

**PROJETO**

**TROMBOPROFILAXIA NO DOENTE ONCOLÓGICO EM REGIME DE  
AMBULATÓRIO - O PÓS ALTA HOSPITALAR**

**INTRODUÇÃO**

O tromboembolismo venoso (TEV) representa a segunda causa de morte no doente oncológico, e o risco de ocorrência deste evento nesta população é 2 a 6 vezes superior em relação à população em geral. A ocorrência de uma trombose venosa tem um impacto significativo na qualidade de vida e prognóstico do doente oncológico [1, 2, 3]. Existem diversos fatores de risco já identificados para a ocorrência de TEV nesta população, agrupados em fatores relacionados com as características do doente, com a doença e com o tratamento em curso [2]. Um fator bem identificado com um importante contributo para a ocorrência deste evento é o internamento hospitalar, pela inerência de períodos mais prolongados de imobilização, pela presença de infeções graves, realização de procedimentos cirúrgicos, fatores estes que contribuem para o aumento do risco trombogénico [3]. Por este motivo, entidades internacionais e nacionais recomendam o uso de terapêutica profilática com heparinas de baixo peso molecular a todos os doentes com cancro internados para realização de um ato cirúrgico, devendo esta ser considerada também para todos os doentes oncológicos internados por motivos não cirúrgicos [4, 5]. No entanto, não é consensual pelo que não existem recomendações para prolongar esta terapêutica após a alta, não obstante a que a grande maioria dos doentes internados nos serviços de medicina mantenham uma mobilidade muito reduzida após a alta, tal como outros fatores de risco para ocorrência de TEV. Neste sentido, vários estudos procuram já entender o benefício em prolongar a anticoagulação destes doentes após a alta, sendo consensuais em demonstrar que a incidência nos primeiros 90 dias após a alta está aumentada, chegando em alguns a ser superior ao internamento [8, 9, 10]. No entanto, a evidência é ainda insuficiente para permitir retirar resultados robustos que possam alterar a prática atual, nomeadamente no que respeita ao doente oncológico.

**RACIONAL DO PROJETO E OBJETIVOS DO MESMO**

Numa revisão breve da literatura, é possível encontrar vários estudos que apontam para uma incidência de TEV entre 4 a 6% nos primeiros 90-100 dias após a alta, em particular em doentes internados por patologia médica aguda [9,10,11]. Assim, colocámos as seguintes questões, que motivaram o desenho deste estudo: Deverão os doentes oncológicos manter a hipocoagulação profilática após a alta hospitalar? Existirá um subgrupo de doentes oncológicos que claramente beneficie mais desta profilaxia? Por quanto tempo deverá esta ser mantida? Um estudo retrospectivo unicêntrico, desenvolvido pelo nosso grupo de trabalho, avaliou a incidência de TEV no pós-alta hospitalar, após um internamento médico. Concluimos que dos doentes com TEV, 1/3 dos doentes



tinham tido um internamento médico nos 3 meses prévios, e que metade destes doentes tinham doença oncológica ativa.

- . **Hipótese:** Existe um risco aumentado de TEV no período pós-alta médica, pelo menos sobreponível ao existente durante o período de internamento.

### **DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO**

- . **Desenho:** Estudo prospetivo longitudinal observacional unicêntrico.
- . **Amostra:** Doentes com neoplasia maligna ativa internados no Serviço de Oncologia Médica e no Serviço de Medicina Interna do Hospital São Francisco Xavier. Estima-se que a amostra seja entre 150 a 200 doentes.
- . **Objectivo Principal:**
  - . Determinar a incidência de TEV no doente oncológico, nos 3 meses após a alta hospitalar.
- . **Objectivos Secundários:**
  - . Determinar o período de maior risco de TEV no pós-alta até ao 3<sup>o</sup> mês de follow-up;
  - . Avaliar exploratoriamente fatores preditivos de risco de TEV na população oncológica após internamento médico de forma a identificar subgrupos de risco que beneficiarão de trombopprofilaxia no período pós-alta hospitalar.
- . **Critérios de Inclusão:**
  - . Doentes com > 18 anos e doença oncológica sólida ativa, com internamento médico superior a 48h.
- . **Critérios de Exclusão:**
  - . Neoplasias malignas líquidas, doentes sob hipocoagulação para tratamento ou prevenção de TEV, esperança de vida < 1 mês.
- . **Variáveis a ser colhidas no momento de inclusão no estudo, ou seja, à data de alta**
  - . Dados demográficos dos doentes (ano e mês de nascimento, idade, data de diagnóstico, género, IMC, PS ECOG).
  - . Caracterização da doença (histologia, localização, estadio ao diagnóstico, locais de metastização, linhas terapêuticas).
  - . Dados de possíveis marcadores prognósticos: hemograma completo, creatinina, ionograma, cálcio, bilirrubina, aspartato aminotransferase, proteína C reactiva D-dímeros, tempo de protrombina, Interleucina-6, potencial





gerador de trombina (os 2 últimos sob avaliação da viabilidade orçamental para a sua realização) [11, 12, 13, 14].

. **Tempo de follow-up:** 90 dias. Reavaliação via chamada telefónica aos 30 dias, 60 dias e 90 dias após a alta para colheita de dados: Idas ao SU, internamentos, sintomas, sinais ou realização de exames de imagem que possam documentar evento trombótico venoso. Consentimento Informado obtido de todos os participantes.

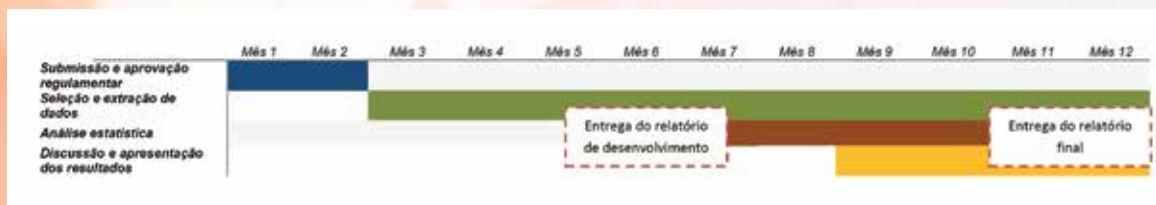
### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatística descritiva das características globais da população em estudo, com cálculo de frequências no caso de variáveis categóricas e cálculo de medidas de tendência central, dispersão e amplitude no caso de variáveis contínuas. O teste  $\chi^2$ , de Pearson, Wilcoxon rank-sum, métodos de kaplan-meier e modelos de riscos proporcionais de Cox serão usados quando adequado.

### DESCRIÇÃO DOS MEIOS NECESSÁRIOS/ORÇAMENTO

- . Custo estimado da realização de biomarcadores: 3400 euros.
- . Contratação de Consultor estatístico - Discussão de plano de análise dos dados e da robustez dos resultados. Volume de horas estimado: 60 horas; valor estimado: 800 euros.
- . Departamento de investigação: 15% (750 euros)
- . Outros gastos (papel, etc): 50 euros
- . Custos totais estimados: 5000 euros.

### CALENDARIZAÇÃO E PLANEAMENTO DO PROJETO



**AUTORES**

**Investigadores Principais**

**Leonor Matos, Renato Guerreiro**

**Coinvestigadores**

**Inês Ferreira, Ana Pedroso, Ana Lopes Santos, Maria João Correia, Marco Fernandes, Mafalda Baleiras, André Ferreira, Mariana Malheiro, Ana Martins, Luís Campos, Cândida Fonseca**

**Responsável do projeto**

**Renato Guerreiro**

**Referências Bibliográficas**

- [1] W. T. H. D. Z. H. W. R. Chew HK, "Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers," *Arch Intern Med*, vol. 166, no. 458-464., 2006.
- [2] L. M. Lee AY, "Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes.," *Circulation*, no. 107, pp. 17-21, 2003.
- [3] P. J. Noble S, "Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis.," *Br J Cancer*, vol. 102(suppl 1), pp. S2-S9. , 2010.
- [4] Z. L. Falanga A, "Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management.," *Ann Oncol* , no. 16, p. 696-701, 2005.
- [5] F. C. C. E. e. a. Khorana AA, "Thromboembolism in hospitalised neutropenia cancer patients.," *J Clin Oncol*, no. 24, p. 484-490., 2006.
- [6] F. A. R. F. Mandala M., "Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines," *Annals of Oncology* , no. 22, p. vi85-vi92, 2011.
- [7] A. W. A. A. e. a. Afshari A, "European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis.," *Eur J Anaesthesiol*, no. 35, p. 77-83., 2018.
- [8] K. B. W. S. e. a. Khalafallah AA, " Venous thromboembolism in medical patients during hospitalisation and 3 months after hospitalisation: a prospective observational study.," *BMJ Open*, no. 6, 2016.
- [9] L. D. E. C. R. G. G. R. Spencer FA., "Venous thromboembolism in the outpatient setting.," *Arch Intern Med*, vol. 167, no. 14, pp. 1471-5, 2007.
- [10] D. Y. H. R. G. S. e. a. Korijian S., "Extended-Duration Thromboprophylaxis Among Acute Medically Ill Patients: An Unmet Need.," *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, vol. 21, no. 3, pp. 227-32, 2016.
- [11] T. J. A. C. Pabinger I, "Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer.," *Blood*, vol. 122, no. 12, pp. 2011-8, 2013.
- [12] E. D. X. V. L. M. Puurunen MK, "Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community.," *Thromb Res*, vol. 145, pp. 34-9, 2016.
- [13] D.-K. J. e. a. Dzikowska-Diduch I, "E-selectin and sICAM-1, biomarkers of endothelial function, predict recurrence of venous thromboembolism.," *Thromb Res*, vol. 157, pp. 173-80, 2017.
- [14] M. N. Hisada Y., "Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis.," *Bloof*, vol. 03, 2017.