



**Jorge Alexandre Carvalho dos Reis**

## **Relatório de Estágio Mestrado em Análises Clínicas**

**Relatório de Estágio Curricular no âmbito do Mestrado em Análises Clínicas, orientado pelo Dr. Frederico Monteiro Marques Valido e pela Professora Maria do Céu Sousa e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

**Uma abordagem à neutropenia febril, anemia  
e risco trombótico no doente oncológico**

**Tema desenvolvido no âmbito do estágio no Serviço de Patologia Clínica  
IPOC FG EPE**

**Setembro 2016**



## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
RESUMO .....	8
ABSTRACT.....	9
1 - INTRODUÇÃO .....	10
2 - CARATERIZAÇÃO DO SERVIÇO.....	11
2.1 - SETOR DE HEMATOLOGIA .....	11
2.2 - SETOR DE MICROBIOLOGIA.....	12
2.3 - SETOR DE QUÍMICA CLÍNICA .....	13
2.4 - SETOR DE IMUNOLOGIA E HORMONOLOGIA .....	14
3 - CONTROLO DE QUALIDADE.....	16
3.1 – CONTROLO DE QUALIDADE INTERNO .....	16
3.2 – CONTROLO DE QUALIDADE EXTERNO.....	17
4 – TEMAS DESENVOLVIDOS .....	18
4.1 – NEUTROPENIA FEBRIL .....	18
Avaliação do doente.....	19
4.2 – ANEMIA .....	26
Anemia em Oncologia .....	26
Anemia associada à quimioterapia .....	28
Avaliação laboratorial da anemia.....	29
Diagnóstico Diferencial .....	31
4.3 - RISCO TROMBÓTICO .....	33
Incidência de Tromboembolismo Venoso (TEV) na população em geral .....	33
Incidência de TEV associado às neoplasias .....	34
Parâmetros laboratoriais.....	36
Doseamento dos D-dímeros (DD) .....	37
DD em doentes oncológicos.....	38
Pesquisa de Anticoagulante Lúpico.....	40
5 - CONCLUSÕES.....	44
6 - REFERÊNCIAS.....	45



*“Nothing behind me,  
everything ahead of me,  
as is ever so on the road.”*

Jack Kerouac

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Doutor Frederico Valido, Diretor do Serviço de Patologia Clínica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, meu orientador e amigo, expresso aqui o meu reconhecimento, por me ter possibilitado fazer este trabalho, pelo incentivo, por tudo o que me ensinou.

À Professora Doutora Leonor Martins de Almeida, pela disponibilidade durante estes anos.

À Professora Doutora Maria do Céu Sousa, minha Orientadora, pela disponibilidade e amabilidade.

Aos meus Amigos com acesso a artigos científicos, que foram incansáveis e me aturaram.

À Carolina, porque sim.



## **ABREVIATURAS**

ADC – anemia de doença crónica

aFL - Anticorpos antifosfolípidos

CHCM – Concentração da hemoglobina corpuscular média

CID - Coagulação intravascular disseminada

CVC - Cateter venoso central

DD – D-dimeros

TVVRd – Tempo de veneno de víbora de Russell diluído

EP – Embolia pulmonar

EPO – Eritropoietina

Hb - Hemoglobina

HTC - Hematócrito

IFN - Interferon

IL - Interleucina

IPOC FG EPE – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE

LNH - Linfoma não Hodgkin

MO – Medula óssea

NF - Neutropenia febril

OVR - Obstrução venosa residual

PCR – proteína C reativa

PCT - Procalcitonina

QT - Quimioterapia

RBC - Eritrócitos

ROC - Receiver operating characteristic curves

RsTf - Receptores solúveis da transferrina

RT – Radioterapia

SRIS - Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

SCT – Silica Clotting time

SPC – Serviço de Patologia Clínica

TEV – Tromboembolismo venoso

CTFF - Capacidade total de fixação do ferro

TGF - Transforming growth factor

TNF - *Tumor necrosis factor*

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP – Trombose venosa profunda

VCM – Volume corpuscular médio

VPN - Valor preditivo negativo

VRM – Volume reticulocitário médio

VS – Velocidade de sedimentação



## RESUMO

As complicações associadas ao doente oncológico em tratamento são comuns e preocupantes, exigindo uma gestão e acompanhamento clínico por forma a manter a sustentabilidade e eficácia do plano terapêutico oncológico e a qualidade de vida do doente.

A neutropenia febril, a anemia e a trombose estão entre as condições mais prevalentes e exigem particular atenção, por colocarem em risco a vida do doente.

O risco de neutropenia febril em doentes sob tratamento oncológico depende de múltiplos fatores como idade do doente, comorbilidades, tipo de tumor e regimes de quimioterapia utilizados. Tendo em conta que em situação de neutropenia as infeções se desenvolvem mais rapidamente, está preconizada a avaliação laboratorial o mais precocemente possível para o esclarecimento das causas para a febre (infeção, a própria doença, fármacos ou trombose venosa profunda).

A anemia no doente com cancro é muitas vezes multifatorial e pode ser atribuída às comorbilidades subjacentes ou ao cancro per si, como fator precipitante ou agravante da anemia. O efeito mielossupressor da quimioterapia sobre a medula óssea contribui significativamente para a anemia, assim como a radioterapia.

Os doentes com cancro estão em alto risco de desenvolver acidentes tromboembólicos e são também mais suscetíveis a desenvolver complicações relativamente ao tratamento anticoagulante. O cancro, só por si, condiciona um estado pró-trombótico, havendo necessidade comprovada de seguimento do doente com parâmetros laboratoriais.

Neste trabalho procura-se desenvolver cada um destes temas na perspetiva de quem trabalha no laboratório, enquadrando as situações e a sua tradução nos resultados laboratoriais.

## **ABSTRACT**

Complications associated with the cancer patient undergoing treatment are common and troubling, demanding management and clinical follow-up in order to maintain the sustainability and effectiveness of cancer treatment plan and the patient's quality of life.

Febrile neutropenia, anemia and thrombosis are among the most prevalent conditions and require particular attention, endangering the patient's life.

The risk of febrile neutropenia in patients undergoing cancer treatment depends on multiple factors such as patient age, comorbidities, type of tumor and chemotherapy regimens used. Given that in a situation of neutropenia, infections develop faster, it is recommended laboratory evaluation as soon as possible to clarify the causes of fever (infection, the disease itself, drugs or deep vein thrombosis).

The anemia in cancer patient is often multifactorial and can be attributed to the comorbidities or the disease itself, as a precipitating or aggravating factor of anemia. The myelosuppressive effects of chemotherapy on the bone marrow contributes significantly to anemia, as well as radiotherapy.

The cancer patients are at high risk of developing thromboembolic events and are also more likely to develop complications due to anticoagulant therapy. Cancer alone determines a prothrombotic state, requiring patient's follow-up with laboratory parameters.

This work seeks to develop each of these issues from the perspective of those working in the laboratory, interpreting different situations and evaluating the laboratory findings.

## I - INTRODUÇÃO

A vida é muito mais do que estudar. É o que tenho dito a mim mesmo estes últimos tempos. No entanto não tenho cessado do o fazer (estudar). Durante o curso de Biologia (pré-Bolonha), Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra sempre interessado na área laboratorial, comecei a perceber a existência e relevância desta área tão vasta que são as Análises Clínicas. Encontrei nela o meu caminho profissional. Não satisfeito resolvi inscrever-me no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra à procura de resposta para perguntas que me surgiam diariamente. Achei uma mais valia importantíssima. Com o decorrer do tempo, na rotina do Serviço, cresceu em mim uma vontade de averiguar problemas práticos do quotidiano, os quais, por muito simples que parecessem, obrigavam a perscrutar os ficheiros armazenados no cérebro ou num PC. Dúvidas e questões por esclarecer foram acumulando como uma pilha de papéis numa secretária que tardava em ser arrumada. Assim, pareceu-me mais do que oportuno integrar o Mestrado em Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a fim de esmiuçar os temas que constituem a rotina laboratorial. E cá estou eu novamente a estudar...

Neste trabalho procuro explorar situações clínicas que considero chave no doente oncológico, apresentando uma abordagem do lado do Laboratório, colocando em evidência a utilidade dos parâmetros analíticos no esclarecimento e seguimento do doente. A neutropenia febril, a anemia e o risco trombótico, são condições associadas ao doente oncológico, quer pelos tratamentos quimioterápicos, que continuam a ocupar um papel central na abordagem adjuvante e paliativa destes doentes, quer pelas diferentes etiologias da doença por si.

## 2 - CARATERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA DO INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE COIMBRA, FG - EPE

O Serviço de Patologia Clínica é dirigido pelo Dr. Frederico Fernando Monteiro Marques Valido, especialista em Patologia Clínica pela Ordem dos Médicos, apoiado por uma equipa com cerca de 36 elementos, formada por Médicos, Farmacêuticos, Biólogos, Bioquímicos, Técnicos de diagnóstico e terapêutica, Assistentes técnicos e administrativos e Assistentes operacionais e auxiliares.

Possui uma área administrativa, onde é efetuado o atendimento dos doentes e são registados em sistema informático, todos os pedidos de análise.

Área de colheitas e receção de amostras. Constituída por duas salas, onde técnicos de análises clínicas efetuam as colheitas de sangue dos doentes em ambulatório.

São também rececionadas as amostras, provenientes do internamento. De referir que as colheitas de sangue a nível dos internamentos são efetuadas pelos técnicos de análises do SPC.

A área laboratorial engloba quatro sectores: Hematologia, Microbiologia, Química Clínica e Imunologia/Hormonologia. Cada setor encontra-se equipado com os recursos humanos e tecnológicos adequados a uma resposta célere.

O fluxo de utentes do Serviço de Patologia Clínica é em média de 300 por dia.

### 2.1 - SECTOR DE HEMATOLOGIA

O sector de Hematologia está sob a coordenação da Dra. Isabel Joana Benedito Ferreira Lopes Diamantino, Assistente Hospitalar Graduada, Especialista em Patologia Clínica pela Ordem dos Médicos. A equipa de profissionais do sector é constituída por 2 Médicos, 1 Técnico Superior de Saúde e 3 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

Neste sector são realizadas diversas análises na área da Hematologia com recurso a diferentes equipamentos (Tabela 2), podendo ser processadas diferentes amostras: sangue total, plasma, aspirados de medula óssea, urina e líquidos orgânicos (Tabela 1).

**Tabela 1** – Análises e amostras em Hematologia processadas no sector de Hematologia

<b>Tipo de Análise</b>	<b>Amostra</b>
Hemocitometria e estudo morfológico	Sangue venoso colhido para tubo com EDTA tripotássico
Coagulação e Hemostase	Sangue venoso colhido na proporção de 9 volumes de sangue para 1 de anticoagulante citrato trissódico
Velocidade de Sedimentação	Sangue venoso colhido na proporção de 4 volumes de sangue para 1 de anticoagulante (citrato de sódio)

**Tabela 2** - Equipamentos disponíveis no setor de Hematologia.

<b>Equipamento</b>	<b>Testes</b>
LH750 Analyzer da <i>Beckman Coulter</i> <sup>®</sup> (2 equipamentos)	Realização de hemogramas, contagem diferencial de leucócitos e contagem de reticulócitos
<i>TEST 1<sub>BCL</sub></i> da <i>Alifax</i> <sup>®</sup> (2 equipamentos)	Determinação da Velocidade de Sedimentação Globular
<i>ACL TOP</i> <sup>®</sup> <i>CTS<sub>500</sub></i> da <i>Instrumentation Laboratory</i> (2 equipamentos)	Estudos da coagulação
<i>Cytomics<sup>™</sup> FC 500</i> e <i>TQ Prep<sup>™</sup> Workstation</i> da <i>Beckman Coulter</i> <sup>®</sup>	Estudo de imunofenotipagem por citometria de fluxo
<i>GeneXpert</i> <sup>®</sup> da <i>Instrumentation Laboratory</i>	Estudo genético por sistema integrado de reação de polimerase em cadeia (PCR) em tempo real
Aerospray 7150 Hematology Slide Stainer Cytocentrifuge da <i>WESCOR</i> <sup>®</sup>	Coloração de esfregaços de sangue periférico e de aspirados de medula óssea

Outros equipamentos disponíveis: 2 centrífugas, 1 vortéx, 1 agitador, 1 microscópio ótico e 2 frigoríficos.

## **2.2 - SECTOR DE MICROBIOLOGIA**

O sector de Microbiologia está sob a coordenação da Dra. Paula Cristina Justino Gama, Assistente Hospitalar, Especialista em Patologia Clínica pela Ordem dos Médicos. A equipa de profissionais do sector é constituída por 1 Médico, 1 Técnico Superior de Saúde e 3 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

Neste sector é efetuado estudo microbiológico de diferentes tipos de amostras, nomeadamente sangue, urina, fezes, expetoração, exsudados, líquido cefalorraquídeo, biópsias gástricas, cateteres vasculares e fâneros. Por motivos logísticos do SPC também é realizado neste setor e engloba a sumária de urina e a observação do sedimento urinário.

Do sector fazem parte alguns equipamentos automáticos e semi-automáticos que permitem agilizar e facilitar o trabalho do quotidiano (Tabela 3).

**Tabela 3** - Equipamentos disponíveis no setor de Microbiologia.

<b>Equipamento</b>	<b>Testes</b>
<i>BD Bactec™ 9050 Blood Culture System</i>	Incubação e monitorização do crescimento de microrganismos em hemoculturas
<i>ATB Expression® da bioMérieux™</i>	Leitura de antibiogramas
<i>Vitek®2 Compact 15 da bioMérieux™</i>	Identificação de microrganismos e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos
<i>Cobas u 411 da Roche® Diagnostics</i>	Análise sumária de urina
<i>GeneXpert® da Instrumentation Laboratory</i>	Pesquisa da toxina de <i>Clostridium difficile</i> por PCR em tempo real
<i>Câmara de fluxo de ar laminar da Forma Scientific, Modelo I 169, Classe II tipo 2B</i>	Manuseamento de amostras

Outros equipamentos disponíveis: 1 centrífuga, 1 vortéx, 2 densitómetros, 3 microscópios óticos, 3 estufas com temperatura regulada (25°C, 37°C e 42°C), 1 balança de precisão e 2 frigoríficos.

### **2.3 - SECTOR DE QUÍMICA CLÍNICA**

O sector de Química Clínica está sob a coordenação do Dr. Luís do Espírito Santo Nina, Assistente Hospitalar Graduado, Especialista em Patologia Clínica pela Ordem dos Médicos.

A equipa de profissionais do setor é constituída por 1 Médico, 1 Técnico Superior de Saúde e 3 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

Neste setor é realizada a quantificação de uma grande variedade de parâmetros bioquímicos em amostras de soro, sangue total, sangue arterial, urina ou líquidos orgânicos; por técnicas automatizadas, semi-automatizadas e/ou manuais (Tabela 4).

Exemplo de alguns parâmetros determinados são o colesterol total, colesterol HDL, colesterol-LDL e triglicerídeos (metabolismo dos lípidos); glucose e hemoglobina glicada, metabolismo dos hidratos de carbono); creatinina, ureia, sódio e potássio (avaliação da função renal e equilíbrio hidro-eletrolítico); pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> e lactatos (avaliação do equilíbrio ácido base); AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirrubina total, bilirrubina direta, amílase e lipase (avaliação da função hépato-biliar e pancreática); ferro e CTFF (cinética do ferro); entre outros.

**Tabela 4** – Equipamentos disponíveis no sector de Química Clínica.

<b>Equipamento</b>	<b>Testes</b>
<i>Cobas® 6000 Analyser Series HITACHI</i> (autoanalizador com 2 módulos c501 em cadeia) e <i>Cobas® c311 da Roche® Diagnostics</i> (autoanalizador de apoio)	Avaliação de vários parâmetros bioquímicos
<i>Reflotron® Plus da Roche® Diagnostics</i> (analizador de química seca)	Utilizado apenas para confirmação de resultados obtidos no <i>Cobas® 6000 Analyser Series HITACHI</i> ou <i>Cobas® c311 da Roche® Diagnostics</i>
<i>Rapidlab® 1265 da Siemens™</i>	Gasometria
<i>ABL 800 FLEX da Radiometer® Copenhagen</i> (2 equipamentos)	Quantificação do cálcio ionizado e gasometria
<i>RapidChem™ 744 da Bayer®</i>	Ionograma, utilizado apenas para confirmação de resultados
<i>Shimadzu Spectrophotometer UV-120-02</i>	Ensaio espectrofotométricos (técnicas manuais)

Outros equipamentos disponíveis: 2 centrífugas, 1 vortéx, 1 agitador, 1 banho térmico e 3 frigoríficos.

## **2.4 - SETOR DE IMUNOLOGIA E HORMONOLOGIA**

O sector de Imunologia e Hormonologia está sob a coordenação do Dr. Nuno Alexandre Costa Ferreira da Cunha, Técnico Superior de Saúde, Especialista em Análises Clínicas - Ramo de Laboratório. A equipa de profissionais do setor é constituída por 4 Técnicos Superiores de Saúde e 2 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

A maioria das amostras processadas neste setor são de soro, para a determinação de hormonas, marcadores tumorais, marcadores de inflamação e infeção, marcadores da lesão do miocárdio, doseamento de fármacos, cinética do ferro e pesquisa de autoanticorpos. Além disso, também podem ser realizadas análises em amostras de plasma (ACTH, metanefrinas e renina), urina 24h (cortisol, iodo, ácido vanilmandélico, ácido 5-hidroxiindolacético, metanefrinas, proteína de Bence Jones) e saliva (cortisol).

Neste sector também se realiza o estudo eletroforético de proteínas, a imunofixação

de proteínas séricas e urinárias, assim como técnicas manuais com recurso a radioisótopos (exemplo: testosterona livre, 17-hidroxiprogesterona, aldosterona, cromogranina A e metanefrinas plasmáticas) e cromatografia em colunas de troca iónica (exemplo: ácido vanilmandélico e ácido 5-hidroxiindolacético). O setor de Imunologia e Hormonologia é um dos mais automatizados, encontrando-se os muitos e variados parâmetros analíticos distribuídos pelos diversos equipamentos segundo as características de qualidade exigidas para cada um deles (Tabela 5).

**Tabela 5** - Equipamentos disponíveis no sector de Imunologia e Hormonologia.

<b>Equipamento</b>	<b>Testes</b>
<i>Immulate® 2000 XPI da Siemens™</i>	Hormonas, marcadores tumorais e função tiroideia
<i>ADVIA® Centaur™ da Siemens™</i>	Hormonas sexuais, cinética do ferro e metabolismo ósseo
<i>Liaison® da DiaSorin™</i>	Marcadores virais e marcadores cardíacos
<i>Cobas e601 Analyser® da Roche® Diagnostics</i>	Marcadores tumorais, função tiroideia e avaliação da anemia
<i>Kryptor® da BRAHMS™</i>	Marcadores tumorais e marcadores de infeção
<i>Viva-E Syva Onboard® da Siemens™</i>	Doseamento de fármacos e cinética do ferro
<i>UniCAP® da Phadia</i>	Autoimunidade
<i>BN ProSpec® da Siemens™</i>	Proteínas inflamatórias e imunoglobulinas
<i>Hydrasys® da Sebia®</i>	Ensaio eletroforéticos (proteínas séricas e hemoglobina) e de imunofixação (proteínas séricas e urinárias) em gel de agarose
LKB Wallac 1272 CliniGamma Counter	Hormonas e metanefrinas por técnicas manuais com recurso a radioisótopos (RIA e IRMA)

Outros equipamentos disponíveis: 1 microscópio de fluorescência, 1 centrífuga refrigerada, 1 ultracentrífuga, 1 *hotte*, 1 medidor de pH, 1 balança eletrónica, 1 máquina de gelo, 1 banho térmico, 2 arcas (-70°C e -20°C) e 4 frigoríficos.



### 3 - CONTROLO DE QUALIDADE

Dada a importância dos exames laboratoriais na decisão clínica, o Laboratório tem de garantir que os resultados analíticos dos utentes correspondem a valores fidedignos que traduzem, de facto, as condições fisiopatológicas que se pretendem avaliar. Para além disso, é cada vez maior a automatização a nível laboratorial, o que obriga a um programa de controlo apertado. É aqui que entra o controlo de qualidade, um processo estatístico utilizado para monitorizar e avaliar os métodos analíticos através de ensaios com produtos de controlo de qualidade.

O controlo de qualidade interno e o controlo de qualidade externo são ferramentas essenciais e regularmente utilizadas em todos os setores do Serviço de Patologia Clínica do IPOC FG EPE.

#### 3.1 – CONTROLO DE QUALIDADE INTERNO

O controlo de qualidade interno permite avaliar a precisão dos métodos utilizados. Nos setores de Hematologia, Química Clínica e Imunologia e Hormonologia realizam-se diariamente ensaios de controlo de qualidade interno recorrendo a amostras comerciais, para assegurar que os parâmetros analíticos se encontram dentro dos valores de referência definidos. Estes ensaios são efetuados no início do dia de trabalho, isto é, antes do processamento das amostras dos utentes, permitindo sempre que necessário aplicar medidas corretivas atempadamente. A aceitação dos controlos depende da análise cuidada das cartas de controlo de *Levey-Jennings* com base nas regras de *Westgard*<sup>(1)</sup>. Considera-se que o método está sob controlo quando os valores obtidos se distribuem aleatoriamente em torno da linha média central, dentro dos limites de confiança ( $\pm 2$  desvios padrão). O controlo de qualidade interno também pode ser repetido ao longo do dia de trabalho e sempre que se revele necessário, como por exemplo no caso de mudança de um reagente.

No setor de Microbiologia, é realizado diariamente o controlo da temperatura dos frigoríficos e estufas. O controlo de esterilidade da solução salina, dos corantes e dos meios de cultura é feito semanalmente, quando há mudança de lotes e sempre que surjam intercorrências que o justifiquem. Por fim, é realizado mensalmente o controlo do equipamento automático *Vitek® 2 Compact I5* da *bioMérieux™* através da utilização de estirpes ATCC (*American Type Culture Collection*), cuja identificação e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos são previamente conhecidos.

### 3.2 – CONTROLO DE QUALIDADE EXTERNO

O principal objetivo do controlo de qualidade externo é avaliar a exatidão dos métodos em relação ao(s) laboratório(s) de referência e comparar o desempenho dos métodos utilizados no nosso laboratório com os utilizados noutros laboratórios. Para isso, o grupo de laboratórios inscritos no programa de avaliação externa da qualidade analisa a mesma amostra de controlo de qualidade e os resultados obtidos são tratados estatisticamente por uma entidade externa e independente.

Os setores de Hematologia, Química Clínica e Imunologia e Hormonologia do SPC participam vários programas de avaliação externa da qualidade, o Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), *Randox International Quality Assessment Scheme, External Quality Assessment (RIQAS EQA)* da RANDOX Laboratories e *External quality Control of diagnostic Assays and Tests, Netherlands (ECAT)*. Porém, no setor de Hematologia para a citometria de fluxo é utilizado o *United Kingdom National External Quality Assessment Service (NEQAS)*. Cada controlo externo tem uma programação anual, que pode variar para os diferentes parâmetros efetuados.

O setor de Microbiologia também participa num programa de avaliação externa da qualidade nacional e internacional. Para os ensaios de parasitologia (3 ensaios anuais) é aplicado o programa nacional do INSA, enquanto que para os ensaios de bacteriologia geral e micologia (4 ensaios anuais) é aplicado o programa internacional da *External Quality Assessment Programmes, Lab Quality SFS Certified Quality System, Finland*.

## 4 – TEMAS DESENVOLVIDOS

O cancro tem uma fisiopatologia complexa, começando pela causa da doença, a forma como a doença se desenvolve (patogénese) e os mecanismos do curso natural da doença. As características bioquímicas, progressão, prognóstico e desenlace variam entre os diferentes tumores e de acordo com as características do doente<sup>(2,3)</sup>.

Tumor em latim significa inchaço, embora inchaço de acordo com a fisiologia tenha um significado diferente, normalmente associado a processos inflamatórios. Um tumor maligno tem a capacidade de crescer rapidamente e para se espalhar para outros tecidos (metastizar)<sup>(3)</sup>. Alguns tipos de tumor como leucemias podem crescer como suspensões de células, mas a maioria vai crescer como massas sólidas de tecido.

Uma das intenções na evolução da terapêutica oncológica prende-se com a transformação da patologia numa doença crónica controlável. No entanto, muitas vezes a falta de resposta aos tratamentos disponíveis traduz-se em vários problemas e sintomas multifatoriais, com prognósticos reservados<sup>(2,3)</sup>.

De entre os problemas encontrados no doente oncológico em tratamento, a neutropenia febril, a anemia e a trombose são condições comuns e preocupantes<sup>(4,5,6)</sup>, exigindo uma gestão e acompanhamento clínico por forma a manter a sustentabilidade e eficácia do plano terapêutico oncológico e a qualidade de vida do doente.

Nos pontos seguintes procuro desenvolver cada um destes temas na perspetiva de quem trabalha no laboratório, enquadrando as situações e a sua tradução nos resultados analíticos.

### 4.1 – NEUTROPENIA FEBRIL

Os doentes neutropénicos apresentam elevada vulnerabilidade para uma grande variedade de agentes infecciosos que estarão na base das elevadas taxas de mortalidade e morbidade prevalentes nestes doentes<sup>(7-12)</sup>. A Neutropenia, definida por uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/L$  ou inferior a  $1,0 \times 10^9/L$  com provável diminuição para valores inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  num curto espaço de tempo (menos de 48 h)<sup>(10)</sup>, surge como uma consequência da toxicidade associada aos tratamentos de quimioterapia (QT) implementados numa variedade de tumores hematológicos ou tumores sólidos<sup>(12)</sup>. A ausência ou diminuição marcada de granulócitos, a diminuição da ação de barreiras mucosas e mucociliares, a alteração da flora microbiana (decorrente de doença grave) e o recurso frequente ao cateter venoso central (CVC), predispõe o doente neutropénico para potencial infeção e sépsis<sup>(12,13)</sup>.

A febre, embora inespecífica, continua a ser um sinal precoce de infeção e está presente em cerca de 60% destes doentes<sup>(14,15)</sup>. A presença de febre num doente neutropénico deve ser sempre considerada uma emergência médica<sup>(16)</sup>. Neste contexto, deve ser instituída antibioterapia de largo espectro logo após a colheita das hemoculturas e antes de outros procedimentos<sup>(17,18)</sup>. A neutropenia febril (NF) surge como uma possível complicação da neutropenia induzida pela QT e é definida pelo aumento de um valor isolado da temperatura axilar superior a 38,3°C ou valores sustentados superiores a 38,0°C durante mais de uma hora, associado a neutropenia<sup>(19)</sup>.

Esta situação, para além de colocar em risco a vida do doente, poderá obrigar a alterações no regime terapêutico preconizado, conduzir a redução de doses, levar a adiamento do ciclo ou mesmo ao abandono da terapêutica inicialmente proposta com óbvias implicações nos resultados finais.

Todos os doentes submetidos a QT nas últimas 6 semanas e que se apresentem com síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) devem ser tratados como portadores de uma síndrome de sépsis neutropénica até prova em contrário<sup>(15)</sup>.

### **Avaliação do doente**

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo com contagem diferencial leucocitária, função renal (creatinina, ureia) e hepática (transaminases, bilirrubina total, albumina), ionograma, estudo de coagulação e proteína C reativa (PCR) (Tabela 6)<sup>(20,21)</sup>.

Na interpretação dos resultados laboratoriais destes doentes é de extrema importância lembrar que a ausência de resultados analíticos típicos de infeção não serve como critério de exclusão de um processo infeccioso em curso<sup>(21)</sup>.

É recomendada a realização de duas hemoculturas podendo estas ser obtidas de três formas: uma de sangue de veia periférica e outra de sangue do CVC, ambas de sangue de veia periférica ou ambas de sangue do CVC. As duas hemoculturas devem ser repetidas diariamente em doentes com febre persistente ou arrepios de frio, pelo menos nos primeiros dois dias após o início de antibioterapia empírica<sup>(20,21)</sup>.

A vantagem na colheita de sangue para hemocultura do cateter central e de veia periférica é poder ajudar a determinar se o cateter central é a origem da infeção sanguínea baseada nos diferentes tempos para a positividade.

Em doentes com diarreia deve ser investigada a presença de *Clostridium difficile* e de outros agentes patogénicos entéricos, incluindo o rotavirus e norovirus, sobretudo nos meses de inverno e perante surtos<sup>(18)</sup>.

Na presença de sinais e sintomas urinários está indicada a realização de urina tipo II e urocultura<sup>(22)</sup>. A tabela 6 resume a avaliação laboratorial do doente com NF<sup>(20)</sup>.

**Tabela 6** - Avaliação Laboratorial do doente com Neutropenia Febril (Adaptado de Naurois et al., 2010<sup>(20)</sup>).

<b>Investigação Laboratorial</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hemograma completo e bioquímica para avaliação da função renal, hepática e resposta medular</li><li>- Estudo da coagulação</li><li>- PCR, VS</li><li>- Hemoculturas</li><li>- Urina tipo II e urocultura</li><li>- Exame cultural de expetoração</li><li>- Exame cultural de fezes</li><li>- Aspiração/biópsia/zaragatoa de lesões cutâneas</li><li>- Lavado bronco-alveolar (se neutropenia profunda/prolongada)</li></ul>

A NF pode estar associada a infeção bacteriana sistémica, mas também infeções virais ou fúngicas. A tabela 2 refere os microrganismos mais comumente isolados em doentes com NF.

Inicialmente os principais agentes isolados eram maioritariamente de gram-negativo, destacando-se a *E.coli*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, ao longo do tempo, estes agentes microbianos da flora endógena tornaram-se menos evidentes e, a partir de 1980, verificou-se um aumento da taxa de infeção por bactérias de gram-positivo, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Corynebacterium sp*. Uma das principais causas desta alteração advém do uso crescente de cateteres venosos centrais, recurso a inibidores da bomba de protões e profilaxia antibiótica com quinolonas<sup>(23)</sup>.

**Tabela 7** - Frequência (percentagem) de patógenos isolados em situações de Neutropenia Febril (Adaptado de Yadegarynia et al., 2003<sup>(7)</sup>).

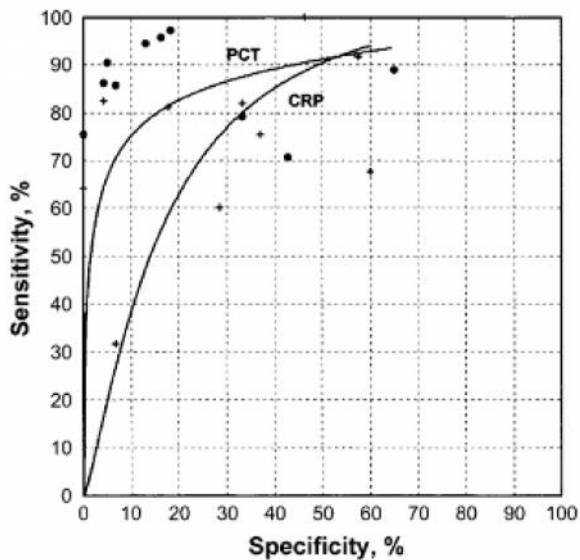
<b>Microorganismo</b>	<b>Percentagem</b>
<i>Escherichia coli</i>	27,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,3%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,2%
<i>Staphylococcus coagulase positiva</i>	8,2%
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	8,2%
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4,1%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2%
<i>Salmonella typhimurium</i>	1%
Leveduras	1%

É preciso ter em conta que num número considerável de pacientes a causa da NF é incerta, habitualmente referida como de origem desconhecida<sup>(24)</sup>. De fato, para além das infeções a febre pode ser devida a administração de determinados fármacos ou estar associada ao próprio tumor<sup>(24)</sup>. Dado que existe perigo de vida em infeções bacterianas nos doentes neutropénicos, a antibioterapia é introduzida imediatamente que a febre surge, antes da obtenção de prova microbiológica de infeção.

Como o consenso geral é o de reduzir a prescrição antibiótica devido às situações emergentes de resistências bacterianas, é essencial o recurso a parâmetros analíticos específicos e de elevada sensibilidade para infeções bacterianas. De entre os mais estudados estão a PCR e a procalcitonina (PCT).

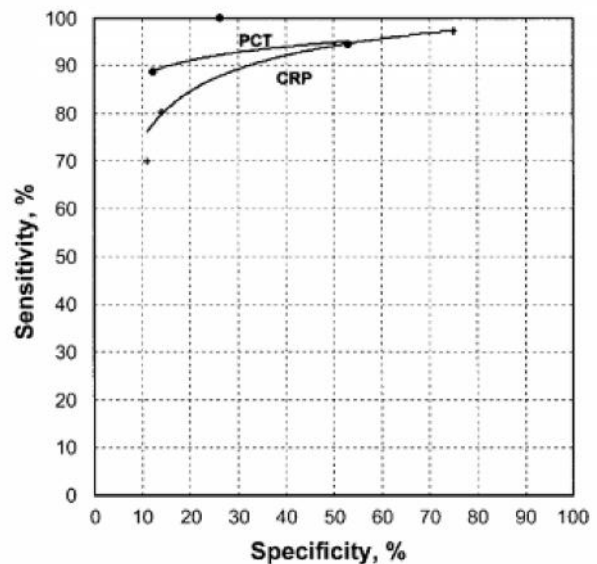
Estudos recentes demonstraram que a PCT apresenta elevada especificidade com valor preditivo positivo para infeção bacteriana sistémica<sup>(25,26)</sup>, com um valor de cut off >0,5 ng/ml para o diagnóstico de infeção bacteriana<sup>(27,28)</sup>.

Numa metanálise realizada para avaliar a precisão das determinações séricas da PCT e PCR no diagnóstico da infeção bacteriana em doentes hospitalizados, foi evidente que os níveis de PCT apresentavam melhores resultados que a PCR, considerando-se um marcador mais preciso tanto na diferenciação entre infeção bacteriana e febre de causas não inflamatórias, assim como na diferenciação de infeção bacteriana da infeção viral<sup>(29)</sup> (Figs. 1 e 2).



**Figura 1** – Curvas ROC comparando PCT sérica ( ) e PCR (+) como marcadores de infecção bacteriana versus inflamação de causa não infecciosa.

(Adaptado de Simon et al., 2004<sup>(29)</sup>)



**Figura 2** - Curvas ROC comparando PCT sérica ( ) e PCR (+) como marcadores de discriminação de infecção bacteriana versus infecção viral.

(Adaptado de Simon et al., 2004<sup>(29)</sup>)

A cinética de um marcador potencial deve ser considerada juntamente com a sua sensibilidade e especificidade. A secreção de PCT inicia-se durante as 4 horas após a estimulação e apresenta pico de secreção 8 horas após<sup>(30,31,32)</sup>, dissipando-se quando o estímulo diminui<sup>(33)</sup>. A PCT é estável em amostras de soro, o ensaio é relativamente fácil de realizar, apresenta um custo moderado, e o resultado está disponível em 2 horas<sup>(34)</sup>.

A libertação de PCR inicia-se 4 a 6 horas após estimulação, atingindo o pico somente ao fim de 36 horas. O ensaio para determinar os níveis de PCR é de fácil execução, frequentemente automatizado, e apresenta um baixo custo<sup>(34)</sup>.

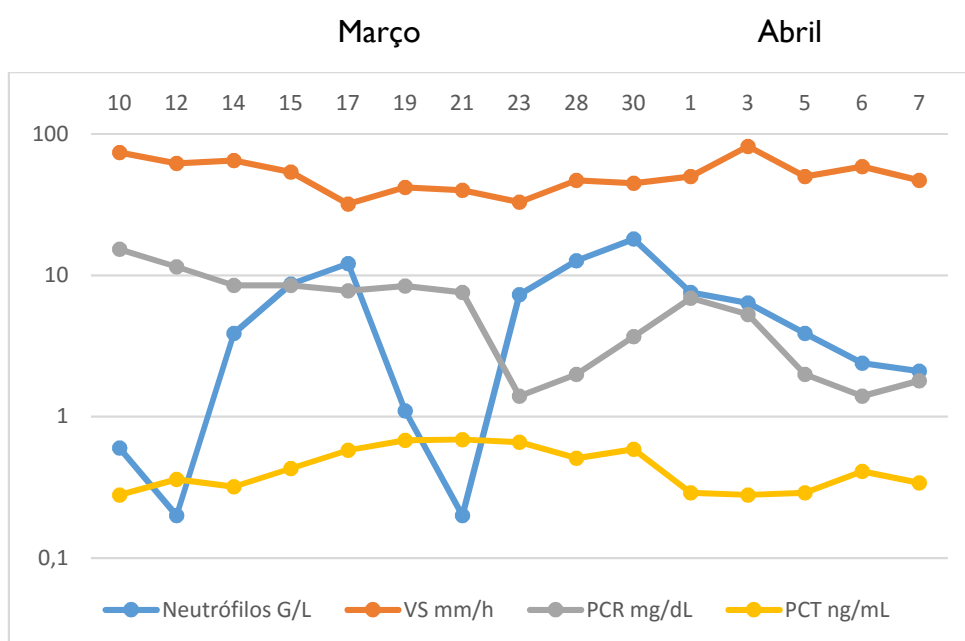
No IPOC FG-EPE, o doseamento sérico da PCT faz parte do protocolo em casos de NF.

Por forma a ilustrar a complexidade das situações de NF em Oncologia, apresentam-se dois casos identificados na rotina do SPC do IPOC FG EPE.

**Caso I** - Doente de 65 anos com diagnóstico de carcinoma epidermóide invasivo do esófago.

Doente traqueostomizado, efetuou RT descompressiva, a fazer quimioterapia paliativa, surgiu a 10 de Março de 2016 com febre neutropénica. Foram efetuadas colheitas de sangue (2 colheitas) e urina para estudo microbiológico com resultado negativo para ambas e foi instituída antibioterapia intravenosa com Amoxicilina/Ácido Clavulânico durante dez dias. A 14 de Março foram colhidas amostras de expetoração (cultura polimicrobiana) e sangue (cultura negativa) para análise microbiológica e o doente iniciou Meropenem por suspeita de pneumonia. A 16 de Março efetuou-se nova colheita de expetoração sob antibioterapia com Meropenem, tendo-se identificado *Staphylococcus aureus* (MRSA). Foi associado Cotrimoxazol à terapêutica instituída. Dia 21 de Março recebeu-se nova amostra de expetoração, onde foi identificado novamente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Foi alterada a terapêutica com introdução de Linezolide associado ao Cotrimoxazol. A 29 de Março foi repetido estudo microbiológico em amostra de expetoração, tendo-se identificado *Serratia marcescens* (resistente à Amoxicilina/Ácido Clavulânico) e *Stenotrophomonas maltophilia*. Com este resultado procedeu-se à suspensão da terapêutica instituída e iniciou Levofloxacina. A 7 de Abril foi enviado ao Laboratório ponta de cateter para estudo microbiológico, tendo o resultado da cultura sido negativa. Doente recebeu alta a 24 de Abril com prescrição de Ciprofloxacina.

Na Figura 3 e Tabela 8 apresentam-se os resultados analíticos com carácter evolutivo do paciente.



**Figura 3** – Evolução analítica do paciente considerando Neutrófilos, VS, PCR e PCT.



**Tabela 8** – Dados analíticos referentes ao caso I.

Parâmetros	Março										Abril				
	10	12	14	15	17	19	21	23	28	30	1	3	5	6	7
Neutrófilos G/L	0,6	0,2	3,9	8,7	12,1	1,1	0,2	7,3	12,7	18,1	7,6	6,4	3,9	2,4	2,1
VS mm/h	74	62	65	54	32	42	40	33	47	45	50	82	50	59	47
PCR mg/dL	15,3	11,5	8,5	8,5	7,8	8,4	7,6	1,4	2	3,7	6,9	5,3	2	1,4	1,8
PCT ng/mL	0,28	0,36	0,32	0,43	0,58	0,68	0,69	0,66	0,51	0,59	0,29	0,28	0,29	0,41	0,34

Da avaliação dos resultados obtidos, é notória a neutropenia (0,6 G/L) à data do internamento, com evidência analítica de processo inflamatório associado (VS=74 mm/h e PCR=15,3 mg/dL). No entanto o doente apresentava uma PCT baixa (0,28 ng/mL), não sugestiva de infeção, como se veio a confirmar pelas culturas microbiológicas negativas.

Os sinais analíticos de infeção baseados na PCT começam com a subida progressiva dos seus valores a partir de 14 de Março que, juntamente com a clínica, indiciam suspeita de infeção. Os resultados microbiológicos positivos para a expetoração colhida a 16 de Março, confirmam o diagnóstico com a identificação de *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Neste caso, esperar-se-ia observar uma diminuição dos valores da PCT como resposta à antibioterapia. No entanto, esta diminuição não se verificou. O fato dos valores de PCT se manterem elevados pressupõe uma infeção não resolvida ou uma segunda infeção, o que corresponde a este caso.

Só após a introdução da antibioterapia para a segunda infeção provocada por bacilos de Gram negativo se começa a observar a resposta por parte da PCT.

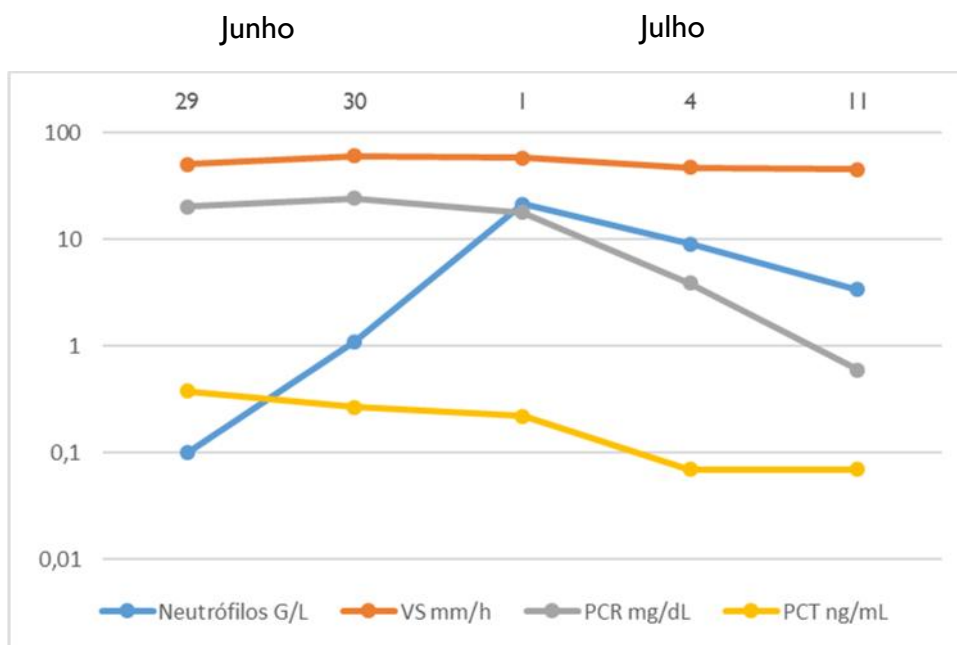
É também evidente que PCR e VS não são parâmetros analíticos com especificidade adequada a processos infecciosos, visto estarem associadas a inflamação e esta prevalecer no doente oncológico. Assim os valores elevados não traduzem obrigatoriamente uma infeção.

Em Oncologia Médica, a antibioterapia empírica, obrigatória em situações de NF por forma a reduzir riscos de morbilidade e mortalidade, não é isenta de complicações. A diminuição da flora comensal causada pela antibioterapia pode facilitar o acesso de bactérias patogénicas, aumentando o risco de infeções, ou originar sobreinfeção.

**Caso 2** – Doente de 52 anos de idade com diagnóstico de carcinoma da mama invasivo do tipo epitelial.

A doente encontra-se em QT pré-operatória para diminuição do tamanho da massa tumoral. Surge a 20 de Julho com febre neutropénica, tendo sido colocada em isolamento e procedeu-se a colheita de sangue (2 colheitas) e urina para estudo microbiológico. Introduziu-

se antibioterapia intravenosa com Vancomicina. Os estudos microbiológicos efetuados revelaram-se negativos. Ao fim de 4 dias em isolamento a doente foi reintegrada na enfermaria com o plano de ciclos de QT revisto e ajustado.



**Figura 4** – Evolução analítica do paciente considerando Neutrófilos, VS, PCR e PCT.

**Tabela 9** – Dados analíticos referentes ao caso 2.

Parâmetros	Julho		Agosto		
	29	30	1	4	11
Neutrófilos G/L	0,1	1,1	21,4	9	3,4
VS mm/h	50	60	58	47	45
PCR mg/dL	20,1	24,2	17,7	3,9	0,6
PCT ng/mL	0,38	0,27	0,22	0,07	0,07

Os dados laboratoriais revelam a neutropenia grave apresentada pela doente (0,1 G/L) com evidências inflamatórias laboratoriais (VS=50 mm/h e PCR=20,1 mg/dL), mas não acompanhada de valores elevados de PCT. Estes resultados sugerem febre associada à neutropenia induzida pela QT, visto não se ter detetado foco de infeção.

Assim, a situação foi rapidamente resolvida tendo, no entanto, sido revisto o plano de QT pois o Clínico não esperava uma resposta tão exacerbada. A antibioterapia preventiva introduzida pode ser alvo de crítica, mas a sua escolha recai sempre sobre os critérios clínicos observados na paciente.

É interessante perceber que conforme a situação vai estabilizando os valores de VS e PCR vão normalizando, assim como diminuem os valores de PCT.

## 4.2 – ANEMIA

### Anemia em Oncologia

Em doentes oncológicos a prevalência de anemia é comum e o seu impacto no paciente reveste-se de enorme relevância. Encontra-se descrito que 30 a 90% dos doentes oncológicos desenvolvem anemia durante o período de doença<sup>(35)</sup> e a sua frequência aumenta com a duração dos tratamentos de QT<sup>(36)</sup>.

A prevalência da anemia varia de acordo com o tipo de tumor, estando presente em cerca de 14% dos doentes com tumores sólidos e em 44% nas neoplasias hematológicas. Nos tumores sólidos, a gravidade da anemia encontra-se diretamente relacionada com o local do tumor primário, sendo mais severa nos tumores ginecológicos e da cabeça e pescoço. Nas neoplasias hematológicas, são as síndromes mielodisplásicas e mieloma múltiplo que englobam mais doentes com anemia moderada a severa<sup>(4,37)</sup>.

A anemia, só por si, está associada a um impacto negativo na qualidade de vida do doente e na sua sobrevivência<sup>(38,39)</sup>, dado que a hipoxia induz alterações na expressão de genes que promovem a angiogénese, tornando-se o tumor geneticamente mais instável, com maior agressividade e pior prognóstico<sup>(40)</sup>.

Segundo a classificação do “*National Cancer Institute*” (NCI-CTCAE V4.0) os diferentes graus de anemia podem ser divididos em quatro grupos de severidade de acordo com os valores de hemoglobina (Hb) em g/dL<sup>(41)</sup> (Tabela 10).

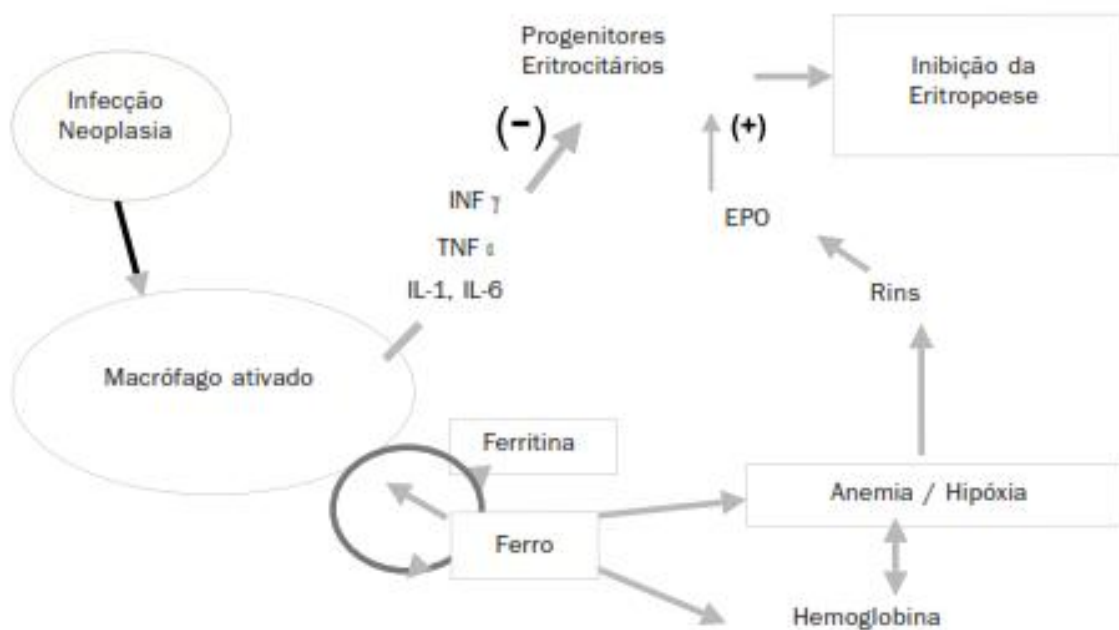
**Tabela 10** - Classificação da anemia no cancro (Adaptado de Trotti et al., 2003<sup>(41)</sup>)

	1	2	3	4
Anemia	Hb <LIN ≥ 10.0 g/dL	Hb <10.0 ≥ 8.0 g/dL	Hb <8.0 ≥ 6,5g/dL	Hb <6.5 g/dL
LIN: Limite inferior ao normal (consoante género)				

Dos vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia da anemia no doente oncológico, podemos considerar como principais as perdas de sangue, a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos e uma resposta medular inadequada face à anemia<sup>(42,43)</sup>.

Dado que no doente oncológico a causa da anemia é frequentemente multifatorial (podendo os diferentes mecanismos envolvidos ocorrer no mesmo indivíduo) aumenta a complexidade da sua avaliação e tratamento. Nestes doentes, a anemia pode ser atribuída às comorbilidades subjacentes como hemorragia, hemólise, doença hereditária, insuficiência renal, défices nutricionais, anemia de doença crónica, ou combinação destas<sup>(44,45)</sup>.

O tumor per si pode levar à anemia ou exacerba-la, por infiltração da medula óssea, perda crónica de sangue no local do tumor, lesão de órgãos e pela produção de citocinas inflamatórias (*tumor necrosis factor* alfa, TNF- $\alpha$ ); interferon gama, IFN; IL-6 e IL-1)<sup>(35,36)</sup> que levam à sequestração do ferro e a uma resposta inadequada da MO à eritropoietina (EPO), ou seja inibindo a eritropoiese normal (Figura 5). Esta anemia derivada da doença oncológica é em tudo semelhante à anemia observada noutros tipos de doença crónica (ADC – anemia de doença crónica).



**Figura 5** – Representação esquemática da ação das citocinas sobre a eritropoiese em pacientes com ADC. (Adaptado Fuchs et al., 1991<sup>(43)</sup>).

A medula óssea normal é capaz de incrementar 6 a 8 vezes a sua capacidade eritropoiética e, portanto, teria capacidade para compensar a diminuição da sobrevivência observada nos eritrócitos. No entanto isto não se observa nos pacientes com ADC, onde a resposta medular inadequada se deve, essencialmente, à secreção inapropriadamente baixa de EPO, à diminuição da resposta da medula óssea à EPO e à diminuição da eritropoiese consequente ao menor aporte de ferro à MO<sup>(42)</sup>. De facto, na ADC embora exista uma diminuição da sobrevivência dos

eritrócitos, o principal mecanismo para o desenvolvimento da anemia resulta da incapacidade da MO aumentar a sua atividade eritropoiética por forma a compensar a menor sobrevivência dos eritrócitos (Tabela II)<sup>(35,36)</sup>.

**Tabela II** – Mecanismos patofisiológicos envolvidos na anemia de doença crónica (Adaptado de Means et al., 1999<sup>(46)</sup>)

<b>Diminuição da sobrevivência das hemácias</b>	Mecanismo(s) desconhecido(s) (IL-1, TNF $\alpha$ )
<b>Defeito da mobilização/ utilização do ferro</b>	Aumento da síntese de ferritina (IL-1, IFN $\alpha$ )
	Aumento da síntese dos recetores solúveis da transferrina
	Outros mecanismos (TNF $\alpha$ , IL-1)
<b>Resposta medular eritropoiética inadequada</b>	Síntese inadequada de EPO face à anemia (IL-1, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ )
	Inibição dos progenitores eritrocitários (IL-1, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ )
	Diminuição da expressão dos recetores da EPO (IFN $\gamma$ )

### **Anemia associada à quimioterapia**

A anemia associada à quimioterapia é um problema muito comum nos doentes oncológicos em tratamento e está associado a um aumento da necessidade de transfusões de unidades de glóbulos vermelhos, assim como uma diminuição da qualidade de vida<sup>(47)</sup>.

Os estudos atuais permitem-nos antever, até determinado ponto, quais os doentes sob quimioterapia que estarão mais propensos a desenvolver anemia: doentes com valor inicial de hemoglobina  $\leq 12,9$  g/dl nas mulheres e  $\leq 13,4$  g/dl nos homens; doentes com carcinoma do pulmão ou tumores ginecológicos; doentes com tumores em outras localizações, mas tratados com esquema de quimioterapia com grande mielossupressão e doentes do sexo feminino<sup>(48)</sup>.

A quimioterapia afeta diretamente a hematopoiese, impedindo a produção de células precursoras de eritrócitos na medula óssea. Contudo, a citotoxicidade não se restringe à medula óssea, sendo também nefrotóxica, levando a uma diminuição na produção de eritropoietina<sup>(49)</sup>.

O tratamento com agentes estimuladores da eritropoietina (AEE) aumenta os níveis de hemoglobina em 40% a 70% dos casos, diminuindo concomitantemente a necessidade de transfusões<sup>(50)</sup>. O efeito nefrotóxico da quimioterapia verifica-se especialmente em esquemas de quimioterapia que contêm cisplatina<sup>(49)</sup>, muito utilizados no tratamento dos tumores do

pulmão, ovário, cabeça-pescoço e testículo<sup>(51)</sup>. Alguns estudos contestam a relação da anemia com um fármaco em particular, mas sim com a duração e intensidade da quimioterapia. Num estudo da *European Cancer Anemia Survey (ECAS)*<sup>(52)</sup> verificou-se um aumento significativo de anemia consoante o número de ciclos de quimioterapia (19,5% ao ciclo 1 e 46,7% ao ciclo 5), estabelecendo também uma relação de associação entre o agravamento do grau da anemia com o aumento do número de ciclos de tratamento.

### **Avaliação laboratorial da anemia**

Segundo a *National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)*, nos doentes oncológicos um valor de hemoglobina de 11 g/dL ou inferior deve ser imediatamente avaliado. Contudo, nos doentes que apresentem valores de base mais elevados, uma diminuição do valor de hemoglobina superior ou igual a 2 g/dL deve também ser sujeita a uma avaliação cuidadosa no sentido da caracterização da anemia e identificação de alguma comorbilidade passível de ser corrigida<sup>(44)</sup>.

Além dos dados clínicos, os parâmetros laboratoriais utilizados para o diagnóstico da ADC bem como para o diagnóstico diferencial com outras causas de anemia são: hemograma, morfologia eritrocitária, contagem de reticulócitos, ferro sérico, capacidade total de fixação do ferro (CTFF), ferritina sérica, recetores solúveis da transferrina (RsTf) e análise dos depósitos de ferro medular<sup>(37)</sup>.

ADC caracteriza-se por anemia normocítica e normocrômica do tipo hipoproliferativa com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos e, paradoxalmente, aumento da concentração dos depósitos de ferro<sup>(42,46,53)</sup>.

A anemia é, tipicamente, de intensidade leve a moderada (Hb entre 9 e 12 g/dL), raramente o valor da hemoglobina é inferior a 8 g/dL, e o hematócrito (HTC) varia entre 25% e 40%. Os eritrócitos são normocrômicos e normocíticos, embora em 50% dos casos exista hipocromia (concentração da hemoglobina corpuscular média, CHCM, varia entre 26 g/dL e 32 g/dL) e, em 20 a 50% dos casos, microcitose (volume corpuscular médio, VCM, < 80 fL). É necessário ter presente que quando existe microcitose, esta não será tão evidente quanto a que se observa em pacientes com anemia ferropriva, onde o VCM poderá ser inferior a 72 fL.

No esfregaço de sangue periférico (coloração de Wright), pode-se observar anisocitose e poiquilocitose discretas, alterações estas menos evidentes que as encontradas na anemia ferropriva<sup>(46,54,55)</sup>. A contagem de reticulócitos é normal ou pouco elevada, isto é, inadequadamente aumentada em relação ao grau de anemia<sup>(42)</sup>.

Na figura 6 evidencia-se os resultados relativos aos eritrócitos e Hb exemplificativos de ADC e anemia ferropriva.

(A)		(B)	
RBC	3.48 L	RBC	3.66 L
HGB	10.9 L	HGB	9.4 aL
HCT	32.6 L	HCT	29.4 L
MCV	93.7	MCV	80.4 L
MCH	31.3	MCH	25.7 aL
MCHC	33.4	MCHC	32.0 L
RDW	24.3 aH	RDW	18.5 H
RET %	1.53	RET %	2.32
RET #	.0532 L	RET #	.0848 L
MRV	135.3	MRV	116.1
IRF	0.40 H	IRF	0.30
@ MSCV	98.3	@ MSCV	91.9
@ HLR %	0.61	@ HLR %	0.71
@ HLR #	.0213	@ HLR #	.0258

**Figura 6** - Exemplos de resultados obtidos para anemia de doença crónica (A) e anemia ferropriva (B). (RBC=eritrócitos, HGB=Hg, HCT=hematócrito, VCM=volume corpuscular médio, MCH=Hg corpuscular média, MCHC=Concentração da hemoglobina corpuscular média, RET=reticulócitos).

A ferritina sérica encontra-se dentro do normal ou aumentada. No entanto, como a ferritina é uma proteína de fase aguda, pacientes com doença inflamatória ou neoplásica podem apresentar valores normais ou elevados. Porém, estes valores de ferritina não traduzem de forma correta a quantidade de ferro do organismo<sup>(56)</sup>. Portanto, estes pacientes podem apresentar deficiência de ferro mesmo com valores normais de ferritina. Um estudo retrospectivo<sup>(57)</sup>, correlacionando a quantidade de ferro de depósitos da medula óssea e o doseamento da ferritina sérica, evidenciou que cerca de 50% dos pacientes com ausência de ferro medular apresentavam valores de ferritina dentro da normalidade, e um terço dos pacientes com deficiência de ferro apresentam valores de ferritina superiores a 100 ng/mL<sup>(48)</sup>.

Paradoxalmente, o ferro medular pode-se revelar normal ou aumentado, o que se deve, particularmente, aos distúrbios da sua mobilização e/ou reutilização pelos precursores eritrocitários hematopoéticos. A eritropoiese encontra-se normal ou discretamente hipoplásica (anemia hipoproliferativa)<sup>(3)</sup>.

Outras alterações bioquímicas podem estar presentes no paciente com ADC, tais como: aumento do fibrinogénio e da PCR, aumento da ceruloplasmina, diminuição da haptoglobina, aumento da VS, aumento do cobre sérico, diminuição da albumina e da transferrina sérica<sup>(53,58,59)</sup>. A alteração destes parâmetros tem relação direta com a fase aguda da doença de base e podem ser utilizados para monitorizar o curso clínico da doença e a eficácia do tratamento instituído. Os valores das citocinas IL-1, IL-6, TNF e INF  $\gamma$  encontram-se aumentados, mas a eritropoetina estará normal ou pouco elevada<sup>(43)</sup>.

## Diagnóstico Diferencial

A ADC pode coexistir com anemia por deficiência de ferro, deficiência de folato e/ou vitamina B12, hemólise, diminuição da eritropoiese por insuficiência renal, aplasia medular induzida por drogas ou toxinas. Portanto, essas alterações devem ser investigadas e excluídas.

O diagnóstico diferencial mais importante com ADC é anemia ferropriva<sup>(40)</sup>. Na prática clínica, uma ferritina sérica inferior a 12 ng/mL confirma o diagnóstico de deficiência de ferro, enquanto que valores acima de 200 ng/mL praticamente excluem esse diagnóstico, mesmo em pacientes com doença inflamatória ou neoplásica. Desta forma, vários autores têm proposto que, para os pacientes com doença inflamatória ou neoplasia, o limite inferior de normalidade para a ferritina deva ser próximo de 30 ng/mL<sup>(57)</sup>, em relação ao valor de corte da ferritina (inferior ou igual a 12 ou 10 ng/mL) normalmente utilizado para o diagnóstico de deficiência de ferro. Para valores entre 30 ng/mL e 100 ng/mL, a determinação da concentração dos recetores solúveis da transferrina (RsTf) e, mais precisamente, do índice RsTf/Log ferritina são de grande importância para confirmar ou não a existência de deficiência de ferro nesses pacientes<sup>(60,61)</sup>. Os testes laboratoriais bem como as suas variações características destas duas condições específicas podem ser observados na tabela 12.

**Tabela 12** – Variação dos parâmetros laboratoriais de rotina em diferentes tipos de anemia. Os dados apresentados são relativos aos valores de referência respetivos. (Adaptado de Weiss et al., 2005<sup>(62)</sup>)

Variáveis	Anemia de doença crónica	Anemia ferropriva	Ambas condições
Ferro	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Transferrina	Diminuído a normal	Aumentado	Diminuída
Saturação da transferrina	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Ferritina	Normal a aumentada	Diminuída	Diminuída a normal
RsTf	Normal	Aumentado	Normal a aumentado
Ratio RsTf/Log Ferritina	Diminuído (<1)	Aumentado (>2)	Aumentado (>2)

De seguida apresentam-se duas situações de anemia, identificadas na rotina do SPC, demonstrativas das diferenças nos resultados analíticos ao nível do laboratório (Tabela 13).



Caso 1 – Indivíduo de 26 anos referenciado pelo médico de família para o Serviço de Medicina Interna por anemia persistente.

Caso 2 – Doente do sexo masculino com Linfoma não Hodgkin (LNH) em tratamento. Surge com anemia, sendo efetuada avaliação por parte do Serviço de Hematologia Clínica.

**Tabela 13** – Parâmetros laboratoriais na avaliação da anemia.

	<b>Unidades</b>	<b>Valores de Referência</b>	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>
<b>Ferritina</b>	µg/L	10-291	4,3	288,4
<b>Transferrina</b>	mg/dL	212-360	294	205
<b>RsTf</b>	mg/L	0,76-1,76	3,94	1,2
<b>Ratio RsTf/Log Ferritina</b>		0,38-1,54	6,22	0,48
<b>PCR</b>	mg/dL	<0,3	0,06	2,07
<b>Ferro</b>	µg/dL	60-160	21	86
<b>CTFF</b>	µg/dL	250-410	312	276
<b>Eritrócitos</b>	T/L	4,5-6,5	4,3	3,5
<b>Hg</b>	g/dL	13-18	10,1	11,3
<b>HTC</b>	%	40-54	32	33
<b>VCM</b>	fL	85-95	74,7	94,5
<b>CHCM</b>	g/dL	32-36	31,7	34,1
<b>Reticulócitos</b>	%	0,5-1,5	2,45	1,52

Da observação dos resultados (Tabela 13), é perceptível que o caso 1 se refere a uma anemia ferropriva, conforme o diagnóstico efetuado pelo clínico. De fato, com uma avaliação cuidada dos parâmetros chave, verifica-se que apresenta ferro diminuído com ferritina baixa, o que traduz ausência de depósitos de ferro a nível medular, valores de RsTf visivelmente aumentados (aumento da atividade eritropoietica no sentido de compensar a anemia) com ratio RsTf/Log Ferritina muito elevado. Estes parâmetros são indicadores de anemia ferropriva. Complementando com a avaliação dos parâmetros eritrocitários, identifica-se uma anemia pouco pronunciada (Hb=10,1), microcítica (VCM baixo) e hipocrômica (CHCM baixa), com reticulocitose ligeira, típico deste tipo de anemia. A PCR normal evidencia ausência de processo inflamatório.

O doente foi medicado com ferro oral e fez uma recuperação dos valores da Hb sem complicações.

No caso 2, observa-se um valor de ferro sérico normal com ferritina “borderline” superior (ferritina é uma proteína inflamatória) e valores de RsTf e ratio RsTf/Log Ferritina normais, podendo-se considerar que o ratio RsTf/Log Ferritina estará mais perto do limite inferior. Estes resultados estarão de acordo com uma anemia hipoproliferativa, em que não há uma resposta eficaz por parte da MO à anemia instalada.

Analisando os parâmetros eritrocitários, identifica-se uma anemia também pouco pronunciada (Hb=11,3 g/dL), normocítica (VCM normal) e normocrômica (CHCM normal), sem reticulocitose. O resultado da PCR (2,07 mg/dL) evidencia processo inflamatório. Estes resultados são compatíveis com uma anemia de doença crónica, provavelmente de causa mista, pois o doente tem uma patologia hematológica e está em tratamento.

À data não tinha sido ainda instituído tratamento com epoiatina alfa, tendo ficado em registo a sua introdução, caso os valores de Hb descessem para níveis  $\leq 10$  g/dL.

### **4.3 - RISCO TROMBÓTICO**

#### **Incidência de Tromboembolismo Venoso na população em geral**

A Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP) constituem os principais fenómenos de Tromboembolismo Venoso (TEV). Vários estudos focam particularmente a epidemiologia do TEV e evidenciam a importância clínica desta entidade traduzida por importante morbidade e mortalidade<sup>(63)</sup>.

A incidência e o risco de mortalidade por TEV na população em geral são baixos. Tendo como referência estudos norte-americanos, estima-se a incidência de um primeiro episódio de TEV em cerca de 100/100000 pessoas/ano, aumentando exponencialmente com a idade (<5 casos/100000 pessoas com menos de 15 anos até cerca de 500 casos/100000 pessoas com 80 anos). O TEV sintomático manifesta-se em aproximadamente 1/3 dos doentes sob a forma de EP e em cerca de 2/3 sob a forma de TVP. Apesar de terapêutica anticoagulante, o TEV recorrente é frequente nos primeiros meses após o evento inicial com uma taxa de recorrência calculada em 7% aos 6 meses. Globalmente, 25 a 50% das situações de TEV são idiopáticas, sem um fator de risco identificável. Apresenta uma taxa de mortalidade ao primeiro mês de 6% nos casos de TVP e de 12% nos casos de EP. A mortalidade precoce após TEV está associada a vários fatores, nomeadamente: apresentação sob a forma de EP, idade avançada, neoplasia e doença cardiovascular (Tabela I4).

Tabela I4 – Epidemiologia do primeiro evento de TEV (Adaptado de White et al., 2003<sup>(63)</sup>).

Variável	Evidência
Incidência na população (assumindo >95% caucasianos)	≈70-113 casos/100 000/ano
Idade <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-35 anos</li> <li>• 70-79 anos</li> </ul>	↑ exponencial com a idade, particularmente depois dos 40 anos ≈30/casos/100 000 pessoas ≈300-500 casos/100 000 pessoas
Sexo	Não há diferença estatística relevante entre homens e mulheres
Incidência relativa EP vs. TVP	Sem autópsia: ≈33% EP; ≈66% TVP Com autópsia: ≈55% EP; ≈45% TVP
Variação sazonal	Possivelmente mais frequente no inverno e menos comum no verão
Fatores de risco	≈25-50% “idiopáticos” dependendo da definição exata ≈15-25% associados a neoplasia; ≈20% após cirurgia (3 meses)
TEV recorrente	Incidência aos 6 meses: ≈7%; maior taxa em doentes com neoplasia Mais frequente após EP do que após TVP
Mortalidade após TEV tratado	Incidência aos 30 dias: ≈6% após TVP; ≈12% após EP Associada a neoplasia, idade e doença cardiovascular

### Incidência de TEV associado às neoplasias

A relação entre tromboembolismo e neoplasia está bem documentada e foi descrita pela primeira vez por Trousseau em 1868<sup>(64)</sup>. O espectro de manifestações clínicas do tromboembolismo varia desde o TEV e síndrome de Trousseau à coagulação intravascular disseminada (CID). Calcula-se que 4 a 20% dos pacientes com doença oncológica desenvolvem TEV e que 18 a 20% dos doentes com TEV têm uma neoplasia<sup>(65)</sup>. A trombose nos doentes oncológicos está associada a importantes consequências clínicas e o seu risco varia muito entre doentes e ao longo da história natural da doença. A neoplasia é um importante fator de risco independente para TEV e a QT aumenta o risco de fenómenos tromboembólicos<sup>(66)</sup>.

No estudo populacional MEGA, o risco global de TEV foi 7 vezes superior nos doentes com neoplasia comparativamente a doentes não oncológicos<sup>(67)</sup>. Os doentes com neoplasia hematológica apresentaram o risco mais elevado para trombose venosa, ajustada à idade e ao sexo, seguidos dos doentes com carcinoma do pulmão e gastrointestinal. Riscos relativamente baixos estão descritos em pacientes com carcinoma da mama ou da próstata. Constata-se assim que o risco varia com o tipo de neoplasia<sup>(67)</sup>.

Vários estudos demonstram que o risco de TEV é superior no período inicial após o diagnóstico de cancro e que a sua incidência tende a diminuir significativamente depois<sup>(68)</sup>. No estudo MEGA anteriormente citado<sup>(67)</sup>, o risco foi maior nos primeiros três meses após o diagnóstico de cancro e à medida que o tempo progredia, o risco diminuía. Esta tendência foi semelhante quer em doentes com apenas TVP quer em doentes com EP associada ou não a TVP. Também uma análise retrospectiva envolvendo mais de 200 000 doentes oncológicos evidenciou uma taxa de incidência de 3,3% no primeiro ano após o diagnóstico e 0,8% no segundo ano<sup>(69)</sup>.

A doença oncológica metastizada apresenta um risco de TEV mais elevado. A presença de metástases está associada a hipercoagulabilidade, a qual parece ter um papel chave na capacidade metastática dos tumores sólidos. Nestes, o risco de trombose venosa é 58 vezes superior ao de doentes sem neoplasia, e cerca de 4 vezes superior ao de doentes com cancro não metastizado<sup>(67)</sup>. Para além do estudo MEGA, outros trabalhos suportam esta evidência<sup>(69,70,71,72)</sup>.

Refira-se, porém, que existem alguns estudos englobando doentes oncológicos em ambulatório nos quais o estágio avançado não esteve associado a maior risco de TEV sugerindo que o *status performance* e a imobilidade nos doentes hospitalizados potenciam o risco de trombose.

O desenvolvimento de TEV em doentes com cancro tem várias consequências deletérias, incluindo a necessidade de anti-coagulação a longo prazo, um risco anual de 12% de complicações hemorrágicas, um risco anual de 21% de trombose recorrente e o potencial impacto no agendamento da quimioterapia e na qualidade de vida do doente<sup>(73)</sup>.

Os eventos trombóticos são a segunda causa de mortalidade em doentes com cancro, logo a seguir à progressão de doença, e estão associados a diminuição da sobrevida<sup>(74)</sup>.

Num estudo retrospectivo envolvendo 1 015 598 doentes internados com cancro<sup>(75)</sup>, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi 6,7%, sendo significativa e consistentemente maior em doentes com TEV (16,3% vs 6,3%;  $P < 0,0001$ ). Verificou-se também que a mortalidade foi maior nos casos de EP (24,8% vs 6,5%;  $P < 0,0001$ ).

De acordo com a *American Society of Clinical Oncology*<sup>(76)</sup> podem definir-se os seguintes fatores de risco para TEV em doentes oncológicos:

A – Fatores relacionados com o doente: idade, raça, comorbilidades (obesidade, infeção, doença renal, doença pulmonar, tromboembolismo arterial), episódio anterior de TEV, plaquetas pré-quimioterapia elevadas, mutações pró-trombóticas hereditárias;

B – Fatores relacionados com a neoplasia: local primário (gastrointestinal, cérebro, pulmão, ginecológico, renal, hematológico), primeiros 3-6 meses após diagnóstico; doença metastática;

C – Fatores relacionados com o tratamento: cirurgia major recente, internamento, quimioterapia, hormonoterapia, terapêutica anti-angiogénica (talidomida, bevacizumab), agentes estimuladores de eritropoiese, presença de CVC.

Alguns dos fatores de risco para TEV foram avaliados num estudo retrospectivo por Silva et al.,<sup>(77)</sup> em doentes oncológicos com sintomatologia e sem sintomatologia de EP. A presença de sintomas ao diagnóstico de EP não se correlacionou com nenhuma destas variáveis (Tabela 15).

**Tabela 15** – Avaliação de fatores de risco para EP e sua relação com a presença de sintomatologia aquando o diagnóstico de EP (Adaptado de Silva et al., 2015<sup>(77)</sup>).

		Sintomático	
		Sim	Não
Metastização	Sim	21,5%	44,6%
	Não	6,4%	19,9%
	Não Classificado	2,7%	4,8%
Cirurgia prévia (3 meses)	Sim	2,1%	1,6%
	Não	28,5%	67,7%
Cateter Venoso Central	Sim	11,8%	22,6%
	Não	18,8%	46,8%
Hormonoterapia	Sim	1,1%	4,3%
	Não	29,6%	65,1%
Quimioterapia	Sim	18,8%	50,5%
	Não	11,8%	18,8%

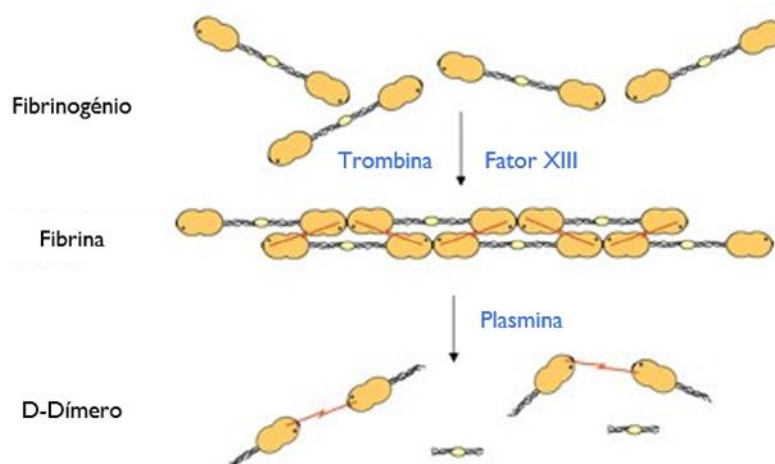
### Parâmetros laboratoriais

Os exames laboratoriais selecionados pelo clínico podem contribuir de forma significativa para o diagnóstico de TEV, ou na identificação de defeitos congénitos ou adquiridos associados com o desenvolvimento de TEV.

É extremamente importante na consciência custo/efetividade atual, certificar que cada exame requerido irá ser clinicamente útil no diagnóstico/tratamento do paciente.

### **Doseamento dos D-dímeros (DD)**

Este ensaio envolve a determinação do dímero-D, um produto de degradação específico da Fibrina (Figura 7), que deteta fibrina reticulada resultante da fibrinólise endógena e, por conseguinte, TVP. A fibrinólise é o processo através do qual um coágulo de fibrina é destruído. A fibrina é degradada pela plasmina levando à produção de fragmentos circulantes, entre os quais os DD, que são depois destruídos por outras protéases<sup>(78)</sup>.



**Figura 7** – Esquema representativo da formação dos DD (Adaptado de *Drugs and Diseases reference Index*)<sup>(79)</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que este ensaio apresenta um elevado valor preditivo negativo (VPN) ( $DD < 500 \text{ ng/mL}$ ) e é um marcador relativamente sensível, mas não específico para TVP<sup>(80-82)</sup>. No estudo de Brotman et al.,<sup>(83)</sup> foi avaliada a utilidade e as limitações do teste de DD na avaliação de TEV em pacientes hospitalizados tendo-se concluído que este ensaio apresentava pouca utilidade em distinguir pacientes com trombose daqueles sem trombose, em pacientes que tinham sido hospitalizados por mais de 3 dias, com idade superior a 60 anos ou que apresentavam valores de PCR elevados. Em pacientes não selecionados, a determinação dos DD apresentava utilidade clínica limitada devido à sua baixa especificidade.

A utilização do ensaio para DD numa perspetiva de emergência, por outro lado, demonstra ser bastante apelativa visto que muitas vezes não é possível obter uma resposta definitiva para o diagnóstico de TVP<sup>(84)</sup>. De facto, a grande utilidade deste teste é providenciar uma forma rápida de triar pacientes com fenómenos tromboembólicos<sup>(85)</sup>.

É preciso perceber que os DD podem estar aumentados em muitas condições. Causas fisiológicas de elevação de DD incluem a gravidez e puerpério, o aumento da idade ( $> 65$  anos), tabagismo, trauma recente e pós-operatório<sup>(86,87)</sup>. Na tabela 16 apresentam-se as causas patológicas mais comuns para a elevação dos DD.

**Tabela 16** - Causas patológicas mais comuns para a elevação dos DD (Adaptado de Pulivarthi et al., 2014 <sup>(85)</sup>).

<b>Hemorragia</b>	<b>A hemorragia é a causa de DD elevado</b>
<b>Trombose</b>	<p>Trombose venosa – trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose venosa em locais atípicos como o membro superior, mesentério e cérebro.</p> <p>Trombose arterial – síndrome coronária aguda, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, tromboembolismo arterial, isquemia intestinal.</p> <p>Trombose microvascular – coagulação intravascular disseminada.</p> <p>Trombose intravascular - cateteres, <i>pace-makers</i>, válvulas artificiais.</p>
<b>Doença cardiovascular</b>	Fibrilação auricular, aneurisma ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio, dissecção da aorta.
<b>Doença renal</b>	
<b>Doença hepática</b>	
<b>Doença e terapia oncológica</b>	
<b>Infeções</b>	Pneumonia, sépsis
<b>Doenças inflamatórias crônicas</b> <b>Gravidez</b> <b>Outros</b>	Pré-eclampsia, síndrome HELLP* Doença de Alzheimer, anemia falciforme

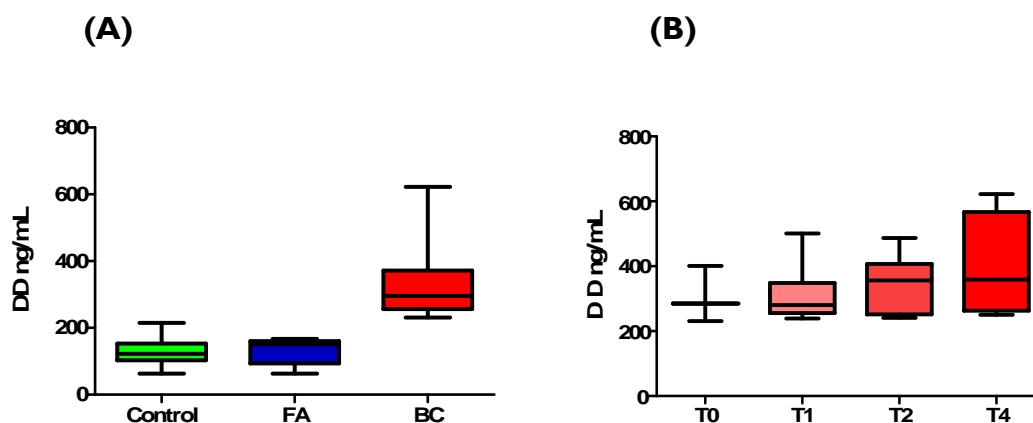
\* Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

### **DD em doentes oncológicos**

A utilidade da quantificação dos DD em doentes oncológicos é comprometida pelo facto dos seus níveis poderem estar elevados, mesmo na ausência de eventos trombóticos. Os fatores de risco para TEV em pacientes oncológicos incluem localização do tumor primário, estágio e período inicial após o diagnóstico de tumor, e comorbilidades associadas<sup>(88)</sup>. As modalidades de tratamento, incluindo QT, terapia anti-angiogénica, cirurgia, CVC, e internamentos prolongados, são outros fatores predisponentes para a trombose nesses pacientes<sup>(88)</sup>. Biomarcadores laboratoriais que predizem TEV são trombocitose ou leucocitose, fator tecidual, P-selectina solúvel, e dímero-D<sup>(89)</sup>. Num estudo prospetivo, envolvendo 2263 pacientes com suspeita de TVP, foram identificados fatores de mau prognóstico independentes

para a sobrevivência global, incluindo os níveis de dímero-D > 8000 ng/mL e idade >60 anos. Este estudo incluía 247 pacientes (10,9%) com tumor maligno conhecido ou que foram diagnosticados com doença oncológica durante um período de acompanhamento de 22 meses<sup>(90)</sup>. Os níveis de DD elevados nestes pacientes não eram devido à presença de trombose e poderiam refletir a biologia do tumor subjacente. Níveis de DD >8000 ng/mL foram associados com um aumento da incidência de malignidade<sup>(90)</sup>.

Num trabalho efetuado no SPC do IPOC FG EPE, apresentado no XXXI Nordic Congress in Clinical Chemistry (LabMed 2008)<sup>(91)</sup>, em que se dosearam os DD nas análises pré-biópsia de 39 pacientes, ficou evidente que doentes com carcinoma da mama apresentavam valores de DD superiores a doentes com fibroadenoma e ao grupo de controlo (Figura 8A). Foi também perceptível que o tamanho do tumor ao diagnóstico influencia os valores de DD encontrados (Figura 8B). O sistema de classificação TNM é usado para descrever a extensão clínica de um determinado tumor maligno<sup>(92)</sup>. A sigla T refere ao tumor primário e varia numa escala de 0 a 4, em que T0 representa ausência de evidência de tumor. T1, T2, T3 e T4 refletem o tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário<sup>(92)</sup>.



**Figura 8** – A) Comparação dos valores de DD entre grupo controlo (Control), grupo de doentes com diagnóstico de fibroadenoma (FA) e grupo com diagnóstico de carcinoma da mama (BC). B) Comparação dos valores de DD entre as diferentes classificações quanto ao tamanho do tumor.

Um estudo retrospectivo por Lee *et al.*<sup>(93)</sup> avaliou os níveis de DD em 1068 pacientes com suspeita de TVP. O VPN foi menor nos pacientes oncológicos do que em pacientes sem doença oncológica (79% vs. 96%). Em contraste, num estudo realizado por Wolde *et al.*<sup>(94)</sup>, que avaliou 1739 pacientes com suspeita de TVP, o VPN para os DD foi de 97% em pacientes com e sem doença oncológica.



Da mesma forma no trabalho de King *et al.* a avaliação de DD apresentou elevados VPN e sensibilidade para o diagnóstico de EP nos pacientes oncológicos<sup>(95)</sup>. Di Nisio *et al.*<sup>(96)</sup> analisaram 2066 pacientes e concluíram que o VPN para o doseamento de DD foi de 100% e 97% entre pacientes oncológicos com probabilidade clínica baixa e probabilidade clínica intermédia (classificação Wells<sup>(97)</sup>). Noutro estudo foi descrita uma maior sensibilidade e valor preditivo negativo com uma amostra de 72 doentes com cancro<sup>(98)</sup>. Estes dados foram confirmados num segundo estudo mais amplo, que envolveu uma avaliação de 1721 pacientes em ambulatório, onde foi descartado EP através de um teste de DD negativo em 494 de 1554 (32%) pacientes sem problemas oncológicos, e em 18 de 164 (11%) pacientes com um tumor maligno<sup>(99)</sup>.

Apesar da extensiva investigação e dos muitos artigos publicados acerca da utilidade dos DD nos doentes com TEV, não se encontra na bibliografia normas ou *guidelines* que preconizam a quantificação dos DD no diagnóstico e seguimento destes pacientes, mantendo-se, portanto, como ferramentas clínicas o diagnóstico imagiológico e o seguimento clínico<sup>(100)</sup>.

### **Pesquisa de Anticoagulante Lúpico**

Os anticorpos antifosfolípidos (aFL) constituem uma família heterogénea de imunoglobulinas, que incluem, entre outros, anticoagulante lúpico (AL) e anticorpos anticardiolipina<sup>(101)</sup>. Os aFL estão presentes na síndrome antifosfolípida (SAF), uma condição caracterizada por trombose venosa ou arterial recorrente<sup>(102)</sup>. Eventos tromboembólicos são descritos em aproximadamente um terço dos pacientes com pesquisa positiva de aFL<sup>(101)</sup>.

Nos últimos anos, tem-se observado uma maior prevalência da aFL em pacientes com tumores sólidos em relação a indivíduos sem doença<sup>(103)</sup>. Este padrão tem sido também observado em pacientes com patologia hematológica<sup>(104)</sup> e durante os últimos anos demonstrado em diversos trabalhos para uma grande variedade de tumores malignos<sup>(105)</sup>. Na tabela 17 estão representados os parâmetros analíticos referidos em doentes oncológicos paliativos com SAF<sup>(106)</sup>.

**Tabela 17** – Parâmetros laboratoriais em doentes oncológicos paliativos apresentando SAF. (Adaptado de Salluh *et al.*, 2009<sup>(106)</sup>).

Dados Laboratoriais	
Anticoagulante Lúpico positivo	100%
Ac. Anti Cardiolipina positivo	11%
DD (ng/mL)	794 (271-1471)

As razões para a produção de anticorpos aumentada não estão ainda bem clarificadas, mas a presença de anticorpos aFL em doentes com cancro tem sido associada a uma taxa aumentada de trombose e a um pior prognóstico<sup>(107,108)</sup>.

É razoável hipotisar que pacientes com tumores malignos, já com maior risco de eventos trombóticos, possam ter um risco ainda acrescido quando apresentam aFL. De facto, tem sido sugerido que os aFL, também reportados em indivíduos assintomáticos, não terão capacidade por si só de desencadear um evento trombótico, mas poder-se-ão tornar num fator de risco acrescido quando uma segunda condição trombótica está presente ("hipótese dois hits")<sup>(109)</sup>.

Neste contexto, num indivíduo com aFL, o tumor pode ser o segundo "hit" promotor do evento trombótico. Na verdade, de acordo com esta hipótese, diferentes autores descreveram uma taxa significativamente maior de eventos tromboembólicos em doentes com tumor maligno positivos para aFL em relação aos grupos controlo, considerados como indivíduos com a mesma patologia, mas sem presença de aFL<sup>(103,104)</sup>.

Alguns autores observaram que os pacientes com tumores sólidos estão mais propensos a desenvolver um evento trombótico em comparação com pacientes com uma doença hematológica<sup>(110)</sup>. Assim, mesmo que os níveis da aFL sejam frequentes na doença maligna hematológica, uma manifestação clínica seria mais rara.

Estes anticorpos podem ser responsáveis por várias manifestações em pacientes com neoplasias. A maioria dos autores concorda que em pacientes com tumores malignos, assim como nos SAF clássicos, os eventos trombóticos são principalmente venosos, como a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar<sup>(105,111)</sup>.

Podemos de certa forma concluir que existe uma maior consciencialização para o risco trombótico associado ao tumor maligno e ao fato destes doentes apresentarem pior prognóstico, sendo que, mesmo de presença transitória, estes aFL têm sido descritos como potenciais promotores da patogénese da trombose<sup>(107,108)</sup>.

É necessário ter presente que, embora os aFL possam representar um risco acrescido de trombose em pacientes oncológicos, também são relatados resultados em pacientes com tumor maligno e positivos para aFL onde não se registaram eventos trombóticos depois de um *follow-up* consistente<sup>(112,113)</sup>.

Num trabalho efetuado no SPC do IPOC FG EPE, apresentado no 21<sup>st</sup> IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EuroMedLab 2015)<sup>(114)</sup>, 126 pacientes pré-operatórios de diferentes patologias oncológicas sem suspeita de SAF foram avaliados para o AL usando duas metodologias diferentes: teste clássico de Veneno de Víbora

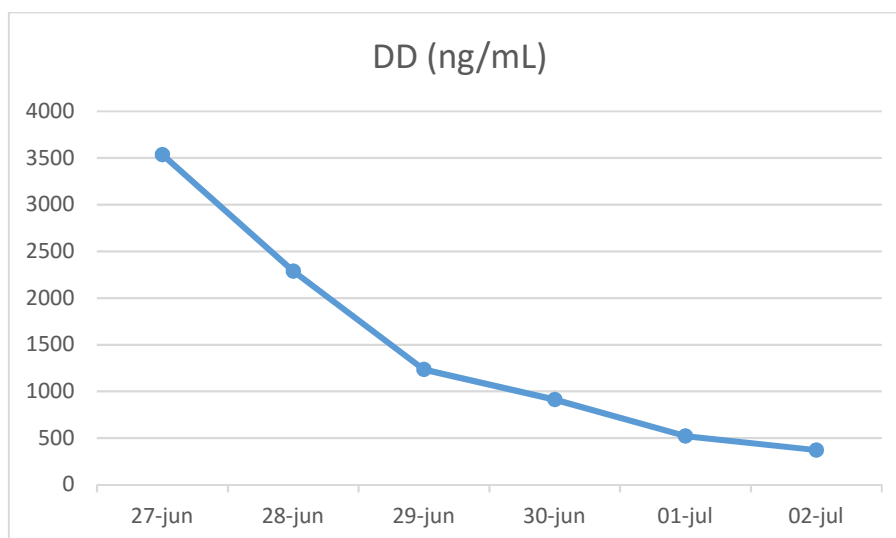
de Russell diluído (TVVRd) e um TTPa com ativador de sílica (SCT). Das amostras processadas 4 apresentaram resultado positivo para a pesquisa de AL (3% dos doentes avaliados) (Tabela 18). Um dos pacientes desenvolveu uma EP.

**Tabela 18** – Pesquisa de anticoagulante lúpico em doentes pré-operatórios de tumor sólido.

dRVVT - / SCT -	122
dRVVT + / SCT +	1
dRVVT + / SCT -	1
dRVVT - / SCT +	2

De seguida descreve-se um caso que permitiu o seguimento no SPC através do doseamento dos DD.

Doente de 56 anos com adenocarcinoma do cólon descendente sujeita a sigmoidectomia por perfuração intestinal. Apresentava metastização hepática e encontrava-se em QT paliativa. Recorreu à consulta não programada do IPOC FG EPE, a 27 de Junho, com queixas de dor intensa na região inguinal a irradiar para a face anterior da coxa esquerda. Após análises laboratoriais foi pedido ecodoppler para confirmação de diagnóstico de TVP. Foi medicada com Lovenox 60 mg de 12 em 12 horas e ficou sob vigilância com determinação dos DD (Figura 9). Doente teve alta a 2 de Julho após avaliação dos resultados analíticos do dia.



**Figura 9** – Evolução dos DD ao longo do tempo de internamento.

A concentração de DD em circulação depende diretamente da atividade fibrinolítica. A fibrinólise tem como função a degradação de fibrina formada e estabilizada pelo Fator XIII da coagulação. Em situação de TEV a formação de fibrina está muito aumentada derivada da formação dos trombos, o que leva à ativação da fibrinólise. Assim se percebe porque à data de entrada (27 de Junho) a doente apresentava valores de DD elevadíssimos. A elevada quantidade de fibrina degradada traduz-se numa concentração também elevada de DD<sup>(115)</sup>.

Após a introdução duma heparina de baixo peso molecular (forte atividade anticoagulante), os DD começaram a descer (Figura 9). Significa que o tratamento foi eficaz e a quantidade de fibrina a ser formada diminuiu. Como reflexo disto, a fibrinólise diminuiu também a sua atividade com conseqüente baixa de concentração dos produtos resultantes, dos quais os DD são os mais específicos.

## 5 - CONCLUSÕES

Os exames laboratoriais são imprescindíveis para complementar os dados clínicos, no apoio ao diagnóstico e monitorização de doentes/utentes, tornando-se fundamentais na rotina hospitalar.

No doente oncológico, dada a fisiopatologia complexa da doença e aos muitos e variados problemas associados à sua evolução e aos tratamentos, as análises clínicas revestem-se ainda de maior relevância. A identificação precoce e seguimento apertado destas complicações, permitem ao clínico agir atempadamente, garantindo uma gestão equilibrada da terapêutica oncológica e a correção de complicações que surjam durante o percurso do doente.

O tempo de resposta é, portanto, um ponto fulcral do Serviço de Patologia Clínica que, integrando o Instituto Português de Oncologia de Coimbra, dá apoio às mais diversas especialidades, no que toca ao diagnóstico e acompanhamento do doente oncológico.

Como local de estágio, trata-se de um excelente laboratório de formação, não só pela qualidade dos colaboradores, como pela sua estrutura, pois reúne num mesmo espaço as quatro grandes áreas das análises clínicas e também pela característica de ser direcionado para a oncologia, área da medicina que está em constante descoberta e evolução. Permite ainda ter contacto com o cerne de todo este processo “o doente”.

O mestrado de análises clínicas foi uma experiência enriquecedora, representando uma ferramenta muito útil nesta longa jornada profissional. O seu plano curricular adequa-se na perfeição às funções que desempenho diariamente no Serviço de Patologia Clínica do IPO de Coimbra.

## 6 - REFERÊNCIAS

1. James O. Westgard. Assuring the right quality right. 2007. Westgard QC, Inc. Madison
2. Dennis A. Casciato. Manual of Clinical Oncology. 7Th Edition. 2012 Lippincott, Williams and Wilkins. Philadelphia, PA.
3. Harrison's Manual of Medicine. 17th edition. 2009. MacGraw Hill, New York.
4. Verbeke, N., et al., High prevalence of anaemia and limited use of therapy in cancer patients: a Belgian survey (Anaemia Day 2008). Support Care Cancer. 2012 Jan;20(1):23-8.
5. Brose K., Lee Y., Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. Curr Oncol. 2008 Jan;15(Suppl 1):S58-67.
6. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1889-93.
7. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current Spectrum of Bacterial Infections in patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2003 Oct 15;37(8):1144-5.
8. Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The Spectrum of Gram-Positive Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Malignancies, and the in Vitro Activity of Various Quinolones Against Gram-positive Bacteria Isolated from Cancer Patients. Int J Infect Dis. 2006 May;10(3):223-30.
9. Hughes WT, et al. 2002 Guidelines for The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions of Nosocomial Infections. Am J Infect Control. 1988 Jun;16(3):128-40.
11. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. Infect Dis Clin North Am. 2007 Dec;21(4):1055-90.
12. Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-induced Neutropenia. N Engl J Med. 1993 May 6;328(18):1323-32.
13. Oude Nijhuis CS, et al. Fever and Neutropenia in Cancer Patients: The Diagnostic Role of Cytokines in Risk Assessment Strategies. Crit Rev Oncol Hematol. 2002 Nov;44(2):163-74.
14. Shouten HC. Neutropenia management. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10:85-9.
15. Dale CD. Advances in the treatment of neutropenia. Curr Opin Support Palliat Care. 2009 Sep;3(3):207-12.

16. Worth LJ, et al. Use of risk stratification to guide ambulatory management of neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Intern Med J. 2011 Jan;41(1b):82-9.
17. Bell MS, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
18. Sammut SJ, Mazhar D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. QJM. 2012 Apr;105(4):327-36.
19. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy induced febrile neutropenia in emergency department. Hematol Oncol. 2013 Dec;31(4):189-96.
20. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v252-6.
21. Baden LR, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012 Nov 1;10(11):1412-45.
22. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenia cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4129-34.
23. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteriemia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Jul;32(7):841-50.
24. Link H, et al. Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003 Oct;82 Suppl2:S105-17.
25. Schüttrumpf S, et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? C. Ann Hematol. 2003 Feb;82(2):98-103.

26. von Lilienfeld-Toal M, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Jul;23(7):539-44.
27. Delèvaux I., et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):337-40.
28. Jimeno A., et al. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2462-9.
29. Simon I., et al. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206-17.
30. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000 Feb;28(2):458-61.
31. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1605-8.
32. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998 Aug;24(8):888-9.
33. Meisner M, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001 Feb;18(2):79-87.
34. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):211-5.
35. Rodgers, G.M., et al., Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May;10(5):628-53.
36. Spivak, J.L., P. Gascon, and H. Ludwig, Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:43-56.
37. Cançado R. D., Chiatton C. S. Anemia de Doença Crônica. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2002 24(2):127-136.
38. Marangolo M., Papianni G. Treating anemia in cancer patients: improving their quality of life. *Focus on Anaemia in cancer*. 2002. 3 (3): 59-71.
39. Caro, J.J., et al., Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
40. Vaupel, P., Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 3:21-6.
41. Trotti, A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176-81.



42. Means R., Krantz S., Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1639-47.
43. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, Dierich MP, Wachter H., Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur J Haematol*. 1991 Feb;46(2):65-70.
44. Schwartz, R.N., Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Feb 1;64(3 Suppl 2):S5-13; quiz S28-30.
45. Steensma, D.P., Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1022-4.
46. Means RTJr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int. J. Hematol*. 1999; 70:7-12.
47. Spivak, J.L., The anaemia of cancer: death by a thousand cuts. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jul;5(7):543-55.
48. Barrett-Lee, P.J., et al., Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*, 2006. 70(1): 34-48.
49. Wilson, J., et al., A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess*. 2007 Apr;11(13):1-202, iii-iv.
50. Bohlius, J., et al., Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD003407.
51. Groopman, J.E. and L.M. Itri, Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(19): 1616-34.
52. Ludwig, H., et al., The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293-306.
53. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol*. 1966 Oct;3(4):351-75.
54. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am. J. Med*. 1989; 87:638-644.
55. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin. Arthritis Rheum*. 1990; 14:209-223.
56. Birgegard G, Hallgren R, Killander A, Stromberg A, Venge P, Wide L. Serum ferritin during infection. A longitudinal study. *Scand J Haematol*. 1978 Oct;21(4):333-40.

57. North M, Dallalio G, Donath AS, Melink R, Means RT. Serum transferrin receptor levels in patients undergoing evaluation of iron stores: correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clin Lab Haematol.* 1997 Jun;19(2):93-7.
58. Morley J, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982; 389:406-418.
59. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982; 389:39-48.
60. Brinkmann T, Blanchet JS, Kokschi M, Lopez R. Soluble Transferrin Receptor assay – a differentiator for diagnosing iron deficiency anaemia. *Haematology.* 2008; 7: 34-37 (Acedido a 13 de Agosto de 2016). Disponível na internet: <http://www.cli-online.com/index.php?id=2525>.
61. Marković M, Majkić-Singh N, Ignjatović S, Singh S. Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. *Int J Lab Hematol.* 2007 Oct; 29(5):341-6.
62. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
63. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun;107;1-4-1-8. (Acedido a 13 de Agosto de 2016) Disponível na internet: [http://circ.ahajournals.org/content/107/23\\_suppl\\_1/1-4](http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/1-4)
64. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens: Lectures on Clinical Medicine. London, England: The New Sydenham Society: 1868:5: 281-331
65. Charles W.Francis. Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4874-80
66. Heit JA, et al. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):809-15.
67. Chew HK, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):601-8.
68. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010 Apr;125 Suppl 2:S1-7
69. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):458-64.

70. Levitan N, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Sep;78(5):285-91
71. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2822-9.
72. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002 Apr;87(4):575-9.
73. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY.. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism] *Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):81-91
74. 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 Mar;5(3):632-4.
75. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46.
- 76.[http://www.asco.org/search/site/risk%20factor%20VTE?f\[0\]=fctSiteName%3AASCO.org&f\[1\]=fctSiteName%3AMeeting%20Library](http://www.asco.org/search/site/risk%20factor%20VTE?f[0]=fctSiteName%3AASCO.org&f[1]=fctSiteName%3AMeeting%20Library) (Acedido a 14 de Agosto de 2016).
77. Silva P., Rosales M., Milheiro M., Santos L. Tromboembolismo pulmonar no doente oncológico em ambulatório, *Acta Med Port* 2015 Jul-Aug;28(4):463-468
78. Dacie and Lewis. *Practical Haematology*. 11<sup>th</sup> Edition. 2011. Churchill Livingstone, Elsevier Limited.
79. Drugs and Diseases reference Index (<http://dxline.info/diseases/fibrin-degradation-products?>. Acedido a 14 de Agosto de 2016).
80. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation*. 1995 Apr 15;91(8):2184-7.
81. Ginsberg JS, et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997 May 26;157(10):1077-81.
82. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J. D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1405-6.
83. Brotman DJ, et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003 Mar;114(4):276-82.

84. Motykie GD, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol.* 2000 Mar;19(1):47-51.
85. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):491-9.
86. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Feb;35(1):50-9
87. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med.* 2008;40(8):594-605.
88. Gordge MP, et al. Plasma D dimer: A useful marker of fibrin breakdown in renal failure. *Thromb Haemost.* 1989 Jun 30;61(3):522-5.
89. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4839-47.
90. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol.* 2010 Sep;63(9):818-22.
91. Reis J, Diamantino J, Cunha N, Valido F. D-Dimer evaluation associated with CA15-3 and CEA levels in suspicious breast masses. *LabMed* 2008; XXXI Nordic Congress in Clinical Chemistry. Abstract book. 2008. Helsinki.
92. L.H. Sobin and Ch. Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours - 6th edition.* John Wiley & Sons, INC. 2002. New Jersey.
93. Lee AY, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1999 Sep 21;131(6):417-23.
94. Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, Büller HR. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1880-4.
95. King V, Vaze AA, Moskowitz CS, Smith LJ, Ginsberg MS. D-dimer assay to exclude pulmonary embolism in high-risk oncologic population: Correlation with CT pulmonary angiography in an urgent care setting. *Radiology.* 2008 Jun;247(3):854-61.
96. Di Nisio M, Rutjes AW, Büller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006 Jan;4(1):52-7.

97. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
98. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3(6):1239-42.
99. Righini M, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):715-9.
100. Mandala M, Falanga A, Roila F, (On behalf of the ESMO Guidelines Working Group). Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22 (Supplement 6): 85–92. (Acedido em 13 de Agosto de 2016) Disponível na internet: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_6/vi85.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi85.full)
101. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory Markers in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12 Suppl 1):14-8.
102. Miesbach W, et al. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2006 Dec;6(2):94-7.
103. Zuckerman et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995 Aug;72(2):447-51.
104. Pusterla et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J*. 2004;5(4):341-6.
105. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Apr;32(2):184-7.
106. Salluh J, Soares M, De Meis E. Antiphospholipid antibodies and multiple organ failure in critically ill cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(2):79-82.
107. Bairey O, et al. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2006 May;76(5):384-91.
108. De Meis E, et al. Lupus Anticoagulant Activity as a Thrombosis Risk Factor in Lung Adenocarcinoma Patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1107:51-5.
109. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2010 Feb;9(4):200-2

110. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol* 2006;25 (6):840–4.
111. Battistelli S, et al. Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 2008;23(1):31–5.
112. Genvresse I, Lüftner D, Späth-Schwalbe E, Buttgereit F. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;68(2):84–90.
113. Miesbach W, Scharrer I, Asherson RA. High titres of IgM-antiphospholipid antibodies are unrelated to pathogenicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):95–7.
114. Reis J, Valido F. Lupus anticoagulant evaluation in pre-operative breast cancer and colorectal carcinoma patients. *EuroMedLab 2015; 21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Final Programme. 2015. Paris.*
115. Hoffbrand. *Essencial Haematology*. 3rd Edition. Blackwell Science 1993. Berlin, Germany.