

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
PÓS-GRADUAÇÃO *LATO-SENSU* EM  
HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

ANDRESSA ALVES VIEIRA

**A INCIDÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso no formato de artigo científico a AC&T como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Hematologia e Banco de Sangue.

São José do Rio Preto - SP

2018

## **A INCIDÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

ANDRESSA ALVES VIEIRA\*

### **Resumo**

O tromboembolismo venoso (VTE) prossegue sendo uma das maiores causas de morbimortalidade de pacientes com câncer. Apesar de existirem estudos a respeito, verifica-se a pouca representação de pacientes com neoplasias hematológicas nessas pesquisas. De acordo com o tipo de malignidade hematológica, existe um conjunto de fatores de risco para a ocorrência de VTE, como em: leucemia e mieloma múltiplo, o tratamento gera efeitos tromboembólicos; linfoma, alta incidência consoante o perfil. Esta revisão trata da incidência de VTE em doenças sanguíneas.

**Palavras-chave:** “*cancer*”; “*thrombosis*”; “*thromboembolic events*”; “*hematologic malignancies*”; “*risk*”; “*chemotherapy*”; “*hematologic neoplasm*”; “*leukemia*”; “*lymphoma*”; “*venous thromboembolism*”.

\*Analista Clínica, bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## 1. INTRODUÇÃO

A associação de câncer com trombose é conhecida há mais de um século. Um dado muito aceito pela comunidade científica é de que um em cada cinco pacientes com câncer desenvolverá algum evento tromboembólico durante a história de sua enfermidade (KHORANA; FRANCIS, 2018).

Pacientes com câncer apresentam frequentemente mais riscos a eventos tromboembólicos do que a população geral. Além desses enfermos apresentarem maior frequência desses acidentes, a quantidade destes tem aumentado consideravelmente na última década. Por isso é relevante a identificação de pacientes com câncer que apresentam maior risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (VTE) para criação de possíveis procedimentos prévios para evitar a ocorrência dessa situação (KHORANA, 2012).

Existem fatores clínicos de riscos para a evolução de VTE em que se incluem: câncer de mama e seu tratamento; idade avançada; doença pulmonar; obesidade; histórico familiar de VTE; neoplasia hematológica etc. Pacientes com esta última neoplasia apresentam alto risco, sendo o período principal de VTE o inicial após o diagnóstico. (KHORANA, 2012).

Esta revisão da literatura relatará estudos sobre a incidência de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com doenças neoplásicas hematológicas.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica do formato narrativa, que segundo Cordeiro e colaboradores (2007), é um estudo que apresenta uma busca de artigos aleatória. Este tipo de revisão apresenta uma temática mais aberta do que quando comparada a revisão sistemática. Não possui uma questão específica bem definida e seu protocolo de preparação não é rígido.

O levantamento de artigos foi realizado nas bases bibliográficas, EBSCO, Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas para procura foram: “*cancer*”; “*thrombosis*”; “*thromboembolic events*”; “*hematologic malignancies*”; “*risk*”;

“*chemotherapy*”; “*hematologic neoplasm*”; “*leukemia*”; “*lymphoma*”; “*venous thromboembolism*”, sendo estas pesquisadas apenas em inglês. As palavras-chave foram utilizadas sempre sozinhas ou em combinação duas a duas, com o auxílio do conector “AND”.

O período de tempo definido para a busca foi de trabalhos publicados nos últimos 5 anos ou em outros artigos mais antigos que abordassem a temática de forma técnica e conceitual.

Os artigos utilizados abordam os critérios de temática, levando em consideração o ano de publicação e o conteúdo fornecido. Os critérios de inclusão foram: texto na íntegra; período de busca dentro dos últimos 5 anos; abordagem dos aspectos da incidência de tromboembolismo associado a neoplasia hematológica; risco de evento tromboembólico em pacientes com câncer.

### 3. DESENVOLVIMENTO

O tromboembolismo venoso (VTE) permanece sendo um dos imprescindíveis motivos de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer. O grupo de pacientes com doenças neoplásicas hematológicas representa uma entidade única em que a terapia pode ser trombogênica e por isso há presença de VTE (KEKRE; CONNORS, 2018).

Verifica-se que o VTE é um problema significativo de saúde pela presença de sua incidência na população geral, sendo de um a dois por mil pessoas por ano. Conquanto, essa prevalência é ainda mais elevada quando se verifica a associação a enfermos com câncer. O risco do desenvolvimento de eventos venosos tromboembólicos é por volta de quatro e meio a seis vezes maior em pacientes com câncer quando em comparação a pacientes sem. Além do mais, entre pacientes com câncer, o VTE é uma das principais causas de mortalidade (AY; PABINGER; COHEN, 2017).

O prognóstico e a sobrevida de pacientes com neoplasias hematológicas são reiteradamente influenciados pela presença de doenças secundárias e complicações provenientes da doença primária. A despeito de haver descrito o papel de infecções e hemorragias em neoplasias hematológicas, o estudo de como eventos

tromboembólicos venosos afetam pacientes ainda é pouco explorado (KHAN et al., 2018).

Uma pesquisa realizada com cinco mil pacientes observou que o risco de VTE em pacientes com neoplasias hematológicas quadruplicou quando comparado com pacientes com câncer não hematológico. Vários estudos relataram a ocorrência de VTE resultante em até 20% de pacientes com câncer, o que é um número elevado para um acontecimento secundário. Já é sabido que a trombose, formação de coágulos sanguíneos, em doenças neoplásicas se relaciona com: tipo de tumor, índice de massa corporal, marcadores sanguíneos, terapia antineoplásica etc. Agora, por exemplo, em relação a: leucemia aguda, a quimioterapia intensifica a síndrome de coagulação/sangramento; mieloma múltiplo, quimioterápicos e esteróides em combinação com agentes imunomoduladores são capazes de aumentar o risco de VTE. Por isso novas diretrizes do “*The National Comprehensive Cancer Network*” direcionam que todos pacientes hospitalizados com câncer devam receber terapia profilática com anticoagulantes, excetuando-se pacientes com contra-indicações (KHAN, 2018).

Um estudo observou que de 5% dos pacientes adultos com leucemia aguda terão algum tipo de evento trombótico dentro de dois anos do diagnóstico da enfermidade. Pacientes, que se submeterem a transplante de células-tronco hematopoiéticas, terão porcentagens semelhantes do mesmo evento em aproximadamente cinco meses após o procedimento (BANNOW; KONKLE, 2018).

Dessa forma, a profilaxia relatada no parágrafo anterior torna-se importante para a diminuição da morbimortalidade de pacientes com neoplasias hematológicas. Mas ainda existem poucas ferramentas capazes de detectar e prever quais pacientes apresentam maiores fatores de risco e a capacidade deles se beneficiarem com as intervenções descritas pelas ferramentas. Dos poucos modelos disponíveis para avaliação de riscos, estão o score de Khorana, porém ele é altamente dependente de contagem de células sanguíneas que é variável dependendo da população estudada. Além de que ainda não é uma ferramenta capaz de identificar adequadamente em quais pacientes haveria uma intervenção benéfica específica (BANNOW; KONKLE, 2018).

Por conseguinte, é categórico a análise dos dados disponíveis para determinar o risco de VTE em pacientes com tumores “líquidos”, ou seja, na corrente sanguínea, pois os modelos de risco atualmente disponíveis não abordam intrinsecamente essa população de pacientes (KEKRE; CONNORS, 2018).

### 3.1 LEUCEMIA

O risco global de VTE em pacientes com leucemia depende do: tratamento utilizado, idade avançada, comorbidade e catéter venosos centrais. Estudos realizados analisaram vários desses fatores de risco, incluindo biomarcadores como será visto a seguir (KHAN, 2018).

Cada forma de leucemia apresenta características diferenciadas que pré-dispõe a eventos tromboembólicos, por isso algumas que já têm estudos relacionados serão separadas em tópicos.

#### 3.1.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

Pacientes com leucemia linfoblástica aguda apresentam em alguns casos trombos nos quais um dos principais fatores para sua causa é o tratamento com L-asparaginase. É uma intervenção quimioterápica que esgota a asparagina, prevenindo o crescimento de células anormais. Porém é capaz de levar a complicações trombóticas, pois rompe proteínas de coagulação. As alterações mais frequentes encontradas na corrente sanguínea dos pacientes em estudo foram: níveis plasmáticos diminuídos de antitrombina, fibrinogênio e plasminogênio (KEKRE; CONNORS, 2018).

O risco trombótico do uso de L-asparaginase é uma ponderação significativa em pacientes adultos com LLA que estão realizando sessões de quimioterapia contendo L-asparaginase. Em um estudo italiano com trezentos e setenta e nove pacientes com LLA, a incidência de VTE em meio ano foi de 10,6%, em que pacientes recebendo L-asparaginase apresentaram risco até quatro vezes maior de VTE (KEKRE; CONNORS, 2018).

Outra pesquisa com tal característica da anterior avaliou que dos pacientes adultos com LLA submetidos à quimioterapia contendo asparaginase, 34% desenvolveram VTE em aproximadamente três meses e meio após o início da terapia (KEKRE; CONNORS, 2018).

Outros elementos independentemente associados com VTE na LLA em adultos incluem: contagem de plaquetas entre 50 e 99  $\times 10^9$  por litro, idade superior a quarenta anos, presença de neoplasia hematológica adicional e, para mulheres, terapia hormonal (VU et al., 2015).

Além dessas variáveis, outros estudos relataram achados relativos a presença de VTE com dados de: incidência de VTE coletivamente de 5,9% durante a fase de indução do tratamento; aumento do risco de hemorragia pela asparaginase interromper a coagulação, ocorrendo em 14,5% dos pacientes; diminuição da sobrevida; incidência de 3,1% de trombose venosa cerebral associada a taxa de letalidade de 5%, além de uma de 20% de sequelas no sistema nervoso central (HUNAULT-BERGER et al., 2008; CARUSO et al., 2007).

### 3.1.2 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA)

Os preditores são menos precisos na leucemia mielóide aguda. Os estudos analisados demonstraram como parâmetros a verificação da quantidade de: fibrinogênio, D-dímero, alfa-2-antiplasmina, antitrombina, tempo de protrombina e contagem de plaquetas, pois poderiam prever o surgimento de eventos trombóticos (LIBOUREL et al., 2016).

O risco da ocorrência de VTE em diferentes modelos foi de aproximadamente 4% e esteve associado a: idade avançada, sexo feminino, número de comorbidades crônicas, como doença hepática, presença de cateter venoso central, agentes estimulantes de eritropoiese (VU et al., 2015).

### 3.1.3 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

A incidência de VTE em pacientes com leucemia linfocítica crônica não foi ainda bem relatada. Dos estudos existentes, a taxa de incidência de eventos tromboembólicos foi entre 0,7 e 1,7 % (KEKRE; CONNORS, 2018).

Os fatores que comprometem um bom prognóstico são: malignidades concomitantes, idade, *status* de desempenho e trombofilia hereditária (KEKRE; CONNORS, 2018).

### 3.1.4 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA (LMC)

Apesar dos poucos dados referentes a VTE na LMC, pode-se verificar em estudos: eventos vasculares venosos e arteriais com inibidores da tirosina quinase na LMC, particularmente, o ponatinibe. Em um ensaio com inibidores de tirosina quinase, verificou-se que 5,9% dos doentes tratados com inibidores da tirosina quinase de nova geração sofreram VTE em comparação com 1% dos tratados com imatinibe (KEKRE; CONNORS, 2018).

A origem do risco elevado de VTE com o inibidor ponatinibe ainda não está fundamentada. Mas um estudo sugeriu que a droga promove a coagulação de uma forma dependente da fosfatidilserina que pode estar atuando em células positivas para o gene BCR-ABL. Logo promove a trombose por meio de uma regulação positiva da apoptose (KEKRE; CONNORS, 2018).

## 3.2 LINFOMA

Os linfomas também estão inclusos nas doenças neoplásicas hematológicas. Estes apresentam uma heterogeneidade de subtipos, como a histologia tecidual, tamanho tumoral e local onde ele se encontra. A quantidade de variáveis dificulta a criação de uma simples avaliação para pontuação dos fatores de risco. Mesmo sabendo que o escore de Khorana não é específico para essa enfermidade, alguns estudos avaliaram a porcentagem de VTE em pacientes com linfomas, mostrando um conflito de valores. Os valores relatados pelo escore demonstraram ser muito diferentes das taxas normais de pacientes que tiveram eventos trombóticos, sendo



40% calculados para apenas 2,9% acontecidos realmente. Dessa forma, comprova-se que o escore de Khorana não é de fato indicado para aplicação em todos os pacientes que possuam linfoma (ANTIC et al., 2016; SANTI et al., 2016).

Porém existem linfomas que talvez possam ser bem diagnosticados por este escore, como o linfoma difuso de grandes células B. Enfermos diagnosticados com esse linfoma geralmente apresentam maior incidência da ocorrência de VTE (LEKOVIC; MILJIC; MIHALJEVIC, 2010).

Há pouco tempo um modelo de previsão de VTE para pacientes com linfoma foi elaborado, classificando em baixo, intermediário e alto risco de VTE em pacientes com linfoma. Os parâmetros utilizados não apresentavam relação com os eventos; são eles: eventos venosos e/ou arteriais progressos, comprometimento mediastinal do linfoma, índice de massa corporal acima de trinta, mobilidade reduzida, doença extra nodal, neutropenia, além de hemoglobina <100 g/L (SANTI et al., 2016).

Em estudos, a validação desse modelo tem sido bem aceita, pois apresenta um valor preditivo positivo de 65,2% aproximadamente em pacientes com o escore de alto risco para eventos venosos tromboembólicos. E uma taxa de ocorrência desses episódios de cerca de 65%. O foco do novo modelo é em eventos tromboembólicos em pacientes com linfoma, demonstrando ser mais específico. Apesar desses dados positivos, ainda é um modelo em estudo que necessita de mais testes e validação em coortes maiores para verificar sua eficácia (ANTIC, 2016).

No mundo científico existem várias pesquisas ocorrendo ao mesmo tempo. Então é normal existirem diversos estudos sobre o mesmo tema. Outra pesquisa determinou os fatores – sexo feminino, hemoglobina alta, creatinina sérica alta e quimioterapia baseada em fármacos específicos - ligados ao risco de VTE, com uma incidência de 17% da ocorrência de algum evento em dois anos de acompanhamento do paciente. Aparentemente a maior incidência de VTE ocorre nos primeiros seis meses do diagnóstico. Um outro estudo identificou a ocorrência de algum evento em uma taxa de 2,9% no primeiro ano e 3,5% no ano posterior (LUND, 2015).

Um novo fator associado a ocorrência de VTE é o acometimento do sistema nervoso central, igualmente a presença de alta desidrogenase láctica ao diagnóstico. Ambos acarretam a um maior risco de incidente tromboembólico. Ainda não foi

possível descobrir critérios específicos certos, mas já se sabe que o estágio da doença, a massa corporal e o uso de certos fármacos na quimioterapia influem em VTE (LEKOVIC; MILJIC; MIHALJEVIC, 2010).

### 3.3 MIELOMA MÚLTIPLO

O risco de trombose está relacionado a outra doença hematológica, o mieloma múltiplo (MM). Esse risco está envolvido no tratamento da enfermidade por meio das terapias imunomoduladoras que se tornaram padrão na intervenção dessa doença. O uso dos imunomoduladores, talidomida e lenalidomida, descreve um elevado risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes. Ao se avaliar os mecanismos de atuação farmacológica desses agentes, percebe-se níveis aumentados dos fatores de coagulação: VIII e von Willebrand que são capazes de induzir a resistência a proteína C e de diminuir a trombomodulina, ocasionando eventos trombóticos estendidos (BOYLE et al., 2012; DIMOPOULOS et al., 2007).

O risco de VTE em mieloma múltiplo por efeito desses agentes imunomoduladores já relatados pode variar de 1 a 6%. Já quando combinados com outras drogas (dexametasona ou antraciclina), esse risco pode elevar energeticamente (DIMOPOULOS et al., 2007).

Apesar do uso da tromboprolifaxia, a ocorrência de VTE em pacientes com MM continua a ser uma questão de preocupação. Em uma meta-análise, explorou-se a incidência de VTE em pacientes com mieloma sendo tratados com terapia imunomoduladora. A taxa de risco foi de 4% para tratamento apenas com talidomina e 12% para uma combinação desta com dexametasona, sem profilaxia trombótica, em recém-diagnosticados com MM. Afim pacientes tratados com lenalidomida em combinação com dexametasona também podem apresentar risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos (BOYLE et al., 2012).

Os autores concluem adequadamente que o risco de VTE com terapias imunomoduladoras é tão alto quanto em outras populações de alto risco para as quais há consenso de que a tromboprolifaxia é recomendada.

### 3.4 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO AUTÓLOGO

Uma incidência que também é importante ser relatada é a de eventos tromboembólicos em pessoas que realizaram transplante de células-tronco autólogo. Alguns tratamentos de neoplasias hematológicas envolvem esse transplante, como o mieloma múltiplo e o linfoma agressivo. Este já apresenta como característica intrínseca possuir alto risco para VTE enquanto aquele utiliza imunomoduladores em sua terapia que é associada a sintomatologia de VTE (GERBER et al, 2008).

Ao se realizar o transplante, os pacientes apresentam uma contração das células plaquetárias que são recuperadas de forma lenta com o passar dos dias. Devido a essa circunstância, o debilitado regularmente encontra-se hospitalizado, apresentando diminuição da mobilidade e do desempenho. Em alguns casos, é necessário a presença de cateter venoso central para a continuidade do tratamento. Por apresentarem esses fatores de risco – mobilidade reduzida, cateter venoso central, diminuição plaquetária, entre outros – a incidência de VTE encontra-se elevada. Essa ocorrência é próxima de 4% para eventos tromboembólicos (GERBER et al, 2008).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como descrito, é essencial a realização de pesquisas a respeito da associação do câncer com eventos tromboembólicos. A partir do tipo neoplásico hematológico do paciente, existem alguns fatores de risco para a ocorrência de VTE.

A incidência desses eventos apresenta uma média de 3 a 5%, dependendo da neoplasia hematológica presente, o que demonstra a importância da análise de risco de cada paciente para se evitar o episódio anômalo. Os riscos podem vir do: tipo de malignidade, tratamento quimioterápico, sexo, massa corporal, doenças secundárias, VTE prévio, catéter venoso central, entre outros.

Ademais seria interessante o estudo da necessidade do uso da tromboprolifaxia, se essa ajudaria, prejudicaria e para quais casos serviria, já que diminuiria drasticamente os casos de eventos tromboembólicos, podendo do mesmo modo diminuir a morbimortalidade de pacientes com neoplasias hematológicas.

## 5. REFERÊNCIAS

ANTIC, D. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. **American Journal of Hematology**. New York, v. 10, n. 91, p. 1014-1019, out. 2016.

AY, C.; PABINGER, I.; COHEN, A. T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. **Thrombosis and haemostasis**. Stuttgart, v. 1, n. 117, p. 219-230, jan. 2017.

BANNOW, B. T. S.; KONKLE, B. A. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review. **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 1, n. 163, p. 138-145, jan. 2018.

BOYLE, E. M. et al. Immunomodulator drug-based therapy in myeloma and the occurrence of thrombosis. **Expert Rev Hematol**. V. 5, p. 617-626, 2012.

CARUSO, V. et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. **Journal Thromb Haemost**. v. 5, p. 621-623, 2007.

CORDEIRO, A. M. et al. **Revisão sistemática: uma revisão narrativa**. 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v34n6/11.pdf>>. Acesso em: 03 out. 2018.

DIMOPOULOS, M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal Med*. v. 357, p. 2123-2132, 2007.

GERBER, D. E. et al. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. **Blood Journal**. v. 112, n. 3, p. 504-510, ago. 2008.

HUNAULT-BERGER, M. et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. **Haematologica**. v. 93, p. 1488-1494, 2008.

KEKRE, N.; CONNORS, J. M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. **Blood Reviews**. London, v. 2, n. 21, p. 90-95, jun. 2018.

KHAN, M. et al. Comparative outcomes of thrombocytopenic acute leukemic patients with venous thromboembolism at a Comprehensive Cancer Center. **Journal of thrombosis and thrombolysis**. Dordrecht, v. 3, n. 45, p. 377-385, abr. 2018.

KHORANA, A. A. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 4, n. 129, suppl. 1, p. S10-S15, abr. 2018.

KHORANA, A. A.; FRANCIS, C. W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 4, n. 164, suppl. 1, p. S70-S76, abr. 2018.

LEKOVIC, D.; MILJIC, P.; MIHALJEVIC, B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. **Thrombosis Research**. Elmsford, v. 136, p. 477-480, 2010.

LIBOUREL, E. J. et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a Strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia. **Blood Journal**. v. 128, p. 1854-1861, 2016.

LUND, J. L. et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. **Thrombosis Research**. Elmsford, v. 136, p. 917-923, 2015.

SANTI, R. M. Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). **Thrombosis Research**. Elmsford, v. 140, suppl. 1, 2016.

VU, K. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Cancer Med*. v. 4, p. 27-35, 2015.