

**RIVAROXABANA NO TRATAMENTO DO
TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM 400 PACIENTES
COM CÂNCER ATIVO**

BRUNO SORIANO PIGNATARO

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Doutor
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Kenji Nishinari

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Pignataro, Bruno Soriano

Rivaroxabana no tratamento do tromboembolismo venoso em 400 pacientes com câncer ativo / Bruno Soriano Pignataro - São Paulo, 2018.

26p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Kenji Nishinari

Descritores: 1. Tromboembolia Venosa/Venous Thromboembolism. 2. Rivaroxabana/Rivaroxaban 3. Terapêutica/Therapeutics. 4. Neoplasias/Neoplasms. 5. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies

DEDICATÓRIA

Aos colegas, funcionários e principalmente a equipe da Cirurgia Vasculiar do A.C.Camargo Cancer Center pela dedicada colaboração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio e compreensão em todos os momentos que estive ausente.

RESUMO

Pignataro BS. **Rivaroxabana no tratamento do tromboembolismo venoso em 400 pacientes com câncer ativo**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Estudo da segurança e eficácia da rivaroxabana no tratamento de tromboembolismo venoso em pacientes com câncer ativo. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma coorte retrospectiva com 400 pacientes com câncer ativo e tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar). **Objetivo:** Avaliação da eficácia através da incidência de recorrência do tromboembolismo venoso e da segurança através da avaliação da incidência de sangramento maior e menor durante o tratamento com a rivaroxabana. Dos 400 pacientes estudados, 223 (55,8%) eram do sexo feminino. Um total de 362 pacientes (90,5%) tinham tumores sólidos e 244 (61%) doença metastática. Receberam dose inicial de enoxaparina 302 pacientes (mediana: 3, média: 5,6, desvio padrão: 6,4 dias), seguida da rivaroxabana. Noventa e oito pacientes receberam apenas rivaroxabana conforme a bula da medicação. A incidência de recorrência foi 3,25% e a incidência de sangramento maior 5,5% durante a anticoagulação com a rivaroxabana. Houve maior incidência de sangramento menor em pacientes ECOG 3 e 4, 25,8% comparado com 10,8%, 15,7% e 24,2% ECOG respectivamente 0, 1 e 2, $P=0,05$. O tempo mediano de tratamento foi 118 dias e a média 163,9 dias (desvio padrão: 159,9 dias). **Conclusão:** Esses resultados sugerem que a rivaroxabana é uma opção para o tratamento do tromboembolismo venoso no paciente com câncer.

SUMMARY

Pignataro BS. **[Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in 400 patients with active cancer: a single-center experience]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Purpose: To study the safety and efficacy of rivaroxaban - a direct oral anticoagulant - in the treatment of patients with active cancer and venous thromboembolism (VTE). **Patients and Methods:** Retrospective cohort study of 400 patients with active cancer and VTE, defined as deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism. This single-center study was carried out from January 2012 to June 2015. The aim of this study was to determine the efficacy and safety, using the incidence of recurrent symptomatic VTE and major bleeding respectively, throughout the treatment with rivaroxaban.

Results: Of the 400 patients enrolled, 223 (55.8%) were female. A total of 362 (90.5%) patients had solid tumors and 244 (61%) had metastatic disease. A total of 302 (75.5%) received initial parenteral therapy with enoxaparin (median: 3, mean: 5.6, standard deviation [SD]: 6.4 days) followed by rivaroxaban. Ninety-eight patients (24.5%) were treated with on label rivaroxaban. Recurrence rates were 3.25% with major bleeding occurring in 5.5% during the anticoagulant therapy (median: 118, mean: 163.9, SD: 159.9 days). Nonmajor bleeding occurred in 61 (15.2%) patients. Patients with higher ECOG score are more likely to have nonmajor bleeding (10.8%, 15.7%, 24.2% and 25.8% in patients with ECOG scores 0, 1, 2 and 3 + 4, respectively; P=0.05) **Conclusion:** Rivaroxaban can be an attractive alternative for treatment of cancer-associated thrombosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Representação em gráfico de Kaplan-Meier, com número de pacientes em risco, da incidência cumulativa de recorrência do tromboembolismo venoso durante a anticoagulação de 400 pacientes tratados com rivaroxabana..... 14
- Figura 2** Representação em gráfico de Kaplan-Meier, com número de pacientes em risco, da incidência cumulativa de sangramento maior durante a anticoagulação de 400 pacientes com tromboembolismo venoso tratados com rivaroxabana..... 16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos 400 pacientes com câncer ativo e tromboembolismo venoso tratados com rivaroxabana.....	11
Tabela 2	Classificação do tromboembolismo venoso quanto a topografia e características clínicas dos 400 pacientes com câncer ativo tratados com rivaroxabana.....	12
Tabela 3	Características clínicas e demográficas dos 13 casos com recorrência do tromboembolismo venoso durante o tratamento com rivaroxabana.....	13
Tabela 4	Características clínicas e demográficas dos 22 casos com sangramento maior durante o tratamento com rivaroxabana.....	15

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVK	Antagonista da vitamina K
DOAC	Direct oral anticoagulant
DP	Desvio padrão
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EP	Embolia pulmonar
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
IC	Intervalo de confiança
SNC	Sistema nervoso central
TAC	Trombose associada com câncer
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	5
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	6
3.1	Análise Estatística	9
4	RESULTADOS.....	10
4.1	Recorrência de Tromboembolismo Venoso.....	12
4.2	Sangramento Maior	14
4.3	Sangramento Clinicamente Relevante não Maior	16
5	DISCUSSÃO	17
6	CONCLUSÃO	21
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	22

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Artigo publicado na **Clin Appl Thromb Hemost** 2017 Oct;
23(7):883-887.

1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação comum em pacientes com câncer ativo. O TEV, que consiste da trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP), apresenta um risco 4,1 vezes maior de ser diagnosticado em pacientes oncológicos; durante a quimioterapia este risco chega a 6,5 vezes (HEIT et al. 2000). Aproximadamente 10% dos pacientes com TEV espontâneo apresentam câncer oculto diagnosticado em 1 ano (CARRIER et al. 2008). Essa alta incidência de eventos tromboembólicos vai refletir em um aumento de morbidade e ser uma das principais causas de mortalidade nesta população (KHORANA et al. 2007).

A patogênese da relação do câncer com a coagulopatia é complexa e multifatorial. O próprio oncogene responsável pela transformação celular também conduz ao desequilíbrio do sistema de coagulação. Os tecidos tumorais passam a expressar proteínas pró-coagulantes; entre outras a mais importante é o fator tecidual (FALANGA et al. 2017). Alterações estruturais como a mutação em *epidermal growth factor receptor* (EGFR), nas células tumorais as tornam mais responsivas a proteínas pró-coagulantes, demonstrando uma relação de reciprocidade, na qual essas mesmas proteínas pró-coagulantes geradas propiciam o crescimento e disseminação do tumor (MAGNUS et al. 2014). Características clínicas também contribuem para desenvolvimento da trombose como risco cardiovascular, terapias

anticâncer, cirurgias, imobilizações, presença de cateteres centrais e a própria compressão venosa pela presença do tumor (TIMP et al. 2013).

Durante o tratamento anticoagulante do TEV, pacientes com câncer apresentam maior risco de complicações. A anticoagulação da trombose associada com câncer (TAC) está associada com maior incidência de recorrência do TEV e sangramentos (HUTTEN et al. 2000; PRANDONI et al. 2002). Desnutrição, interações com quimioterápicos, presença de cateteres centrais e dificuldade de ingestão oral estão entre as características que tornam a anticoagulação da TAC desafiadora. Os antagonistas de vitamina K (AVK) como a varfarina e o acenocumarol, bem estabelecidos para tratamento de doentes sem neoplasias, na TAC resultam em maior taxa de recorrência. Dessa forma, pacientes oncológicos formam um grupo que necessita um tratamento singularizado (LEE e LEVINE 2003).

Neste contexto, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) assumiram um papel importante no tratamento da TAC. Apresentam uma farmacocinética mais previsível e também uma menor interação medicamentosa, além disso a administração subcutânea é vantajosa em pacientes com dificuldade de ingestão oral (WOOD e WEITZ 1997). Ademais, o estudo CLOT em 2003, um ensaio clínico prospectivo e randomizado, comparou a dalteparina, que é uma HBPM, com AVK e evidenciou menor incidência de recorrência no grupo da HBPM que apresentou 9%, em comparação com 17% de recorrência do grupo da AVK $P=0,002$. Foi uma mudança de paradigma e persiste até hoje (LEE et al. 2003).

Há alguns anos os consensos do Colégio Americano de Cirurgiões Torácicos (American College of Chest Physicians-ACCP), da Associação Americana de Oncologia (American Society of Clinical Oncology-ASCO) e da Associação Européia de Oncologia (European Society for Medical Oncology-ESMO) preconizam o uso da HBPM no tratamento da TAC (LYMAN et al. 2013; KEARON et al. 2016; KHORANA et al. 2016). Entretanto, uma recomendação baseada predominantemente em um único ensaio clínico de 2003, o CLOT, e com isso esses consensos vêm diminuindo o grau de recomendação. Dessa forma, não segue o mesmo ritmo dos outros tratamentos em oncologia, onde novas drogas surgem constantemente. A aderência a HBPM entre os pacientes também é baixa pela sua administração subcutânea e alto custo (SEVESTRE et al. 2014).

Paralelamente novas drogas conhecidas como anticoagulantes orais de ação direta (DOAC [Direct Oral Anticoagulant]) têm aparecido. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina. A rivaroxabana, apixabana e edoxabana são inibidores diretos do fator X ativado. Em relação a rivaroxabana dois grandes ensaios clínicos prospectivos e randomizados não voltados para doentes oncológicos foram realizados, EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE (Einstein Investigators et al. 2010; Einstein-PE Investigators et al. 2012). Os resultados desses ensaios têm sido consistentes para todos DOACs quando comparados com AVK, eficácia não inferior e baixa incidência de sangramentos (VAN DER HULLE et al. 2014). Em relação a pacientes oncológicos tem-se apenas análise de subgrupos pequenos que apesar de sugerir uma mesma eficácia e baixa incidência de sangramentos

são insuficientes para inferir o papel dos DOACs em pacientes oncológicos (PRINS et al. 2014). Portanto existe uma clara lacuna de conhecimento do comportamento dos DOACs na população oncológica.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia através da incidência de recorrência do TEV e a segurança através da incidência de sangramentos maior e menor em pacientes com câncer ativo tratados com Rivaroxabana.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo consiste de uma coorte retrospectiva com 400 pacientes consecutivos com câncer ativo e TEV sintomático agudo tratados com rivaroxabana entre janeiro de 2012 e junho de 2015. Foi avaliada a eficácia através da recorrência do TEV ou óbito associado ao TEV e a segurança pela incidência de sangramento maior ou sangramento menor clinicamente relevante. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center.

Câncer ativo foi definido como qualquer câncer diferente de carcinoma de células basais ou escamoso de pele. Foi considerado câncer ativo pacientes que receberam tratamento ou diagnóstico de câncer até 3 meses antes do episódio de TEV.

Não são incluídos neste estudo pacientes com sangramento ativo, dupla agregação plaquetária, trombectomia associada com aspirina (≥ 165 mg por dia), pacientes submetidos a trombólise, clearance de creatinina calculado menor que 25 ml/min, hemoglobina menor que 9g/dL ou contagem de plaquetas menor que 100.000. Também não foram estudados quando o TEV foi incidental.

As neoplasias foram divididas em sólidas e hematológicas. Os tumores sólidos foram subdivididos em mama, gastrointestinal, pulmão, genitourinário, ginecológico, sistema nervoso central e outros. Também os tumores sólidos foram classificados em doença localizada ou metastática. Já

os tumores hematológicos foram subdivididos em linfoma, leucemia e mieloma.

Todos episódios de TEV foram objetivamente confirmados através de ultrassonografia ou tomografia computadorizada. TVP de membros inferiores foi dividida em distal quando acometia o seguimento infrapoplíteo e proximal desde veia poplítea até veia ilíacas. TVP do membro superior foi classificada em distal quando acometia veias braquiais e distais e proximal quando havia envolvimento de veia axilar ou subclávia.

Os pacientes foram informados que a HBPM é a primeira recomendação pelos consensos para o tratamento da TAC. A escolha por DOAC pelo paciente deve-se ao alto custo da HBPM para o paciente e também ao fato de sua administração ser subcutânea; e a recusa ao AVK pela necessidade de monitoração laboratorial. O tratamento inicial com HBPM acontece nos pacientes internados, pois neste caso as despesas com medicações são custeadas pelo seguro ou convênio de saúde e na alta hospitalar é feita a troca pela rivaroxabana. Embolia pulmonar e TVP proximal os pacientes são internados. A HBPM utilizada foi a enoxaparina e os pacientes receberam dose plena de 1mg/Kg duas vezes ao dia. Na troca pela rivaroxabana os pacientes completaram 21 dias do início da anticoagulação com a rivaroxabana 15mg duas vezes ao dia e após 20mg uma vez ao dia. Pacientes tratados ambulatorialmente sem internação hospitalar receberam o recomendado pela bula da rivaroxabana 15mg duas vezes ao dia por 21 dias e após 20mg por dia.

A história clínica assim como as características demográficas como

sexo, idade, peso, clearance de creatinina foram registrados. Para avaliar as limitações nas atividades diárias dos pacientes foi utilizada a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Também foram registrados eventos prévios de TEV, uso de agregantes plaquetários, imobilização, cirurgia recente e o tratamento oncológico (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia ou terapia alvo).

EP fatal, na ausência de autópsia, foi definido como morte em até cinco dias após o evento embólico na ausência de uma outra causa para morte. Sangramento fatal foi definido como morte em até cinco dias após o episódio de hemorragia sem uma outra aparente causa de morte.

A hemorragia foi classificada como sangramento maior quando houve uma queda a partir de 2 g/dL da hemoglobina sérica ou quando houve necessidade de transfusão de dois ou mais concentrados de hemácias. Sangramentos intracraniano, intra-espinhal, intraocular, pericárdico, intra-articular, intramuscular com síndrome compartimental e retroperitoneal também foram considerados sangramento maior (SCHULMAN et al. 2005). Sangramento não maior e clinicamente relevante foi considerado quando não havia critério de sangramento maior mas houve necessidade de alguma intervenção médica, uma consulta não programada, interrupção, descontinuação da anticoagulação ou com limitação de suas atividades diárias (KAATZ et al. 2015).

A recorrência do TEV foi considerada quando na vigência de anticoagulação adequada houve a progressão da trombose pelo acometimento de um novo segmento venoso detectado pela ultrassonografia

ou um novo episódio de EP detectado pela tomografia computadorizada.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis qualitativas e quantitativas. As variáveis qualitativas (gênero, diagnóstico oncológico, estadiamento oncológico, performance, sítio do TEV, antecedente de TEV, imobilização, presença de recorrência do tromboembolismo ou sangramento) foram descritas em forma de porcentagem. Para as quantitativas (idade e tempo de anticoagulação) foram calculadas média, mediana e desvio padrão. Para comparar os grupos nos quais ocorreram os desfechos com as diferentes variáveis qualitativas o teste qui-quadrado foi utilizado ou o teste exato de Fisher quando não eram preenchidos os critérios para o qui-quadrado. O programa utilizado foi STATA software para Windows versão 7.0 (STATA Corp 2001, Statistical Software, College Station, Texas).

4 RESULTADOS

Houve um predomínio de pacientes do sexo feminino (55,8%). A idade variou de 16 a 92 anos (media: 60,1, desvio padrão [DP]: 14,6). Trinta e um (8,4%) pacientes apresentaram as piores classificações da escala ECOG, 3 e 4. As características clínicas e demográficas estão descritas na Tabela 1.

Aproximadamente 90,5% dos pacientes tinham tumores sólidos e desses 61% eram doença metastática. Neoplasia gastrointestinal foi a mais encontrada (28,2%) seguida por câncer de mama (15,5%). Como observado na Tabela 2, um total de 116 (29,1%) pacientes apresentaram EP com ou sem TVP, e 284 (70,9%) apenas TVP.

Antecedente de TEV foi verificado em 41 pacientes. Um total de 116 pacientes tinham cateter central de longa permanência e desses em 77 pacientes estava associado com TEV.

A maioria dos pacientes 302 (75,5%) receberam terapia parenteral inicial com enoxaparina (mediana: 3, média: 5,6, DP: 6,4 dias) seguida da rivaroxabana. A enoxaparina foi prescrita durante a internação hospitalar. Noventa e oito (24,5%) pacientes foram tratados com rivaroxabana com a dose conforme orientação da bula da medicação (15mg de duas vezes ao dia por três semanas seguido de 20mg por dia).

A mediana do tempo de tratamento do estudo foi 118 dias (média: 163,9, DP: 159,9 dias). A mortalidade foi de 29,2% nos 6 primeiros meses

de tratamento, a maioria devido a progressão da doença.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas de 400 pacientes com câncer ativo e tromboembolismo venoso tratados com rivaroxabana.

Características demográficas		
SEXO	MASCULINO N (%)	177 (44,2)
	FEMININO N (%)	223 (55,8)
IDADE (ANOS)	VARIAÇÃO	16 - 92
	MÉDIA (DP)	60,1 (14,6)
*ECOG N (%)	0 N (%)	120 (32,4)
	1 N (%)	153 (41,4)
	2 N (%)	66 (17,8)
	3 N (%)	27 (7,3)
	4 N (%)	4 (1,1)
TIPO DE CÂNCER	SÓLIDO N (%)	362 (90,5)
	HEMATOLÓGICO N (%)	38 (9,5)
TUMORES SÓLIDOS	GASTROINTESTINAL N (%)	102 (28,2)
	MAMA N (%)	56 (15,5)
	PULMÃO N (%)	54 (14,9)
	GINECOLÓGICO N (%)	38 (10,5)
	GENITOURINÁRIO N (%)	31 (8,6)
	SNC N(%)	14 (3,8)
	OUTROS N (%)	67 (18,5)
ESTADIAMENTO	LOCALIZADO N (%)	118 (29,5)
	METASTÁTICO N (%)	244 (61,0)
DOENÇA HEMATOLÓGICA	LINFOMA N (%)	16 (4,5)
	LEUCEMIA N (%)	9 (2,2)
	MIELOMA N (%)	11 (2,8)

* 30 casos com valores ausentes.

Tabela 2 - Classificação do tromboembolismo venoso quanto a topografia e características clínicas dos 400 pacientes com câncer ativo tratados com rivaroxabana.

Classificação do TEV		
TEV	EP N (%)	116 (29,1)
	TVP PROXIMAL MMII N (%)	137 (34,2)
	TVP DISTAL MMII N (%)	29 (7,2)
	TVP PROXIMAL MMSS N (%)	110 (27,5)
	TVP DISTAL MMSS N (%)	8 (2)
CATETER VENOSO CENTRAL N (%)		116 (29,1)
IMOBILIZAÇÃO N (%)		63 (15,8)
ANTECEDENTE DE TEV N (%)		41 (10,2)
CIRURGIA RECENTE N (%)		38 (9,5)

4.1 RECORRÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A recorrência do TEV foi observada em 13 pacientes (3,25%) dos 400 pacientes durante a anticoagulação com rivaroxabana, as características clínicas estão resumidas na tabela 3. Desses 13 pacientes, 9 (69,2%) ocorreram nos primeiros dois meses, 3 (23%) entre o terceiro e o sexto mês, e 1 (7,8%) após o sexto mês da terapia conforme ilustrado na Figura 1. Em relação ao local da recorrência, 8 foram progressão da TVP, enquanto 5 foram novas EPs. Dessas 5 EPs, uma foi fatal. O caso de EP fatal foi uma paciente de 49 anos com neoplasia de uretra com metástase hepática.

Houve uma maior recorrência do TEV nos pacientes que apresentavam antecedentes do TEV comparados com aqueles sem antecedentes (4 [9,7%] de 41 com antecedente versus 9 [2,5%] de 359 sem antecedentes; P=0,03). Não foi encontrada uma diferença estatisticamente

significativa em relação a recorrência quando foi comparado o grupo que recebeu inicialmente enoxaparina (3,0% de recorrência) comparado com o grupo que recebeu rivaroxabana conforme orientação da bula (3,0% de recorrência); P=0,53.

Tabela 3 - Características clínicas e demográficas dos 13 casos com recorrência de tromboembolismo venoso durante o tratamento com rivaroxabana.

Recorrência do TEV		
SEXO	MASCULINO N (%)	7 (53,8)
	FEMININO N (%)	6 (46,2)
IDADE (ANOS)	VARIAÇÃO	16 - 92
	MÉDIA (DP)	60,2 (14,5)
*ECOG N (%)	0 N (%)	4 (36,3)
	1 N (%)	4 (36,3)
	2 N (%)	3 (27,3)
TIPO DE CÂNCER	SÓLIDO N (%)	13 (100)
TUMORES SÓLIDOS	GASTROINTESTINAL N (%)	6 (46,1)
	GINECOLÓGICO N (%)	2 (15,4)
	MAMA N (%)	1 (7,7)
	GENITOURINÁRIO N (%)	1 (7,7)
	PULMÃO N (%)	1 (7,7)
	SNC N (%)	1 (7,7)
	SARCOMA N (%)	1 (7,7)
ESTADIAMENTO	LOCALIZADO N (%)	3 (23,0)
	METASTÁTICO N (%)	10 (77,0)
ANTECEDENTE DE TEV	SIM N (%)	4 (30,8)
	NÃO N (%)	9 (69,2)

* 2 casos com valores ausentes

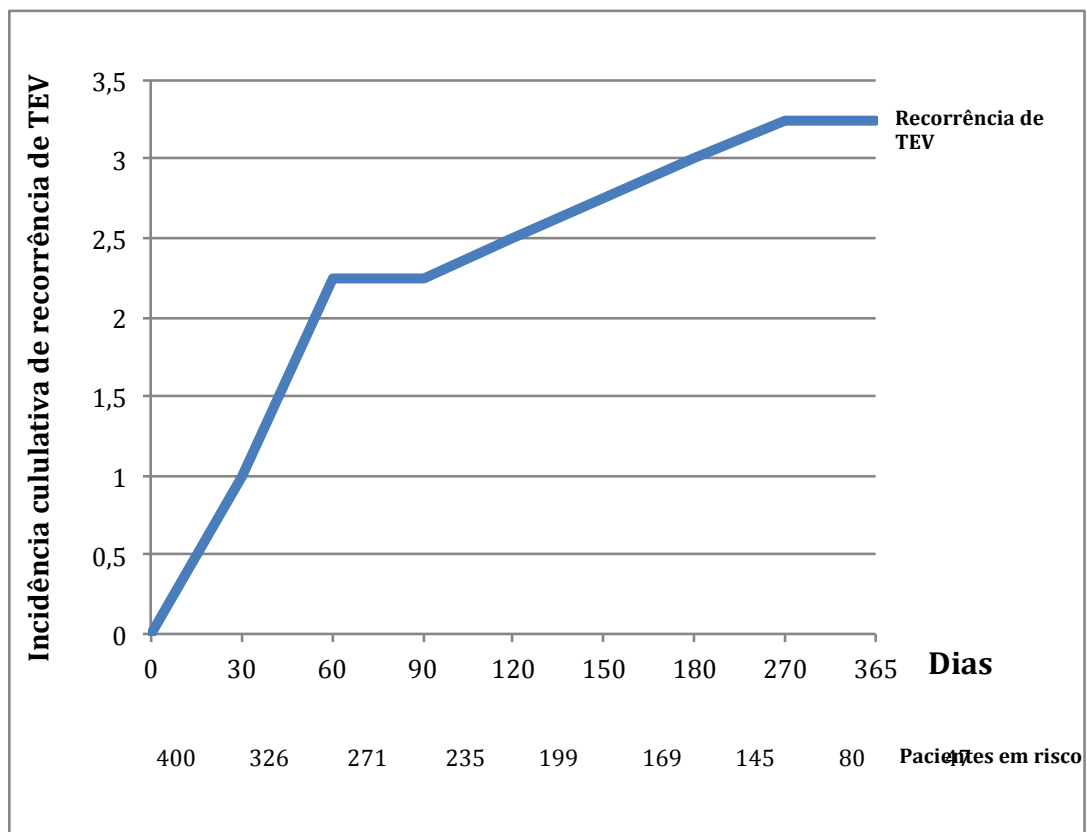


Figura 1 - Representação em gráfico de Kaplan-Meier, com número de pacientes em risco, da incidência cumulativa de recorrência do tromboembolismo venoso durante a anticoagulação de 400 pacientes com tromboembolismo venoso tratados com rivaroxabana.

4.2 SANGRAMENTO MAIOR

Sangramento maior ocorreu em 22 pacientes (5,5%) dos 400 casos e em 1 paciente foi fatal, as características clínicas estão resumidas na Tabela 4. O caso fatal foi uma paciente de 52 anos com neoplasia de mama metastática que apresentou hematótese. Dos 22 pacientes 13 (59%) foram nos primeiros dois meses, 7 (32%) entre o terceiro e o sexto mês e 2 (9%) após os seis meses de anticoagulação como representado na Figura 2.

Não houve diferença estatisticamente significativa no grupo que recebeu enoxaparina parenteral inicialmente comparado com o grupo que apenas recebeu a rivaroxabana (6,3% versus 3,2% respectivamente, P=0,96).

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas dos 22 casos com sangramento maior durante o tratamento com Rivaroxabana.

Sangramento maior		
SEXO	MASCULINO N (%)	12 (54,5)
	FEMININO N (%)	10 (45,5)
IDADE (ANOS)	VARIAÇÃO	32 - 80
	MÉDIA (DP)	60,5 (13,9)
*ECOG N (%)	0 N (%)	4 (19,0)
	1 N (%)	9 (42,9)
	2 N (%)	4 (19,0)
	3 N (%)	3 (14,3)
	4 N (%)	1 (4,8)
TIPO DE CÂNCER	SÓLIDO N (%)	21 (95,5)
	HEMATOLÓGICO N (%)	1 (4,5)
TUMORES SÓLIDOS	GASTROINTESTINAL N (%)	5 (23,8)
	PULMÃO N (%)	5 (23,8)
	MAMA N (%)	2 (9,5)
	GINECOLÓGICO N (%)	2 (9,5)
	GENITOURINÁRIO N (%)	3 (14,3)
	OUTROS N (%)	4 (19,0)
	ESTADIAMENTO	LOCALIZADO N (%)
	METASTÁTICO N (%)	18 (85,7)
DOENÇA HEMATOLÓGICA	LINFOMA N (%)	1 (100)

* 1 caso com valor ausente.

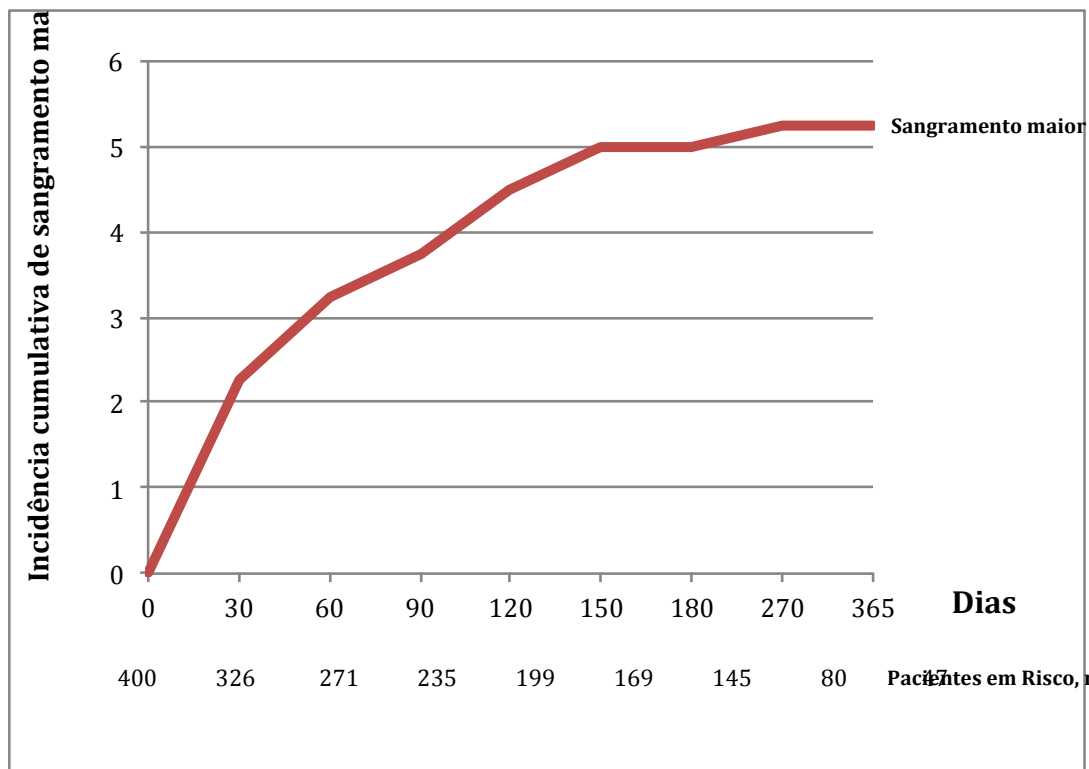


Figura 2 - Representação em gráfico Kaplan-Meier, com número de pacientes em risco, da incidência cumulativa de sangramento maior durante a anticoagulação de 400 pacientes com tromboembolismo venoso tratados com rivaroxabana.

4.3 SANGRAMENTO CLINICAMENTE RELEVANTE NÃO MAIOR

Em 61 (15,2%) pacientes ocorreu sangramento clinicamente relevante não maior. Aqueles com maiores pontuações na escala ECOG apresentaram maiores chances estatisticamente significativas (10,8%, 15,7%, 24,2% e 25,8% em pacientes ECOG 0, 1, 2 e 3 + 4 respectivamente; $P=0,05$).

5 DISCUSSÃO

O estudo trata-se de uma coorte retrospectiva com um número elevado de pacientes. Ademais, se encaixa em uma lacuna de ausência de conhecimento sobre o papel dos DOACs no tratamento do TEV em pacientes com câncer. Por ser observacional destaca-se por descrever o que acontece com esse grupo de pacientes tratados em “vida real”.

Um dos maiores registros de pacientes com TEV, Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica (RIETE), fornece um bom panorama de “vida real” (FARGE et al. 2016). Nesse registro há 44.704 pacientes, dos quais 7911 apresentam câncer ativo. Nesse estudo não houve padronização do anticoagulante e foi incluído HBPM, heparina não fracionada, fondaparinux ou AVK. A média do tempo de anticoagulação foi 181 dias (DP: 210 dias) e durante esse período entre os pacientes com câncer 178 (4,3%) apresentaram EP e 194 (4,7%) tiveram recorrência da TVP. No nosso estudo observamos 1,25% e 2% de recorrência de EP e TVP respectivamente. Quanto ao sangramento maior no grupo com câncer do estudo RIETE foi observada uma incidência de 8,9% comparada com 5,5% da nossa população. Apesar de não poderem ser diretamente comparados é possível fazer uma boa interpretação de quão baixa foi a incidência de sangramento e recorrência.

Não houve no RIETE uma avaliação de subgrupo de HBPM que é a primeira recomendação dos atuais consensos; acima tanto dos AVK como dos DOACs. Quatro estudos prospectivos e randomizados compararam HBPM com AVK em pacientes com câncer: CLOT (LEE et al. 2003),

CATCH, (LEE et al. 2013), LITE (HULL et al. 2006), CANTHANOX (MEYER et al. 2002) e ONCENOX (DEITCHER et al. 2006); há outros dois, porém não são específicos para pacientes oncológicos (LÓPEZ-BERET et al. 2001; ROMERA et al. 2009). Desses 6 estudos quatro avaliaram recorrências e três obtiveram uma redução estatisticamente significativa no grupo da HBPM. Primeiro o estudo CLOT em 2003, com 672 pacientes; no grupo da HBPM (dalteparina) houve uma redução de aproximadamente 50% de recorrência (Razão de Risco: 0,48; $P=0,002$) e não houve diferença em sangramento maior entre HBPM e AVK (6% versus 4%, respectivamente; $P=0,27$). No estudo LITE em 2006 com 200 pacientes o grupo da tinzaparina apresentou 7% de recorrências em comparação com 16% do AVK aos 12 meses ($P=0,044$). Por último ROMERA et al. (2009) apesar de não ser um estudo voltado para pacientes com câncer, na avaliação de subgrupo houve uma redução estatisticamente significativa com menor incidência de recorrência no grupo da tinzaparina (5,5% versus 9,1%; $p=0,05$). O mais forte grau de evidência vem portanto de apenas um único estudo o CLOT de 2003. O grau de recomendação da HBPM, dessa maneira, vem diminuindo. A ACCP reduziu a recomendação de 1A para 2B em 2008 e atualmente é 2C.

Além disso, a HBPM apresenta algumas desvantagens. Primeiro sua administração ser subcutânea. Uma característica importante para uma população que já recebe grande parte do seu tratamento por via endovenosa. Segundo o custo é alto. No Brasil o preço da HBPM chega a seis vezes dos DOACs para os pacientes. Nossos pacientes recebem a HBPM durante a internação, pois nesse caso é custeada pela seguradora.

Isso explica também o fato de em outros países pacientes com câncer continuarem sendo tratados com AVKs (SEVESTRE et al. 2014).

Em relação a rivaroxabana os dois estudos EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE com 3449 e 4832 pacientes respectivamente compararam a rivaroxabana na dose de 15mg de duas vezes ao dia por três semanas seguida de 20mg por dia com a HBPM inicial seguida de AVK (Einstein-PE Investigators et al. 2012). A análise de subgrupo desses dois estudos juntos 597 pacientes tinham câncer (430 na inclusão e 167 diagnosticado durante o estudo). A rivaroxabana mostrou-se não inferior comparada com o grupo controle (HBPM inicial seguida de AVK) tanto em recorrência (5,1% com a rivaroxabana versus 7,1% com HBPM seguida de AVK; Razão de Risco=0,69, IC 95% 0,36 - 1,33), como sangramento maior (2,8% versus 5,0%; Razão de Risco=0,53, IC 95% 0,23 - 1,23). Nossos resultados (3,25% e 5,5%, recorrência e sangramento maior) são consistentes com a análise de subgrupo dos estudos EINSTEIN-TVP e EINSTEIN-PE, boa eficácia sem aumentar risco de sangramento.

Existem outros estudos observacionais utilizando a rivaroxabana no cenário oncológico. Em 2016 BOTT-KITSLAAR et al. relataram uma experiência de um único serviço de 296 pacientes com TEV tratados com rivaroxabana sem grupo controle. Os pacientes deste estudo tiveram pelo menos 3 meses de seguimento. Do total, 118 (40%) pacientes tinham câncer ativo e 179 sem neoplasia. Não houve diferença em recorrência de TEV entre o grupo com neoplasia e sem (3,3% versus 2,8%; P=0,53). Houve uma tendência a maior incidência de sangramento maior (2,5% versus 0%; P=0,06) e sangramento clinicamente relevante não maior (5,9% versus

0,6%; $P=0,08$) em pacientes com câncer ativo. Em 2017 MANTHA et al. (2017) em uma coorte prospectiva com 200 pacientes relatou 4,4% de recorrência e 2,2% de sangramento maior. E THEBERGE et al. (2017) com 224 pacientes em uma coorte retrospectiva apresentou 4% de recorrência e 4% de sangramento maior. Apesar de ainda escassos os estudos têm mostrado resultados congruentes.

Alguns pontos fracos do nosso estudo devem ser apontados. Primeiro, tem um desenho retrospectivo o que o torna dependente da precisão das fontes de dados. Nossa base de dados é informatizada e toda a informação foi duplamente checada para diminuir esse tipo de viés. Segundo, não houve um grupo controle, porém estudamos um grande número de pacientes. E, por mais que não se possa fazer comparações diretas, os resultados da nossa coorte foram muito favoráveis não mostrando ser em nenhum cenário pior que a HBPM, especialmente em relação a recorrência. Por último, não houve padronização do tratamento e muitos pacientes receberam HBPM inicialmente. Porém apesar de uma maior incidência de sangramentos no grupo da HBPM, 6,3% comparado com 3,2% no grupo que recebeu apenas a rivaroxabana esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,96$), assim como não houve diferença em relação a recorrências, os dois grupos tiveram 3% de recorrência. Recentemente também foi relatado que a transição da HBPM para a Rivaroxabana é segura (WOLOSKER et al. 2016). Finalmente outro ponto que vale destacar é que com este modelo de tratamento alguns pacientes certamente foram a óbito recebendo HBPM antes de fazer a transição para rivaroxabana podendo representar um viés de seleção.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta coorte retrospectiva sugerem que a rivaroxabana é uma opção para tratamento da TAC. Este estudo respalda o uso da rivaroxabana no cenário oncológico diante das limitações da HBPM.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous thromboembolism and active malignancy: a Single-Center Registry. **Am J Med** 2016; 129:615-9.

Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? **Ann Intern Med** 2008; 149:323-33.

Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. **Clin Appl Thromb Hemost** 2006; 12:389-96.

Einstein-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. **N Engl J Med** 2012; 366:1287-97.

Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. **N Engl J Med** 2010; 363:2499-510.

Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. **Crit Rev Oncol Hematol** 2017; 118:79-83.

Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. **Lancet Oncol** 2016; 17:e452-e66.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. **Arch Intern Med** 2000; 160:809-15.

Hull RD, Pineo GF, Brant RF, 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.

Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. **J Clin Oncol** 2000; 18:3078-83.

Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. **J Thromb Haemost** 2015; 13:2119-26.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. **Chest** 2016; 149:315-352.

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.

Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AYY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. **J Thromb Thrombolysis** 2016; 41:81-91.

Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. **Circulation** 2003; 107(23 Suppl 1):I17-21.

Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. 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.

Lee AY, Bauersachs R, Janas MS, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. **BMC Cancer** 2013; 13:284.

López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. **J Vasc Surg** 2001; 33:77-90.

Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol** 2013; 31:2189-204.

Magnus N, Garnier D, Meehan B, et al. Tissue factor expression provokes escape from tumor dormancy and leads to genomic alterations. **Proc Natl Acad Sci** 2014; 111:3544-9.

Mantha S, Laube E, Miao Y, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. **J Thromb Thrombolysis** 2017; 43:166-71.

Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. **Arch Intern Med** 2002; 162:1729-1735.

Prandoni P, Lensing AW A, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. **Cancer** 2002; 100:3484-8.

Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): A pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. **Lancet Haematol** 2014; 1:e37-e46.

Romera A, Cairois MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg** 2009; 37:349-56.

Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. **J Thromb Haemost** 2005; 3:692-4.

Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: The CARMEN study. **J Mal Vasc** 2014; 39:161-8.

Theberge I, Bowdridge J, Forgie M, et al. Rivaroxaban shows promise as effective therapy for cancer patients with venous thromboembolic disease. **Thromb Res** 2017; 152:4-6.

Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of venous thrombosis. **Blood** 2013; 122:1712-23.

Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. **J Thromb Haemost** 2014; 12:320-8.

Wolosker N, Varella AYM, Fukuda JM, et al. Enoxaparin treatment followed by rivaroxaban for the treatment of acute lower limb venous thromboembolism: initial experience in a single center. **Clin Appl Thromb Hemost** 2016; 22:377-80.

Wood AJJ, Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. **N Engl J Med** 1997; 337:688-99.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 01 de Julho de 2015.

**Ao
Dr. Bruno Soriano Pignataro**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2031/15
“Análise de prontuário de pacientes oncológicos com tromboembolismo venoso que
fizeram uso de rivaroxabana.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 23/06/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 28/04/2015, aprovaram a realização do projeto em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura do Departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1