico nesta população.<sup>8</sup> As HBPM constituem a classe farmacológica de referência no tratamento da trombose associada ao cancro, devido à vantagem demonstrada na eficácia e principalmente na segurança, quando comparadas com AVK.<sup>4</sup> Recentemente, os ACOD estabeleceram-se como outra opção de referência no tratamento da trombose associada a cancro.<sup>43</sup> Quando comparadas com as HBPM demonstraram em termos de eficácia não-inferioridade, contudo com potencial para aumento de risco de hemorragia não-major clinicamente relevante (o que pode conduzir ao aumento do consumo de recursos em saúde e adiamento de tratamentos oncológicos).<sup>44</sup> Os ACOD são considerados uma opção terapêutica válida tal como as HBPM, contudo deve ser devidamente ponderada a

Tabela 13. Contraindicações absolutas e relativas à anticoagulação.

| ABSOLUTAS   |   |
|---|---|
| ACOD e HBPM   | Hemorragia major ativa, grave ou potencialmente fatal irreversível com terapêutica médica ou cirúrgica, incluindo, mas não limitada a hemorragia em localização crítica (ex.: intracraniana, pericárdica, retroperitoneal, intraocular, intra-articular e intra-espinhal) - > 2 concentrados de eritrócitos nas últimas 24h |
|   | HTA maligna grave não controlada  |
|   | Coagulopatia grave descompensada (ex.: insuficiência hepática)  |
|   | Disfunção plaquetária grave ou condição hemorrágica hereditária   |
|   | Trombocitopenia grave persistente (<20 x10 <sup>9</sup> /L)   |
| ACOD-específico                                       | Procedimento invasivo de alto risco em local crítico, incluindo, mas não limitado a punção lombar, anestesia espinhal, colocação de cateter epidural  |
|   | Uso concomitante de inibidores/indutores potentes de P-glicoproteína ou CYP3A4  |
| Trombocitopenia persistente (<50 x10 <sup>9</sup> /L) |   |
|   |   |
| RELATIVAS   |   |
| ACOD e HBPM   | Lesão intracraniana ou espinhal com elevado risco hemorrágico   |
|   | Úlcera GI ativa com elevado risco hemorrágico   |
|   | Hemorragia ativa que não coloca a vida do doente em risco (ex.: hematúria)  |
|   | Hemorragia intracraniana/SNC nas últimas 4 semanas  |
|   | Cirurgia major ou hemorragia grave nas últimas 2 semanas  |
| Benefício incerto                                     | Trombocitopenia persistente (<50 x10 <sup>9</sup> /L) - Ver secção 3.4  |
|   | Cuidados de fim de vida   |
|   | Esperança de vida muito limitada sem benefício paliativo  |
| Características do doente                             | Trombose assintomática com elevado risco de hemorragia grave  |
|   | Preferência ou recusa   |
|   | Não adesão ao esquema terapêutico e sua monitorização   |

Tabela 14. Interações medicamentosas dos ACOD com terapêuticas oncológicas.

| INIBIDORES GLICOPROTEINA-P E CYP 3A4  | INDUTORES GLICOPROTEINA-P E CYP 3A4  |
|---|--|
| <b>Aumento potencial dos níveis plasmáticos de ACOD</b><br><b>Aumento do risco de hemorragia</b>  | <b>Diminuição potencial dos níveis plasmáticos de ACOD</b><br><b>Redução da eficácia terapêutica</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITC: lapatinib, nilotinib, sunitinib, crizotinib</li> <li>• Hormonoterapia: tamoxifeno, acetato de abiraterona</li> <li>• Imunossuppressores: ciclosporina, tacrolimus</li> <li>• Antifúngico/Vírico: itraconazol, cetoconazol, indinavir</li> <li>• Antiagregantes: ticagrelor</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITC: vemurafenib</li> <li>• Antraciclina: doxorubicina</li> <li>• Hormonoterapia: enzalutamida</li> <li>• Corticóides: dexametasona</li> <li>• Antimitótico: paclitaxel, vinblastina</li> </ul> |

**Legenda:** ITC - Inibidor da Tirosina Cinase.

sua utilização em contexto de menor evidência científica / risco hemorrágico mais elevado como tumores gastrointestinais, gènito-urinários, sistema nervoso central ou, de uma forma geral, tumores intraluminais, potencial de interação medicamentosa e alterações de absorção gastrointestinal.<sup>10</sup> Nestes contextos que envolvem um potencial hemorrágico superior ou possibilidade de menor eficácia terapêutica, deve ser considerada preferencialmente a prescrição de HBPM (**tabela 15**).<sup>11,43</sup>

## 2.2. Tratamento não-farmacológico

### 2.2.1. Trombectomia

A realização de trombectomia ou trombólise deve ser considerada apenas em casos selecionados, após avaliação individualizada, com especial atenção para as contraindicações, nomeadamente a presença de risco hemorrágico elevado (por exemplo: metastização cerebral).<sup>45,46</sup> Recomenda-se a discussão prévia com especialista com experiência em terapêutica trombolítica, devendo ser realizada preferencialmente em centros de referência.<sup>45,46</sup>

### 2.2.2. Filtro da veia cava inferior

Os filtros da veia cava inferior (VCI) em doentes oncológicos parecem aumentar o risco de recorrência de TEV, sem evidência de benefício na sua sobrevivência. A inserção de filtro na VCI não deve ser considerada em doentes com trombose estabelecida ou crónica (diagnóstico de TEV superior a quatro semanas), nem em doentes com contraindicação temporária para anticoagulação farmacológica (nomeadamente cirurgia).<sup>47</sup> Pode configurar uma opção em doentes com contraindicação absoluta para anticoagulação no contexto de tratamento agudo (diagnóstico de TEV inferior a quatro semanas) se a extensão da trombose puder ser considerada potencialmente fatal.<sup>21</sup> Pode ainda ser ponderada como adjuvante à anticoagulação no caso de progressão da trombose (TEV recorrente ou extensão de trombo existente), apesar de terapêutica anticoagulante otimizada. Nestes casos, está recomendada a avaliação periódica das contraindicações para anticoagulação, devendo esta ser iniciada assim que garantidas condições de segurança.<sup>47</sup>

Tabela 15. Fatores em consideração na escolha do tratamento anticoagulante.

|   | HBPM   | ACOD   |
|---|--|--|
| <b>Riscos trombótico e hemorrágico elevados</b> | 1ª linha de tratamento pelo perfil de eficácia e segurança evidenciado em oncologia              | Se ausência de tumor GI/GU não ressecado, risco hemorrágico baixo e sem interações   |
| <b>Insuficiência Renal</b>                      | Preferíveis em doentes com CrCl 30-50 mL/min<br>Tinzaparina sem bioacumulação até CrCl 20 mL/min | Ajustes de dose entre 30-50 mL/min<br>Prescrição com restrições para CrCl < 30 mL/min  |
| <b>Insuficiência Hepática</b>                   | Sem restrições para utilização de HBPM   | Utilização limitada por falta de evidência   |
| <b>Peso Corporal</b>                            | Considerar HBPM se Peso < 40 Kg ou > 120 Kg<br>Monitorização com atividade Anti-Xa               | Menor evidência de utilização em doentes com extremos de peso corporal - Ver secção 3.5  |
| <b>Alterações GI</b>                            | Preferível se absorção GI comprometida   | Evitar se absorção GI comprometida (vômitos/diarreia)<br>Risco hemorrágico mais elevado se patologia GI ou medicação com toxicidade GI |
| <b>Polimedicação</b>                            | Sem interações medicamentosas  | Substratos da glicoproteína-P (todos)<br>e citocromo P450 – CYP3A4 (apixabano)   |

### 3. Situações especiais

#### 3.1. Tromboembolismo venoso associado a cateter venoso central

A anticoagulação em doentes com TEV associado a CVC deverá ser instituída por um período mínimo de três a seis meses. Nos doentes com risco elevado de recorrência de TEV, particularmente naqueles cujo CVC permaneça funcionante e não seja removido, deverá ser considerada hipocoagulação de longa duração, nomeadamente enquanto o CVC se mantiver implantado.<sup>48</sup> Se necessária a remoção do CVC após o diagnóstico de TEV, recomenda-se a realização de cinco a sete dias de terapêutica anticoagulante antes do procedimento. Não se encontra estabelecida qual a duração de hipocoagulação após a remoção do CVC, devendo os riscos e benefícios ser ponderados e analisados individualmente.<sup>15</sup> Sempre que o CVC não estiver a ser utilizado ou não houver previsibilidade da sua utilização a curto/médio prazo, deverá ser considerada a sua remoção.<sup>48</sup>

#### 3.2. Tumores intracranianos

A presença de neoplasia intracraniana, primária ou de metástase cerebral, não é contraindicação absoluta para anticoagulação.<sup>49</sup> O risco de hemorragia sob anticoagulação parece superior na neoplasia primária do que na secundária.<sup>50</sup> Na ausência de contraindicações, os doentes com TEV e neoplasias intracranianas seguem as recomendações para o tratamento de trombose associada a outras neoplasias, com preferência para a utilização de HBPM.<sup>51</sup> Em lesões intracranianas com risco aumentado de hemorragia (como por exemplo metástases de melanoma ou carcinoma de células renais) e em gliomas do tronco cerebral, pode considerar-se a diminuição da dose de HBPM em 25% a 50%.<sup>50</sup>

#### 3.3. Insuficiência renal

Em doentes com CrCl entre 30 mL/min a 50 mL/min a posologia de HBPM não requer ajustes sendo, contudo, necessários ajustes de dose para prescrição dos diferentes ACOD.<sup>52,53</sup> A segurança e dose de ACOD no contexto de doença renal grave ou terminal - CrCl inferior a 30 mL/min não está com-

pletamente estabelecida.<sup>54</sup> A utilização de HBPM em doses terapêuticas na presença de CrCl inferior a 30 mL/min pode duplicar o risco de complicações hemorrágicas, podendo ser considerada a utilização de tinzaparina em CrCl 20 mL/min a 30 mL/min, dado não apresentar bioacumulação.<sup>55</sup> A dose de HBPM deverá idealmente ser ajustada aos níveis de anti-Xa. Se o doseamento de anti-Xa não for realizado, as HNF e os AVK são uma alternativa mais segura, respetivamente para o tratamento inicial e prolongado.<sup>56</sup> Sugere-se iniciar AVK desde o primeiro dia de HNF. Em caso de tratamento de substituição renal a única opção terapêutica válida são os AVK.<sup>56,57</sup>

#### 3.4. Trombocitopenia

Se trombocitopenia superior a  $50 \times 10^9/L$  a anticoagulação deve ser realizada com doses terapêuticas de HBPM ou de ACOD. Se trombocitopenia entre  $20 \times 10^9/L$  a  $50 \times 10^9/L$  sugere-se redução para metade da dose terapêutica de HBPM (na ausência de outros fatores de risco hemorrágicos) e está contraindicada a prescrição de ACOD.<sup>58</sup> Na presença de trombocitopenia grave persistente (inferior a  $20 \times 10^9/L$ ) a anticoagulação é contraindicada. Em doentes trombocitopénicos com elevado risco trombótico, ponderar transfusão de concentrado de plaquetas para manutenção de contagem superior a  $50 \times 10^9/L$  para prescrição de dose terapêutica de anticoagulação.<sup>34,58</sup>

#### 3.5. Extremos de peso

Em doentes com peso inferior a 40 kg ou superior a 120 kg (índice de massa corporal superior a  $40 \text{ mg/kg}^2$ ), existe maior evidência na utilização de HBPM do que ACOD.<sup>59,60</sup> A dose de HBPM deve ser baseada no peso real e não no peso ideal ajustado.<sup>52</sup> Se em doentes com peso inferior a 40kg for necessário utilizar ACOD, o rivaroxabano e o apixabano não requerem ajuste de dose, estando recomendada redução de dose para o edoxabano.<sup>11,61,62</sup> Em doentes com peso superior a 120 kg e se for necessário utilizar ACOD, deverá preferir-se a prescrição de rivaroxabano ou apixabano. Nesta população será de ponderar a monitorização da anticoagulação com doseamento dos níveis séricos dos ACOD ou atividade anti-Xa.<sup>49</sup>

### 3.6. Gravidez

Nas doentes grávidas com cancro sugere-se o uso de HBPM no tratamento de TEV e a evicção de AVK (teratogénicos) e ACOD (sem evidência científica).<sup>63,64</sup>

### 3.7. Tromboembolismo venoso incidental

Ambos os eventos TEP ou TVP incidentais devem ser tratados de forma semelhante ao TEV sintomático.<sup>49</sup> O tratamento de trombose visceral/esplâncnica incidental tem evidência limitada, sugerindo-se considerar anticoagulação tendo em conta a cronicidade do trombo, risco hemorrágico e possível sintomatologia associada ao evento trombótico.<sup>39,65</sup>

### 3.8. Tromboembolismo venoso recorrente em doente sob anticoagulação

Em doentes com recorrência de TEV deve ser avaliada a adesão ao tratamento, presença de trombocitopenia induzida pela heparina ou de compressão mecânica resultante da neoplasia.<sup>3</sup> As opções terapêuticas dependem do esquema terapêutico prévio.<sup>66</sup> Se doente sob HBPM ou ACOD em dose infra-terapêutica, ajustar para doses terapêuticas. Doente sob HBPM em dose terapêutica, que apresentou TEV recorrente deve-se aumentar dose de HBPM em 20% a 25% ou alterar para ACOD.<sup>39</sup> Se sob ACOD em dose terapêutica, alterar para HBPM em dose terapêutica. Por último, se doente sob AVK, alterar para HBPM ou ACOD em doses terapêuticas.<sup>43</sup> Não existe evidência no que respeita à alteração de fármaco ou posologia entre ACOD.<sup>8,63</sup>

A colocação de filtro da VCI deve ser considerada como último recurso, dada a ausência de benefício na sobrevivência e risco aumentado de TEV a longo prazo. Caso seja colocado, deverá ser removido, assim que a anticoagulação possa ser retomada.<sup>47</sup>

## Conclusão

O TEV é uma das principais causas de morte e de redução da qualidade de vida em doentes com cancro, afetando cerca de 20% destes. A orientação do TEV no doente oncológico é complexa pois este apresenta risco elevado de TEV, de eventos trombóticos recorrentes e de eventos hemorrágicos, que vão evoluindo de forma dinâmica no decurso da doença. Como tal todos os profissionais de saúde que contactam com estes doentes devem estar familiarizados com as melhores estratégias de tratamento e tromboprofilaxia.<sup>14,24,49</sup> A compreensão da Trombose Associada ao Cancro tem evoluído, resultando no desenvolvimento de novos MPR e opções farmacológicas.<sup>32,48</sup> Em Portugal, o Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT) elaborou um consenso das recomendações para a orientação do TEV em doentes oncológicos.

As decisões sobre tromboprofilaxia devem considerar o risco

de TEV, potencial de hemorragia e preferências do doente, sendo que a tromboprofilaxia por rotina a todos os doentes não é recomendada. Em ambulatório, recomenda-se a avaliação de risco utilizando o MPR de Khorana, com profilaxia indicada para pacientes de risco intermédio a alto, sem risco significativo de hemorragia, sendo opções terapêuticas as HBPM e os ACOD, como apixabano e rivaroxabano.<sup>49</sup> Em pacientes cirúrgicos, o risco de TEV deve ser avaliado com o MPR de Caprini, a profilaxia farmacológica deve ser considerada para doentes de risco intermédio e alto, e a tromboprofilaxia mecânica pode ter indicação em casos selecionados.<sup>28</sup> Por último em relação à tromboprofilaxia, doentes admitidos a internamento com doença aguda e mobilidade reduzida devem receber profilaxia com HBPM.<sup>10</sup>

Em relação ao tratamento de TEV, pode-se utilizar HBPM ou DOAC, considerando as características do doente, tratamentos e tumor. O tratamento inicial compreende uma duração de cinco a dez dias, seguido por um período de tratamento de três a seis meses.<sup>32</sup> Em pacientes com cancro ativo, deve ser considerado um prolongamento da anticoagulação. A reavaliação regular da relação de risco-benefício da manutenção da anticoagulação é essencial em todos os contextos.<sup>38</sup>

O doente oncológico tem um risco aumentado de desenvolver TEV com impacto detrimental na morbimortalidade. Para mitigar o impacto do TEV, é crucial priorizar cuidados personalizados, envolver o doente nas decisões e realizar avaliações regulares. Em suma, as recomendações propostas auxiliam a prática clínica e promovem uma redução do impacto deletério do TEV. Mais investigação é necessária para aprimorar a compreensão da Trombose associada a Cancro e dessa forma melhorar a qualidade de vida do doente oncológico.

## Prémios e Apresentações Prévias

Este trabalho não foi previamente publicado.

## Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

Todos os autores trabalham igualmente para a elaboração deste manuscrito.

All authors worked equally to prepare this manuscript.

## Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

**Confidencialidade dos dados:** Durante todo o processo de investigação, foi assegurada a confidencialidade dos dados.

**Fontes de Financiamento:** Os autores declaram a não

existência de fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Data confidentiality:** throughout the investigation process, the confidentiality was ensured.

**Funding Sources:** There were no external funding sources for this article.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned, external peer review.

## References

- Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125(6):490-3.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(8):926-38.
- Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):57-65.
- Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Scope of the Problem and Overview. *Cancer treatment and research.* 2019;179:1-9.
- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373(8):697-704.
- Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2003;1(12):2463-5.
- Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. *Virchow Triad.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances.* 2021;5(4):927-74.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):711-9.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):720-8.
- de Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, Ay C, Beyer-Westendorf J, Coppens M, et al. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. *Thromb Haemost.* 2022;122(5):818-29.
- Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, Alexander JH, Tapson VF. Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(1):122-32.
- Munoz Martin AJ, Gallardo Diaz E, Garcia Escobar I, Macias Montero R, Martinez-Marin V, Pachon Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* 2020;22(2):171-86.
- Streff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2021;19(10):1181-201.
- Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017;22(5):601-8.
- Gerotziakas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017;22(10):1222-31.
- Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguel G, Dunkler D, Schwarzinger I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8(1):114-20.
- Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *Journal of Translational Medicine.* 2011;9(1):179.
- Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(18):2028-34.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
- Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology.* 2021;22(3):e105-e18.
- Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-60.
- Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open.* 2020;5(1):e000610.
- Gerotziakas GT, Papageorgiou L, Salta S, Nikolopoulou K, Elalamy I. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S62-S9.
- Zabrocka E, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University.* 2018;27(2):283-9.
- Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond

- Clinical Practice Guidelines—A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018;02(04):e373-e86.
28. Agzarian J, Litle V, Linkins LA, Brunelli A, Schneider L, Kestenholz P, et al. International Delphi survey of the ESTS/AATS/ISTH task force on venous thromboembolism prophylaxis in thoracic surgery: the role of extended post-discharge prophylaxis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(5):854-9.
  29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2022;162(5):e207-e43.
  30. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month*. 2019;65(8):249-98.
  31. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary. *Chest*. 2012;141(2):7S-47S.
  32. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):e334-e47.
  33. Maclean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient Values and Preferences in Decision Making for Antithrombotic Therapy: A Systematic Review. *Chest*. 2012;141(2):e1S-e23S.
  34. Mandalà M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
  35. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaiwas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
  36. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608.
  37. Lyman GH, Kuderer NM. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thrombosis Research*. 2020;191:S79-S84.
  38. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thrombosis Research*. 2017;157:90-6.
  39. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Current Oncology*. 2021;28(6):5434-51.
  40. Lloyd AJ, Dewilde S, Noble S, Reimer E, Lee AYY. What Impact Does Venous Thromboembolism and Bleeding Have on Cancer Patients' Quality of Life? *Value in Health*. 2018;21(4):449-55.
  41. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22(2):199-207.
  42. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(8):967-80.
  43. Schaefer JK, Elshoury A, Nachar VR, Streiff MB, Lim MY. How to Choose An Appropriate Anticoagulant for Cancer-Associated Thrombosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2021;19(10):1203-10.
  44. Khorana A, Dalal, Lin, Connolly. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013:101.
  45. Weeda ER, Hakamiun KM, Leschorn HX, Tran E. Comorbid cancer and use of thrombolysis in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(2):324-7.
  46. Wu S, Xing Z, Lin J, Liu H, Cui F, Xu R. Clinical practice: intravenous thrombolysis in a patient with active cancer who experienced wake-up stroke. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(3):030006052110001.
  47. Teivelis MP, Schettini IH, Pignataro BS, Zotte Bomfim GA, Centofanti G, Fonseca IYI, et al. Inferior Vena Cava Filter in Cancer Patients: On Whom Should We Be Placing Them? *Ann Vasc Surg*. 2021;71:220-9.
  48. Marin A, Bull L, Kinzie M, Andresen M. Central catheter-associated deep vein thrombosis in cancer: clinical course, prophylaxis, treatment. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2021;11(4):371-80.
  49. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):e566-e81.
  50. Czup AL, Becker A, Wen PY. Thrombotic Complications in Gliomas. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):326-33.
  51. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S60-5.
  52. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064-83.
  53. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayer WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(5):489-96.
  54. Padrini R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(1):1-12.
  55. Vathiotis IA, Syrigos NK, Dimakakos EP. Tinzaparin Safety in Patients With Cancer and Renal Impairment: A Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:107602962097959.
  56. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2009;15(5):408-12.
  57. Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2021;34(6):416-22.
  58. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus*. 2019;17(3):171-80.
  59. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(8):1874-82.
  60. Raja H, Thachil J. How to optimise anticoagulation for patients who are obese. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(1):1-8.
  61. Bravo Villa V, Romero J, Rojas-Zaldivar E, Cervantes M, Villa-Márquez MDR, Baz P, et al. Apixaban in low-weight patients with cancer-associated thrombosis: A cross sectional study of drug levels. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(3):421-5.
  62. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):615-24.
  63. Boon G, Van Dam LF, Klok FA, Huisman MV. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):685-95.
  64. Alsheef MA, Alabbad AM, Albassam RA, Alarfaj RM, Zaidi ARZ, Al-Arfaj O, et al. Pregnancy and Venous Thromboembolism: Risk Factors, Trends, Management, and Mortality. *BioMed Research International*. 2020;2020:1-6.
  65. Papakotoulas P, Tsoukalas N, Christopoulou A, Ardavanis A, Koumaki G, Papandreou C, et al. Management of Cancer-associated Thrombosis (CAT): Symptomatic or Incidental. *Anticancer Res*. 2020;40(1):305-13.