

Cancro e Trombose Venosa Profunda: a Propósito do Ensaio Clínico CATCH



Cancer and Deep Venous Thrombosis: the Purpose of the CATCH Clinical Trial

António ARAÚJO¹

Acta Med Port 2013 Mar-Apr;26(2):83-85

RESUMO

O cancro tem o potencial de induzir estados de hipercoagulabilidade. Por outro lado, o tromboembolismo venoso pode ser o prenúncio de um cancro oculto, pode representar uma complicação de uma doença oncológica já conhecida ou complicar uma hospitalização, cirurgia ou os vários tratamentos sistémicos. A importância do tromboembolismo venoso para os doentes com cancro é frequentemente subestimado resultando em subdiagnóstico, o que pode conduzir a morbilidade e mortalidade significativas. No entanto, muitos doentes oncológicos não recebem a profilaxia e o tratamento apropriados para a tromboembolismo venoso. O autor faz algumas considerações sobre esta patologia, abordando o interesse e os objectivos do ensaio clínico CATCH e da utilização da tinzaparina sódica.

Palavras-chave: Neoplasias; Trombose Venosa Profunda

ABSTRACT

Cancer has the potential to induce hypercoagulable states. On the other hand, venous thromboembolism may be the harbinger of an occult cancer, may represent a complication of known malignant disease or complicate hospitalization, surgery or various systemic treatments. The importance of venous thromboembolism in patients with cancer is often underestimated resulting in under-diagnosis, which may lead to significant morbidity and mortality. However, many cancer patients do not receive prophylaxis and suitable treatment for venous thromboembolism. The author make some considerations on this disease by addressing the interest and the objectives of the clinical trial CATCH and use of sodium tinzaparin.

Keywords: Venous Thrombosis; Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O cancro tem o potencial de induzir um estado de hipercoagulabilidade nos doentes. Armand Trousseau foi o primeiro médico a descrever doentes em que o primeiro sinal de doença maligna era o aparecimento de tromboflebite.¹ O aumento do risco de trombose é muito frequentemente associado à designada tríada de Virchow, que engloba alterações no normal fluxo sanguíneo (com estase, por imobilidade ou compressão extrínseca), lesões do endotélio vascular (invasão directa do tumor, presença de cateteres, eritropoietina ou agentes anti-angiogénicos) e alterações na constituição do sangue (factores pro-coagulantes e citocinas inflamatórias, produzidos pelo tumor e por macrófagos).^{2,3} Actualmente, é reconhecido que os factores biológicos subjacentes ao aumento do risco de trombose nos doentes com cancro incluem a activação da trombina e da formação de fibrina. Esta activação faz-se directamente pela libertação de factores pro-coagulantes pelas células tumorais e indirectamente pela activação de células endoteliais, de leucócitos e de plaquetas por citocinas e pela produção de cisteína protease activadora do factor X, de glicoproteínas mucinosas e de micropartículas com factor tecidual circulante.⁴

O tromboembolismo venoso (TEV) pode ser o prenúncio de um cancro oculto, pode representar uma complicação de uma doença oncológica já conhecida ou complicar uma hospitalização, cirurgia ou vários tratamentos sistémicos.^{5,6} O TEV inclui a trombose venosa, que se ocorrer

nas veias profundas se denomina de trombose venosa profunda (TVP), e o tromboembolismo pulmonar (TEP), e é a segunda causa de morte em doentes oncológicos hospitalizados e em ambulatório.⁷⁻⁹

O tromboembolismo venoso associado ao cancro

Comparativamente com doentes sem cancro, os doentes oncológicos têm um risco substancialmente mais elevado para episódios novos e recorrentes de TEV. A incidência cumulativa de TEV a dois anos será de 0,8 a 8% neste tipo de doentes, sendo particularmente mais elevada (4 a 13 vezes) nos que sofrem de doença oncológica avançada do cérebro, pulmão, útero, bexiga, pâncreas, estômago e rim.¹⁰ O risco de TEV aumenta consideravelmente nos estádios avançados da doença oncológica e doentes com metastização à distância têm um risco superior aos que se apresentam sem metástases.^{11,12} O risco de TEV é, ainda, particularmente elevado nos doentes que estão a receber quimioterapia (6,5 vezes).¹³

O TEV afecta negativamente a qualidade de vida do doente e, porque o tratamento dos doentes com TVP é, muitas vezes, inicialmente realizado em regime de internamento, aumenta consideravelmente o consumo de recursos da saúde.¹³

A importância do TEV para os doentes com cancro é frequentemente subestimado resultando em subdiagnóstico, o que pode conduzir a morbilidade e mortalidade sig-

1. Serviço de Oncologia Médica. Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga. Santa Maria da Feira, & Instituto Português de Oncologia. Porto, Portugal.

Recebido: 23 de Junho de 2012 - Aceite: 06 de Fevereiro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

nificativas.¹⁴ Também a prevalência de TEV incidental ou assintomático tem sido provavelmente negligenciada mas com o aumento da atenção nas várias possibilidades de tratamento, nos objectivos do tratamento, nos métodos de estadiamento e no incremento da sobrevivência dos doentes oncológicos, o seu significado tem vindo a ser mais reconhecido.¹⁴

A profilaxia do tromboembolismo venoso

Reconhecendo o impacto significativo da TEV, várias organizações internacionais publicam e revêm periodicamente recomendações clínicas sobre a prevenção e o tratamento da trombose associada ao cancro. Os principais objectivos do tratamento da TEV incluem a diminuição dos sintomas agudos da TVP e/ou do TEP, a redução de trombose recorrente, nomeadamente de TEP's, redução das sequelas a longo prazo, como a hipertensão pulmonar e o síndrome pós-trombótico.

No entanto, muitos doentes oncológicos não recebem a profilaxia e o tratamento adequados para a TEV. Num grande estudo multinacional, englobando 32 países, sobre profilaxia da TEV, somente 59% e 40% dos doentes cirúrgicos e médicos, respectivamente, recebiam os tratamentos recomendados pela American College of Chest Physicians.¹⁵

O ensaio CLOT, que comparou a dalteparina com um antagonista da vitamina K no tratamento da TEV em doentes com cancro, envolveu 672 doentes.¹⁶ Este estudo registou uma diminuição de 52% no risco de incidência da TEV recorrente favorecendo a dalteparina, durante o período de 6 meses em que decorreu o estudo. Assim, a dalteparina é, actualmente, a única heparina de baixo peso molecular aprovada pela FDA para o tratamento da TEV sintomática e para reduzir a recorrência da TEV em doentes com cancro.

Comparadas com a varfarina, as heparinas de baixo peso molecular geralmente reduzem o risco global da TEV recorrente quando usadas no tratamento da TEV.¹⁷

A Tinzaparina sódica

A Tinzaparina sódica (Innohep® 20.000 anti-Xa UI/ml) é o sal de uma heparina de baixo peso molecular obtida da despolimerização enzimática controlada da heparina da mucosa intestinal do porco, usando heparinase da *Flavobacterium heparinum*. A actividade anti-factor Xa média é de aproximadamente 100 UI por miligrama. Actua como um potente co-inibidor de vários factores da coagulação activos, especialmente os factores Xa e IIa (trombina).^{18,19}

A Tinzaparina sódica é administrada através de injeções subcutâneas, a biodisponibilidade é de 90% e atinge o pico de efeito anti-coagulante em 4-6 horas após a administração.

A actividade inibitória primária é mediada através do inibidor da protease plasmática, a antitrombina. O tempo de hemorragia normalmente não é afectado pelo seu uso, mas o tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) encontra-se prolongado quando usada em doses terapêuticas para o tratamento da TVP. O tempo de protrombina (TP) pode estar ligeiramente prolongado mas normalmente

mantém-se dentro de valores normais. Quer o aPTT quer o TP não podem ser usados para monitorizar a acção terapêutica da tinzaparina sódica.

Em vários estudos multicêntricos internacionais, a Tinzaparina sódica mostrou-se eficaz e segura no tratamento da TVP e na prevenção da sua recorrência.²⁰⁻²²

Esta actividade e segurança, tornam a Tinzaparina sódica um fármaco interessante para ser investigado na área da prevenção da recorrência do TEV nos doentes oncológicos que tenham sofrido um episódio agudo de TEV, particularmente quando comparado com o convencional antagonista da vitamina K (varfarina).

O ensaio clínico CATCH

O tratamento *standard* da TEV inclui o uso de heparina não fraccionada intravenosa para a anticoagulação inicial, seguida de varfarina / cumarina oral para a anticoagulação crónica, e a prescrição por apenas 3 a 6 meses, atitudes que se podem revelar menos adequadas ao doente oncológico com doença activa e em tratamento. Tem sido recomendado a utilização de heparina de baixo peso molecular durante 6 meses (no mínimo) para o tratamento da TEV agudo no doente com cancro activo. No entanto, existe pouca evidência científica que suporte a utilização das heparinas de baixo peso molecular.

O objectivo principal do *Efficacy and Safety of Long-Term (6 Months) Innohep® Treatment Versus Anticoagulation with a Vitamin K Antagonist (Warfarin) for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Cancer Patients - CATCH*, é a realização de um ensaio clínico robusto que demonstre a superioridade da Tinzaparina sódica sobre a varfarina na prevenção do TEV recorrente nos doentes com cancro activo que tenham sofrido um episódio agudo de TEV. Assim, o objectivo primário do estudo é a avaliação da eficácia da Tinzaparina sódica neste grupo de doentes. Os objectivos secundários incluem: a avaliação da segurança a longo prazo da Tinzaparina sódica; a identificação dos factores de risco clínico para o TEV recorrente e para grandes hemorragias; a avaliação da mortalidade global a seis meses; a identificação do possível papel dos parâmetros de coagulação como factores de prognóstico de TEV recorrente; a avaliação da incidência e gravidade da síndrome pós-trombótica; a avaliação da qualidade de vida; e a avaliação da utilização de recursos de cuidados de saúde. Os doentes serão randomizados na razão de 1:1 para Tinzaparina sódica ou varfarina oral, estratificando-os baseado no tipo de tumor (tumor sólido/líquido; com/sem metástases à distância), na região geográfica (Canadá + Europa Ocidental, Europa de Leste, Ásia ou América do Sul) e em história prévia de TEV.

Pelos motivos acima expostos, este estudo é de grande importância para os doentes oncológicos que venham a sofrer de um episódio de TEV, podendo vir a contribuir com informações de grande valor para o tratamento destes, no que concerne a uma alternativa aos cumarínicos, a maior comodidade e ao aumento da qualidade de vida destes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Coordenador Nacional do ensaio clínico: Efficacy and Safety of Long-Term (6 Months) Innohep® Treatment Versus Anticoagulation with a Vitamin K Antagonist (Warfarin) for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Cancer Patients / I 0901 INT; promotor - LEO Farmacêuticos, Lda.

FONTES DE FINANCIAMENTO

LEO Farmacêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: The case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2463-5.
2. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Matzdorff AC. Virchow's triad revisited. *South Med J.* 2004;97:213-4.
3. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: New understanding of an old problem. *J Clin Oncol.* 2009;27:4821-6.
4. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
5. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007;110:1723-9.
6. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1128-33.
7. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med.* 1975;6:61-4.
8. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis.* 1994;24:128-31.
9. 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;5:632-4.
10. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl 4):iv182-4.
11. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4839-47.
12. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-22.
13. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2004;164:1653-61.
14. Maraveyas A, Johnson M. Does clinical method mask significant VTE-related mortality and morbidity in malignant disease? *Br J Cancer.* 2009;100:1837-41.
15. França A, Reis A, Paulino A, Lohman C, Cartucho D, Campello G, et al. Venous thromboembolism risk factors and practices of prophylaxis: Endorse study results in Portugal. *Acta Med Port* 2011;24:951-60.
16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. For the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
17. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin k antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a Cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:1-22.
18. Cloonan ME, DiNapoli M, Mousa SA. Efficacy of anticoagulants and platelet inhibitors in cancer-induced thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:341-5.
19. Mousa SA. Comparative efficacy of different low molecular-weight heparins (LMWHs) and drug interactions with LMWH: implications for management of vascular disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(Suppl 1):39-46.
20. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;326:975-82.
21. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997;337:663-9.
22. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119:1062-72.