

Como Anticoagular Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Câncer?

How to Anticoagulate Patients with Heart Failure and Cancer?

Marcos José Pereira Renni¹  e Tatiana Abelin Saldanha Marinho¹

Instituto Nacional de Câncer,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pacientes com câncer têm alto risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, bem como risco de desenvolver fibrilação atrial (FA) secundária ao tratamento antineoplásico. Esses eventos têm prognóstico desfavorável e dependem de fatores relacionados ao tumor e à terapia em andamento, sendo geralmente elevados durante os primeiros 6 meses de tratamento.¹

Muitas neoplasias podem estar associadas à FA paroxística, persistente ou permanente, e a FA pode surgir como um efeito direto do câncer – compressão extracardíaca ou intracardíaca – ou mais frequentemente após cirurgia, como uma complicação de cirurgia torácica, esofágica ou câncer colorretal.

A FA também pode surgir durante ou após quimioterapia ou radioterapia. Esta última condição é subestimada, uma vez que as informações sobre a FA relacionada a medicamentos são derivadas de relatos de casos.² Medicamentos antineoplásicos podem produzir FA não valvular por vários mecanismos, sendo os mais comuns a liberação de proteínas pró-inflamatórias (citocinas), alterações na homeostase do cálcio e dano direto ao miocárdio. As antraciclina, por exemplo, reduzem o efeito antioxidante dos cardiomiócitos e aumentam o tônus vagal e adrenérgico, devido à hipotensão, isquemia miocárdica e distúrbios hidroeletrólíticos. Esses mecanismos também são induzidos por agentes alquilantes, gencitabina, fluorouracil, agentes antimetabólicos, docetaxel, rituximabe, paclitaxel e alemtuzumabe.³

A FA representa um desafio para o manejo da terapia antineoplásica e para a previsão do prognóstico de pacientes com câncer.⁴ A anticoagulação em pacientes com FA torna-se um grande problema devido ao desequilíbrio entre os riscos tromboembólicos e hemorrágicos que são altos, devido tanto ao próprio câncer quanto aos efeitos adversos do seu tratamento.²

Surgiram novos medicamentos anticoagulantes. Em 2009, a dabigatrana foi o primeiro anticoagulante oral direto (DOAC, sigla em inglês), um inibidor direto da trombina, como alternativa anticoagulante. Posteriormente, surgiram os

inibidores do fator Xa, rivaroxabana, edoxabana e apixabana, todos testados em estudos clínicos de eficácia e segurança, com as vantagens de não necessitarem de monitoramento, bem como de apresentarem menos interações medicamentosas e melhor perfil de segurança. Os DOACs anti-Xa apresentaram estudos na população de pacientes oncológicos (SELECT-D, HOKUSAI CANCER E CARAVAGGIO) que tornaram seu uso na terapia de anticoagulação em pacientes com câncer viável e seguro.⁵⁻⁷

A apixabana tem posologia de duas tomadas diárias, meia-vida de 12 horas, concentração plasmática máxima de 4 horas e depuração renal de 27%. É metabolizada principalmente pelo CYP3A4.⁵ A edoxabana tem de ser administrada uma vez ao dia; sua absorção e depuração dependem de P-gp e, em casos de possíveis interações, preconiza-se redução de 50% da dose. É eliminada principalmente pelos rins (50%).⁶ A rivaroxabana é o DOAC de maior biodisponibilidade oral ($\geq 80\%$). Diferentemente de outros DOACs, sua absorção requer ingestão de alimentos. Como a apixabana, também é metabolizado principalmente por CYP3A4/5 (aproximadamente 18%). Sua excreção renal é de estimada em 36%.⁷ É importante conhecer a metabolização dos DOACs, pois a maioria dos medicamentos antineoplásicos é metabolizada pelo CYP, e sua interação pode levar a um maior risco hemorrágico ou trombótico, dependendo se esses fármacos atuam como indutores (aumentam o risco de recorrência) ou inibidores (hemorrágicos). Efeitos semelhantes ocorrem com medicamentos inibidores de P-gp.⁸

A insuficiência cardíaca e a FA estão intimamente relacionadas. Esses pacientes têm sintomas ainda piores e pior prognóstico. Ao considerar os efeitos cardiotoxicos das terapias antineoplásicas, essa associação em pacientes oncológicos acrescenta um risco adicional e um desafio à terapia anticoagulante.⁹ Devemos avaliar não apenas as terapias antineoplásicas, mas também aquelas que são usadas para insuficiência cardíaca. Por exemplo, a amiodarona aumenta o risco de sangramento devido a alterações nas concentrações plasmáticas no uso concomitante com apixabana e edoxabana. Medicamentos antiagregantes plaquetários aumentam o risco de sangramento.^{8,10,11}

Ainda há discussão sobre as perspectivas de uso generalizado entre pacientes com FA ou tromboembolismo venoso e câncer, além de doença renal crônica com depuração de creatinina abaixo de 15mL/min e/ou em hemodiálise. Apixabana, edoxabana e rivaroxabana são os anticoagulantes orais já aprovados pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América para uso nesse perfil de pacientes após pequenos estudos clínicos e farmacocinéticos.¹²

Ao estabelecer uma terapia anticoagulante para esses pacientes, devemos considerar sua neoplasia primária, riscos

Palavras-chave

Anticoagulação; Câncer; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Marcos José Pereira Renni •

Instituto Nacional de Câncer – Rua André Cavalcante, 37, 5º andar. CEP 20230-130, Centro, RJ – Brasil

E-mail: marcosrenni@gmail.com

Artigo recebido em 09/11/2022, revisado em 01/12/2022, aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220093>

cardiovasculares, as terapias que estão sendo administradas, o momento em sua terapia oncológica, cirurgias, quimioterapias, risco hemorrágico e tromboembólico e principalmente os medicamentos envolvidos. Somente após estudar todos esses coeficientes é que propomos uma terapia anticoagulante mais eficaz, segura e individualizada.

Infelizmente, ainda não temos um escore de risco específico para eventos cardioembólicos em pacientes com câncer e FA que necessitam de anticoagulação, como aquele utilizado na população geral, o CHA₂DS₂-VASc. Alguns estudos pequenos reforçam, no entanto, que mesmo pacientes com CHA₂DS₂-VASc de 1 podem ter risco aumentado para esses fenômenos, ressaltando a importância de não deixar de anticoagular essa população com câncer.¹³

Considerando as características farmacológicas dos medicamentos anti-Xa, observamos que a edoxabana apresenta um perfil mais seguro durante a terapia antineoplásica devido ao menor risco de sangramento e grande aplicabilidade em idosos. A apixabana é mais segura no que diz respeito ao risco de sangramento, e a rivaroxabana tem mais estudos sobre terapias de anticoagulação estendidas. No entanto, a experiência do profissional no manuseio de medicamentos anticoagulantes é de extrema importância na hora de prescrevê-los.

Conclusão

A anticoagulação em pacientes oncológicos é um grande desafio, e devemos sempre considerar os riscos e benefícios desse manejo. No entanto, com a prescrição de DOACs, torna-se mais fácil, seguro e eficaz. Ao individualizarmos a terapêutica de um

paciente, de acordo com o tratamento oncológico, podemos propor a estratégia mais adequada. Reforçamos que, devido ao perfil de alta complexidade com múltiplos tratamentos, os pacientes devem ser reavaliados periodicamente. Desta maneira, promoveremos boas práticas médicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Renni MJP; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Renni MJP, Marinho TAS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-Oncology - Strategies for Management of Cancer-Therapy Related Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol*. 2019;280:163-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
2. Galderisi M, Esposito R, Sorrentino R, Mura L, Santoro C, Tufano A. Atrial Fibrillation, Cancer and Echocardiography. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(Suppl 1):S33-S37. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_8_19.
3. Suter TM, Ewer MS. Cancer Drugs and the Heart: Importance and Management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
4. Lardaro T, Self WH, Barrett TW. Thirty-Day Mortality in ED Patients with New Onset Atrial Fibrillation and Actively Treated Cancer. *Am J Emerg Med*. 2015;33(10):1483-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.033.
5. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
6. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
7. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
8. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(6):1526-36. doi: 10.1002/cpt.2369.
9. Nochioka K, Yasuda S, Sakata Y, Shiroto T, Hayashi H, Takahashi J, et al. Prognostic Impact of a History of Cancer and Atrial Fibrillation in Antithrombotic Therapy for Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2445-54. doi: 10.1002/ehf2.13941.
10. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120. doi: 10.3390/pharmaceutics14061120.
11. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(8):967-80. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x.
12. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Chronic Renal Insufficiency: A Review of the Literature. *Eur J Haematol*. 2019;102(4):312-18. doi: 10.1111/ejh.13208.
13. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Hauesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons