



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
CURSO MEDICINA

Gabriela Cavalcanti de Souza

**Relação entre quimioterápicos e fenômenos tromboembólicos em pacientes  
adultos em tratamento oncológico: uma Revisão Integrativa da literatura**

Araranguá-SC

2025

Gabriela Cavalcanti de Souza

**Relação entre quimioterápicos e fenômenos tromboembólicos em pacientes adultos em tratamento oncológico: uma Revisão Integrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá - SC da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Paulo Roberto Ramos Alves

Araranguá - SC

2025

Souza, Gabriela Cavalcanti de  
Relação entre quimioterápicos e fenômenos  
tromboembólicos em pacientes adultos em tratamento  
oncológico: uma Revisão Integrativa da literatura /  
Gabriela Cavalcanti de Souza ; orientador, Paulo Roberto  
Ramos Alves, 2027.  
46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,  
Graduação em Medicina, Araranguá, 2027.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Tromboembolia. 3. Tromboembolia venosa.  
4. Embolia pulmonar. 5. Antineoplásicos. I. Alves, Paulo  
Roberto Ramos . II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

Gabriela Cavalcanti de Souza

**Relação entre quimioterápicos e fenômenos tromboembólicos em pacientes adultos em tratamento oncológico: uma Revisão Integrativa da literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médico Generalista e aprovado em sua forma final pelo Curso Medicina

Araranguá - SC, 28 de novembro de 2025.

---

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

---

Prof. Paulo Roberto Ramos Alves  
Orientador

---

Prof.(a) Franciely Vanessa Costa  
UFSC Araranguá

---

Prof.(a) Simone Farias Antunez  
UFSC Araranguá

Araranguá-SC, 2025

Trabalho dedicado a todos aqueles que se interessam sobre o universo da  
oncologia e o cuidado contínuo do paciente.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me conceder, a cada manhã, a oportunidade de recomeçar e escrever mais uma página do extraordinário livro que é a vida.

Aos meus pais, Lígia e Olímpio, expresso minha mais profunda gratidão por nunca medirem esforços para me proporcionar todas as oportunidades possíveis (acadêmicas, emocionais e culturais), e por me ensinarem que é possível alcançar qualquer objetivo com respeito, coragem e, acima de tudo, sem jamais esquecer quem somos.

À minha irmã, Ana Júlia, que, aos seus 16 anos, é exemplo de maturidade, inteligência e paciência e à minha avó, Lucinda, que sempre me inclui em suas orações, acredita em mim mais do que eu mesma e nunca deixa de enxergar uma luz no fim do túnel, obrigada por nunca soltar minha mão.

Deixo também meu carinho à minha psicóloga, Karin, que semanalmente me ensina o valor de viver e aproveitar o processo, mostrando que nem sempre podemos estar no controle, mas que a vida é esse movimento de montanha-russa que, ao final, resulta em um lindo amadurecimento.

Ao meu orientador, Dr Paulo, agradeço pela orientação atenta durante o desenvolvimento deste trabalho e por acreditar em meu potencial acadêmico, mesmo nos momentos em que eu duvidava de mim.

Às professoras Simone, Franciely e Geovana, integrantes da banca examinadora, obrigada pela gentileza, acolhimento e, principalmente, por contribuírem significativamente para o meu crescimento na construção deste trabalho.

Estendo também meus agradecimentos à professora Marui, primeira docente do curso a me apresentar as bases da metodologia científica, conhecimento essencial para a realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço aos meus colegas de turma, que compartilharam das mesmas inseguranças e receios, mas que, com apoio e parceria, tornaram o caminho mais leve e significativo.

## RESUMO

**Introdução:** As neoplasias malignas, ou cânceres, caracterizam-se por proliferação celular desordenada, invasão tecidual e disseminação. Esses processos envolvem alterações genéticas e do microambiente tumoral, além de evasão imune. Entre as complicações do câncer, os fenômenos tromboembólicos se destacam por seu impacto clínico, relacionados à ativação da coagulação e à disfunção endotelial. Compreender a relação entre terapias antineoplásicas e trombose é essencial para aprimorar o manejo e reduzir a morbimortalidade. **Objetivo:** Analisar a associação entre o uso de agentes antineoplásicos e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em adultos, identificando frequência, fatores associados e impacto clínico. **Metodologia:** Revisão integrativa realizada na base PubMed entre janeiro e junho de 2025, com artigos publicados de 2020 a 2025. Incluíram-se ensaios clínicos em adultos (19–64 anos) que relacionassem antineoplásicos a eventos tromboembólicos. Excluíram-se revisões, relatos de caso e textos incompletos. Os dados foram extraídos e organizados conforme tipo de medicamentos, número de eventos e limitações metodológicas. **Resultados:** Foram analisados 26 ensaios clínicos com diferentes agentes, como inibidores de checkpoint imunológico, tirosina quinase, imunomoduladores e terapias antiangiogênicas. A maioria indicou aumento da incidência de trombose associada ao uso desses medicamentos, especialmente aos que interferem na angiogênese. Observou-se heterogeneidade metodológica, ausência de grupos controle e, em alguns casos, necessidade de interrupção do tratamento por toxicidade. **Discussão:** As evidências confirmam relação consistente entre terapias antineoplásicas e complicações tromboembólicas, sobretudo com agentes antiangiogênicos e imunomoduladores. Mecanismos como dano endotelial e inflamação parecem contribuir, embora ainda pouco esclarecidos. Determinados fármacos, como o ruxolitinib, mostraram potencial efeito protetor. A falta de padronização limita comparações e reforça a necessidade de estudos multicêntricos e prospectivos. **Conclusão:** Fenômenos tromboembólicos são complicações frequentes em pacientes sob tratamento antineoplásico e exigem monitoramento rigoroso. A diversidade de medicamentos e mecanismos envolvidos evidencia a importância de estratégias personalizadas de prevenção. Apesar do reconhecimento da associação entre quimioterapia e trombose, persistem lacunas sobre sua fisiopatologia e prevenção, destacando a necessidade de novas pesquisas para aprimorar a segurança terapêutica.

**Palavras-chave:** Tromboembolia; Tromboembolia venosa; Embolia pulmonar; Antineoplásicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Malignant neoplasms, or cancers, are characterized by disordered cell proliferation, tissue invasion, and dissemination. These processes involve genetic alterations and changes in the tumor microenvironment, as well as immune evasion. Among cancer complications, thromboembolic phenomena stand out for their clinical impact, related to coagulation activation and endothelial dysfunction. Understanding the relationship between antineoplastic therapies and thrombosis is essential to improve management and reduce morbidity and mortality. **Objective:** To analyze the association between the use of antineoplastic agents and the occurrence of thromboembolic events in adults, identifying frequency, associated factors, and clinical impact. **Methodology:** An integrative review was conducted in the PubMed database between January and June 2025, including articles published from 2020 to 2025. Clinical trials in adults (19–64 years) that linked antineoplastic drugs to thromboembolic events were included. Reviews, case reports, and incomplete texts were excluded. Data were extracted and organized according to drug type, number of events, and methodological limitations. **Results:** Twenty-six clinical trials with different agents, such as immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase, immunomodulators, and antiangiogenic therapies, were analyzed. Most indicated an increased incidence of thrombosis associated with the use of these drugs, especially those that interfere with angiogenesis. Methodological heterogeneity, absence of control groups, and, in some cases, the need to interrupt treatment due to toxicity were observed. **Discussion:** Evidence confirms a consistent relationship between antineoplastic therapies and thromboembolic complications, especially with antiangiogenic and immunomodulatory agents. Mechanisms such as endothelial damage and inflammation appear to contribute, although they are still poorly understood. Certain drugs, such as ruxolitinib, have shown potential protective effects. The lack of standardization limits comparisons and reinforces the need for multicenter and prospective studies. **Conclusion:** Thromboembolic events are frequent complications in patients undergoing antineoplastic treatment and require rigorous monitoring. The diversity of drugs and mechanisms involved highlights the importance of personalized prevention strategies. Despite the recognition of the association between chemotherapy and thrombosis, gaps remain regarding its pathophysiology and prevention, emphasizing the need for further research to improve therapeutic safety.

**Keywords:** Thromboembolism; Venous thromboembolism; Pulmonary embolism; Antineoplastic agents.

## SUMÁRIO

<b>RELAÇÃO ENTRE QUIMIOTERÁPICOS E FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES ADULTOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA</b>	<b>16</b>
<b>RESUMO</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>22</b>
2.1 METODOLOGIA	22
2.2 RESULTADOS	24
2.3 DISCUSSÃO	26
<b>3 CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
<b>FINANCIAMENTO</b>	<b>32</b>
<b>DECLARAÇÃO DE INTERESSE</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>
<b>APÊNDICE A - TABELA DE DADOS EXTRAÍDOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS</b>	<b>37</b>

**RELAÇÃO ENTRE QUIMIOTERÁPICOS E FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS  
EM PACIENTES ADULTOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Gabriela Cavalcanti de Souza <sup>\*,a</sup>, Paulo Roberto Ramos Alves <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Rod. Governador Jorge Lacerda, km 35,4, Jardim das Avenidas, Araranguá, 88906-072, Santa Catarina, Brasil.

\* Autora correspondente. Departamento de Ciências Médicas, Rod. Governador Jorge Lacerda, km 35,4, Jardim das Avenidas, Araranguá, 88906-072, Santa Catarina, Brasil. E-mail: [cavalcantidesouzagabriela@gmail.com](mailto:cavalcantidesouzagabriela@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** As neoplasias malignas, ou cânceres, caracterizam-se por proliferação celular desordenada, invasão tecidual e disseminação. Esses processos envolvem alterações genéticas e do microambiente tumoral, além de evasão imune. Entre as complicações do câncer, os fenômenos tromboembólicos se destacam por seu impacto clínico, relacionados à ativação da coagulação e à disfunção endotelial. Compreender a relação entre terapias antineoplásicas e trombose é essencial para aprimorar o manejo e reduzir a morbimortalidade. **Objetivo:** Analisar a associação entre o uso de agentes antineoplásicos e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em adultos, identificando frequência, fatores associados e impacto clínico. **Metodologia:** Revisão integrativa realizada na base PubMed entre janeiro e junho de 2025, com artigos publicados de 2020 a 2025. Incluíram-se ensaios clínicos em adultos (19–64 anos) que relacionassem antineoplásicos a eventos tromboembólicos. Excluíram-se revisões, relatos de caso e textos incompletos. Os dados foram extraídos e organizados conforme tipo de medicamento, número de eventos e limitações metodológicas. **Resultados:** Foram analisados 26 ensaios clínicos com diferentes agentes, como inibidores de checkpoint imunológico, tirosina quinase, imunomoduladores e terapias antiangiogênicas. A maioria indicou aumento da incidência de trombose associada ao uso desses medicamentos, especialmente às que interferem na angiogênese. Observou-se heterogeneidade metodológica, ausência de grupos controle e, em alguns casos, necessidade de interrupção do tratamento por toxicidade. **Discussão:** As evidências confirmam relação consistente entre terapias antineoplásicas e complicações tromboembólicas, sobretudo com agentes antiangiogênicos e imunomoduladores. Mecanismos como dano endotelial e inflamação parecem contribuir, embora ainda pouco esclarecidos. Determinados fármacos, como o ruxolitinib, mostraram potencial efeito protetor. A falta de padronização limita comparações e reforça a necessidade de estudos multicêntricos e prospectivos. **Conclusão:** Fenômenos tromboembólicos são complicações frequentes em pacientes sob tratamento antineoplásico e exigem monitoramento rigoroso. A diversidade de medicamentos e mecanismos envolvidos evidencia a importância de estratégias personalizadas de prevenção. Apesar do reconhecimento da associação entre quimioterapia e trombose, persistem lacunas sobre sua fisiopatologia e prevenção, destacando a necessidade de novas pesquisas para aprimorar a segurança terapêutica.

**Palavras-chave:** Tromboembolia; Tromboembolia venosa; Embolia pulmonar; Antineoplásicos.

## 1 INTRODUÇÃO

A neoplasia refere-se à formação de tecido novo, resultante de proliferação celular desordenada que escapa aos mecanismos normais de regulação do ciclo celular, e que persiste mesmo após o estímulo inicial cessar. Nesse contexto, as neoplasias malignas, popularmente chamadas de “cânceres”, distinguem-se das benignas por sua capacidade de invasão local e disseminação para sítios distantes, e envolvem alterações genéticas, epigenéticas, microambiente tumoral e evasão de mecanismos imunes (Patel, 2024). Essa definição é fundamental para diferenciar entre lesões pré-neoplásicas e tumores já estabelecidos, e guia não apenas a abordagem diagnóstica, mas também as estratégias terapêuticas e de vigilância.

Do ponto de vista epidemiológico, a carga global de câncer mantém-se alarmante. Um estudo de tendência global revelou que, entre 1990 e 2021, houve aumento na incidência e mortalidade de 29 tipos específicos de câncer em diversos países, com desigualdades regionais significativas em incidência e mortalidade (Lin et al., 2025). Essas evidências reforçam a necessidade de políticas públicas robustas de rastreamento, prevenção e equidade de acesso às terapias.

Os fatores de risco para o surgimento das neoplasias são amplos e multifatoriais, incluindo influências comportamentais (tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo), ambientais (exposição a carcinógenos, radiações, agentes infecciosos), metabólicos (obesidade, diabetes) e genéticos (síndromes hereditárias). Em particular, evidências recentes sugerem que jovens adultos vêm apresentando aumento na incidência de certos tipos de câncer, possivelmente ligados a estilos de vida modernos e exposições ambientais (Sawicki et al., 2021). A identificação e modificação desses fatores de risco constituem pilares da prevenção primária e das estratégias de saúde pública.

Clinicamente, as neoplasias manifestam-se de forma heterogênea conforme o órgão de origem, tipo histológico, estadiamento e extensão da doença. Em fases iniciais, muitos tumores são assintomáticos e detectados em exames de rastreio. Já em fases mais avançadas podem ocorrer perda de peso, fadiga, dor persistente, sangramento inexplicado, massa palpável ou síndromes paraneoplásicas. Essa variabilidade exige abordagem multidisciplinar envolvendo oncologia, cirurgia,

radioterapia, patologia e cuidados de suporte. Além disso, a detecção precoce melhora notavelmente a sobrevida.

Nas alterações laboratoriais, as neoplasias podem provocar anemia, elevação de enzimas hepáticas ou renais, desequilíbrios eletrolíticos e presença de marcadores tumorais específicos. Mais recentemente, os avanços nas “liquid biopsies”, como DNA tumoral circulante e microRNAs, bem como perfis epigenéticos, têm se destacado como ferramentas promissoras para detecção precoce, monitorização e definição de terapias personalizadas (Mendes et al., 2024). A integração dessas tecnologias emergentes ao manejo clínico permite melhor estadiamento, prognóstico e adaptação do tratamento.

O tratamento das neoplasias envolve uma combinação de modalidades (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapias alvo molecular e imunoterapia) aliadas a cuidados de suporte e reabilitação. A imunoterapia, em particular, representa uma mudança de paradigma, com inibidores de checkpoint imunológico (PD-1/PD-L1, CTLA-4) e terapias celulares avançadas mostrando resultados expressivos (Patel, 2024). Além disso, a escolha terapêutica depende de tipo tumoral, mutações genéticas, estado geral do paciente e biomarcadores específicos (Zhao et al., 2024). A avaliação contínua de resposta e efeitos adversos constitui parte integrante da estratégia terapêutica.

No que tange aos fenômenos tromboembólicos, estes incluem a formação de trombos (coágulos) no sistema venoso ou arterial que podem se desprender e provocar embolia em locais distantes, por exemplo, trombose venosa profunda com embolia pulmonar ou tromboembolismo arterial como AVC ou infarto. Em contexto oncológico, essa condição é frequentemente denominada trombose associada ao câncer e envolve ativação da coagulação, estase sanguínea e alteração endotelial, componentes clássicos da tríade de Virchow, no âmbito da hipercoagulabilidade secundária à doença maligna (Wan, Song & Zhu, 2025).

Em termos epidemiológicos, os pacientes com câncer apresentam risco substancial de tromboembolismo venoso (TEV) e arterial (TEA). Por exemplo, um estudo recente relata a incidência de VTE de cerca de 4,5% aos 12 meses após diagnóstico de câncer em grande coorte de pacientes (Khorana et al., 2023). Em outro panorama, a revisão sobre trombose associada à neoplasia mostra que o risco de TEV permanece elevado e que ainda há desafios em avaliação e profilaxia (Wan,

Song & Zhu, 2025). Essas estatísticas evidenciam que a trombose constitui uma das principais complicações clínicas em oncologia, impactando diretamente no prognóstico.

Os fatores de risco para tromboembolismo em pacientes oncológicos englobam: tipo de tumor (como pâncreas, estômago, pulmão), estadiamento avançado ou metástase, tratamento com quimioterapia ou terapia alvo, imobilização, presença de cateter venoso central, níveis elevados de D-dímero, trombocitose, anemia, albumina baixa, entre outros (Wan, Song & Zhu, 2025). No âmbito da trombose arterial associada ao câncer, um estudo recente aponta para risco aumentado nos seis meses após diagnóstico de câncer, particularmente em tumores pulmonares, evidenciando a complexa inter-relação entre doença oncológica, tratamento e trombose (Cheong, 2023). Conhecer tais fatores permite estratificar risco e considerar estratégias profiláticas ou de vigilância mais intensiva.

Clinicamente, a trombose venosa em pacientes oncológicos pode manifestar-se por edema ou dor em membro inferior (TVP), dispneia súbita ou dor torácica (EP) ou ainda embolia em outros sítios, já o tromboembolismo arterial pode manifestar-se como AVC, infarto ou obstrução arterial periférica (Cheong, 2023). Laboratorialmente, observam-se elevação de D-dímero, trombocitose, leucocitose, níveis reduzidos de hemoglobina ou albumina que são parâmetros associados a pior prognóstico ou presença de trombose ativa (Pastori et al., 2023). O reconhecimento precoce dessas alterações permite intervenções mais oportunas.

O tratamento do TEV associado à neoplasia envolve anticoagulação com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou anticoagulantes orais diretos (DOACs), com atenção especial à interação medicamentosa, risco de sangramento e comorbidades (Wang, 2023). Decisões sobre a duração da anticoagulação são complexas e devem considerar tipo tumoral, status da doença, função renal, risco de sangramento e preferência do paciente (Ghorbanzadeh et al., 2025). Além disso, diretrizes recentes enfatizam a necessidade de abordagem individualizada, acompanhamento contínuo e integração entre oncologia e hematologia (Wang, 2023).

Dessa forma, a intersecção entre neoplasia e fenômenos tromboembólicos evidencia a necessidade de uma abordagem holística do paciente oncológico, não apenas visando o tratamento da neoplasia, mas também a antecipação, prevenção e

manejo das complicações tromboembólicas. Uma abordagem integral, desde a definição, passando por epidemiologia, fatores de risco, apresentação clínica, exames laboratoriais, até tratamento, aumenta as chances de melhor resultado clínico, qualidade de vida e sobrevida. A adoção de tecnologias emergentes, estratégias de prevenção personalizadas e cooperação interdisciplinar entre oncologia, hematologia e cuidados de suporte são essenciais para enfrentar esse desafio multifacetado.

Por fim, faz-se necessário compreender a relação entre fenômenos tromboembólicos e medicamentos utilizados no tratamento de neoplasias, especialmente entre pessoas com idade entre 19 e 64 anos, a fim de avaliar o risco/benefício e prever possíveis complicações que o paciente pode apresentar ao longo da terapêutica. Tal compreensão pode reduzir a morbimortalidade e custos para o sistema de saúde.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 METODOLOGIA

Com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a ocorrência de fenômenos tromboembólicos em pacientes submetidos ao uso de agentes antineoplásicos, esta revisão integrativa apresenta uma abordagem metodológica que permite integrar resultados de diferentes estudos clínicos, contribuindo para a compreensão ampliada da relação entre terapias antineoplásicas e eventos trombóticos. Para garantir rigor científico, todas as etapas seguiram critérios sistemáticos de busca, seleção e análise crítica das publicações.

A coleta de dados foi realizada exclusivamente na base de dados PubMed. Foi determinada busca em uma única plataforma devido à ampla abrangência e relevância internacional em pesquisas da plataforma em questão. Foram utilizados como descritores, baseados no Medical Subject Headings (MeSH) os seguintes termos, combinados entre si com operadores booleanos (OR/AND), resultando na seguinte chave de pesquisa: (TROMBOEMBOLIA OR THROMBOEMBOLISM OR TROMBOEMBOLIA VENOSA OR VENOUS THROMBOEMBOLISM OR EMBOLIA PULMONAR OR PULMONARY EMBOLISM) AND (ANTINEOPLÁSTICOS OR ANTINEOPLASTIC AGENTS).

A pesquisa foi conduzida entre os meses de janeiro e junho de 2025, e incluiu somente artigos publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2025, garantindo atualidade das evidências analisadas. Foram aplicados filtros específicos disponíveis na plataforma PubMed, delimitando a busca para textos completos e de acesso gratuito, a fim de assegurar a reprodutibilidade do estudo e a transparência na análise dos resultados. Essa etapa permitiu restringir o volume inicial de publicações, eliminando estudos indisponíveis em texto integral ou com acesso restrito.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos com base em parâmetros de relevância e qualidade metodológica. Assim, foram selecionados apenas ensaios clínicos que apresentassem amostras compostas por participantes com idade entre 19 e 64 anos, faixa etária considerada representativa da população adulta economicamente ativa e frequentemente exposta a terapias antineoplásicas. Foram

excluídos estudos em idiomas distintos do inglês e do português, publicações repetidas, revisões sistemáticas e relatos de caso, por não atenderem ao escopo proposto.

Após a aplicação dos filtros e critérios de elegibilidade, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados. Nessa etapa, foram selecionados aqueles que continham as palavras-chave previamente definidas e que respondiam diretamente à pergunta norteadora da revisão, relacionada à associação entre o uso de antineoplásicos e a ocorrência de eventos tromboembólicos. Essa triagem inicial teve o objetivo de eliminar publicações com temáticas tangenciais ou metodologias incompatíveis com o foco clínico estabelecido.

Os estudos elegíveis foram então lidos integralmente, e os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática por meio de um instrumento padronizado de coleta. As informações coletadas incluíram: título do artigo, autores, tempo de seguimento do estudo, tamanho total da amostra, divisão da amostra em grupos a serem estudados, número de eventos tromboembólicos detectados, tipo de substância avaliada, presença de mecanismos fisiopatológicos sugerindo relação causal entre tromboembolismo e quimioterapia, além de possíveis limitações encontradas em cada estudo.

Durante a etapa de análise e síntese dos dados, os resultados foram organizados de modo a permitir a comparação entre os diferentes estudos selecionados. Identificou-se, em muitos casos, diferenças no protocolo terapêutico e metodologia estatística utilizada, fatores que influenciaram a heterogeneidade dos achados. Apesar dessa diversidade, buscou-se identificar padrões e tendências comuns, especialmente no que se refere à incidência de eventos tromboembólicos associados ao uso de determinados quimioterápicos.

Por fim, foram também registradas as principais dificuldades e limitações apontadas pelos autores dos estudos incluídos. Esses aspectos foram considerados na interpretação crítica dos resultados, garantindo maior consistência à discussão final da revisão. Dessa forma, a metodologia adotada buscou assegurar rigor, transparência e reprodutibilidade, contribuindo para o avanço do conhecimento acerca das complicações tromboembólicas no contexto oncológico.

## 2.2 RESULTADOS

Vinte e seis artigos foram selecionados para compor esta revisão integrativa, fornecendo a base de dados para a discussão dos resultados encontrados (Figura 1). Os estudos incluídos são, primariamente, ensaios clínicos que investigaram a ocorrência de fenômenos tromboembólicos como eventos adversos no contexto do tratamento de diversas neoplasias. A análise dos dados revela uma ampla diversidade nas substâncias terapêuticas avaliadas, nos tamanhos de amostra e nas metodologias de estudo, as quais influenciam a capacidade de inferir causalidade e generalizar os achados de risco trombótico (Apêndice A).

Os ensaios clínicos revisados envolveram substâncias com mecanismos de ação variados, como os inibidores de *checkpoint* imunológico (Pembrolizumabe, Nivolumabe, Ipilimumabe), inibidores de tirosina quinase (Cabozantinib, Sorafenib, Crizotinibe, Ponatinib), agentes quimioterápicos (Docetaxel, Nab-Paclitaxel, Gemcitabina), drogas para mieloma (Carfilzomib, Lenalidomida, Pomalidomide), e anticorpos monoclonais ou conjugados (Amivantamab, Bevacizumab, Telisotuzumab Vedotin). A maioria dos estudos menciona uma relação entre a substância avaliada e o fenômeno tromboembólico, tipicamente como um evento adverso, mas se abstém de descrever o mecanismo específico subjacente a essa complicação. Em contrapartida, alguns estudos pontuais sugerem mecanismos como a inibição da angiogênese (Bevacizumab e Sorafenib), efeitos na vasculatura e no sistema de coagulação (drogas para mieloma), ou disfunção endotelial e hipercoagulabilidade (Docetaxel/Pegvorhialuronidase alfa).

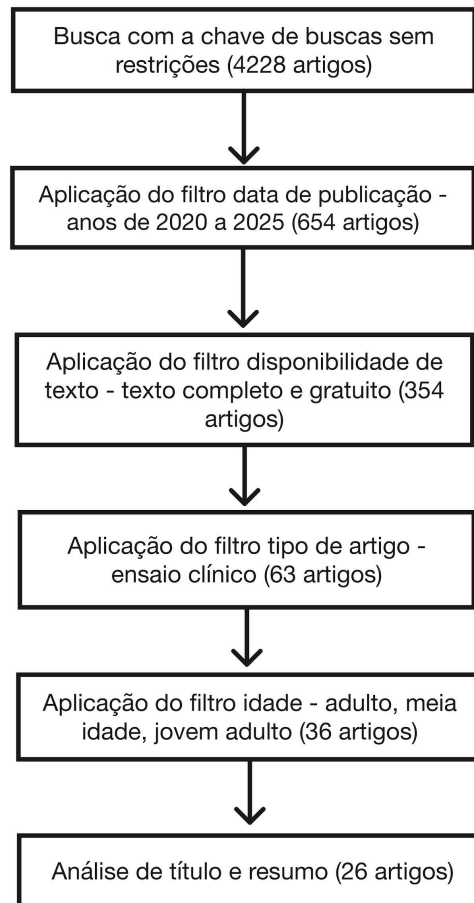
As características metodológicas dos estudos demonstram uma acentuada heterogeneidade. Observa-se a inclusão de ensaios de fase I, fase II e fase III, o que resulta em amostras populacionais com variação expressiva. Por exemplo, o estudo sobre Cabozantinib em tumores neuroendócrinos incluiu 298 pacientes, o de Carfilzomib/Bortezomibe para mieloma envolveu 1087, enquanto ensaios de fase I frequentemente contaram com amostras bem menores, como 15 (Nab-Paclitaxel/Bevacizumab) ou 24 pacientes (Enzalutamida/Crizotinib). A presença de grupos de comparação também foi inconstante, sendo muitos estudos de braço único. Nos estudos com grupos comparativos (ex: Amivantamab, Cabozantinib, Olaparib, Ruxolitinib), os números de eventos tromboembólicos foram

variáveis entre os braços de tratamento, como os 29 eventos observados com Olaparib/Abiraterone *versus* 13 no grupo placebo/Abiraterone , ou os 30 eventos no grupo Amivantamab intravenoso *versus* 18 no subcutâneo.

Entre as principais limitações metodológicas citadas, a ausência de um grupo controle randomizado ou com placebo foi um fator recorrente, dificultando a interpretação dos resultados de segurança e a capacidade de inferir uma relação de causalidade direta para o aumento dos eventos trombóticos. Muitos estudos foram classificados como de curta duração de seguimento, o que pode ser insuficiente para avaliar o desfecho do tromboembolismo. Outras dificuldades incluíram amostras pequenas , populações altamente selecionadas , e a limitação de estudos de centro único que prejudicam a generalização dos achados.

Finalmente, a ocorrência de eventos tromboembólicos representou uma toxicidade clinicamente relevante que impactou o manejo e a continuidade do tratamento em algumas situações. O estudo com o inibidor de PRMT GSK3368715 foi encerrado prematuramente devido a uma análise desfavorável de risco/benefício, justificada por uma elevada relação da substância com fenômenos tromboembólicos. A alta incidência de quatro eventos trombóticos no ensaio de Docetaxel/Pegvorhialuronidase alfa resultou na descontinuação do tratamento em três pacientes. Adicionalmente, o aumento da toxicidade no grupo Olaparib/Abiraterone, incluindo o tromboembolismo, tornou a tolerabilidade da combinação um aspecto crucial de análise

Figura 1 - Seleção de artigos



Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

## 2.3 DISCUSSÃO

Os estudos analisados apontam uma associação consistente entre o uso de agentes quimioterápicos e terapias antineoplásicas inovadoras e o aumento da incidência de complicações tromboembólicas. Em diferentes tipos de neoplasias, eventos de trombose venosa e arterial foram relatados como reações adversas significativas, ainda que os mecanismos não tenham sido totalmente elucidados. Pesquisas envolvendo amivantamab, cabozantinib e bevacizumab destacaram a presença desses eventos como parte do perfil de toxicidade (Park et al., 2021; Chan et al., 2025; Di Liello et al., 2021), reforçando a hipótese de que a agressão

endotelial e o desequilíbrio hemostático constituem efeitos secundários relevantes da quimioterapia.

Entre os estudos com tumores sólidos, os inibidores de tirosina quinase, como cabozantinib, apresentaram maior associação com trombose. Chan et al. (2025) identificaram eventos em diferentes grupos tratados, indicando um possível efeito de classe desses agentes sobre a vasculatura. De forma semelhante, Lee et al. (2020) relataram que a combinação de bevacizumab e sorafenib em câncer de ovário pode induzir disfunção endotelial por inibição da angiogênese, favorecendo um ambiente pró-trombótico. Essas observações sugerem que terapias antiangiogênicas, embora eficazes contra o tumor, podem gerar desequilíbrios vasculares que elevam o risco de coagulação anormal.

Nos estudos hematológicos, o risco trombótico mostrou-se particularmente expressivo em esquemas contendo imunomoduladores. Bradbury et al. (2020) evidenciaram alta incidência de trombose em pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida e talidomida, mesmo sob profilaxia anticoagulante. Resultados semelhantes foram observados por Kazandjian et al. (2021) e Kumar et al. (2020), com aumento de eventos em regimes baseados em carfilzomib e dexametasona. Esses achados reforçam o papel de alterações plaquetárias e inflamatórias como componentes centrais do processo trombogênico induzido por agentes imunomoduladores.

Por outro lado, terapias direcionadas ao controle hematológico, como o ruxolitinib, mostraram potencial em reduzir o risco trombótico em comparação com abordagens convencionais. Passamonti et al. (2022) relataram que pacientes com policitemia vera apresentaram menor incidência de trombose sob uso do medicamento ruxolitinib, possivelmente devido ao melhor controle do hematócrito e dos leucócitos. Ainda assim, o pequeno número de eventos registrados e as limitações do desenho aberto restringem conclusões definitivas sobre seu papel protetor, indicando a necessidade de estudos mais amplos.

Em neoplasias pulmonares e prostáticas, observou-se também relação entre terapias combinadas e eventos trombóticos. Leighl et al. (2024) apontaram maior frequência de trombose com o uso intravenoso de amivantamab comparado à formulação subcutânea, sugerindo influência da via de administração no risco vascular. Madan et al. (2021), ao combinar cabozantinib com docetaxel e

prednisona, identificaram tromboembolismo como evento adverso importante, evidenciando que regimes de polifarmácia podem amplificar a sobreposição de efeitos pró-coagulantes.

No campo da imunoterapia, Moik et al. (2021) destacaram que o uso de inibidores de checkpoint, como pembrolizumab, nivolumabe e ipilimumabe, esteve associado a maior incidência de trombose, com aumento significativo da mortalidade. Achados convergentes foram descritos por Alhalabi et al. (2025), que relataram ocorrência de tromboembolismo em pacientes com carcinoma renal avançado tratados com selinexor e bloqueio imune combinado. Esses resultados sugerem que a ativação imune sistêmica pode desencadear processos inflamatórios capazes de promover hipercoagulabilidade.

Os ensaios com novos compostos, como o inibidor PRMT GSK3368715 (El-Khoueiry et al., 2023) e o BI 836880 (Le Tourneau et al., 2022), reforçaram a importância de monitorar eventos vasculares em fases precoces do desenvolvimento de fármacos. Em ambos, a toxicidade representou fator limitante de segurança, resultando na interrupção ou modificação dos protocolos. Esses achados ilustram como a trombose pode se constituir em obstáculo crítico para a viabilidade clínica de terapias emergentes, especialmente as que interferem em vias angiogênicas ou epigenéticas.

Nos estudos com amostras reduzidas, como os de Balinda et al. (2024) e Kalogera et al. (2024), os eventos tromboembólicos foram reportados de forma isolada, mas reconhecidos como possíveis consequências do tratamento. A ausência de grupos-controle e a heterogeneidade das populações limitaram a extrapolação dos resultados, evidenciando a necessidade de padronização metodológica para avaliar a segurança vascular em diferentes contextos oncológicos. Tais limitações refletem um padrão recorrente na literatura, dificultando comparações diretas entre regimes terapêuticos.

Resultados adicionais, como os descritos por Heineman et al. (2021), mostraram que alterações da matriz extracelular, provocadas pela ação da pegvorhialuronidase alfa combinada ao docetaxel, levaram à disfunção endotelial e ao aumento da coagulabilidade. Esse achado reforça a natureza multifatorial do fenômeno trombótico associado à quimioterapia, envolvendo não apenas a toxicidade direta das drogas, mas também modificações do microambiente tumoral e

inflamatório. Assim, a trombose emerge como marcador de interação complexa entre resposta terapêutica e dano tecidual.

De modo geral, os achados convergem para a confirmação de que existe relação entre a quimioterapia e a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, embora persistam lacunas na compreensão de seus mecanismos e fatores de risco específicos. A maior parte dos estudos reconhece tais eventos como efeitos adversos relevantes, mas carece de análises mecanísticas e comparações controladas (Di Liello et al., 2021; Dayyani et al., 2024). Portanto, há demanda por ensaios prospectivos e multicêntricos que explorem não apenas a incidência e prevenção, mas também a base biológica desses processos, visando otimizar a segurança e a eficácia das terapias antineoplásicas.

### 3 CONCLUSÃO

A síntese das evidências reunidas nesta revisão integrativa sugere que os fenômenos tromboembólicos representam uma complicação frequente e clinicamente relevante entre pacientes submetidos a terapias antineoplásicas. Os estudos analisados demonstraram que diversos agentes, incluindo quimioterápicos clássicos, inibidores de tirosina quinase, imunomoduladores e imunoterápicos, estão associados ao aumento do risco trombótico. Embora o vínculo entre esses medicamentos e os eventos tromboembólicos seja amplamente reconhecido, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes permanecem pouco esclarecidos, refletindo a complexidade das interações entre inflamação, dano endotelial e hipercoagulabilidade no contexto oncológico.

Os resultados indicam ainda que o risco trombótico varia conforme o tipo de terapia, o perfil tumoral e as características individuais dos pacientes. Em particular, terapias antiangiogênicas e imunomoduladoras mostraram maior propensão à ocorrência de trombose, sugerindo que a interferência nas vias vasculares e imunes pode desencadear desequilíbrios hemostáticos. Em contrapartida, determinados agentes, como o ruxolitinib, apresentaram potencial de redução do risco em contextos específicos, evidenciando que o impacto trombótico dos antineoplásicos não é uniforme e requer abordagem clínica personalizada.

Contudo, a análise crítica revelou limitações metodológicas relevantes nos estudos incluídos, como a falta de grupos-controle, o tamanho reduzido das amostras e o curto período de seguimento. A heterogeneidade dos delineamentos e a ausência de padronização nos critérios de avaliação da trombose dificultam comparações consistentes entre as pesquisas. Além disso, a escassez de estudos mecanísticos limita a compreensão dos processos biológicos que sustentam a associação entre quimioterapia e tromboembolismo, restringindo a formulação de estratégias preventivas baseadas em evidências sólidas.

Diante disso, torna-se evidente a necessidade de ampliar as investigações sobre o perfil trombótico dos agentes antineoplásicos, priorizando ensaios clínicos multicêntricos, prospectivos e metodologicamente rigorosos. A integração entre oncologistas, hematologistas e pesquisadores é essencial para o desenvolvimento

de protocolos de rastreamento e prevenção mais eficazes. Assim, o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia e a estratificação de risco poderá contribuir para reduzir a morbimortalidade associada e otimizar a segurança terapêutica no tratamento oncológico.

## **FINANCIAMENTO**

Esta pesquisa não recebeu nenhuma subvenção específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## **DECLARAÇÃO DE INTERESSE**

Os autores da revisão não possuem conflito de interesse

## REFERÊNCIAS

- ALHALABI, O. et al. **A Phase IB Trial of Selinexor in Combination with Immune Checkpoint Blockade in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma.** *Cancer Medicine*, [S.l.], v. 14, n. 4, e70280, fev. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39945382/>
- ASSENAT, E. et al. **Sequential first-line treatment with nab-paclitaxel/gemcitabine and FOLFIRINOX in metastatic pancreatic adenocarcinoma: GABRINOX phase Ib-II controlled clinical trial.** *ESMO Open*, v. 6, n. 6, p. 100318, 24 nov. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837745/>
- BALINDA, H. U. et al. **Sacituzumab Govitecan in patients with breast cancer brain metastases and recurrent glioblastoma: a phase 0 window-of-opportunity trial.** *Nature Communications*, London, v. 15, n. 1, p. 6707, 7 ago. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39112464/>
- BRADBURY, C. A. et al. **Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials.** *Blood*, [S.l.], v. 136, n. 9, p. 1091-1104, maio 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438407/>
- CHAN, J. A. et al. **Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors.** *The New England Journal of Medicine*, v. 392, n. 7, p. 653-665, fev. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39282913/>
- CHEONG, M. A.; LEADER, A. et al. **CANCER AND ARTERIAL THROMBOSIS: therapeutic options.** *Res Pract Thromb Haemost.*, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38660456/>
- DAYYANI, F. et al. **A phase II study of cabozantinib and pembrolizumab in advanced gastric/gastroesophageal adenocarcinomas resistant or refractory to immune checkpoint inhibitors.** *The Oncologist*, [s. l.], v. 29, n. 8, p. 721-e1088, ago. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38823034/>
- DI LIELLO, R. et al. **Thromboembolic events and antithrombotic prophylaxis in advanced ovarian cancer patients treated with bevacizumab: secondary analysis of the phase IV MITO-16A/MaNGO-OV2A trial.** *International Journal of Gynecological Cancer*, [S.l.], v. 31, n. 10, p. 1348-1355, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462317/>
- EL-KHOUEIRY, A. B. et al. **Phase 1 study of GSK3368715, a type I PRMT inhibitor, in patients with advanced solid tumors.** *British Journal of Cancer*, London, v. 129, n. 2, p. 309-317, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37237172/>
- FU, Wei-Jun et al. **Efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, prospective, single-arm, phase 2 trial.** *BMC Cancer*, London, v. 22, n. 1, p. 722, 1 jul. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35778685/>

GHORBANZADEH, A. et al. **Extended anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism.** Polish Archives of Internal Medicine, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40445076/>

HANLEY, M. J. et al. **Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Ponatinib in the Phase 3 PhALLCON Study.** Clinical and Translational Science, [S.l.], v. 18, n. 3, e70175, mar. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40025846/>

HEINEMAN, T. et al. **Safety and pharmacokinetics of docetaxel in combination with pegvorhialuronidase alfa in patients with non-small cell lung cancer.** Clinical and Translational Science, [s. l.], p. 1875-1885, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982408/>

HORINOUCHI, H. et al. **Results from a phase Ib study of telisotuzumab vedotin in combination with osimertinib in patients with c-Met protein-overexpressing, EGFR-mutated locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on prior osimertinib.** Annals of Oncology, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 583-591, jan. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39805351/>

KALOGERA, E. et al. **A Phase I Trial of Nab-Paclitaxel/Bevacizumab (AB160) Nano-Immunoconjugate Therapy for Gynecologic Malignancies.** Clinical Cancer Research, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 2487-2495, 14 jun. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38530846/>

KAZANDJIAN, D. et al. **Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed by Lenalidomide Maintenance for Prevention of Symptomatic Multiple Myeloma in Patients With High-risk Smoldering Myeloma: A Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial.** JAMA Oncology, [S.l.], v. 7, n. 11, p. 1678-1685, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529025/>

KUMAR, S. K. et al. **Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial.** The Lancet Oncology, London, v. 21, n. 9, p. 1113-1125, set. 2020. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7591827/>

LE TOURNEAU, C. et al. **Two phase I studies of BI 836880, a vascular endothelial growth factor/angiopoietin-2 inhibitor, administered once every 3 weeks or once weekly in patients with advanced solid tumors.** ESMO Open, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 100576, 13 set. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108560/>

LEE, J.-M. et al. **Phase II trial of bevacizumab and sorafenib in recurrent ovarian cancer patients with or without prior-bevacizumab treatment.** Gynecologic Oncology, [S.l.], v. 159, n. 1, p. 88-94, ago. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747013/>

LEIGHL, N. B. et al. **Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor**

**Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 30, p. 3593-3605, out. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38857463/>

LIN, S. et al. **Global, regional, and national trends and inequality analysis of the total cancers and 29 cancer types from 1990 to 2021.** *BMC Public Health*, v. 25, art. 3494, 2025. <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-025-24671-3>

LYNCHI, R. C. et al. **Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study.** *Lancet haematol*, [s. l.], v. , n. , p. 562-571, agosto 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34329577/>

MADAN, R. A. et al. **Cabozantinib plus docetaxel and prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer.** *BJU International*, Oxford, v. 127, n. 4, p. 435-444, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969563/>

MENDES, L. M. C. et al. **Advances in immunotherapy for cancer treatment: a literature review.** *Research, Society and Development*, v. 13, n. 9, 2024. <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46784>

MOIK, F. et al. **Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy.** *Blood*, v. 137, n. 12, p. 1669-1678, 25 mar. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067632/>

PARK, K. et al. **Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 30, p. 3391-3402, out. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339292/>

PASSAMONTI, F. et al. **Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study.** *The Lancet. Haematology*, v. 9, p. e480-e492, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35597252/>

PATEL, A. A. **Recent advances in immunotherapy in cancer treatment.** *Cellular & Molecular Biology*, v. 70, n. 5, p. 13, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38814230/>

PUDUVALLI, V. K. et al. **A Bayesian adaptive randomized phase II multicenter trial of bevacizumab with or without vorinostat in adults with recurrent glioblastoma.** *Neuro-oncology*, [s.l.], p. 1505-1515, out 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166308/>

SAAD, F. et al. **Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial.** *European Urology Oncology*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 433-441, abr. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38582650/>

SAWICKI, T. et al. **A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis.** Cancers, v. 13, n. 9, art. 2025, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922197/>

TRIPATHI, A. et al. **Dual Blockade of c-MET and the Androgen Receptor in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Phase I Study of Concurrent Enzalutamide and Crizotinib.** Clinical Cancer Research, [s. l.], p. 6122-6131, dez 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943461/>

WAN, T.; SONG, J.; ZHU, D. **Cancer-associated venous thromboembolism: a comprehensive review.** Thrombosis Journal, v. 23, art. 35, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40241146/>

WANG, T. F. et al. **Treatment of cancer-associated thrombosis: recent advances, unmet needs, and future direction.** The Oncologist, v. 28, n. 7, p. 555-564, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37171998/>

## APÊNDICE A - TABELA DE DADOS EXTRAÍDOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Título	Autoria	Tempo do estudo	Amostra total de participantes	Divisão dos grupos	Número de eventos tromboembólicos	Substâncias utilizadas	Descrição do mecanismo tromboembolismo causado pela substância utilizada	Dificuldades/limitações encontradas no estudo
Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study	Park et al	9,7 meses	81 pacientes	ausência de grupos comparativos	4	Amivantamab	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	O estudo reconhece limitação por ser fase I, com população selecionada e com exclusão de pacientes com metástases cerebrais ativas ou não tratadas
Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors	Chan et al	epNET: 10,2 meses pNET: 13,8 meses	298 pacientes	Grupo 1 portadores de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (epNET) em uso de Cabozantinib : 136 pacientes	Grupo 3: 18	Cabozantinib e placebo	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos	população previamente tratada e com progressão tumoral após terapias anteriores, estudo relativamente curto, os grupos controles apresentam uma amostra menor de participantes o que pode influenciar a segurança de comparação

				<p>Grupo 2 portadores de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (epNET) em uso de placebo: 67</p> <p>Grupo 3 portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) em uso de Cabozantinib : 64</p> <p>Grupo 4 portadores de tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) em uso de Cabozantinib : 31</p>			adversos mas não descreve o mecanismo	
Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in	Leigh et al	8,3 meses	418 pacientes	Grupo 1 em uso de Amivantamab subcutâneo e	Grupo 1: 18 Grupo 2: 30	Amivantamab em formulação subcutânea e	Cita que há uma relação substância avaliada com os	Seguimento relativamente curto, necessidade de profilaxia anticoagulante

Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study				Lazertinib: 206  Grupo 2 em uso de Amivantamab intravenoso e Lazertinib: 212		intravenosa , Lazertinib	fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	
Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy	Moik et al	8,5 meses	672 pacientes	ausência de grupos comparativos .	56	Inibidores de <i>Checkpoint</i> Imunológico (Pembrolizumab e Nivolumab) ou anti-CTLA-4 (Ipilimumabe).  Não há limitação de uma substância específica	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	Por ser um estudo de coorte retrospectiva de um único centro universitário, os resultados podem não ser totalmente generalizáveis para outras populações ou instituições. Maior risco de mortalidade (aproximadamente 3,09 vezes maior).
Carfilzomib or bortezomib in	Kumar et al	15,3 meses	1087 pacientes	Grupo 1 em uso de Bortezomibe,	Grupo 1: 11	Bortezomibe, Lenalidomi	Cita que há uma relação substância	Aumento da toxicidade no grupo KRd em comparação com VRd.

<p>combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial</p>				<p>Lenalidomida e dexametasona (VRd): 542</p> <p>Grupo 2 em uso de Carfilzomib, Lenalidomida e dexametasona (KRd): 545</p>	<p>Grupo 2: 26 eventos</p>	<p>da, dexametasona, Carfilzomib</p>	<p>avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo</p>	<p>Seguimento de curta duração, o que pode não ser suficiente para avaliar eventos tromboembólicos. A ausência de um grupo controle com placebo pode limitar a interpretação dos resultados</p>
<p>Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study</p>	<p>Passamonti et al</p>	<p>67 meses</p>	<p>149 pacientes</p>	<p>Grupo 1 em uso de Ruxolitinib: 74 no braço</p> <p>Grupo 2 em uso de “best available therapy” (BAT): 75</p>	<p>Grupo 1: 5</p> <p>Grupo 2: 2</p>	<p>Ruxolitinib e best available therapy (hidroxiureia, interferon, pipobromana, ou nenhuma terapia citorrédutora)</p>	<p>Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo. Apenas</p>	<p>Estudo aberto com possibilidade de viés. Número relativamente pequeno de eventos de tromboembolismo para análise robusta desse desfecho específico. A maioria dos pacientes do braço BAT não permaneceu restrito a este tratamento até o fim do seguimento por protocolo, o que limita comparações da sobrevida ou outros desfechos entre os</p>

							menciona-se que o melhor controle de hematócrito e leucócitos pode estar ligado a risco reduzido de eventos trombóticos.	grupos.
Sacituzumab Govitecan in patients with breast cancer brain metastases and recurrent glioblastoma: a phase 0 window-of-opportunity trial	Balinda et al	8 meses	25 pacientes	ausência de grupos comparativos	2	Sacituzumab Govitecan	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo.	amostra pequena, sem grupo controle ou randomização, o que limita conclusões sobre eficácia. A amostra agrupa dois diferentes tipos de tumores, com heterogeneidade e número reduzido em cada coorte, limitando a generalização para subgrupos específicos. O estudo não foi desenhado para avaliar desfechos de sobrevida ou eventos adversos como principal objetivo. Mesmo que tenha demonstrado penetração no cérebro, os níveis em alguns casos foram baixos (por exemplo nos glioblastomas) e a correlação com resposta clínica ainda é exploratória.

<p>Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial</p>	<p>Armstrong et al</p>	<p>36,6 meses</p>	<p>794 pacientes</p>	<p>Grupo 1 em uso de Olaparib associado a Abiraterone: 398</p> <p>Grupo 2 em uso de placebo associado a Abiraterone: 396</p>	<p>Grupo 1: 29</p> <p>Grupo 2: 13</p>	<p>Olaparib, Abiraterone, prednisolona/prednisona, Placebo</p>	<p>Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo</p>	<p>A randomização não foi estratificada por mutação BRCA ou HRR, o que torna a interpretação dos subgrupos molecularmente definidos menos robusta. O aumento de toxicidade no grupo de Olaparib associado a Abiraterone (incluindo tromboembolismo, anemia, necessidade de transfusão) torna a tolerabilidade da substância um aspecto importante de análise. O desenho não focou primariamente em mecanismos de trombose, não se estabelecendo um mecanismo causal direto claro no protocolo para o aumento dos eventos tromboembólicos.</p>
<p>A phase II study of cabozantinib and pembrolizumab in advanced gastric/gastroesophageal adenocarcinomas resistant or refractory</p>	<p>Dayyani et al</p>	<p>31,4 meses</p>	<p>27 pacientes</p>	<p>ausência de grupos comparativos</p>	<p>1</p>	<p>Cabozantinib, Pembrolizumab</p>	<p>Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como</p>	<p>Estudo de único grupo, não randomizado. Pequeno número de pacientes, o que limita a generalização dos resultados. Realizado em uma única instituição, o que pode limitar diversidade e aplicabilidade externa.</p>

to immune checkpoint inhibitors							eventos adversos mas não descreve o mecanismo	Como não há grupo comparativo, não está claro quanto da atividade observada se deve à combinação medicamentosa ou a cada componente individual.
A Phase I Trial of Nab-Paclitaxel/Bevacizumab (AB160) Nano-Immunoconjugate Therapy for Gynecologic Malignancies	Kalogera et al	6 meses	15 pacientes	ausência de grupos comparativos	não especificado	AB160 (Nab-Paclitaxel com revestimento externo de Bevacizumab)	não descreve o mecanismo	População pequena e heterogênea. A expansão do coorte foi interrompida temporariamente devido à falta de suprimento do fármaco, o que alterou o plano original de inclusão. Em alguns casos, pacientes não tinham progressão prévia no paclitaxel, o que limita a robustez da avaliação se o novo conjugado supera resistência ao paclitaxel. Heterogeneidade histológicas da neoplasia pode dificultar generalização dos resultados para um subtipo específico
Results from a phase Ib study of telisotuzumab vedotin in combination with	Horinouchi et al	7,4 meses	38 pacientes	Grupo 1 em uso de Telisotuzumab 1,6 mg/kg; 20	3	Telisotuzumab Vedotin, Osimertinib em duas dosagens	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos	Grupo único, sem controle comparativo. Pequeno número de participantes, o que limita a generalização. Seguimento

osimertinib in patients with c-Met protein-overexpressing, EGFR-mutated locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on prior osimertinib				Grupo 2 em uso de Telisotuzumab 1,9 mg/kg: 18		(1,6 mg/kg e 1,9 mg/kg)	tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	relativamente curto para avaliar desfechos de longo prazo. População muito selecionada, o que limita a aplicabilidade a populações mais amplas. A incidência de tromboembolismo foi reportada, mas o número absoluto e o perfil detalhado de risco-trombótico não estão profundamente analisados.
Efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, prospective, single-arm, phase 2 trial	Fu et al	33 meses	74 pacientes	ausência de grupos comparativos	não especificado	Pomalidomide, Dexametasona	não descreve o mecanismo	O desenho foi de grupo único, sem comparativo, portanto sem randomização ou grupo-controle. A população foi relativamente pequena e pode haver limitação no poder para avaliativo. As comparações com outros estudos dependem de dados externos e não são diretas o que pode limitar a generalização
Cabozantinib plus docetaxel and prednisone in metastatic	Madan et al	12,4 meses	44 pacientes	Grupo 1 em uso de Cabozantinib associado a Docetaxel e Prednisona:	1	Cabozantinib, Docetaxel e Prednisona	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos	A amostra pequena reduz o poder estatístico. A fase 2 foi encerrada precocemente por baixo recrutamento. Por ser uma combinação

castration-resistant prostate cancer				13 Grupo 2 em uso de Docetaxel e Prednisona: 12			tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	nova, toxicidades podem ter impactos significativos. O grupo controle (Docetaxel/Prednisona) é pequeno e o o que torna o estudo pouco generalizável
Phase 1 study of GSK3368715, a type I PRMT inhibitor, in patients with advanced solid tumors	El-Khouei ry et al	28 meses	31 pacientes	ausência de grupos comparativos	12	GSK3368715	Cita que há uma elevada relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, tanto que o estudo foi encerrado considerando relação risco/benefício mas não descreve o mecanismo	O estudo foi interrompido antes da coorte de expansão por uma análise risco/benefício negativa. A amostra pequena e encerramento do estudo limitam a generalização dos achados.
Two phase I studies of BI 836880, a vascular endothelial growth factor/angiopoietin-2 inhibitor, administered once every 3 weeks or once weekly in patients with advanced	Tourneau et al	Grupo 1: 33 meses Grupo 2: 38 meses	53 pacientes	Grupo 1: medicações administradas a cada 3 semanas (Q3W): 29 Grupo 2 medicações administradas	Grupo 1: 1	BI 836880	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos	Amostra pequena de participantes. Não há grupo comparador nem randomização. A segurança e eficácia precoce são observadas, mas a generalização para populações maiores e eficácia clinicamente relevante ainda não são

solid tumors				semanalmente (QW): 24			adversos mas não descreve o mecanismo	confirmadas. Embora tenham sido observadas respostas parciais, os dados são preliminares. Ocorreu diferença de tolerância nas doses entre os grupos
Sequential first-line treatment with nab-paclitaxel/gemcitabine and FOLFIRINOX in metastatic pancreatic adenocarcinoma: GABRINOX phase Ib-II controlled clinical trial	Assenat et al	12,5 meses	91 pacientes	Grupo 1 (fase Ib - I) nab-paclitaxel associado a Gemcitabine: 33  Grupo 2 (fase Ib - II) Folfirinox: 58	Grupo 1: 7  Grupo 2: 10	nab-paclitaxel, Gemcitabina, Folfirinox	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	Amostra relativamente pequena de participantes, o que pode trazer limitações de poder para detecção de efeitos raros. Desenho de estudo sem grupo comparador randomizado no relatório principal. Ausência de dados detalhados de todos os eventos de tromboembolismo e falta de mecanismo explorado. A sequência ativa é novidade e requer confirmação em ensaios randomizados maiores.
Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Ponatinib in the Phase 3 PhALLCON Study	Hanley et al	Grupo 1: 20 meses  Grupo 2: 18 meses	245 pacientes	Grupo 1 em uso de quimioterapia convencional associada a Ponatinib: 164	Grupo 1: 19  Grupo 2: 6	Quimioterapia convencional, Ponatinib, Imatinib	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente	Não detalhou em profundidade todos os eventos adversos em termos de número absoluto por grupo. Sendo parte de um estudo combinado pode haver variabilidade e cofatores de risco que

				Grupo 2 em uso de quimioterapia convencional associada a Imatinib: 81			te como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	dificultam o isolamento de efeitos exclusivamente atribuíveis às substâncias estudadas
A Phase IB Trial of Selinexor in Combination With Immune Checkpoint Blockade in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma	Alhalabi et al	12,4 meses	29 pacientes	Grupo 1 em uso de Selinexor associado a Nivolumab: 19  Grupo 2 em uso de Selinexor, Nivolumab e Ipilimumab: 10.	2	Selinexor, Nivolumab, Ipilimumab	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	Amostra pequena o que confere limitações na generalização. Incidência de eventos adversos relevantes (incluindo tromboembolismo) em pequena amostra, o que exige confirmação em estudos maiores.
Phase II trial of bevacizumab and sorafenib in recurrent ovarian cancer patients with or without prior-bevacizumab treatment	Lee et al	6 meses	54 pacientes	Grupo 1 em uso de Bevacizumab - pacientes que nunca haviam utilizado a medicação: 41  Grupo 2 em uso de Bevacizumab associado a Sorafenib -	Grupo 1: 5	Bevacizumab e Sorafenib.	sugere que o mecanismo está relacionado à inibição da angiogênese pelos medicamentos.	A combinação de Bevacizumab e Sorafenib não atingiu o objetivo primário predefinido de taxa de resposta. Necessidade de monitoramento rigoroso e modificações de dose.

				pacientes já tratados previamente com Bevacizumab : 13				
Thromboembolic events and antithrombotic prophylaxis in advanced ovarian cancer patients treated with bevacizumab: secondary analysis of the phase IV MITO-16A/MaNGO-OV2A trial	Di Liello et al	não consta este dado	398 pacientes	ausência de grupos comparativos	24	Carboplatina, Paclitaxel, Bevacizumab	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	Limitação metodológica para avaliar o risco atribuível ao Bevacizumab ou à quimioterapia, porque não houve grupo controle para comparação direta da incidência de eventos tromboembólicos. O estudo era observacional em relação aos eventos trombóticos e profilaxia. A ocorrência de eventos tromboembólicos não foi associada às características clínicas basais dos pacientes ou ao uso de profilaxia antitrombótica.
Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed by Lenalidomide Maintenance for Prevention of	Kazandjian et al	31,9 meses.	54 pacientes	ausência de grupos comparativos	11	Carfilzomib, Lenalidomide, Dexametasona, Lenalidomide.	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como	O estudo foi de grupo único e não randomizado, o que limita a capacidade de comparar diretamente os tratamentos e de inferir conclusões de causa e efeito (especialmente toxicidade, como o tromboembolismo). O

Symptomatic Multiple Myeloma in Patients With High-risk Smoldering Myeloma: A Phase 2 Nonrandomized Controlled Trial							eventos adversos mas não descreve o mecanismo	estudo foi realizado em centro único.
Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials	Bradbury et al	6 meses	6294 pacientes	Grupo 1 mieloma IX elegível para transplante em uso de Ciclofosfami da, Talidomida e Dexametason a: 554  Grupo 2 mieloma IX elegível para transplante em uso de Ciclofosfami da, Vincristina, Doxorubicina e Dexametason a: 538  Grupo 3 mieloma IX não elegível	Grupo 1: 89  Grupo 2: 121  Grupo 3: 17  Grupo 4: 68	Ciclofosfami da, Talidomida, Dexametasona, Vincristina, Doxorubicina, Melfalano, Prednisolona, Lenalidomida	cita um efeito na vasculatura e no sistema de coagulação (como aumento dos níveis de VEGF e ativação plaquetária) pelas substâncias utilizadas.	A profilaxia recomendada, apesar de amplamente utilizada, só reduziu modestamente a alta incidência de fenômenos tromboembólicos nos grupos com drogas imunomoduladoras.

				<p>para transplante em uso de Melfalano e Prednisolona: 419</p> <p>Grupo 4 mieloma IX não elegível para transplante em uso de Ciclofosfami da, Talidomida e Dexametason a (Atenuada): 425</p> <p>Grupo 5 mieloma XI em uso de regimes à base de Lenalidomid a e Talidomida: 4358</p>				
Dual Blockade of c-MET and the Androgen Receptor in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A	Tripathi et al	5,5 meses.	24 pacientes	ausência de grupos comparativos	1	Crizotinibe , Enzalutamida	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos,	Interação Farmacocinética Significativa: a administração de Enzalutamida e Crizotinibe resultou em uma redução clinicamente

Phase I Study of Concurrent Enzalutamide and Crizotinib							principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	significativa de 74% na exposição sistêmica ao Crizotinibe o que implicou na eficácia pretendida.
A Bayesian adaptive randomized phase II multicenter trial of bevacizumab with or without vorinostat in adults with recurrent glioblastoma	Puduvalli et al	5,5 anos	90 pacientes	Grupo 1 em uso de Bevacizumabe: 41  Grupo 2 em uso de Bevacizumab e associado a Vorinostat: 49	2	Bevacizumabe, Vorinostat	efeitos na integridade vascular e na cascata de coagulação.	Toxicidade Significativa. O estudo destaca a complexidade e o ineditismo de usar um design adaptativo Bayesiano com randomização adaptativa em um ensaio multicêntrico de tumores cerebrais.
Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamida, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study	Lynch et al	3,1 anos	45 pacientes	ausência de grupos comparativos	não especificado	Brentuximab Vedotina e quimioterapia ICE (Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido)	Cita que há uma relação substância avaliada com os fenômenos tromboembólicos, principalmente como eventos adversos mas não descreve o mecanismo	A natureza de centro único limita a generalização dos resultados em comparação com ensaios multicêntricos. Embora o regime tenha sido considerado tolerável, os efeitos tóxicos hematológicos de Grau 3-4 foram muito comuns

<p>Safety and pharmacokinetics of docetaxel in combination with pegvorhyaluronidase alfa in patients with non-small cell lung cancer</p>	<p>Heineman et al</p>	<p>21 meses</p>	<p>15 pacientes</p>	<p>ausência de grupos comparativos</p>	<p>4, sendo 3 pacientes descontinuados do estudo</p>	<p>Docetaxel, Pegvorhyaluro-nidase alfa</p>	<p>A substância provoca degradação do ácido hialurônico presente na matriz extracelular para melhorar a perfusão vascular e ação dos quimioterápicos, mas também causa disfunção endotelial e hipercoagulabilidade.</p>	<p>A principal dificuldade foi a alta incidência de eventos tromboembólicos, levando à descontinuação do tratamento em 3 pacientes. Efeitos Musculoesqueléticos foram observados com maior incidência em comparação com a monoterapia com Docetaxel.</p>
--	-----------------------	-----------------	---------------------	--	--	---	---	--