

PROJETO

INVESTIGAÇÃO DO DOENTE COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO IDIOPÁTICO - ATÉ ONDE DEVE IR?

INTRODUÇÃO

A associação entre tromboembolismo venoso (TEV) e cancro foi descrita a primeira vez há cerca de 150 anos por Armaud Trousseau.¹ O TEV idiopático (TEVi) define-se como aquele que não apresenta nenhum fator de risco associado nem doença neoplásica conhecida. Este ocorre em cerca de 26% dos casos de TEV. Em cerca de 12-50% destes, o cancro pode ser uma das causas subjacentes. A probabilidade de identificar uma neoplasia assintomática em doentes com TEV idiopático é de 4-10%.² Por outro lado, de acordo com dois estudos um alemão e um sueco, num doente com TEV o risco de diagnóstico de neoplasia aumenta em 30%. Estes estudos, pela sua dimensão permitiram também demonstrar a associação com alguns tipos específicos de cancro nomeadamente pâncreas, fígado e ovário.³ O risco de neoplasia é maior em doentes jovens (<60 anos), em contraste com os idosos, que apresentam várias outras comorbilidades passíveis de serem fatores de risco.² Existem vários mecanismos propostos na interação entre a coagulação e a doença oncológica.⁴ As neoplasias podem invadir e ocluir as veias, resultando em estase venosa e lesão endotelial. As células tumorais podem também ativar diretamente a cascata da coagulação pela expressão direta do fator tecidual, que aumenta a capacidade de invasão, metastização e a agressividade tumoral. Hoje em dia persiste a dúvida acerca de até onde investigar a neoplasia oculta como etiologia de TEVi. A maioria das recomendações internacionais não preveem a investigação de neoplasia oculta em doentes com TEV sem causa precipitante aparente.^{5,6} Não sabemos se estas doenças neoplásicas serão diagnosticadas, mesmo que extensamente investigadas; se estas serão curáveis nem se a sua deteção precoce levará ao aumento da sobrevivência global.⁷

RACIONAL DO PROJETO

Face à questão de existir um fator preditivo de neoplasia em doentes com TEVi, persiste a dúvida acerca de até onde devemos investigar. Os estudos atuais não recomendam uma investigação extensa de neoplasia em doente com TEVi. A investigação de rotina inclui história clínica, exame objetivo cuidado e estudo analítico básico, com hemograma, bioquímica, função renal e hepática.¹

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- . Identificar precocemente neoplasia maligna em doentes com TEVi.

Objetivos secundários:

- . Perceber se a investigação extensa pode trazer benefícios na doença oncológica (prognóstico, tratamento, controlo dos sintomas)
- . Tratar de forma mais adequada os eventos tromboembólicos,

escolhendo o anticoagulante mais adequado.

- Promover a prevenção e melhorar a profilaxia de eventos embólicos subsequentes.

MÉTODOS

Estudo unicêntrico, randomizado, intervencional, prospetivo, não envolvendo a experimentação humana.

SELECÇÃO DOS DOENTES

Doente que recorram ao SU com o diagnóstico de TEV, cuja etiologia não seja conhecida após primeira avaliação para a comparar com uma investigação extensa. Excluir os doentes com imobilização recente (menos de 3 meses), cirurgia recente (últimos 3 meses); TEV idiopático ou neoplasia diagnosticada nos últimos 5 anos, défices da coagulação (proteína C, S e antitrombina).

RANDOMIZAÇÃO

A randomização será feita de acordo com o método de Zelen. Assim os doentes propostos para investigação extensa serão informados acerca do estudo, vantagens e riscos, e terão de assinar um consentimento informado (CI). Os doentes randomizados para o grupo de controlo não serão informados e não terão de assinar CI.

INTERVENÇÃO

Os doentes randomizados para o grupo destinado as investigações extensas fariam, além da história clínica, exame objectivo, estudo analítico básico (hemograma com plaquetas, ionograma, função renal e hepática), raio-x de tórax, doseamento de d-dímeros (dividindo-os em coortes <2; 2-4 e >4 ug/ml) e mais alguma avaliação complementar associada ao género (mulher: Ecografia + Mamografia/ecografia ginecológica; homem: Ecografia prostática e PSA) e idade (de acordo com rastreios em vigor); TC-TAP; os ratios de linhas celulares e marcadores tumorais de acordo com suspeita de exames prévios.

MEIOS E ORÇAMENTOS

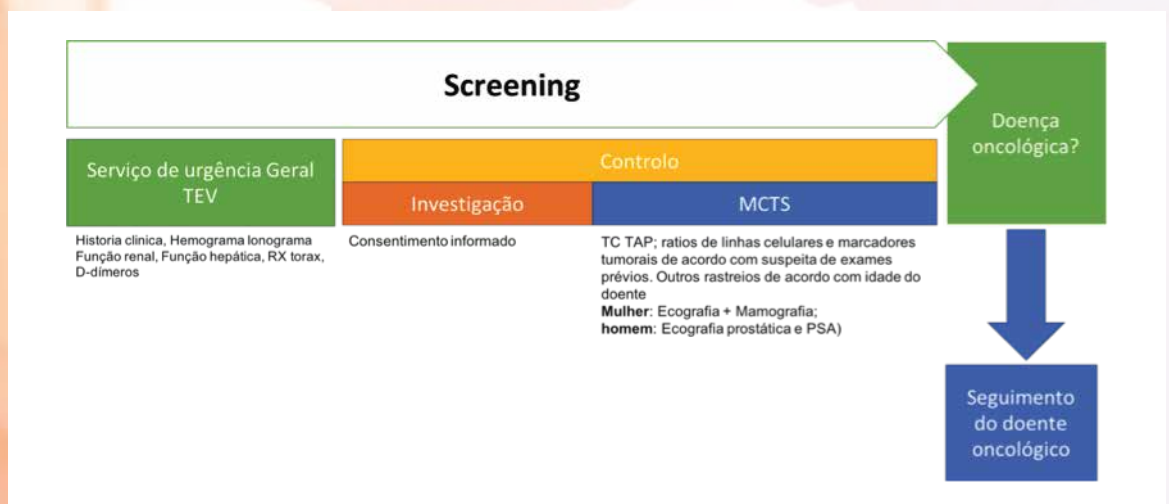
A dinâmica deste estudo insere-se em parte no estudo habitual dos doentes com TEVi, que recorrem ao serviço de urgência. Por este fato excluem-se à partida os gastos previstos no estudo inicial destes doentes em contexto de urgência. Assim sendo, o estudo analítico, radiografia de tórax, ou outros considerados adequados pelo serviço de urgência são gastos já expectáveis nestes doentes, não representando custo adicional para o serviço. A nível de custos adicionais será de contabilizar os meios complementares de diagnóstico pedidos por acréscimo:

- Ecografia mamária: 14,07€, mamografia 41€, ecografia ginecológica 18,73€, ecografia prostática 22,77€, TC-TAP 225,48€ (tórax 78,44€, abdómen



87,30€ e pélvica 59,74€). Importa destacar que existirá ainda um custo adicional com o decorrer da investigação clínica, sempre que tal se justifique em prol do doente. O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental apresenta capacidade de realização destes meios complementares de diagnóstico, não sendo necessário recorrer (exceto em casos pontuais) a centros externos. Tendo em conta o número aproximado de doentes de recorrem ao SU deste hospital por ano (85900), para que a amostra tenha significado estatístico com um intervalo de confiança de 5%, serão necessários 257 doentes. A nível de consultas de seguimento, é importante referir que os doentes encaminhados para diferentes especialidades, de acordo com o estudo clínico realizado, poderão aumentar o volume e os gastos em consultas (sendo a média de 7,50€ por consulta), no entanto este acréscimo será ínfimo em relação ao volume total de consultas. De referir ainda que o diagnóstico precoce de muitas patologias abrevia os gastos com o doente a longo prazo.

CALENDARIZAÇÃO E PLANEAMENTO:



CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULAMENTARES:

Este estudo é da iniciativa do investigador principal que declara que o desenho final é totalmente da sua responsabilidade.



AUTORES

Investigadores Principais

Mariana Malheiro, José Pereira

Responsável do Projecto

Mariana Malheiro

Co Investigadores

**Ana Martins, Marta Pinto, Andreia Coelho, Mário Sousa, Filipa Ferreira,
Ana João Pissarra, Renato Guerreiro, Leonor Matos, Teresa Neves,
André Ferreira**

Bibliografia

1. Locke, C. F. S. Evaluating idiopathic venous thromboembolism: What is necessary, what is not. *J. Fam. Pract.* **52**, (2003).
2. Matzdorff, A. et al. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism - a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol. Res. Treat.* **38**, 454-458 (2015).
3. Sørensen, H. T., Mellekjær, L., Steffensen, F. H., Olsen, J. H. & Nielsen, G. L. The Risk of a Diagnosis of Cancer after Primary Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1169-1173 (1998).
4. ten Cate, H. & Falanga, A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **36**, 122-30 (2008).
5. Khorana, A. A. Cancer Workup after Unprovoked Clot — Less Is More. *N. Engl. J. Med.* **373**, 768-769 (2015).
6. Shaboodien, R., Stansby, G., Hunt, B. J. & Agarwal, R. Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. *Lancet. Oncol.* **13**, 973-4 (2012).
7. Piccioli, A. et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* **2**, 884-889 (2004).