



Jornal Vascular Brasileiro

ISSN: 1677-5449

veridiana@organizasecretaria.com.br

Sociedade Brasileira de Angiologia e de
Cirurgia Vascular
Brasil

Pereira Renni, Marcos José; Cerqueira, Mônica Hermida; de Araújo Trugilho, Ingrid;
Cordeiro Araujo Junior, Mario Lúcio; Arêas Marques, Marcos; Augusto Koch, Hilton
Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura
Jornal Vascular Brasileiro, vol. 16, núm. 4, outubro-diciembre, 2017, pp. 308-313
Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245054655003>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura

Mechanisms of venous thromboembolism in cancer: a literature review

Marcos José Pereira Rennei¹, Mônica Hermida Cerqueira², Ingrid de Araújo Trugilho¹,
Mario Lúcio Cordeiro Araujo Junior¹, Marcos Arêas Marques³, Hilton Augusto Koch⁴

Resumo

Existe uma estreita relação entre o tromboembolismo venoso e o câncer. Pacientes com neoplasias apresentam maior incidência de eventos tromboembólicos em sua evolução clínica. A ocorrência desses eventos é considerada um marcador preditivo negativo nesse grupo de pacientes. Revisamos, então, a ativação dos mecanismos de coagulação neste grupo de pacientes. Trata-se de um processo complexo e multifatorial, relacionado tanto a características tumorais, estadiamento clínico, agressividade da doença e sítios tumorais, dentre outros. Novos biomarcadores vêm sendo pesquisados ao longo dos anos na tentativa de correlacioná-los ao risco trombótico, visando uma intervenção que melhore a evolução clínica desses pacientes oncológicos.

Palavras-chave: trombose venosa; câncer; fatores de risco.

Abstract

There is a strong relationship between venous thromboembolism and cancer. Patients with tumors have a higher incidence of thromboembolic events in their clinical evolution. The occurrence of such events is considered a negative predictive marker in this group of patients. Thus, we aim to review activation of coagulation mechanisms in this group of patients. Activation of coagulation mechanisms in cancer patients is a complex and multifactorial process, related to tumor characteristics, clinical staging, the disease's aggressiveness, tumor sites, and additional factors caused by disease progression. New biomarkers have been under investigation over the years in the attempt to correlate them to the risk of thrombosis, aiming to develop interventions that improve the clinical evolution of these cancer patients.

Keywords: venous thrombosis; cancer; risk factors.

¹ Instituto Nacional do Câncer – INCA, Divisão de Pesquisa Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Departamento de Radiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 28, 2017. Aceito em: Novembro 06, 2017.

O estudo foi realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

O câncer e seus diversos tratamentos são reconhecidos como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV)^{1,2}. A associação clínica entre neoplasias e hipercoagulabilidade é conhecida há mais de um século, e os eventos tromboembólicos são mais frequentes em pacientes oncológicos – um em cada cinco pacientes com neoplasia apresentará TEV durante a evolução natural da doença³.

O TEV inclui um espectro de quadros clínicos que vai desde trombose venosa profunda (TVP) e superficial até embolia pulmonar (EP)^{4,5}. É a segunda causa de morte em pacientes com neoplasias, entre os quais um em cada sete tem o óbito relacionado a complicações, especialmente durante o período de internação hospitalar. Desses pacientes, 60% têm câncer em sítio único ou doença metastática limitada. Segundo Prandoni et al., eles podem sobreviver por mais tempo quando não apresentam TVP ou EP⁶.

Os tipos de câncer mais prevalentes entre pacientes com TEV são os de mama, colorretal e de pulmão, o que reflete a prevalência dessas neoplasias na população em geral^{2,7-9}. Embora os tumores sólidos tenham sido historicamente mais associados ao TEV, dados mais recentes sugerem risco similar em pacientes com neoplasias de origem hematológica¹⁰⁻¹².

Há vários mecanismos que se sobrepõem e interagem e podem explicar o aumento da incidência de TEV nos pacientes com neoplasias. Trousseau, em 1865, observou que alguns pacientes apresentavam eventos trombóticos inesperados, incomuns, com padrão migratório, e, posteriormente, manifestavam uma malignidade visceral^{13,14}. A síndrome de Trousseau, como é conhecida, pode ser descrita de muitas formas, incluindo TEV espontâneo em associação com doença neoplásica oculta, que pode ser, em alguns casos, a primeira manifestação da doença neoplásica^{4,5,15}.

Essa síndrome tem sido amplamente utilizada para englobar todos os aspectos do TEV associados ao câncer. Entretanto, o risco de TEV não é igual para todos os pacientes com câncer ou para o mesmo paciente ao longo do tempo^{1,12,16}. Determinadas situações como características tumorais, localização anatômica, grau de agressividade e condições clínicas do paciente facilitam ou não o aparecimento do TEV em um determinado momento da evolução da doença^{4,17,18}.

■ EPIDEMIOLOGIA

Diversos estudos estão sendo realizados para definir com mais exatidão a prevalência de TEV associado ao câncer, pois se acredita que essa associação ainda esteja subestimada. Estudos evidenciaram que muitos

pacientes que desenvolveram TEV foram diagnosticados com algum tipo de câncer nos 12 meses subsequentes ao surgimento do evento tromboembólico^{2,3,9}. A magnitude dessa complicação é tamanha que se estima que pacientes oncológicos que desenvolvem TEV apresentem 94% de probabilidade de morte nos seis meses seguintes ao episódio. Portanto, o TEV pode ser considerado um marcador preditivo negativo na sobrevida dos pacientes oncológicos¹⁸⁻²¹.

O câncer por si só está associado a um risco quatro vezes maior de desenvolvimento do TEV, enquanto a quimioterapia aumenta esse risco em seis vezes. Os pacientes em terapia com citotóxicos são responsáveis por 13% dos episódios de TEV na população oncológica^{6,8,22,23}. Um estudo de coorte retrospectivo descrito por Blom et al., em 2005, relata que os pacientes em quimioterapia tiveram 2,2 vezes mais risco de desenvolvimento de TEV^{1,11,24}. A incidência de TEV nos pacientes oncológicos em pós-operatório é duas vezes maior quando comparada aos pacientes em pós-operatório, porém livres de neoplasias^{6,9,10}. Fatores como imobilização prolongada e implante de cateteres venosos centrais também aumentam o risco de TEV nesse grupo^{10,25}. Portanto, a estimativa aproximada da incidência anual de TEV em uma população com neoplasia pode ser de aproximadamente 1/200 pacientes²⁶. Porém, a incidência de TEV nos pacientes com diferentes tipos de neoplasias permanece, em grande parte, desconhecida devido à heterogeneidade da população e à dificuldade de realização de grandes estudos epidemiológicos.

Os pacientes oncológicos também apresentam um risco elevado de recorrência de TEV, particularmente nos meses subsequentes à interrupção do tratamento anticoagulante. Esse risco chega a ser de duas a 3,5 vezes maior na comparação com pacientes que desenvolveram TEV não relacionado a neoplasias^{15,21,27}. No seguimento de pacientes, foi observado que o TEV recorrente pode ocorrer mesmo na vigência de anticoagulação plena, o que sugere uma doença mais agressiva, com um pior prognóstico^{1,6,27}.

■ FATORES DE RISCO E MECANISMO PATOGENÉTICO PARA A FORMAÇÃO DE TROMBOS

A avaliação do risco para desenvolver TEV é um processo dinâmico e envolve uma série de fatores como idade avançada, gênero, etnia (maior em afroamericanos e menor em asiáticos), sítios tumorais (cérebro, pâncreas, estômago, pulmão, bexiga, tumores ginecológicos e hematológicos), estágio da doença e período inicial após o diagnóstico^{15,28-30}. Há ainda os fatores relacionados ao tratamento, como cirurgias,

hospitalização, quimioterapia, terapias antiangiogênicas, agentes estimulantes da eritropoiese e contagem elevada de plaquetas pré-quimioterapia^{10,12,31,32}.

As propriedades pró-trombóticas, específicas de cada tumor, contribuem para o processo de crescimento tumoral e sua disseminação. As células neoplásicas podem ativar o mecanismo de coagulação através de várias substâncias, como as pró-coagulantes, inibidoras da fibrinólise, citocinas, cisteína protease, pró-inflamatórias e pró-angiogênicas, e por interação direta com endotélio vascular, leucócitos e plaquetas³³⁻³⁶.

A formação de trombina, enzima efetora final dos mecanismos de coagulação, e a produção de fibrina, produto final da ativação da coagulação sanguínea, são dependentes dos mecanismos de progressão tumoral. Além disso, propriedades tumorais pró-trombóticas podem interferir na malignidade através de mecanismos independentes de coagulação. Serão detalhados a seguir alguns dos principais mediadores e mecanismos para desenvolvimento de TEV nas neoplasias.

■ TRIÁDE DE VIRCHOW

Os três elementos-chave da tríade de Virchow, relatados em 1856 por Rudolf Virchow e atualmente descritos como estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade, acrescidos das informações atuais sobre os elementos do sangue e suas complexas interações no processo fisiopatológico da trombogênese, são ferramentas úteis para explicar a etiopatogenia do TEV nos pacientes com neoplasia³⁷. Os pacientes oncológicos podem apresentar alterações no endotélio vascular acarretadas pela doença ou ainda secundárias aos tratamentos aos quais são submetidos. Além disso, estão sujeitos a imobilizações prolongadas pelo curso da doença ao longo do tratamento e a alterações hematológicas decorrentes da atividade tumoral.

Estase venosa: o repouso prolongado no leito e a compressão extrínseca dos vasos sanguíneos por massas tumorais podem acarretar estase venosa.

Lesão endotelial: é secundária a vários fatores, que podem atuar de forma local, como a invasão direta da veia pelo tumor ou pelo implante de cateter venoso central, ou a distância, como a lesão endotelial secundária ao tratamento quimioterápico³⁸. O endotélio produz substâncias como o óxido nítrico e a prostaciclina, que são vasodilatadoras e mantêm as plaquetas no estado não ativado, evitando a sua agregação. Porém, quando a camada endotelial é rompida, as plaquetas são expostas a ligações subendoteliais, para as quais possuem receptores específicos que iniciam o seu processo de ativação³⁸. O processo inflamatório, através da liberação de mediadores, estimula o endotélio a produzir o fator tecidual (FT), inibidor do ativador do plasminogênio do tipo I (PAI-1), e a reduzir a síntese

da trombomodulina, diminuindo, dessa forma, a sua capacidade protetora³⁹. Esse mecanismo favorece a produção de fibrina através de uma regulação crescente do FT e da produção de micropartículas. Os pacientes com neoplasia apresentam nível elevado de FT circulante^{36,39}. Além do FT, os fatores pró-coagulantes nas neoplasias incluem a produção de substâncias trombogênicas como o fator coagulante e citocinas inflamatórias, bem como a interação de células tumorais com monócitos, macrófagos, plaquetas e células endoteliais^{36,39}.

Hipercoagulabilidade: nos pacientes oncológicos, a hipercoagulabilidade é produzida por um conjunto complexo de mecanismos³⁶:

- a) Lançamento de micropartículas derivadas do tumor, ricas em potentes fatores teciduais pró-coagulantes e citocinas capazes de provocar a ativação endotelial.
- b) Danos aos mecanismos de defesa das células endoteliais.
- c) Redução dos níveis plasmáticos dos inibidores naturais da coagulação: antitrombina e proteínas C e S.
- d) Aumento das interações adesivas entre as células tumorais, células do endotélio vascular, plaquetas e monócitos/macrófagos, mediado por interações de selectina^{36,37,40}.

Presume-se que a ativação da coagulação nos pacientes oncológicos seja simplesmente uma reação do hospedeiro ao desenvolvimento do tumor. Assim, não desempenha um papel fundamental nos eventos moleculares que levam ao desenvolvimento do câncer^{36,40}.

■ SUBSTÂNCIAS PRÓ-COAGULANTES

As células tumorais produzem substâncias pró-coagulantes, como o FT, o fator de necrose tumoral (TNF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estão envolvidas no crescimento da massa tumoral e na ativação do mecanismo de coagulação³⁵. O FT é o ativador primário da coagulação em indivíduos saudáveis. Ele se expressa na superfície da maioria das células não vasculares e forma um complexo com o fator VII (FVII) para ativar os fatores IX (FIX) e X (FX) por proteólise.

O FT circula na forma de micropartículas em quantidade aumentada em várias doenças, entre elas o câncer. É interessante observar que o FT parece prever a agressividade tumoral em humanos e tem sido correlacionado, embora retrospectivamente,

com o aumento da angiogênese tumoral, da taxa de crescimento rápido, das metástases e, finalmente, da propensão a desenvolver TEV³⁶.

Em células vasculares normais, a expressão do FT é rigidamente controlada. Entretanto, parece ocorrer um aumento da expressão do FT pelas células neoplásicas, induzido por estímulos inflamatórios, como as citocinas interleucina 1 e o TNF, bem como os lipopolissacarídeos de bactérias. Desse modo, o início da coagulação do sangue pelo FT pode acontecer diretamente através da sua expressão na superfície de células neoplásicas ou indiretamente através da sua ação em células endoteliais, monócitos, macrófagos e fibroblastos, após o estímulo inflamatório^{4,24}.

A regulação da expressão de FT em células tumorais é controlada, em nível molecular, por vários oncogenes, como parece ocorrer para a ciclo-oxigenase 2 (COX-2), importante regulador da função plaquetária e do PAI-1, um inibidor da fibrinólise. Além disso, a ligação de receptores de protease-ativada (PARs) pelo FT, FVIIa, FXa e/ou trombina já demonstrou ser importante para angiogênese tumoral, crescimento e metástases⁴⁰⁻⁴³.

Quanto ao papel emergente da atividade não coagulante do FT, é relevante, em particular, a sua capacidade de modular a expressão do VEGF pelas células neoplásicas e células vasculares normais. Essa propriedade regula a neovascularização do tumor e fornece uma importante relação entre pacientes com câncer e ativação da coagulação, inflamação, trombose, crescimento tumoral e metástases^{42,44}.

As proteínas de coagulação do sangue desempenham pelo menos dois papéis importantes na biologia tumoral: o papel pró-coagulante intravascular e extravascular, que leva ao depósito de fibrina; e o aprimoramento das células tumorais na angiogênese, crescimento e metástase. Essa dupla função ocorre para o FT e para o complexo de FVII e trombina, que se ligam e ativam os PARs em células tumorais, células endoteliais e plaquetas^{40,42}. As manifestações trombóticas decorrentes estão intimamente relacionadas à biologia tumoral e tornam o paciente susceptível ao desenvolvimento de TEV devido ao estímulo ocasionado pelo crescimento tumoral e pelos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na sua gênese.

Tem sido sugerido também que, em alguns pacientes com câncer, o tumor gere protease cisteínica, iniciando assim a coagulação do sangue, conforme apresentado no estudo de Gordon et al. (1981)⁴⁵. Eles descreveram a protease cisteínica, que ativa diretamente o FX na ausência do FVII. O consenso atual é que essa protease pode desempenhar um papel importante no estado pró-trombótico de algumas neoplasias, mas ainda faltam dados para tal comprovação^{36,40}.

■ P-SELECTINA

A P-selectina é uma molécula de adesão que interage com plaquetas, células endoteliais e leucócitos. Ela aumenta a expressão do FT em células endoteliais e monócitos, e os seus níveis plasmáticos elevados têm sido associados a um aumento do risco de TEV em pacientes oncológicos. Esse dado pode ser utilizado para discriminar diferentes riscos de TEV^{46,47}; entretanto, sua utilização como um marcador de risco ainda é limitada pela falta de disponibilidade do seu amplo espectro na prática clínica^{3,10,46,47}.

■ BIOMARCADORES PARA O RISCO DE TEV

Além do FT das células tumorais, FT circulante e P-selectina solúvel, citados anteriormente, existem ainda outros possíveis biomarcadores para o risco de TEV, como contagem elevada de plaquetas pré-quimioterapia, contagem elevada de leucócitos pré-quimioterapia, dímero D e proteína C reativa^{10,12,48}.

A leucocitose ($> 11.000/\text{mm}^3$) foi recentemente identificada como fator de risco independente para o TEV, associada ao aumento do risco nos pacientes oncológicos em início de tratamento com quimioterapia. Além disso, a taxa de TEV em pacientes que tiveram leucocitose persistente, após o primeiro ciclo de quimioterapia, foi significativamente superior à taxa daqueles com leucopenia. A leucocitose pode ser um marcador de maior agressividade do câncer, não utilizado pelos tradicionais indicadores de prognóstico como estágio da doença. A contagem elevada de plaquetas na pré-quimioterapia também foi identificada como um fator de risco para trombose associada ao câncer¹⁶. A dosagem da hemoglobina ($< 10 \text{ g/dl}$) também é considerada um marcador biológico para o risco trombótico^{10,12,36,48}.

A trombocitose foi definida como uma contagem de plaquetas igual ou superior a $350.000/\text{mm}^3$, e foi observada em 21,9% dos 4.405 pacientes analisados em um estudo prospectivo no início do tratamento quimioterápico ambulatorial. Esses pacientes apresentaram uma taxa três vezes maior de TEV. O risco elevado de desenvolver TEV, com a contagem de plaquetas elevada, persiste enquanto o paciente estiver em quimioterapia²⁴.

■ CONCLUSÃO

A ativação da coagulação sanguínea em pacientes com câncer é complexa e multifatorial, o que torna esses pacientes especialmente suscetíveis ao TEV. As células neoplásicas podem ativar o mecanismo de coagulação através de várias substâncias, como citocinas, cisteína protease, pró-coagulantes e pró-inflamatórias, além da

sua interação direta com endotélio vascular, leucócitos e plaquetas. Os mecanismos pró-trombóticos estão relacionados ao paciente e ao tipo tumoral, que exerce uma ação específica no processo trombótico. Portanto, é fundamental o conhecimento desses mecanismos para a prevenção de TEV nesses pacientes. Por se tratar de um evento frequente e de impacto negativo na evolução clínica, ao identificarmos o subgrupo mais propenso a desenvolver TEV, poderemos intervir rapidamente quer seja na profilaxia ou no tratamento de forma mais eficaz nessa população, levando a menor morbidade e maior sobrevida.

■ REFERÊNCIAS

1. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb Res.* 2012;129(Suppl 1):10-5. PMID:22682117. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70009-9).
2. Lee AYY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2003;110(4):167-72. PMID:14512077. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00347-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00347-5).
3. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998;338(17):1169-73. PMID:9554856. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199804233381701>.
4. Furie B, Furie BC. Cancer-associated thrombosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):177-81. PMID:16490369. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.12.018>.
5. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):164-8. PMID:8285811. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.00420020066008>.
6. Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):401-10. PMID:15925818. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70207-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70207-2).
7. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529-35. PMID:16460435. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
8. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1619-30. PMID:19561038. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp068>.
9. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327(16):1128-33. PMID:1528208. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199210153271604>.
10. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-47. PMID:19720906. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
11. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. PMID:15701913. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
12. Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 4):18-21. PMID:19303497. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70137-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70137-9).
13. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J.* 1980;73(7):841-3. PMID:7384840. <http://dx.doi.org/10.1097/00007611-198007000-00005>.
14. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110(6):1723-9. PMID:17496204. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>.
15. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(5):378-85. PMID:19606029. <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283282ea31b>.
16. Parkin M, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):33-64. 1. PMID:10200776. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.49.1.33>.
17. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001;102(6):V215-24. PMID:11516455. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00285-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00285-7).
18. Rickles FR, Patrierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* 2003;124(3, Suppl 3):58-68. PMID:12970125. http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.3_suppl.58S.
19. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190-4. PMID:14744843. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.2.190>.
20. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8. PMID:16431186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.058>.
21. Renni MJ, Russomano FB, Mathias LF, Koch HA. Thromboembolic event as a prognostic factor for the survival of patients with stage III B cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):706-10. PMID:21546873.
22. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-4. PMID:17319909. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>.
23. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1660-5. PMID:17660490. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm284>.
24. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 2):1-7. PMID:20433985. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)00227-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(10)00227-6).
25. Prandoni P. Venous thromboembolism risk and management in women with cancer and thrombophilia. *Gend Med.* 2005;2(Suppl A):S28-34. PMID:16551554. [http://dx.doi.org/10.1016/S1550-8579\(05\)80062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1550-8579(05)80062-2).
26. Shoji M, Hancock WW, Abe K, et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol.* 1998;152(2):399-411. PMID:9466566.
27. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8. PMID:12393647. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
28. Tabak D, Torres LG, Nahoum B. Câncer e trombose. *Rev Onco& [revista eletrônica].* 2011 [citado 2017 jul 28]; (4):26-32. https://issuu.com/revista-onco/docs/onco_4.
29. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2007;120(Suppl 2):S41-50. PMID:18023712. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(07\)70129-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(07)70129-9).

30. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White RH. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):784-90. PMID:17408726. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.02.024>.
31. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822-9. PMID:16284987. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21496>.
32. Tateo S, Mereu L, Salamano S, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecol Oncol*. 2005;99(1):119-25. PMID:15990161. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.009>.
33. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*. 1999;78(5):285-91. PMID:10499070. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001>.
34. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9. PMID:12008937.
35. Zwicker JL, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(2):126-36. PMID:17293122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001>.
36. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanism, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219-30. PMID:27882374. <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-08-0615>.
37. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):449-54. PMID:15692259. <http://dx.doi.org/10.1159/000083844>.
38. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004;2004(1):439-56. PMID:15561697. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.439>.
39. Altman R, Herrera RN. Trombosis: fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento. v. 3. Buenos Aires: Edimed; 2008.
40. Rak J, Milsom C, May L, Klement P, Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(1):54-70. PMID:16479463. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-933341>.
41. Dvorak HF, Rickles FR. Malignancy and hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. p. 851-73.
42. Falanga A, Rickles FR. The pathogenesis of thrombosis in cancer. *N Oncol Thromb*. 2005;1:9-16.
43. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):520-7. PMID:17166244. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02369.x>.
44. Rickles FR. Cancer and thrombosis in women molecular mechanisms. *Thromb Res*. 2009;123(Suppl 2):S16-20. PMID:19217469. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70004-0).
45. Gordon SG, Cross BA. A factor X-activating cysteine protease²⁴ malignant tissue. *J Clin Invest*. 1981;67(6):1665-71. PMID:7016920. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI110203>.
46. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112(7):2703-8. PMID:18539899. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-02-142422>.
47. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-82. PMID:20829374. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
48. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma 4 levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112(7):2703-8. PMID:18539899. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-02-142422>.

Correspondência

Marcos José Pereira Renni
Rua Andre Cavalcante 37, 5º andar,
prédio anexo Pesquisa Clínica, centro
CEP 20231-050 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil
Tel.: (21) 98211-9994
E-mail: marcosrenni@gmail.com

Informações sobre os autores

MJPR - Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pesquisador clínico no Instituto Nacional do Câncer (INCA).
MHC - Hematologista e coordenadora do Grupo de Coagulação do Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO).
IAT - Mestranda do Programa de Pós-graduação do Instituto Nacional do Câncer (INCA).
MLCAJ - Doutor em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e patologista do Instituto Nacional do Câncer (INCA).
MAM - Angiologista da Unidade Docente Assistencial de Angiologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).
HAK - Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e professor de radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: MJPR, MHC, IAT, MLCAJ, HAK
Análise e interpretação dos dados: MJPR
Coleta de dados: MJPR, MHC, IAT, MLCAJ, HAK, MAM
Redação do artigo: MJPR, MHC, IAT, MLCAJ, HAK, MAM
Revisão crítica do texto: MJPR, MHC, IAT, MLCAJ, HAK, MAM
Aprovação final do artigo*: MJPR, MHC, IAT, MLCAJ, HAK, MAM
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: MJPR

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.