

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Farmácia**

**Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica**

Laura Beatriz Fonseca

**EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS E EFETIVIDADE DO TRATAMENTO  
EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: coorte histórica de pacientes tratados  
no Sistema Único de Saúde**

Belo Horizonte

2025

Laura Beatriz Fonseca

**EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS E EFETIVIDADE DO TRATAMENTO  
EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: coorte histórica de pacientes tratados  
no Sistema Único de Saúde**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre(a) em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de Concentração: Medicamentos em Populações

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Coorientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Coorientadora: Dra. Paula Lana de Miranda Drummond

Belo Horizonte

2025

Fonseca, Laura Beatriz.

F676e      Eventos adversos a medicamentos e efetividade do tratamento em pacientes com Mieloma múltiplo [recurso eletrônico] : coorte histórica de pacientes tratados no Sistema Único de Saúde / Laura Beatriz Fonseca. – 2025.

1 recurso eletrônico (70 f. : il.) : pdf

Orientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.  
Coorientador: Adriano Max Moreira Reis.  
Coorientadora: Paula Lana de Miranda Drummond.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Mieloma múltiplo – Teses. 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas – Teses. 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos – Teses. 4. Efetividade – Teses. 5. Fatores imunológicos – Teses. 6. Inibidores de proteassoma – Teses. I. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Reis, Adriano Max Moreira. III. Drummond, Paula Lana de Miranda. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 615.7042



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS E EFETIVIDADE DO TRATAMENTO EM PACIENTES COM MIELOMA  
MÚLTIPLO: coorte histórica de pacientes tratados no Sistema Único de Saúde**

**LAURA BEATRIZ FONSECA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 06 de agosto de 2025 pela banca constituída pelos membros:

Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Orientadora (FAFAR-UFMG)

Paula Lana de Miranda Drummond - Coorientadora (FUNED)

Giovana Paula Rezende Simino (UFMG)

Cristiane de Paula Rezende (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane de Paula Rezende, Professora Magistério Superior-Substituta**, em 07/08/2025, às 12:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Lana de Miranda Drummond, Usuária Externa**, em 07/08/2025, às 13:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Giovana Paula Rezende Simino, Professora do Magistério Superior**, em 07/08/2025, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Aparecida Menezes de Padua, Professora do Magistério Superior**, em 12/08/2025, às 09:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4421532** e o código CRC **C0B04209**.

---

## RESUMO

**Introdução:** Mieloma múltiplo (MM) é um câncer hematológico incurável caracterizado pela proliferação clonal de plasmócitos e por complicações sistêmicas. O MM tem crescente incidência e mortalidade, especialmente em países da América Latina como o Brasil. O tratamento tem avançado com a incorporação de novos agentes terapêuticos, no entanto, esses esquemas ainda estão associados a eventos adversos (EAs) significativos e o acesso às terapias emergentes no sistema público permanece desigual. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar os fatores associados à sobrevida global (SG) e aos EAs em uma coorte de pacientes iniciando tratamento para MM. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte histórica, realizado em um centro público de onco-hematologia da cidade de Belo Horizonte, com pacientes diagnosticados com MM, que iniciaram tratamento entre 2018 e 2022. Os dados foram coletados retrospectivamente a partir dos prontuários e analisados com o *software Statistical Analysis System (SAS®) OnDemand for Academics*. Os desfechos primários foram os eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo neuropatia periférica, tromboembolismo, cardiotoxicidade e toxicidades hematológicas. Também foram avaliados os desfechos SG e tempo até o próximo tratamento (TTNT). Foram analisadas variáveis como idade, sexo, comorbidades, polifarmácia, Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), esquema terapêutico, uso de transplante e resposta ao tratamento. As análises estatísticas incluíram medidas descritivas, curvas de *Kaplan-Meier* (KM) com teste *log-rank*, modelo de riscos proporcionais de Cox e cálculo da incidência acumulada e taxas de eventos adversos durante a primeira linha de tratamento. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,1%), com idade igual ou inferior a 65 anos (53,3%), apresentando altas taxas de comorbidades (75,2) e polifarmácia (58,1). No momento do diagnóstico, mais de um terço (38,1%) apresentava doença avançada (ISS III). Os esquemas de primeira linha incluíram imunomoduladores (IMiDs) e inibidores de proteassoma (IPs). O transplante autólogo de células-tronco (TCTH) foi realizado em 28,6% dos casos. Uma resposta parcial ou resposta muito boa parcial foi alcançada por 59,0% dos pacientes. A análise de KM estimou a média de SG em 21,6 meses (EP=16,4) e demonstrou redução significativa da sobrevida em pacientes que não realizaram TCTH ( $p < 0,05$ ), conforme indicado pela regressão de Cox (HR=8,15; IC 95%: 1,07–62,17). EAs ocorreram em 83,8% dos pacientes e neuropatia periférica foi mais comum (69,5%), especialmente entre pacientes tratados com IMiDs e IPs. **Conclusão:** Este estudo fornece dados relevantes de mundo real sobre pacientes com MM tratados no SUS. Os resultados indicam a efetividade dos tratamentos atuais para MM no Brasil, destacam o benefício prognóstico do TCTH e reforçam a necessidade de transplante precoce e monitoramento dos EAs.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; transplante de células-tronco hematopoéticas; eventos adversos; efetividade; imunomoduladores; inibidores de proteassoma.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma (MM) is an incurable hematologic cancer marked by clonal plasma cell proliferation and systemic complications. MM has shown increasing incidence and mortality, especially in Latin American countries such as Brazil. Treatment has advanced with the incorporation of new therapeutic agents; however, these regimens are still associated with significant adverse events (AEs), and access to emerging therapies in the public healthcare system remains unequal. **Aim:** The present study aimed to evaluate the factors associated with overall survival (OS) and AEs in a cohort of patients initiating treatment for MM. **Methods:** This is a historical cohort study conducted at a public onco-hematology center in Belo Horizonte, Brazil, including patients diagnosed with MM who initiated treatment between 2018 and 2022. Data were retrospectively collected from medical records and analyzed using Statistical Analysis System (SAS®) OnDemand for Academics. The primary outcomes were treatment-related AEs, including peripheral neuropathy, thromboembolism, cardiotoxicity, and hematologic toxicities. Secondary outcomes included OS and time to next treatment (TTNT). Variables analyzed included age, sex, comorbidities, polypharmacy, International Staging System (ISS) stage, treatment regimen, autologous stem cell transplant, and treatment response. Statistical analyses involved descriptive statistics, Kaplan-Meier (KM) survival curves with log-rank test, Cox proportional hazards models, and estimation of cumulative incidence and incidence rates of AEs during first-line treatment. **Results:** Most patients were male (57.1%), aged 65 or less (53.3%), with high rates of comorbidities (75.2%) and polypharmacy (58.1%). At the time of diagnosis, more than one-third (38.1%) presented with advanced disease (ISS stage III). First-line regimens included immunomodulatory drugs (IMiDs), proteasome inhibitors (PIs). Autologous stem cell transplantation (ASCT) was performed in 28.6% of cases. A partial or very good partial response was achieved by 59.0% of patients. KM analysis estimated mean OS at 21.6 months (SD=16.4) and showed significantly reduced survival in patients without ASCT ( $p<0.05$ ), indicated by Cox regression (HR=8.15; 95% CI: 1.07–62.17). AEs occurred in 83.8% of patients, and peripheral neuropathy was the most common (69.5%), particularly among patients treated with IMiDs and PIs. **Conclusion:** This study provides relevant real-world data on MM patients treated in the SUS. Results indicate the effectiveness of current MM treatments in Brazil, highlight the prognostic benefit of ASCT, and underscore the need for early transplantation and monitoring of toxicities.

**Keywords:** multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; adverse events; effectiveness; immunomodulators; proteasome inhibitors.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1** – *Kaplan-Meier of adverse events in first-line treatment*

**Figura 2** – *Kaplan-Meier of overall survival in first-line treatment*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B2M – Beta-2 Microglobulina

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CRAB – Hipercalcemia (*Calcium*), Insuficiência Renal (*Renal*), Anemia (*Anemia*), Lesões Ósseas (*Bone*)

EAs – eventos adversos

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

GMSI – Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

IMiDs – medicamentos imunomoduladores

IPs – medicamentos inibidores de proteassoma

ISS – Sistema de Estadiamento Internacional

KM – Kaplan-Meier

MM – Mieloma múltiplo

OR – *Odds ratio*

R-ISS – Sistema Internacional de Estadiamento Revisado

SCTIE/MS – Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde/Ministério da Saúde

SG – Sobrevida global

SLD – Sobrevida livre de doença

SLP – Sobrevida livre de progressão

SUS – Sistema Único de Saúde

TEV – Tromboembolismo venoso

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TCTH – Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

TPD – Tempo para progressão da doença

TVP – Trombose venosa profunda

TTNT – *Time to next treatment* (Tempo até o próximo tratamento)

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	10
<b>1.1 Introdução</b> .....	10
<b>1.2 Mieloma múltiplo</b> .....	16
1.2.1 <i>Diagnóstico e estadiamento do MM</i> .....	18
<b>1.3 Tratamento</b> .....	20
1.3.1 <i>Farmacoterapia do MM</i> .....	20
1.3.2 <i>Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas</i> .....	21
1.3.3 <i>Pacientes inelegíveis ao transplante</i> .....	23
1.3.4 <i>Pacientes refratários ou em recidiva da doença</i> .....	23
1.3.5 <i>Avaliação do tratamento</i> .....	24
<b>1.4 Aspectos relacionados à segurança do tratamento do MM</b> .....	25
1.4.1 <i>Neuropatia periférica</i> .....	25
1.4.2 <i>Tromboembolismo venoso</i> .....	27
1.4.3 <i>Cardiotoxicidade</i> .....	28
1.4.4 <i>Eventos hematológicos</i> .....	30
<b>1.5 Desfechos clínicos relacionados ao tratamento em oncologia</b> .....	31
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	33
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	33
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	33
<b>3 MÉTODOS</b> .....	33
<b>3.1 População, local e delineamento do estudo</b> .....	33
<b>3.2 Variáveis do estudo</b> .....	34
3.2.1 <i>Desfecho</i> .....	34
3.2.1.1 <i>Eventos adversos relacionados ao tratamento do MM</i> .....	34
3.2.1.2 <i>Sobrevida global e tempo até o próximo tratamento</i> .....	35
3.2.2 <i>Variáveis de exposição</i> .....	36
3.2.2.1 <i>Dados basais e clínicos dos pacientes</i> .....	36
3.2.2.2 <i>Dados de seguimento</i> .....	36
<b>3.3 Coleta de dados</b> .....	37
<b>3.4 Análise estatística</b> .....	37
<b>4 ARTIGO DE RESULTADOS</b> .....	39
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	58
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	60
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61
<b>ANEXOS</b> .....	68
<b>APÊNDICES</b> .....	69

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia que afeta as células plasmáticas na medula óssea, resultando em tumores conhecidos como plasmocitomas. O MM pode comprometer de forma significativa o tecido ósseo, levando a lesões osteolíticas sem formação óssea nova, além de afetar a hematopoiese e o funcionamento de outros sistemas, como o sistema renal e imunológico. Também estão entre suas manifestações clínicas a disfunção renal e a imunossupressão, decorrentes tanto da própria proliferação de plasmócitos anormais quanto da produção de proteínas monoclonais. Embora a doença seja incurável, os tratamentos disponíveis e o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) melhoram significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes (Rajkumar, 2024).

O tratamento para o MM engloba diversas abordagens, sendo elas: quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e o TCTH (Gerecke *et al.*, 2016; Rajkumar, 2022, 2024). Nas últimas décadas foram incorporadas novas classes de medicamentos para tratamento do MM destacando-se os imunomoduladores (IMiDs), inibidores de proteassoma (IPs) e anticorpos monoclonais, que representaram avanços significativos apresentando altas taxas de resposta. Esses fármacos são usados em diferentes esquemas em monoterapia ou em associações, segundo a linha de tratamento. Porém, a disponibilidade desses medicamentos é diferente entre os países (Rajkumar, 2020, 2022, 2024). No Brasil estão disponíveis no SUS, os IMiDs, IPs, agentes alquilantes, corticosteroides, antraciclinas, inibidores de topoisomerase e alcaloides da vinca (Brasil, 2022). O **Quadro 1** apresenta um panorama dos medicamentos registrados no Brasil e indicados para o tratamento do MM, destacando aqueles já incorporados ao SUS.

**Quadro 1** Medicamentos disponíveis para tratamento de mieloma múltiplo no Brasil

<b>CLASSE DE MEDICAMENTOS</b>	<b>MEDICAMENTOS COM REGISTRO</b>	<b>MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM PACIENTES DO SUS</b>
<b>Inibidores de proteassoma</b>	Bortezomibe	Bortezomibe
	Carfilzomibe	Carfilzomibe
	Ixazomibe	-
<b>Imunomoduladores</b>	Talidomida	Talidomida
	Lenalidomida*	-
	Pomalidomida	-
<b>Anticorpos monoclonais</b>	Daratumumabe	-
	Elotuzumabe	
	Isatuximabe	
	Elranatamabe	
	Talquetamabe	
	Teclistamabe	
<b>Agente alquilantes</b>	Ciclofosfamida	Ciclofosfamida
	Melfalano	Melfalano
<b>Corticoesteroides</b>	Dexametasona	Dexametasona
	Prednisona	Prednisona
	Metilprednisolona	-
<b>Antraciclina</b>	Doxorrubicina	Doxorrubicina
	Doxorrubicina lipossomal	Doxorrubicina lipossomal
<b>Inibidores de topoisomerase</b>	Etoposido	Etoposido
<b>Alcaloides da vinca</b>	Vincristina	Vincristina

**Fonte:** de autoria própria.

\*Conforme portaria SECTICS/MS nº 29/2024, lenalidomida foi incorporada (combinação) ao SUS para o tratamento de pacientes com linfoma folicular previamente tratados, entretanto, não possui indicação para MM devido à baixa relação custo-efetividade (Brasil, 2022; 2024).

O TCTH desempenha um papel crucial no tratamento do MM, sendo considerada a abordagem “padrão-ouro” para pacientes elegíveis. Esta modalidade terapêutica deve ser incorporada precocemente no plano de tratamento devido ao melhor direcionamento da farmacoterapia e seu potencial de aumentar significativamente a sobrevida dos pacientes. A elegibilidade para o transplante é regida por diretrizes específicas que incluem idade abaixo de 75 anos, níveis controlados de bilirrubina e creatinina, e uma avaliação funcional satisfatória (Gole *et al.*, 2014).

A meta ao realizar o TCTH é atingir a máxima resposta ao tratamento com ocorrência mínima de EAs, através de um processo que envolve terapia de indução, coleta de células-tronco, quimioterapia de condicionamento, a infusão de células-tronco e subsequente terapia de manutenção. A literatura demonstra que o TCTH pode proporcionar uma resposta mais profunda e prolongada em pacientes com MM. A combinação de terapia de indução tripla, incluindo IPs e corticosteroides, seguida pelo transplante, maximiza as chances de alcançar uma resposta completa ou muito boa (Cavo *et al.*, 2013; Ricciuti *et al.*, 2020; Rajkumar, 2024).

Para pacientes elegíveis ao TCTH, o tratamento começa com indução tripla por três a quatro ciclos, preferencialmente com bortezomibe, seguida da coleta de células-tronco. O condicionamento é feito com melfalano (200 mg/m<sup>2</sup>) um ou dois dias antes da infusão de células-tronco. Após o transplante, pode-se realizar consolidação individualizada e, obrigatoriamente, manutenção com talidomida para prolongar a remissão. Já os pacientes inelegíveis ao TCTH recebem indução com bortezomibe e talidomida, com ajustes de dose para reduzir eventos adversos (EAs) (Brasil, 2022).

No SUS, o tratamento de casos de MM recidivado ou refratário busca controlar a progressão da doença com o melhor perfil de segurança possível. Em recidivas clínicas, a intervenção é imediata, com esquemas triplos que incluam medicamentos não usados na primeira linha ou um segundo TCTH, principalmente se a recaída ocorrer após 18 meses. Em recidivas bioquímicas, pode-se adotar vigilância ativa, iniciando o tratamento diante de rápida elevação do componente monoclonal ou alto risco citogenético. O bortezomibe continua como base terapêutica, mesmo nessa fase. O daratumumabe, apesar da eficácia comprovada em combinação com bortezomibe e dexametasona, não foi incorporado ao SUS após recomendação desfavorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) devido à baixa relação custo-efetividade (Brasil, 2022, 2023).

O manejo multidisciplinar engloba intervenções complementares: o uso profilático de bisfosfonatos (ácido zoledrônico ou pamidronato) para prevenção de complicações ósseas, suplementação de cálcio e vitamina D, e estratégias de suporte à disfunção renal e prevenção de infecções (como profilaxia com aciclovir frente ao uso de IPs). Adicionalmente, a vacinação e o monitoramento laboratorial, radiológico e clínico são estratégias para garantir segurança, eficácia e qualidade de vida ao paciente durante a trajetória terapêutica no sistema público de saúde brasileiro (Brasil, 2022).

Apesar das melhorias significativas na expectativa e qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com MM proporcionadas por essas novas classes, o uso de IMiDs (como talidomida e lenalidomida) e IPs (como bortezomibe e carfilzomibe), está associado a EAs clinicamente significativos, como a neuropatia periférica, eventos tromboembólicos e cardiotoxicidade (Ludwig *et al.*, 2018).

A neuropatia periférica é um EA frequente e grave associado ao uso de talidomida e bortezomibe em pacientes com MM, a qual requer detecção precoce e medidas de prevenção para preservar a qualidade de vida dos pacientes. A neuropatia periférica grave, classificada como grau 3/4, ocorre em até 10% dos pacientes tratados com talidomida e sua incidência é dose-dependente e cumulativa (Kumar *et al.*, 2017). O uso de bortezomibe também está associado à neuropatia periférica, com variações observadas entre 8,4% e 80,5% observadas em uma revisão sistemática envolvendo estudos clínicos de fase III, também levando em consideração a neuropatia periférica grave (grau 3/4) (Li *et al.*, 2020).

Além da neuropatia, os eventos tromboembólicos são complicações comuns no percurso do MM, afetando aproximadamente 10% dos pacientes. O uso de medicamentos IMiDs, como talidomida, está relacionado ao aumento do risco de trombose venosa (Costa *et al.*, 2022). O tromboembolismo venoso (TEV), que inclui trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), é uma complicação grave no tratamento do MM. Fatores de risco para TEV incluem características biológicas das células do MM, fatores individuais dos pacientes e agentes terapêuticos como talidomida, lenalidomida e altas doses de dexametasona (Fotiou *et al.*, 2019).

Pacientes recém-diagnosticados iniciando terapias com IMiDs estão em maior risco. A identificação de pacientes com maior risco de TEV é essencial para implementar estratégias preventivas eficazes. Modelos de avaliação de risco, como os escores IMPEDE VTE (Sanfilippo *et al.*, 2019) e escore SAVED (Li *et al.*, 2019; Sanfilippo *et al.*, 2019), os quais foram desenvolvidos pela *American Society of Clinical Oncology*, do *International Myeloma Working Group* e ajudam a identificar variáveis significativas que contribuem para o desenvolvimento de TEV em pacientes com MM, visando reduzir sua incidência e, conseqüentemente, a morbidade e mortalidade associadas (Costa *et al.*, 2022).

Ainda, alguns casos de cardiotoxicidade em esquemas com bortezomibe foram relatados; entretanto, poucos dados extraídos de revisões sistemáticas estão disponíveis de

modo a determinar o risco geral desta reação adversa potencial em pacientes com MM tratados com o medicamento (Xiao *et al.*, 2014). Com base na meta-análise conduzida por Das *et al.* (2022), que avaliou o risco cumulativo e comparativo de eventos cardiovasculares associados ao uso de IMiDs e IPs em pacientes com MM, observou-se um aumento significativo na ocorrência de cardiotoxicidade de alto grau (grau  $\geq 3$ ) relacionado a essas terapias. A análise incluiu 20 ensaios clínicos randomizados de fase 3, totalizando 10.373 pacientes com MM, e utilizou meta-análises pareadas e em rede (*network meta-analysis*), com abordagem frequentista, para estimar os valores de *odds ratio* (OR). Os resultados mostraram maior risco de cardiotoxicidade grave (grau  $\geq 3$ ) associado ao uso de IMiDs (OR 2,05; IC 95% 1,30–3,26) e IPs (OR 1,67; IC 95% 1,17–2,40), especialmente o carfilzomibe (OR 2,68; IC 95% 1,63–4,40). Os autores destacam a importância da estratificação de risco cardiovascular antes do tratamento e sugerem a necessidade de estudos adicionais para compreender os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade desses fármacos.

O estudo de Jang *et al.* (2024) avaliou, em um contexto real, a incidência e os fatores de risco para EAs cardiovasculares associados ao bortezomibe em pacientes com MM. Em um delineamento transversal com 395 pacientes acompanhados por até dois anos, observou-se que 20,8% apresentaram EAs, sendo 14,7% graves. A hipertensão foi o evento mais comum, com início mediano aos 101,5 dias. Baixo IMC, subtipos de MM (cadeia leve e IgD), AVC prévio e hipertensão foram identificados como fatores de risco. Apesar da frequência dos EAs, não houve impacto significativo na sobrevida global (SG) ou livre de progressão. Os achados reforçam a necessidade de monitoramento cardiovascular durante o tratamento.

A cardiotoxicidade pode incluir sinais e sintomas como hipertensão, disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e outras complicações cardiovasculares. Pacientes com MM já possuem um risco elevado de doenças cardiovasculares, o que torna crucial o monitoramento cuidadoso antes e durante a terapia. Estudos pré-clínicos indicam que o carfilzomibe se acumula no tecido cardíaco, inibindo a função do proteossoma nos cardiomiócitos, levando ao acúmulo de proteínas tóxicas e resultando em lesão celular significativa. Acompanhamento com cardiologista é recomendado para monitorar e mitigar esses riscos (Wu *et al.*, 2020; Hasinoff; Patel; Wu; 2017).

As citopenias são comuns em pacientes com MM, resultantes tanto da doença quanto do tratamento, especialmente com agentes IMiDs. Estudos indicam que a exposição sequencial a IMiDs aumenta significativamente o risco de leucopenia e neutropenia, com maior incidência

em pacientes tratados em múltiplas linhas de terapia. Anemia, linfocitopenia e trombocitopenia também são observadas, embora com incidência similar entre os tratados e não tratados com IMiDs. A gestão cuidadosa das terapias, alternando esquemas para minimizar o risco de citopenias graves, é essencial para reduzir a morbidade associada e permitir a continuidade do tratamento oncológico (Basch *et al.*, 2014; Barberio *et al.*, 2025).

O MM, uma neoplasia que afeta principalmente idosos, é um desafio crescente para o sistema de saúde, devido à sua complexidade e aos impactos significativos na saúde e na qualidade de vida dos pacientes (Drummond, 2022). Esse desafio ganha importância com a projeção, relacionada ao envelhecimento populacional, de que até 2050, 21,9% da população brasileira será composta por idosos, considerando a transição demográfica (IBGE, 2018).

O manejo do MM apresenta elevada complexidade, envolvendo múltiplas estratégias terapêuticas, como quimioterapia, radioterapia, TCTH e o uso de IMiDs e IPs, incluindo talidomida, lenalidomida e bortezomibe. Tais intervenções, embora essenciais para o controle da doença, estão associadas a EAs graves, como neuropatia periférica, eventos tromboembólicos e cardiotoxicidade, que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e limitar a continuidade do tratamento (Ludwig *et al.*, 2018; Fotiou *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022).

O MM é uma neoplasia altamente heterogênea, cuja apresentação inicial inespecífica contribui significativamente para atrasos no diagnóstico. Sintomas como dor óssea persistente, fadiga, anemia e infecções recorrentes são frequentemente interpretados por pacientes e médicos como envelhecimento ou condições benignas, como osteoartrite e depressão. Esse equívoco, somado à fase assintomática prévia à progressão da doença e a apresentações atípicas, como envolvimento extramedular, resulta na identificação tardia da doença, geralmente em estágios avançados com complicações clínicas já estabelecidas, o que impacta diretamente no prognóstico e contribui para o agravamento das manifestações clínicas, ainda dificultando o acesso a estratégias terapêuticas mais eficazes, como o TCTH e aumentando o risco de complicações (Morè *et al.*, 2024; Zorlu *et al.*, 2025).

Ainda, limitações de acesso a exames laboratoriais e de imagem específicos, disponibilidade restrita de técnicas avançadas e falta de integração entre os níveis de atenção à saúde, atrasam ainda mais o diagnóstico. A ausência de protocolos padronizados de encaminhamento rápido e a comunicação deficiente entre especialidades impactam

negativamente o prognóstico e a qualidade de vida. Nesse sentido, o diagnóstico tardio está associado a piores desfechos clínicos, maior morbidade e mortalidade, bem como à necessidade de tratamentos iniciais mais agressivos. Pacientes diagnosticados em estágio avançado frequentemente apresentam complicações como disfunção renal, fraturas vertebrais, dor crônica e redução da qualidade de vida. Além disso, o atraso na detecção aumenta a demanda por hospitalizações, impacta o sistema de saúde, eleva custos e provoca efeitos econômicos e psicossociais significativos (Koshiaris *et al.*, 2018; Zorlu *et al.*, 2025).

Pelo exposto, dada a relevância do TCTH no manejo do MM e os desafios relacionados aos EAs dos medicamentos, este trabalho se justifica pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a efetividade e segurança dos tratamentos disponíveis no Brasil, particularmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). A avaliação da efetividade dos diferentes esquemas terapêuticos, bem como a análise de sua segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes, é importante para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficientes e seguras, além de viabilizar melhorias e atualizações em diretrizes clínicas e protocolos de tratamento, baseando-se em evidências científicas robustas disponíveis.

Por conseguinte, espera-se que o presente estudo possa contribuir para decisões clínicas mais informadas, melhorando a gestão do MM e potencialmente influenciando políticas de saúde que beneficiem um número maior de pacientes. O conhecimento gerado pode também servir de base para colaborações futuras com outras instituições do SUS, promovendo ações integradas para otimizar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com MM no Brasil.

## **1.2 Mieloma múltiplo**

MM é um tipo de câncer maligno que se origina dos plasmócitos (células do sistema imune responsáveis pela produção de anticorpos) na medula óssea. Os plasmócitos neoplásicos se agrupam na medula óssea, formando os plasmocitomas, reconhecidos como tumores malignos devido à sua composição anômala, que interfere na função normal das células saudáveis. Estas estruturas podem se desenvolver tanto dentro do osso, conhecidas como intramedulares e, quando fora dele, extramedulares. Quando se formam no interior do osso, afetam a produção regular de outras células sanguíneas e danificam a estrutura óssea ao se expandirem no tecido (Rajkumar, 2016; Rajkumar, 2022, 2024).

Os plasmócitos têm a função principal de gerar as proteínas chamadas imunoglobulinas, os anticorpos, vitais para a defesa do organismo. Sendo assim, os plasmócitos anômalos geram

imunoglobulinas com anomalias, ou desordenadas, conhecidas como proteína monoclonal ou proteína M devido à sua estrutura inadequada (Rajkumar, 2016). Assim, outra característica distintiva do MM é a presença de proteína monoclonal no sangue e na urina. A quantidade de proteína monoclonal varia entre os pacientes, sendo crucial na avaliação da doença. A presença de proteína M pode causar danos nos rins, assim é necessário determinar sua produção pelas células do MM, seja em excesso ou em quantidade insuficiente (Rajkumar, 2016; Padala *et al.*, 2021).

Os sintomas do MM são frequentemente descritos pelo acrônimo “CRAB”, representando as principais manifestações clínicas: hipercalcemia (nível de cálcio sérico 0,25 mmol/L ou mais acima do limite superior de normalidade ou maior que 2,75 mmol/L), disfunção renal (*clearance* de creatinina menor que 40 mL/min ou creatinina sérica maior que 177 mmol/L), anemia (nível de hemoglobina 2 g/dL ou mais abaixo do limite da normalidade ou hemoglobina menor que 10 g/dL) e lesões ósseas (advindo da palavra *bone*, do inglês, definidas como a presença de uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia óssea). Estes sintomas podem afetar significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes, desde os estágios iniciais da doença até os mais avançados (Padala *et al.*, 2021).

Diferentemente de outras neoplasias que se espalham para o tecido ósseo, as lesões ósseas osteolíticas no MM não provocam nova formação óssea. Ainda, as lesões ósseas são as principais causas de morbidade e podem ser melhor identificadas por meio de exames como tomografia computadorizada de corpo inteiro de baixa dosagem, tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons ou ressonância magnética (Hillengass *et al.*, 2019).

Praticamente todos os pacientes com MM evoluem de uma fase pré-maligna assintomática chamada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), a qual está presente em aproximadamente 5% da população com mais de 50 anos, sendo a prevalência cerca de duas vezes maior em pessoas negras do que em brancas (Landgren *et al.*, 2014, Rajkumar, 2022, 2024). A condição progride para MM ou uma condição maligna relacionada a uma taxa de 1% ao ano. Como a GMSI é assintomática, mais de 50% dos indivíduos diagnosticados com gamopatia monoclonal têm a doença por mais de 10 anos antes do diagnóstico clínico (Rajkumar, 2022, 2024).

Em alguns pacientes, pode ser identificada uma fase intermediária pré-maligna assintomática, mas mais avançada, chamada MM latente, a qual progride para MM a uma taxa de cerca de 10% ao ano nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, 3% ao ano nos próximos 5 anos e 1,5% ao ano após esse período. Esta taxa de progressão é influenciada pelo tipo citogenético subjacente da doença (Lakshman *et al.*, 2018).

O MM corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% das neoplasias hematológicas e, em 2019, a incidência padronizada por idade foi de 1,92/100.000 habitantes globalmente (Zhou *et al.*, 2021). Os fatores de risco primários para o MM incluem idade avançada, sexo, origem étnica e história familiar. Condições clínicas como GMSI, plasmocitoma solitário e MM latente também aumentam o risco de desenvolver MM. Pacientes com GMSI, com concentrações elevadas de proteína M e uma relação anormal de cadeias leves livres, têm um risco aumentado de desenvolver MM ativo. O MM latente tem uma alta taxa de progressão para MM ativo, com taxas decrescentes ao longo do tempo (Huang *et al.*, 2022).

### *1.2.1 Diagnóstico e estadiamento do MM*

O diagnóstico de MM requer a presença de um ou mais eventos definidores de MM, além da evidência de 10% ou mais de plasmócitos clonais no exame da medula óssea ou de um plasmocitoma confirmado por biópsia. Os eventos definidores consistem em sinais e sintomas estabelecidos pelo acrônimo CRAB, bem como três biomarcadores específicos: presença de 60% ou mais de células clonais na avaliação medular, razão entre níveis séricos de cadeias leves envolvidas e não envolvidas maior ou igual a 100, desde que o nível sérico de cadeias leves envolvidas seja de, pelo menos, 100 mg/L e mais de uma lesão focal na ressonância magnética de, pelo menos, cinco mm de tamanho (Rajkumar, 2016; Rajkumar, 2022, 2024).

As estimativas de sobrevida no MM variam com base na fonte dos dados. Dados de ensaios clínicos randomizados utilizando terapias modernas mostram que a sobrevida mediana no MM é aproximadamente de 6 anos. Em pacientes elegíveis para o TCTH, as taxas de sobrevida de quatro anos são superiores a 80% dos pacientes; a SG mediana entre esses pacientes é superior a oito anos. Entre idosos com idade >75 anos, a SG mediana é mais baixa, aproximadamente cinco anos (Durie *et al.*, 2017; Perrot *et al.*, 2020; Facon *et al.*, 2021). Esses números provavelmente subestimam as probabilidades de sobrevida atuais, pois antecedem a chegada de anticorpos monoclonais e vários outros novos agentes farmacológicos introduzidos nos últimos cinco anos. Por outro lado, podem superestimar a verdadeira sobrevida baseada na

população, pois derivam de ensaios clínicos randomizados nos quais pacientes com mau estado de saúde e comorbidades são tipicamente excluídos (Kumar; Rajkumar, 2018).

Uma estimativa mais precisa do prognóstico requer uma avaliação de múltiplos fatores. Como em outros cânceres, a SG no MM é afetada por características do paciente, como a carga tumoral (estágio), presença de anormalidades citogenéticas e resposta à farmacoterapia. A carga tumoral no MM tradicionalmente tem sido avaliada usando o Estadiamento de Durie-Salmon e o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS). Ainda, o Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (R-ISS) combina elementos de carga tumoral e a presença de anormalidades citogenéticas de alto risco ou nível elevado de desidrogenase láctica para criar um índice prognóstico unificado que auxilia no cuidado clínico, bem como na comparação de dados de ensaios clínicos (Rajkumar, 2022, 2024).

O sistema de estadiamento permite agrupar os doentes com MM em três estratos prognósticos, com base nos níveis séricos de beta-2 microglobulina (B2M) e albumina (Rajkumar, 2022, 2024). Dessa forma, classifica-se em:

- a) Estágio I - B2M abaixo de 3,5 mg/L e albumina igual ou acima de 3,5 g/dL;
- b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;
- c) Estágio III - B2M igual ou acima de 5,5 mg/L.

Em uma forma mais atualizada, o R-ISS combina elementos da carga tumoral e da biologia da doença (presença de anormalidades citogenéticas de alto risco ou nível elevado de lactato desidrogenase) para criar um índice prognóstico unificado que auxilia no cuidado clínico, bem como na comparação de dados de ensaios clínicos (Rajkumar, 2022, 2024). Ainda, considera-se a escala de status de desempenho elaborada pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), a qual é uma escala usada para avaliar como se dá a progressão da doença em determinado paciente, de forma a analisar o impacto do MM em habilidades e atividades cotidianas e determinar o tratamento e o prognóstico apropriados (Oken *et al.*, 1982; Rajkumar, 2022, 2024).

## 1.3 Tratamento

### 1.3.1 Farmacoterapia do MM

A SG de pacientes com MM melhorou significativamente nos últimos anos, tendo em vista que o impacto inicial veio com a introdução de talidomida, bortezomibe e lenalidomida na farmacoterapia da doença (Kumar *et al.*, 2014; Pratt; Morris, 2016). Na última década, terapias como carfilzomibe, pomalidomida, ixazomibe, elotuzumabe, daratumumabe, isatuximabe, selinexor, belantamabe mafodotina e terapias com células T receptoras de antígenos quiméricos foram aprovadas por agências regulatórias, como a americana *Food and Drug Administration*, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento do MM recidivante, prometendo melhorar ainda mais os resultados (Rajkumar, 2022, 2024).

O tratamento do MM se dá a partir de esquemas terapêuticos e linhas de tratamento, os quais contém combinações triplas de medicamentos. Talidomida, lenalidomida e pomalidomida, medicamentos utilizados no tratamento, são chamados de agentes IMiDs, os quais causam citotoxicidade direta induzindo danos ao DNA mediados por radicais livres e também têm propriedades anti-angiogênicas, imunomoduladoras e inibidoras do fator de necrose tumoral alfa (Pratt; Morris, 2016; Raza; Safyan; Lentzsch, 2017; Gentile *et al.*, 2020). Por outro lado, bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe, também utilizados no tratamento da doença, são inibidores do proteassoma, estrutura celular responsável pela degradação de proteínas essenciais para o controle da divisão celular, sendo assim, esses medicamentos interferem na capacidade de proliferação das células neoplásicas (Oostvogels *et al.*, 2018).

Agentes alquilantes, antraciclínicos, alcaloides da vinca e inibidores da topoisomerase também são comumente empregados em esquemas terapêuticos do MM, envolvendo medicamentos como ciclofosfamida, cisplatina, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposídeo, melfalano, vincristina. A utilização desses agentes é realizada com o objetivo de destruir, controlar ou inibir o crescimento das células neoplásicas (Gentile *et al.*, 2020).

Por outro lado, os anticorpos monoclonais (elotuzumabe, daratumumabe e isatuximabe) agem em alvos específicos alvos particulares nas células do MM, tais como proteínas na sua superfície, visando marcadores específicos como os antígenos de maturação de células B. Ao se ligarem a esses alvos, os anticorpos monoclonais desencadeiam respostas imunológicas, tais como a destruição direta das células do MM, a ativação das células imunológicas para atacar o

tumor, e até mesmo a indução da morte celular programada das células neoplásicas. Ainda, os anticorpos monoclonais biespecíficos representam uma nova classe terapêutica. Esses medicamentos contêm duas partes distintas de anticorpos monoclonais, as quais podem se ligar a dois antígenos simultaneamente: um reconhecendo a célula tumoral e outro se unindo aos linfócitos, estimulando assim o sistema imunológico a combater a proliferação celular. No caso do MM, o teclistamabe, por exemplo, direciona-se aos receptores CD3 e aos antígenos de maturação de células B (BCMA), enquanto o talquetamabe alveja os receptores CD3 e a proteína GPRC5D (Palma *et al.*, 2020).

A terapia com células CAR-T (*chimeric antigen receptor-T*) é uma abordagem emergente para pacientes com MM recidivado e refratário. Ela envolve a modificação genética de linfócitos T do próprio paciente para reconhecer antígenos tumorais, como o BCMA, presente nas células neoplásicas. Produtos como idecabtagene vicleucel e ciltacabtagene autoleucel mostraram altas taxas de resposta em estudos de fase II e foram aprovados pela FDA. No entanto, seu uso é limitado por EAs graves, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, além do alto custo, o que restringe sua aplicação a centros especializados (Rajkumar, 2024; Lin *et al.*, 2024).

### 1.3.2 Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

A terapia de transplante autólogo é a abordagem de referência no manejo do paciente com MM e sua consideração deve ser incorporada precocemente no plano terapêutico. A elegibilidade para o procedimento é determinada pelas diretrizes estabelecidas pela Política Nacional de Transplantes, contemplando indivíduos com menos de 75 anos de idade, níveis de bilirrubina direta não superiores a 2,0 mg/dL e creatinina sérica até 2,5 mg/dL, salvo em casos de pacientes sob diálise crônica e estável. Além disso, é requerido um escore funcional de 0, 1 ou 2 na escala Zubrod (avalia o estado funcional do doente oncológico, estabelecendo um escore de 0 a 5), exceto se a limitação funcional for predominantemente devida a dor óssea e preservação da função cardíaca, de acordo com as classes funcionais I ou II da *New York Heart Association* (Gole *et al.*, 2014; Cavo *et al.*, 2013; Ricciuti *et al.*, 2020; Rajkumar, 2024).

A realização de transplante alogênico não é indicada de rotina, porém pode ser cogitada em pacientes considerados de alto risco. A aplicação de um segundo transplante autólogo não é usualmente recomendada, embora possa ser ponderada para indivíduos que não atingiram ao menos uma resposta parcial muito boa após a primeira intervenção ou que apresentem alto risco

citogenético, bem como para aqueles que tiveram recidiva 18 meses após o procedimento inicial (Nooka *et al.*, 2013; Gole *et al.*, 2014).

No tratamento inicial de pacientes elegíveis para TCTH, é comum submetê-los a aproximadamente 3-4 ciclos de terapia de indução antes da coleta das células-tronco. Após essa etapa, os pacientes podem optar por realizar o TCTH ou retomar a terapia de indução, postergando o transplante até a primeira recidiva (Gole *et al.*, 2014).

Os pacientes com MM que são candidatos elegíveis ao transplante têm como meta terapêutica alcançar a máxima resposta sem enfrentar EAs significativos. O processo inclui as etapas de terapia de indução, coleta de células-tronco hematopoéticas, condicionamento com quimioterapia em doses elevadas, TCTH autólogo e terapia de manutenção (Gole *et al.*, 2014; Tacchetti *et al.*, 2018).

De acordo com o relatório de recomendações para o MM, de 2022, elaborado pela CONITEC, para a terapia de indução, o objetivo é priorizar um esquema triplo que inclua, pelo menos, um inibidor de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe) e um medicamento anti-inflamatório corticosteroide (dexametasona ou prednisona) (Brasil, 2022). Além disso, outros medicamentos como agentes alquilantes, antraciclinas, inibidores da topoisomerase e alcaloides da vinca podem ser considerados. O bortezomibe e o carfilzomibe foram recentemente incorporados no SUS para uso combinado com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM recém-diagnosticado e elegíveis para TCTH (Nooka *et al.*, 2013; Gole *et al.*, 2014; Tacchetti *et al.*, 2018; Brasil, 2022; Brasil, 2023).

No que diz respeito ao condicionamento pré-TCTH, o protocolo geralmente recomenda melfalano em dose única, administrada no dia -1 ou -2, seguida pela infusão das células-tronco no dia 0. Ainda, a terapia de consolidação é uma etapa de tratamento fixa que visa aprofundar a resposta terapêutica logo após o transplante, mas sua aplicação deve ser individualizada e não deve ser considerada rotineiramente (Nooka *et al.*, 2013; Gole *et al.*, 2014; Tacchetti *et al.*, 2018).

Após o TCTH, os pacientes podem receber terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de medicamentos como os IMiDs, são frequentemente utilizados: talidomida, que está disponível no SUS e lenalidomida, a qual também é considerada para terapia de manutenção, embora não tenha sido incorporada ao SUS. Alguns estudos mostram resultados favoráveis em comparação com a talidomida em termos de sobrevida livre de

progressão (Gole *et al.*, 2014; Blommestein *et al.*, 2019). Entretanto, não há diferença significativa na SG (Dimopoulos *et al.*, 2017).

### *1.3.3 Pacientes inelegíveis ao transplante*

Para pacientes que não são elegíveis ao transplante, uma abordagem terapêutica inclui o uso de IMiDs e IPs. O bortezomibe pode ser parte do tratamento, pois foi aprovado para uso em combinação com outros medicamentos para tratar pacientes com MM recém-diagnosticados que não são candidatos ao TCTH, conforme regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 45/2020 (Brasil, 2020; Piechotta *et al.*, 2020). A dose da talidomida pode ser ajustada conforme a tolerância do paciente para minimizar os EAs, já que seu uso é mantido até a progressão da doença (Sekine *et al.*, 2019).

A utilização da lenalidomida para pacientes não elegíveis para TCTH foi analisada pela CONITEC. A combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona demonstrou resultados promissores em termos de SG e livre de progressão. Embora a lenalidomida tenha sido avaliada para esta indicação pela CONITEC, sua incorporação ao SUS para esta finalidade não foi recomendada devido à baixa relação custo-efetividade, conforme estipulado pela Portaria SCTIE/MS nº 16/2022 (Brasil, 2022).

### *1.3.4 Pacientes refratários ou em recidiva da doença*

Apesar dos avanços terapêuticos recentes, o MM continua sendo uma doença sem cura, e a maioria dos casos eventualmente se torna refratária aos tratamentos convencionais. O objetivo para pacientes com MM em recidiva ou refratários é controlar a progressão da doença, mantendo uma qualidade de vida aceitável pelo maior tempo possível (Botta *et al.*, 2017).

As recidivas podem ser classificadas como clínicas ou bioquímicas isoladas. As recidivas clínicas são caracterizadas por sintomas como piora de lesões ósseas, anemia, disfunção renal, entre outros, e nesses casos, é recomendado iniciar imediatamente a terapia de resgate. Por outro lado, a recidiva bioquímica isolada é identificada pelo aumento assintomático dos níveis séricos do componente monoclonal, exigindo monitoramento cuidadoso (Schmitz *et al.*, 2018; Tacchetti *et al.*, 2018).

O tratamento para recidiva ou refratariedade do MM é individualizado e baseado em diversos fatores, incluindo características do paciente, da doença e do tratamento. As opções terapêuticas incluem novo transplante, reutilização de medicamentos específicos para o

tratamento de MM previamente utilizados e uso de novos medicamentos não utilizados anteriormente (Gole *et al.*, 2014; Tacchetti *et al.*, 2018; Schmitz *et al.*, 2018; Brasil, 2022). Ainda, há recomendações para que os pacientes com MM recidivado ou refratário sejam inscritos em ensaios clínicos disponíveis, uma vez que existem várias abordagens promissoras em investigação, como a utilização de anticorpos monoclonais biespecíficos (Rajkumar, 2022; Quach; Prince; Harrison, 2022; Rajkumar, 2024).

O daratumumabe, por exemplo, foi avaliado para uso em pacientes com MM em recidiva ou refratários. Estudos demonstraram sua eficácia quando combinado com bortezomibe e dexametasona, mostrando melhora significativa na sobrevida livre de progressão e nas taxas de resposta em comparação com esquemas que não incluíam o daratumumabe. No entanto, sua incorporação ao SUS não foi recomendada pela CONITEC, conforme estipulado pela Portaria SCTIE/MS nº 18/2022 (Schmitz *et al.*, 2018; Gay *et al.*, 2018; Brasil, 2022).

### *1.3.5 Avaliação do tratamento*

Kumar *et al.*, (2016) descrevem a classificação de resposta ao tratamento do MM como:

- a) Resposta completa: é definida por imunofixação sérica e urinária negativas, desaparecimento de plasmocitoma de tecidos moles e até 5% de plasmócitos na medula óssea.
- b) Resposta completa estrita: inclui os critérios de resposta completa, mas também exige relação normal entre cadeias leves livres e ausência de plasmócitos clonais na medula óssea por imuno-histoquímica.
- c) Resposta parcial muito boa: ocorre quando o componente-M sérico e urinário é detectável por imunofixação, mas não por eletroforese de proteínas, e há uma redução de 90% ou mais na proteína-M sérica ou redução da proteína-M urinária para menos de 100 mg/24h.
- d) Resposta parcial: é caracterizada por uma redução de 50% ou mais na proteína-M sérica, uma redução de 90% ou mais na proteína-M urinária ou para menos de 200 mg/24h, ou uma redução de 50% ou mais na diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas, além de uma redução de 50% ou mais dos plasmócitos da medula óssea (se basal for igual ou maior que 30%) e uma redução de 50% ou mais no tamanho de plasmocitomas de tecidos moles identificados previamente.

e) Resposta mínima: é definida por uma redução de 25% a 49% na proteína-M sérica, uma redução de 50% a 89% na proteína-M urinária e uma redução de 50% no tamanho de plasmocitomas de tecidos moles, se identificados previamente.

f) Doença progressiva: é caracterizada por um aumento de 25% do menor valor de resposta confirmado em pelo menos um dos critérios: proteína-M sérica (aumento absoluto de proteína-M sérica igual ou maior que 0,5 g/dL), proteína-M sérica (aumento igual ou maior que 1 g/dL se o menor componente M era igual ou maior que 5 g/dL), proteína-M urinária (aumento absoluto de proteína-M urinária igual ou maior que 200 mg/24h), diferença entre cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas com aumento absoluto igual ou maior que 10 mg/dL, ou aumento absoluto de plasmócitos na medula óssea igual ou maior que 10%, independentemente do nível basal. Pode também incluir o aparecimento de nova lesão ou aumento de 50% ou mais na lesão de maior diâmetro, ou aumento de 50% ou mais nos plasmócitos circulantes (mínimo de 200 células/microL).

g) Recaída após resposta completa: envolve o reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação, aparecimento de plasmócitos na medula óssea igual ou maior que 5% ou qualquer outro sinal de progressão, como novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalcemia.

h) Recaída clínica: é definida pelo desenvolvimento de novos plasmocitomas ou lesões ósseas, aumento do tamanho dos plasmocitomas existentes ou das lesões ósseas (50% ou mais ou 1 cm), hipercalcemia (igual ou maior que 11 mg/dL), diminuição da hemoglobina igual ou maior que 2 g/dL, não relacionada à terapia ou outras condições não relacionadas ao MM, aumento de 2 mg/dL na creatinina sérica inicial atribuído ao MM, ou hiperviscosidade relacionada à paraproteína sérica.

Ademais, essa classificação de resposta ao tratamento é adotada no relatório de recomendações para o MM, conforme literatura científica (Kumar *et al.*, 2016; Brasil, 2022).

## **1.4 Aspectos relacionados à segurança do tratamento do MM**

### *1.4.1 Neuropatia periférica*

A neuropatia periférica é uma disfunção neurológica caracterizada pela lesão dos nervos periféricos, componentes do sistema nervoso periférico, resultando em anormalidades na

função sensorial e manifestações dolorosas, bem como potenciais comprometimentos da função motora. A condição repercute de forma adversa na capacidade dos nervos periféricos de conduzir impulsos nervosos, tanto sensoriais como motores, entre o sistema nervoso central e os diferentes territórios anatômicos do corpo, originando sintomatologia que engloba dor, parestesias, anestesia, e debilidade muscular nas regiões afetadas. É importante ressaltar que a neuropatia periférica representa uma das complicações recorrentes associadas ao tratamento oncológico com quimioterapia (Basch *et al.*, 2014).

A neuropatia periférica é um dos EAs graves mais comuns associados ao uso da talidomida em pacientes com MM, exigindo pronta identificação e medidas preventivas para preservar a qualidade de vida do paciente (Drummond, 2022). A neuropatia periférica grave (grau 3/4) relacionada à talidomida afeta até 10% dos pacientes e é tanto cumulativa quanto dependente da dose (Kumar *et al.*, 2017). Além disso, o uso de bortezomibe também está associado à neuropatia periférica, embora sua incidência não esteja firmemente estabelecida, variando de 8,4% a 80,5% em uma revisão sistemática abrangendo 43 estudos (Li *et al.*, 2020).

A forma de administração do bortezomibe parece influenciar a incidência da neuropatia, uma vez que a administração subcutânea demonstra estar associada a menos sintomas de neuropatia do que a administração intravenosa (Mu *et al.*, 2018, Drummond, 2022). Os sintomas mais comuns associados ao uso de bortezomibe incluem neuropatia sensorial periférica, caracterizada por sensações de queimação, resfriamento das extremidades, dormência, formigamento, dor neuropática e distúrbios neurovegetativos, principalmente nos membros inferiores. Essa neuropatia pode persistir por até dois anos e é geralmente reversível na maioria dos pacientes (Kerckhove *et al.*, 2018).

Por outro lado, a neuropatia periférica induzida pela talidomida manifesta-se como dormência ou parestesia dolorosa nos dedos das mãos e dos pés, com sintomas como formigamento, disestesia e distúrbios motores moderados. Não há uma clareza definitiva sobre a duração dessa neuropatia conforme relatado na literatura. Tanto a neuropatia induzida pela talidomida quanto pelo bortezomibe podem resultar em danos funcionais e motores nos casos mais graves, podendo se tornar permanentes mesmo após a interrupção do tratamento (Kerckhove *et al.*, 2018).

Geralmente, a manifestação dos sintomas e da neuropatia é reversível com redução da dose ou interrupção da terapia, embora possa ser irreversível em alguns pacientes (Grammatico; Cesini; Petrucci, 2016). No entanto, a neuropatia periférica permanente mostra-se mais comum

com o uso de talidomida, especialmente se o tratamento não for interrompido após o início dos sintomas (Kerckhove *et al.*, 2018).

Embora tanto a lenalidomida quanto a dexametasona possam afetar o sistema nervoso central, a neuropatia periférica não é considerada um EA significativo. No entanto, estudos mais recentes relataram taxas de neuropatia periférica entre 17% a 27,5% com o uso de lenalidomida mais dexametasona (Moreau *et al.*, 2016; Stewart *et al.*, 2014). No estudo STRATUS, 17,9% dos pacientes tratados com pomalidomida mais dexametasona relataram neuropatia periférica de todos os graus, sendo que apenas menos de 2% foram classificados como grau 3/4 (Dimopoulos *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a neuropatia periférica representa uma complicação recorrente e significativa associada ao tratamento oncológico, especialmente em pacientes com MM que recebem talidomida ou bortezomibe. Estratégias de administração alternativas, como a via subcutânea para o bortezomibe, têm sido adotadas para reduzir a ocorrência e gravidade da neuropatia. No entanto, é essencial monitorar os pacientes quanto aos sintomas de neuropatia periférica durante o tratamento, visando minimizar seu impacto e garantir a continuidade do tratamento oncológico (Grammatico; Cesini; Petrucci, 2016).

#### *1.4.2 Tromboembolismo venoso*

O tromboembolismo é uma condição complexa que abrange a TVP e o TEP como uma de suas complicações potencialmente fatais. Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de TVP, incluindo trauma, câncer, mutações genéticas que aumentam a coagulação sanguínea, imobilidade, uso de cateteres venosos e distúrbios de coagulação, entre outros. O mecanismo subjacente ao TEV baseia-se na tríade de Virchow, que envolve lesões no revestimento dos vasos sanguíneos, estase sanguínea e alterações nas propriedades do sangue, resultando em um estado de hipercoagulabilidade. Além disso, a função plaquetária desempenha um papel relevante no aumento desse risco, especialmente em pacientes com câncer, onde as células tumorais podem ativar as plaquetas e contribuir para a hipercoagulabilidade (Phillippe, 2017).

No contexto do MM, vários fatores contribuem para o aumento do risco de TEV, incluindo características biológicas das células do MM, fatores individuais e agentes terapêuticos utilizados, como talidomida, lenalidomida, pomalidomida, altas doses de dexametasona, antraciclinas e agentes alquilantes. Pacientes recém-diagnosticados que iniciam

terapias com agentes IMiDs parecem estar em maior risco em comparação com pacientes refratários (Fotiou *et al.*, 2019).

Há indícios de que as plaquetas desempenham um papel crucial no desenvolvimento do TEV, contribuindo para a hipercoagulabilidade. Em pacientes com câncer, as células tumorais ativam as plaquetas tanto por adesão direta quanto pela liberação de moléculas que estimulam essas células (Canónico *et al.*, 2022). Nesse sentido, para reduzir a incidência de TEV em pacientes com MM, é essencial identificar aqueles com maior risco de desenvolver eventos trombóticos, permitindo a implementação de estratégias diferenciadas (Baker *et al.*, 2019).

O TEV representa uma preocupação significativa, pois contribui para a morbidade e mortalidade em pacientes com neoplasias hematológicas, incluindo o MM, e pode afetar a sobrevida dos pacientes. Para minimizar o risco de TEV em pacientes com MM, vários modelos de avaliação de risco foram desenvolvidos, considerando fatores individuais, características do MM e do tratamento. No entanto, a identificação precisa de pacientes em maior risco de TEV continua sendo um desafio, e o desenvolvimento de estratégias de prevenção eficazes é uma área de pesquisa em evolução (Fotiou *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2022).

#### 1.4.3 Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento de MM refere-se aos EAs cardiovasculares causados pela intervenção antineoplásica utilizada no MM. Isso inclui a aceleração do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, bem como efeitos diretos no coração e vasos sanguíneos, como hipertensão sistêmica, disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença coronariana, arritmias, doença tromboembólica, hipertensão pulmonar, doenças valvulares, complicações pericárdicas e outras doenças vasculares, como acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Wu *et al.*, 2020).

A cardiotoxicidade é um EA associado ao tratamento do MM, principalmente com o uso de inibidores do proteossoma. Dado que os pacientes com MM já apresentam risco elevado de doenças cardiovasculares no momento do diagnóstico, a identificação precoce dos pacientes em alto risco de EAs cardiovasculares torna-se importante. Esses pacientes podem exigir monitoramento mais extenso e cuidadoso antes de iniciar terapias cardiotóxicas. O manejo da condição hematológica subjacente, juntamente com a participação da cardiologia, é essencial para indivíduos com maior probabilidade de desenvolver comprometimento cardiovascular clínico durante ou após o tratamento (Wu *et al.*, 2020; Hasinoff; Patel; Wu; 2017).

Em estudos pré-clínicos utilizando modelos de ratos, foi identificado que o carfilzomibe se acumula no tecido cardíaco, resultando em uma marcante inibição do proteassoma cardíaco. É importante ressaltar que os cardiomiócitos, células específicas do músculo cardíaco, apresentam uma sensibilidade particular à inibição do proteassoma devido à sua natureza não proliferativa e à elevada atividade do proteassoma em comparação com outros tecidos (Wu, 2017).

No contexto das células do MM, a inibição do proteassoma provoca um rápido acúmulo de proteínas reguladoras incompatíveis no retículo endoplasmático, o qual desencadeia uma resposta conhecida como resposta a proteínas não dobradas, que por sua vez induz uma cascata apoptótica. Analogamente, nos cardiomiócitos, a inibição da renovação proteica dependente do proteassoma nas unidades contráteis do músculo cardíaco (sarcômeros) pode resultar em um desequilíbrio de proteínas. Esse desequilíbrio leva ao acúmulo anormal de proteínas marcadas para degradação (ubiquitinadas), que tendem a se associar entre si, formando agregados proteicos sequencialmente tóxicos para a função celular. Esses agregados proteicos podem, ao longo do tempo, evoluir para a formação de corpos de inclusão insolúveis, resultando em lesão celular significativa. É importante destacar que esses agregados proteicos anormais foram observados em diversas condições de cardiomiopatia em seres humanos, incluindo a cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatias relacionadas à proteína desmina, bem como em casos de insuficiência cardíaca (Wu *et al.*, 2020; Hasinoff; Patel; Wu; 2017).

Diversos estudos recentes têm evidenciado a associação entre terapias para MM e EAs cardiovasculares, ressaltando a importância do monitoramento clínico desses pacientes. El-Cheikh *et al.* (2023) destacam que, com o aumento da sobrevida dos pacientes com MM, especialmente idosos ou com comorbidades, houve um crescimento significativo na incidência de doenças cardiovasculares relacionadas ao tratamento. Estima-se que cerca de 7,5% dos pacientes apresentem EAs cardíacos, variando conforme o perfil do paciente e o tipo de terapia utilizada. Medicamentos como IMiDs e IPs estão associados a maior risco de toxicidade cardíaca, com OR aproximado de 2 para IMiDs e entre 1,67 e 2,68 para IPs, sendo o carfilzomibe o agente com maior risco. Além disso, para os autores, arritmias cardíacas foram relatadas com diversas terapias, reforçando a necessidade de avaliações cardíacas antes, durante e após o tratamento, bem como a integração entre hematologistas e cardio-oncologistas.

Corroborando esses achados, Al-Yafeai *et al.* (2023) analisaram dados do sistema FAERS e identificaram que quatro agentes aprovados para MM entre 2015 e 2020, elotuzumabe, ixazomibe, daratumumabe e panobinostate, apresentaram ORs elevados para fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. Os ORs para insuficiência cardíaca, por exemplo, variaram entre 4,7 e 8,2 entre os medicamentos analisados. Já o estudo de Buck *et al.* (2022) reforçou a relação entre carfilzomibe e EAs cardiovasculares, sendo a insuficiência cardíaca o evento mais frequente (1.116 notificações). Análises de desproporcionalidade mostraram que carfilzomibe apresenta maior associação com hipertensão e prolongamento do intervalo QT em comparação com outros IPs.

#### 1.4.4 Eventos hematológicos

A maioria dos pacientes com MM experimenta mielossupressão devido tanto à doença, quanto ao tratamento. Citopenias são frequentemente associadas a esquemas contendo agentes IMiDs. Dessa forma, o impacto do tratamento sequencial com IMiDs no risco de citopenias graves não é estudado, entretanto, existem poucas referências na literatura que avaliam o risco ao longo de múltiplas linhas de terapia (Barberio *et al.*, 2025).

O estudo de Barberio *et al.* (2025), com 5.573 pacientes com MM do banco *Flatiron Health*, analisou o risco de citopenias graves após o início da segunda linha de tratamento, com foco na exposição a IMiDs. Pacientes tratados com IMiDs nas duas linhas foram classificados como “expostos sequencialmente”, e os que não usaram IMiDs em nenhuma linha como “nunca expostos”. Os expostos sequencialmente apresentaram o maior risco de neutropenia em um ano (12%), seguidos pelos recentemente expostos na segunda linha (8%) e pelos expostos apenas na primeira linha (5%).

A estratificação mostrou que pacientes expostos sequencialmente a IMiDs tiveram maior risco de leucopenia e neutropenia em 1 ano, seguidos pelos expostos apenas na segunda linha e, por último, pelos expostos apenas na primeira linha. Os riscos de anemia, linfocitopenia e trombocitopenia foram semelhantes entre os tratados com e sem IMiDs na segunda linha: 16% vs. 17% para anemia, 30% vs. 31% para linfocitopenia e 13% vs. 14% para trombocitopenia. Ainda assim, a exposição sequencial sugeriu maior risco de linfocitopenia e trombocitopenia (Barberio *et al.*, 2025).

Os riscos de citopenias graves foram substancialmente menores entre aqueles sem histórico recente de citopenia. As associações entre exposição sequencial a medicamentos

IMiDs e leucopenia/neutropenia foram mais fortes entre aqueles com histórico de citopenia, mas foram atenuadas para aqueles sem histórico recente de citopenia. Dessa forma, tais resultados sugerem que a exposição sequencial a IMiDs em duas linhas de terapia está principalmente associada ao risco de citopenias graves relacionadas a células brancas do sangue (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia), especialmente entre aqueles com históricos recentes dessas citopenias. A administração de um esquema livre de IMiDs após um esquema com IMiDs pode minimizar o risco de citopenias graves (Barberio *et al.*, 2025).

Os eventos hematológicos podem ser obtidos através de resultados de exames laboratoriais e classificados como moderados ou graves de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versão 6.0. A neutropenia é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1000/mm<sup>3</sup>. A leucopenia é caracterizada por uma contagem de leucócitos (WBC) inferior a 3500/μL. A trombocitopenia é identificada por uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/μL (Basch *et al.*, 2014; Smock; Perkins, 2014; U.S. Department of Health and Human Services, 2022).

### **1.5 Desfechos clínicos relacionados ao tratamento em oncologia**

A oncologia enfrenta desafios na incorporação de novos tratamentos e na definição de protocolos clínicos. O câncer é uma das principais causas de morbimortalidade global e gera altos custos diretos (como medicamentos e internações) e indiretos (como morte prematura e incapacidade). Nesse contexto, cresce a preocupação com o valor agregado das novas terapias, exigindo critérios para uma alocação racional de recursos. As decisões devem se basear em evidências científicas e julgamento de valor, garantindo práticas e políticas de saúde eficazes (Clark *et al.*, 2013, Yong *et al.*, 2016).

Na oncologia, são amplamente utilizados e exigidos diversos desfechos clínicos, como a SG, a sobrevida livre de progressão (SLP), o tempo para progressão da doença (TPD), a sobrevida livre de doença (SLD) e as respostas objetivas. Esses desfechos, todos baseados em intervalos de tempo, variam de acordo com o evento que definem, como morte, recidiva ou progressão da doença, entre outros. Além disso, eventos que afetam a qualidade de vida do paciente também são considerados, como limitações funcionais ou complicações evolutivas (Lesterhuis; Haanen; Punt, 2011).

Os desfechos de sobrevida, como SG, SLP, TPD e SLD, são essenciais na avaliação de terapias oncológicas por indicarem tanto a ocorrência quanto o momento dos eventos tumorais.

A SG mede o tempo até a morte por qualquer causa; a SLP, até a progressão da doença ou morte; o TPD considera apenas o crescimento tumoral, sem incluir óbitos; e a SLD, comum em tratamentos adjuvantes ou cirurgias, avalia o tempo até a recidiva do tumor ou morte por qualquer causa (Machado *et al.*, 2010; Marotti, 2007; Yong *et al.*, 2016).

A mediana de SG é um desfecho comum na avaliação de novas terapias em oncologia, indicando o tempo em que metade dos indivíduos foram a óbito. No entanto, a utilização exclusiva da mediana pode desconsiderar informações importantes sobre a sobrevida a longo prazo. Por isso, o uso da média da sobrevida é essencial para avaliar terapias com base em todos os pacientes vivos ao final do estudo, permitindo identificar aquelas que proporcionam sobrevida de longo prazo (Barker, 2009; Tappenden *et al.*, 2006; Davies, 2012). Utilizando-se a mediana de sobrevida, o benefício de sobrevida decorrente do uso de um tratamento versus outro pode ser adequadamente demonstrado por meio da área entre as duas curvas de sobrevida, indicando o ganho de sobrevida (Clark *et al.*, 2013).

O tempo até o próximo tratamento, do inglês *time to next treatment* (TTNT), é um parâmetro de desfecho utilizado em estudos clínicos, particularmente na pesquisa de cânceres como o MM (Chen *et al.*, 2017). O TTNT mede o intervalo entre o início de um tratamento e o começo da próxima linha de terapia, refletindo assim a duração do benefício clínico de uma intervenção terapêutica. Esse parâmetro inclui não apenas o período de administração do tratamento, mas também o tempo necessário para alcançar respostas iniciais e melhores, além da duração do controle da doença e dos sintomas. Desta forma, o TTNT proporciona uma avaliação mais abrangente e relevante da eficácia terapêutica em comparação com medidas tradicionais, como o intervalo livre de progressão (Campbell *et al.*, 2020).

No contexto do MM, o TTNT é um desfecho particularmente relevante, sobretudo em estágios iniciais da doença, que é incurável e requer múltiplas linhas de tratamento. Por refletir melhor a experiência do paciente, o TTNT considera recidivas, adesão, tolerância e interrupções precoces do tratamento, seja por efeitos adversos ou decisões clínicas, oferecendo uma visão mais completa da eficácia terapêutica e da gestão da doença (Campbell *et al.*, 2020).

Além disso, a utilização do TTNT supera algumas limitações dos *endpoints* convencionais, como a necessidade de determinar datas precisas de resposta ao tratamento e progressão da doença, que podem ser desafiadoras e subjetivas. O TTNT, por ser uma medida direta do intervalo terapêutico, facilita a mensuração e oferece uma visão clara sobre a durabilidade do benefício terapêutico. Em ensaios clínicos de MM, esse parâmetro é usado tanto

como complemento aos critérios tradicionais de avaliação quanto como uma medida independente da eficácia do tratamento (Campbell *et al.*, 2020).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar os fatores associados à segurança e efetividade em uma coorte de pacientes iniciando tratamento para MM.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características clínicas relacionadas ao uso de medicamentos em pacientes com diagnóstico de MM.
- Estimar a incidência e probabilidade cumulativa da ocorrência de EAs entre pacientes em 24 meses iniciais de tratamento para MM.
- Estimar a mediana de SG e média de TTNT dos pacientes nos 24 primeiros meses de tratamento.

## **3 MÉTODOS**

Este trabalho faz parte de um projeto maior, cujo objetivo é avaliar efetividade e segurança (EAs) de tratamentos realizados por pacientes com MM em um hospital universitário da rede pública de Belo Horizonte, Minas Gerais.

### **3.1 População, local e delineamento do estudo**

A presente pesquisa tem delineamento observacional e configura-se como um estudo de coorte prospectiva não concorrente. Prontuários de pacientes com diagnóstico de MM C90.0 (CID 11) e início de tratamento em ambulatório de onco-hematologia de um hospital público em Belo Horizonte entre 2018 e 2022 foram revisados para acompanhamento por pelo menos 24 meses para avaliação da SG e EAs ao tratamento. A triagem de pacientes potencialmente elegíveis para o estudo foi realizada a partir de uma lista de pacientes com diagnóstico de MM fornecida pelo hospital público participante.

## 3.2 Variáveis do estudo

### 3.2.1 Desfecho

#### 3.2.1.1 Eventos adversos relacionados ao tratamento do MM

O desfecho primário preconizado para análise foi a segurança do tratamento de MM, levando em consideração a incidência dos principais EAs observados: neuropatia periférica, eventos tromboembólicos, cardiotoxicidade e EAs hematológicos (Drummond, 2022; Costa *et al.*, 2022). As informações sobre os EAs foram coletadas conforme registro em prontuário. Não foi realizada análise de causalidade por meio de algoritmos específicos, contudo, foram revisados dados clínicos anteriores ao tratamento para assegurar sequência temporal lógica entre a exposição do paciente ao tratamento para MM e a ocorrência do EA (Yong *et al.*, 2016). Os critérios da literatura definidos para a classificação dos EAs estão apresentados no **Quadro 2**.

**Quadro 2** Sinais para a classificação de eventos adversos

EAs	SINAIS PARA CLASSIFICAÇÃO
<b>Neuropatia periférica</b> (Zhang; Chen; Huang, 2017)	Fraqueza muscular
	Cãibras
	Fasciculações
	Atrofia muscular
	Perda de sensibilidade ao toque
	Perda de sensibilidade a temperatura
	Formigamento de membros
	Dormência de membros
	Parestesia
<b>Tromboembolismo</b> (Costa, 2022)	Trombose venosa profunda
	Tromboembolismo pulmonar
<b>Cardiotoxicidade</b> (Wu <i>et al.</i> , 2020)	Elevação da pressão arterial
	Insuficiência cardíaca
	Doença cardíaca isquêmica
	Cardiomiopatia
	Arritmia
	Hipertensão pulmonar
<b>Eventos hematológicos</b> (Basch <i>et al.</i> , 2014; Smock; Perkins, 2014; U.S. Department of Health and Human Services, 2022)	Neutropenia - contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm <sup>3</sup>
	Leucopenia - contagem de leucócitos <3500/Ml
	Trombocitopenia - contagem de plaquetas inferior a 150.000/ $\mu$ l

### 3.2.1.2 Sobrevida global e tempo até o próximo tratamento

Como desfecho secundário, levou-se em consideração a efetividade do tratamento para MM, observando SG e TTNT nos 24 primeiros meses de tratamento. A SG refere-se ao tempo compreendido entre o início do tratamento para MM e óbito por qualquer causa (Marotti, 2007). De forma complementar, o TTNT mede o intervalo entre o início de uma linha de tratamento (registro em consulta da primeira prescrição) e o começo da próxima linha de terapia, refletindo assim a duração do benefício clínico de uma intervenção terapêutica. Esse parâmetro inclui não apenas o período de administração do tratamento, mas também o tempo necessário para

alcançar respostas iniciais e melhores, além da duração do controle da doença e dos seus sintomas (Campbell *et al.*, 2020).

Uma nova linha de tratamento é caracterizada por qualquer uma das seguintes situações: (1) início de um novo esquema terapêutico após a descontinuação completa do esquema anterior, independentemente do motivo da interrupção; (2) adição ou substituição não planejada de um ou mais fármacos dentro de um esquema terapêutico em curso, configurando mudança terapêutica significativa; ou (3) realização de mais de um transplante de células-tronco hematopoéticas (autólogo ou alogênico), excetuando-se os casos de transplantes em tandem previamente planejados com intervalo definido. Em todos os casos, recomenda-se o registro detalhado do tipo de transplante realizado (Rajkumar; Richardson; San Miguel, 2015).

### 3.2.2 Variáveis de exposição

#### 3.2.2.1 Dados basais e clínicos dos pacientes

Como dados coletados na linha de base do estudo, considera-se: sexo (feminino ou masculino); dados de classificação do ISS, classificando-os em estágio I, estágio II ou estágio III; idoso (idade  $\geq 65$  anos); comorbidades (de forma primária, foi identificado se o paciente possuía diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, osteoporose, doença vascular periférica, tumor sólido e a possibilidade de outras comorbidades não listadas em campos fechados do formulário); polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos além dos fármacos utilizados para o tratamento de MM); data do diagnóstico de MM (Yong *et al.*, 2016).

#### 3.2.2.2 Dados de seguimento

Foram coletados dados relacionados aos EAs (neuropatia periférica, tromboembolismo, cardiotoxicidade, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia), empregando as definições de qualquer classificação do CTCAE versão 6.0 para eventos hematológicos. Ainda foram coletados dados relacionados a esquemas de tratamento do MM utilizados (divididos em: esquemas contendo IMiDs, esquemas contendo IPs e esquemas contendo a combinação de IMiDs e IPs); número de linhas de tratamento; ciclos do tratamento; elegibilidade para TCTH; realização e data de TCTH; resposta ao tratamento: resposta completa, resposta completa

estrita, resposta parcial muito boa, resposta parcial, resposta mínima, doença progressiva, recaída após resposta completa, recaída clínica (Kumar et al., 2016; Brasil, 2022).

### 3.3 Coleta de dados

Os prontuários de pacientes foram revisados de forma retrospectiva e os dados extraídos foram registrados em formulário elaborado pelos pesquisadores do projeto. Inicialmente, foi realizado estudo piloto (n=4) para uniformização dos procedimentos de coleta de dados e ajustes nos formulários de coleta. A partir do piloto, informações foram coletadas dos prontuários e armazenadas. Posteriormente, foi iniciada a coleta de informações dos pacientes elegíveis ao estudo. Em seguida, o banco de dados gerado pela coleta foi exportado do programa *Microsoft Excel®* para o *software Statistical Analysis System (SAS®) OnDemand for Academics*, onde foram realizadas análises estatísticas.

O formulário de coleta (**APÊNDICE A**) de dados para o estudo sobre MM, elaborado no programa *Microsoft Excel®*, é composto por várias seções que visam coletar informações relevantes dos pacientes e aplicáveis ao estudo. O formulário contém dados do responsável pela coleta e data, além de informações do paciente: iniciais, data de nascimento, sexo, número de prontuário e identificador interno. Também registra data do diagnóstico, comorbidades, acompanhamento, linhas e ciclos de tratamento, medicamentos usados, estágio da doença (registrado ou classificado de acordo com níveis séricos de albumina e B2M), óbito, EAs, TCTH e resposta ao tratamento. Os resultados de exames laboratoriais foram coletados em um segundo formulário (**APÊNDICE B**). Os formulários possuem orientações claras sobre como preencher cada campo, garantindo consistência e qualidade nos dados coletados.

### 3.4 Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas para sumarizar os dados clínicos e demográficos dos pacientes, incluindo características basais, esquemas de tratamento e resposta conforme a linha terapêutica. Para variáveis categóricas, foram calculadas distribuições de frequência; para variáveis quantitativas discretas, medidas de tendência central e dispersão.

#### 3.4.1 Eventos adversos

A incidência acumulada e densidade de incidência (pessoas-mês) dos principais EAs (neuropatia periférica, tromboembolismo, cardiotoxicidade e EAs hematológicos) durante o tratamento de primeira linha foram calculadas. Para o cálculo do denominador pessoas-mês foi

considerado o tempo decorrido entre a data do início do tratamento e a data do primeiro registro do EA.

A probabilidade cumulativa de sobrevida livre de EAs foi estimada utilizando o método de *Kaplan-Meier* (KM). O tempo até o evento foi definido como o período entre a data de início do tratamento e o primeiro registro do evento adverso. Pacientes que não apresentaram o evento foram censurados na data correspondente a 24 meses após o início do tratamento ou, na ausência de acompanhamento até esse momento, na data da última consulta registrada. As curvas de KM de probabilidade de estar livre de evento foram comparadas entre os grupos de exposição selecionados utilizando o teste de *log-rank*, considerando nível de significância de 0,05.

#### 3.4.2 Medidas de efetividade do tratamento

A SG em até 24 meses foi estimada por meio da análise de KM, com comparação entre subgrupos por meio do teste de *log-rank* ( $\alpha=0,05$ ). O tempo até o desfecho foi definido como o período entre a data de início do tratamento e a data do óbito por qualquer causa. Pacientes vivos ao final do seguimento foram censurados na data da última consulta registrada no período de 24 meses.

Foi empregado o método do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado para identificar fatores associados à SG em até 24 meses após o início do tratamento. As variáveis com valor de  $p \leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado por meio de seleção *backward stepwise*. Os resultados foram expressos como *hazard ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95%.

### 3.5 Considerações éticas

A pesquisa recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAAE 05400818.3.0000.5149). Todo o estudo foi conduzido em conformidade com a Resolução nº 466/12, que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil (**ANEXO A**) e, em virtude de o estudo caracterizar-se como uma coorte histórica, contando com a análise de prontuários, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes foi dispensada.

#### **4 ARTIGO DE RESULTADOS**

Este artigo foi intitulado *Adverse events and treatment effectiveness in patients with multiple myeloma: A historical cohort of patients treated in the Brazilian Unified Health System* e submetido ao periódico *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (JCR 2.4).

## **Adverse events and treatment effectiveness in patients with multiple myeloma: A historical cohort of patients treated in the Brazilian Unified Health System**

### **Brazilian cohort of treated multiple myeloma patients**

Laura Beatriz Fonseca<sup>1</sup>; Adriano Max Moreira Reis<sup>2</sup>; Paula Lana de Miranda Drummond<sup>3</sup>; Letícia Penna Braga<sup>1</sup>; Pedro Henrique Carvalho de Souza<sup>1</sup>; Izabella Guerra Oliveira<sup>1</sup>; Jéssica Soares Malta<sup>4</sup>; Edna Afonso Reis<sup>5</sup>; Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil.

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Products, Faculty of Pharmacy, *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil.

<sup>3</sup>Ezequiel Dias Foundation, Industrial Directorate, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Population Health Sciences, University of Wisconsin-Madison, United States.

<sup>5</sup>Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, *Universidade Federal de Minas Gerais*, Brazil.

**Correspondence:** Laura Beatriz Fonseca (fonsecalaurab@gmail.com)

**Funding and prior dissemination:** This research has not been previously presented at any scientific conferences nor published in any peer-reviewed journals. The study was financially supported by *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG - APQ-01816-22).

### **Abstract**

**Purpose:** To evaluate adverse events and effectiveness outcomes in multiple myeloma patients. **Methods:** A historical cohort was conducted with patients who initiated treatment between 2018 and 2022 at a public onco-hematology center in Belo Horizonte, Brazil. Socio-demographic, clinical and treatment-related variables were collected from medical records. Outcomes included adverse events, deaths and overall survival (OS, time from treatment initiation to death). Kaplan-Meier curves estimated adverse event-free survival and 24-month survival, using log-rank test for comparisons. Cox proportional hazards model identified variables associated with 24-month survival, expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). **Results:** 105 patients participated in the cohort (57.1% male; 53.3% ≤65 years; 65.2% at disease stage; II–III; 28.6% underwent autologous stem cell transplant). First-line therapy comprised regimens containing immunomodulatory drugs - IMiD (57.1%), IMiD+protease inhibitors - PI (25.7%), and PI (16.2%). Adverse events occurred in 83.8% of the patients, and peripheral neuropathy was the most common (69.5%). The median time to the first adverse event was 196 days (interquartile range - IQR: 75-520), being shorter with IMiD+PI-based regimens (79.5 days, IQR: 56–315). Fifteen patients (14.3%) died, and approximately 75% were alive at the end of the study. Advanced disease stage III (HR=6.26; 95% CI: 1.75–22.48) and no autologous stem cell transplant (HR=7.65; 95% CI: 0.99–58.72) were associated with higher risk of death. **Conclusion:** This study provides real-world data on multiple myeloma patients in public health care, showing treatment effectiveness, prognostic benefit of transplantation, and the importance of early transplantation and toxicity monitoring.

**Keywords:** multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; adverse events; effectiveness; immunomodulators; proteasome inhibitors.

## Key Points

- Peripheral neuropathy and hematologic toxicity were the most frequent adverse events.
- Immunomodulatory drug-based regimens were associated with lower cumulative incidence of adverse events.
- Patients who did not receive autologous stem cell transplantation had significantly increased risk of death.
- Findings support early autologous stem cell transplantation and monitoring of drug toxicity in multiple myeloma patients.
- Real-world data highlight challenges and disparities in multiple myeloma care in Brazil.

## Plain Language Summary

This study evaluated treatment outcomes of 105 patients with multiple myeloma who were treated in the Brazilian public healthcare system. Most patients were men, and more than half were under 65 years. At the time of diagnosis, over one-third had advanced disease, which was linked to a shorter survival. Only about one-third of patients received an autologous stem cell transplantation, a treatment known to improve outcomes. This low number likely reflects limited access or patient-related factors such as age and comorbidities. Patients who received the transplant lived longer, emphasizing the benefit of this treatment. The most common initial treatments involved immunomodulatory drugs (like thalidomide), combined with alkylating antineoplastic agent or proteasome inhibitors (like bortezomib). Adverse events were frequent, especially peripheral neuropathy (nerve damage), which was less frequent in patients treated only with immunomodulatory drugs alone. The study highlights treatment access inequalities and the need to improve healthcare services and better manage adverse events like peripheral neuropathy. These findings contribute to a better understanding of how multiple myeloma is treated in Brazil and support efforts to expand access to effective treatments and improve patient outcomes.

## 1 Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy and primarily affects plasma cells in the bone marrow. Although the disease remains incurable, currently available therapies and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) significantly improve patient survival and quality of life [1,2].

MM accounts for approximately 1% of all cancer diagnoses and represents 17% to 19% of hematologic malignancies in high-income countries, and nearly 14% worldwide. In Latin America, although data remain limited, the epidemiological understanding of MM is expanding, with the region accounting for nearly 8% of the 188,000 global cases estimated in 2022. Incidence rates are intermediate, with scientific output concentrated in Brazil, Argentina, Mexico, Peru, Chile, and Uruguay. In Brazil, the burden of MM has grown substantially, particularly among individuals aged 40 and older, with number of cases rising from 2,649 cases in 1990 to 11,820 in 2019. Both prevalence and mortality have shown consistent annual

increases across sexes, underscoring the need to strengthen surveillance systems, promote early diagnosis, and expand access to care throughout the region [3,4].

In this context, MM presents growing challenges in view of population aging. In Brazil, where nearly 22% of the population will be older adults by 2050, MM poses major clinical and public health concerns due to its subtle onset, nonspecific symptoms, diagnostic complexity, and frequent delays in detection, which often result in advanced-stage presentation and increased risk of complications. These delays exacerbate clinical manifestations, hinder timely access to effective therapies such as ASCT, and negatively impact prognosis, quality of life, and healthcare resources [5,6].

ASCT is the standard treatment for eligible patients. For both ASCT-eligible and -ineligible patients, treatment typically involves combinations of immunomodulatory drugs (IMiDs), proteasome inhibitors (PIs), corticosteroids, alkylating agents, and monoclonal antibodies [7-9]. While these treatments have improved patient outcomes, access to newer therapies (e.g. monoclonal antibodies) remains unequal between public and private healthcare systems [9]. In addition, adverse events (AEs) - such as peripheral neuropathy (PN), thromboembolism, cytopenias, and cardiotoxicity - often limit therapy tolerability and adherence [11-19].

This study is justified by the need to generate real-world evidence to update guidelines, optimize treatment, support clinical decisions, and guide public health policies. It aimed to estimate the overall survival (OS), evaluate factors associated with death and treatment-related AEs in a cohort of MM patients initiating therapy through the Brazilian Public Health System (“Sistema Único de Saúde – SUS in Portuguese).

## **2 Methods**

### ***2.1 Study design, setting, and population***

This is a historical cohort study conducted at a single public onco-hematology center in Belo Horizonte (sixth most populous city in Brazil). Patients diagnosed with MM (ICD-10 code C90.0) who initiated treatment between 2018 and 2022 were included and followed for at least 24 months to assess survival and treatment-related AEs.

### ***2.2 Data collection***

Data were retrospectively recorded from medical charts and entered into a structured form developed in Microsoft Excel®. A pilot study was conducted to standardize data collection procedures and adjust the form.

### ***2.3 Study variables***

The primary outcome was treatment safety, assessed through the incidence of AEs, including PN, thromboembolism, cardiotoxicity, and hematologic toxicities, as recorded in medical charts post-treatment initiation, employing the definitions provided by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 6.0 [20]. For each AE related to MM treatment either a clear diagnosis recorded or the record of symptoms described in the literature as indicative of these events was considered. Secondary outcomes were death and OS, defined as the time from treatment initiation to death from any cause.

For PN, symptoms such as muscle weakness, cramps, fasciculations, muscle atrophy, loss of touch and temperature sensation, limb tingling, numbness, and paresthesia were included [21]. Thromboembolic events encompassed deep vein thrombosis and pulmonary embolism [15]. Cardiotoxicity included elevated blood pressure, heart failure, ischemic heart disease, cardiomyopathy, arrhythmia, and pulmonary hypertension [22]. Hematologic toxicities were defined as cytopenias, including severe neutropenia (absolute neutrophil count  $<1000/\text{mm}^3$ ), any grade of leukopenia (white blood cell count  $<3000/\mu\text{L}$ ), and thrombocytopenia (platelet count  $<150,000/\mu\text{L}$ ) [20,23,24].

Baseline and follow-up assessments comprised both safety and effectiveness variables. These included sex, ISS stage (I, II and III), age ( $< 65$  and  $\geq 65$  years), comorbidities, drugs used/polypharmacy ( $\geq 5$  concurrent medications other than MM therapy), and date of MM diagnosis. Follow-up data encompassed AEs, treatment regimens (IMiD-based; PI-based, IMiD+PI-based or others: regimens excluding IMiDs and PIs, typically combining alkylating agents with corticosteroids); number of treatment lines and cycles (based on standard MM protocols: lenalidomide+bortezomib+dexamethasone follows 21-day cycles; bortezomib+cyclophosphamide+dexamethasone uses 21- or 28-day cycles depending on dosing; bortezomib+thalidomide+dexamethasone follows 21-day cycles; cyclophosphamide+thalidomide+dexamethasone uses 21- or 28-day cycles) [8,25,26], receipt of ASCT (yes/no), and treatment response after first-line, time to next treatment (TTNT, time from the start of a treatment line to the beginning of a subsequent line).

#### **2.4 Statistical analysis**

Study variables were summarized including absolute and relative frequencies, means with standard deviations (SD), or medians with interquartile ranges (IQR), as appropriate.

Cumulative incidence and incidence rate (per person-months) of AEs during first-line treatment were calculated. Kaplan-Meier method was used to estimate cumulative probabilities of being free of PN, thromboembolism, cardiotoxicity, hematologic toxicities and of experiencing at least one AE, recorded as the first occurrence. Patients were censored if they did not experience the outcome or if they died, with censoring defined at 24 months after treatment initiation, or at the date of the death or last recorded follow-up. The absence of the AE at the baseline was confirmed through the review of medical charts, ensuring that patients were at risk at the beginning of follow-up.

Survival within 24-month and survival by ASCT status were also estimated using Kaplan-Meier method, with comparisons using log-rank test. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models were applied to identify factors associated with deaths from any cause within 24-months; hazard ratios (HR) were reported. Variables with  $p \leq 0.20$  in univariate analysis were included in the multivariate model using backward stepwise selection.

For both, Kaplan-Meier and Cox regression analyses, time was defined as the interval between initiation of first-line therapy and either death or last consultation (last known follow-up). For censored patients (those without the event), event-free was calculated as the interval between start of first-line therapy and last recorded consultation.

Data analysis was performed using SAS® OnDemand for Academics software, with a significance level of 5% and 95% confidence intervals (CI), where appropriate.

### 3 Results

A total of 111 patients were initially recruited. Five patients were excluded due to registration errors: four diagnosed before 2018 and one later confirmed to have cervical cancer. Additionally, one patient was excluded for insufficient medical record data, remaining 105 enrolled in the cohort. There were no losses to follow-up in this study.

All participants received first-line treatment during the initial 24 months of follow-up. Fifty-six patients received only one line of therapy, 42 received two lines, and 5 patients underwent three to five lines of treatment. Thirty (28.6%) patients underwent ASCT. Among these, 27 received maintenance therapy (15 received IMiDs as first-line maintenance therapy, 10 were treated with PIs, and 2 received only alkylating agents or corticosteroids).

The majority of the participants were male (57.1%) and aged 65 years or less (53.3%). Most patients were diagnosed at advanced stages, with 65.2% in ISS stages II and III. Comorbidities were present in 75.2% of patients, and 58.1% were in polypharmacy. Fifty patients (47.6%) began treatment between 2018 and 2020, while 52.4% started between 2021 and 2023. ASCT during the initial 24 first months of treatment was reported in 28.6% of patients (**Table 1**).

Regarding first-line treatment regimens, 60 (57.1%) patients were treated with IMiD-based regimens, 27 (25.7%) with a combination of IMiDs and PIs, 17 (16.2) with PI-based regimens, and one (0.9%) patient received cyclophosphamide plus corticosteroids. PIs were more frequently utilized as therapeutic options in the second- (53.1%) and third-line of treatment (42.9%), whereas IMiDs were predominantly employed as first-line therapy (57.1%) (**Table 2**).

#### 3.1 Safety

In total, 88 (83.8%) patients experienced at least one AE during the first 24 months of treatment. PN was the most recorded AE (69.5%; CI 95%: 60.2-77.5), corresponding to an incidence rate of 7.8 cases/100 person-months. Additionally, four patients developed thromboembolic events, and seven experienced any type of cardiotoxicity (arrhythmia, atrial fibrillation, and pulmonary hypertension) (**Table 3**). Five out seven patients with cardiotoxicity received bortezomib-based regimens in first- or second-line.

The median time to occurrence of AE was 196 days (IQR: 75–520). The Kaplan-Meier curve has a steeper decline in event-free probability during the early phase (up to 100 days) of follow-up (**Figure 1-A**)

Additionally, significant differences were found for the time to AEs by treatment regimens ( $p$ -value=0.0392). IMiD-based regimens were associated with a significantly lower incidence of AEs compared to IMiD+PI regimens. No significant difference was found between IMiD+PI and PI-based regimens, as well as in the comparison between IMiD-based and PI-based regimens. Median time to AE onset was shortest in patients treated with IMiD+PI regimens (79.5 days, IQR: 56–315), followed by PI-based regimens (136 days, IQR: 70–231), and longest in those receiving IMiD-based monotherapy (196 days, IQR: 75–520) (**Figure 1-B**).

PN had the earliest onset (median: 220 days; IQR: 66–623), followed by leukopenia (median: 674 days; IQR: 112–674). Thrombocytopenia had a median of 645 days (IQR: 336–645). Neutropenia showed a 25th percentile at 422 days (95% CI: 278–597), with no median reached (**Figures 1-C; D; E; F**).

### 3.2 Effectiveness

After the first-line, 31 (%) patients achieved a partial response, 31 (%) achieved a very good partial response, 3 (%) achieved a complete response, and 4 (%) showed minimal response. Additionally, 10 (%) patients had progressive disease, and 5 (%) experienced clinical relapse. Response data were unavailable for 21 patients due to missing documentation. Additionally, among the 30 patients who underwent ASCT, 13 (%) achieved partial response, 11 (%) achieved very good partial response, 1 (%) achieved complete response, 2 (%) had progressive disease, and 1 (%) experienced clinical relapse. Response data were missing for 2 patients.

During follow-up, 15 patients (14.3%) died, and the mean survival time was 649.7 days (SD=16.4). Due to the high censoring rate (85.7%), neither the median survival time nor the first quartile was reached, indicating that at least 75% of patients were alive at the end of the observation period (**Figure 2-A**). When stratified by ISS stage (I/II vs. III), significant differences in survival were observed. Patients with ISS stage I/II (n=58) substantially showed better outcomes, with only 3 deaths (5.2%) and a mean survival time of 587.1 days (SD=6.7), compared to 11 deaths (27.5%) and a mean survival time of 588.7 days (SD=36.2) among those with ISS stage III (n=40).

ASCT significantly improved survival across ISS stages. Among transplanted patients (n=30), survival was notably prolonged regardless of prognosis: no death was recorded for patients with ISS stages I/II, and those with ISS stage III showed longer survival despite their higher baseline risk. In contrast, non-transplanted patients had poorer outcomes, especially within the ISS stage III group (**Figure 2-B**).

Patients who did not undergo ASCT in ISS stage III (n=30) had markedly worse outcomes, with a quantifiable median survival of 420 days (95% CI: 106–710) and 25th percentile survival at 329 days (**Figure 2-C**). In contrast, ISS stages I/II patients who did not undergo ASCT (**Figure 2-D**) maintained a 92.9% survival rate at 530 days (first quartile).

In univariate models, the absence of ASCT was significantly associated with deaths (HR=8.15; 95% CI: 1.07–62.17). In the multivariate analysis, both ISS stage III (HR=6.264; 95% CI: 1.745–22.485) and absence of ASCT (HR=7.649; 95% CI: 0.996–58.725) were associated with higher risk of death (**Table 4**).

## 4 Discussion

The clinical profile of this cohort aligns with previous MM studies, showing a predominance of males and patients under 65 years of age [6,10]. A high prevalence of comorbidities (75.2%) and polypharmacy (58.1%) underscores the clinical complexity of MM management in real-world context. Additionally, 38.1% of patients were diagnosed at ISS stage III, which was significantly associated with increased risk of death, highlighting the prognostic importance of advanced disease at diagnosis.

AEs were commonly observed, with a high occurrence of hematologic toxicities and PN. Neuropathy management included thalidomide dose adjustments (alternating-day administration or discontinuation), referral to neurology, and use of analgesics. In addition, medications prescribed after the onset of PN symptoms included pregabalin, gabapentin, and morphine (data not shown). Notably, the incidence of PN was significantly lower among patients treated with IMiD monotherapy compared to those receiving regimens that included PIs. This observation is likely related to the neurotoxic potential of agents such as bortezomib and thalidomide, which are frequently used in PI-containing regimens [27].

There is a lack of standardized thalidomide dose adjustment guidelines in Brazil, despite its widespread use for MM and other conditions, such as the erythema nodosum leprosum [28]. This delays responses to neuropathic symptoms, increasing the risk of irreversible PN in advanced stages. Implementing evidence-based protocols, as established for bortezomib, is essential to reduce neurotoxicity without compromising effectiveness. The development of national guidelines for timely recognition and management of chemotherapy-induced PN, including validated and readily applicable instruments, is needed [29].

Cardiotoxicity and thromboembolic events were observed at low frequencies. Given the high number of comorbidities and polypharmacy in this cohort of older adults, the cardiovascular disease burden is notable. Protective events from drugs used for cardiovascular health and related comorbidities might have contributed to the low incidence of these events, under closely monitoring for cardiovascular health throughout treatment [30].

A previous retrospective cohort study assessed the incidence of venous thromboembolism and associated risk factors in newly diagnosed 131 MM patients treated with IMiDs in Brazil. Approximately 75% received some form of thromboprophylaxis, predominantly antiplatelet agents, while 25% received none. Thromboprophylaxis was significantly associated with a reduced risk of venous thromboembolism (HR=0.10; 95% CI 0.02–0.55), highlighting its protective role. Although acetylsalicylic acid was the most commonly prescribed agent, evidence suggests that anticoagulants such as enoxaparin or vitamin K antagonists may be more appropriate for higher-risk patients [31].

Al-Yafeai *et al.* reported that recently approved MM therapies (elotuzumab, ixazomib, daratumumab, panobinostat) were associated with higher rates of cardiovascular AEs, including atrial fibrillation, heart failure, and coronary artery disease. Approved between 2015 and 2020, these agents showed significantly greater cardiotoxicity in the FDA database, suggesting newer therapies may carry higher cardiovascular risks [32]. By contrast, the lower incidence of AEs in this cohort, treated mainly with established drugs such as bortezomib and thalidomide, may reflect their more well-known safety profiles.

The absence of ASCT was a significant predictor of higher mortality in univariate and multivariate analyses, underscoring its role in improving survival in MM. Despite its benefits, only 28.6% of patients underwent ASCT, limited by advanced age, comorbidities, and advanced disease. These results align with previous studies showing better outcomes in transplant-eligible patients and highlight the need to expand access in resource-limited settings [33,34]. The

MYLACRE study similarly reported low ASCT rates in the public sector and associated limited access to advanced treatments with poorer survival in Latin America [3].

Most patients received IMiD-based regimens, with clinical responses ranging from partial response (most common) to very good partial response and complete response. The low overall complete response rate may reflect limited access to novel agents, treatment toxicity, and patient frailty. These results are consistent with the GELAMM study [35], which reported disparities in MM care across Latin America, especially between public and private sectors regarding access to novel therapies and ASCT.

In Brazil, although SUS provides key IMiDs and PIs, MM treatment still lags behind high-income countries. From 1998 to 2007, thalidomide-based regimens predominated in ASCT-ineligible patients; from 2007 to 2011, melphalan- or dexamethasone-based therapies prevailed in public hospitals, with limited transplant access. Bortezomib's gradual introduction, incorporated into the SUS in late 2020, improved outcomes. However, despite international guidelines recommending lenalidomide, monoclonal antibodies such as daratumumab, and advanced therapies like CAR-T, these remain largely inaccessible in SUS due to high costs, regulatory delays, and limited infrastructure [10,35].

This gap reflects broader Latin American profile, where fragmented health systems and financial barriers lead to delayed diagnoses, limited advanced diagnostics, and suboptimal treatments. Studies like HOLA and GELAMM show that patients in public institutions are less likely to receive PIs, ASCT, or maintenance therapy, often starting with thalidomide. The absence of newer therapies worsens clinical disparities and likely contributes to poorer outcomes in our cohort compared to those in developed countries [36,37].

This study is subject to limitations inherent to its retrospective design and reliance on medical record data, which frequently suffer from incomplete or inconsistent documentation, as in other cohort studies of Brazilian patients with MM [5,31]. Moreover, MM is a heterogeneous and complex malignancy primarily affecting an older population with multiple comorbidities, thereby increasing clinical complexity. While treatment generally adheres to established protocols and guidelines, therapeutic decisions are often adjusted to individual patient prognosis, introducing variability that may affect data uniformity and the interpretation of outcomes [1,2].

Despite these limitations, the study provides valuable contributions by offering the incidence and time to onset of AEs, which is essential for optimizing clinical management and preserving quality of life of MM patients. Furthermore, the findings add to real-world data to support the evaluation of treatment effectiveness in Brazil, particularly in the context of the incorporation of bortezomib into the SUS in 2020.

## **5 Conclusion**

This retrospective cohort of MM patients in the Brazilian public system confirms advanced ISS stage and ASCT as key prognostic factors. While no survival advantage was observed for PIs over IMiDs in the first 24 months, the IMiD+PI combination was associated with a higher incidence of hematologic and neuropathic toxicities, emphasizing the need for rigorous adverse

event monitoring. As real-world evidence, these findings highlight the complexity of MM management and the importance of continuous safety surveillance. Furthermore, the limited access to novel agents underscores the persistent gap between the Brazilian public health system and high-income countries, reinforcing the urgency of expanding access to innovative therapies to improve patient outcomes.

### **Ethics Statement**

The study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Minas Gerais* (CAAE 05400818.3.0000.5149). As a historical cohort based on retrospective chart review, informed consent was waived in accordance with Brazilian Resolution No. 466/12.

### **References**

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1802-1824. doi:10.1002/ajh.27422.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107. doi:10.1002/ajh.26590.
3. Hungria V, Gaiolla R, Galvez K, *et al.* Health care systems as determinants of outcomes in multiple myeloma: final results from the Latin American MYLACRE study. *Blood Adv.* 2025;9(6):1293-1302. doi:10.1182/bloodadvances.2024013838.
4. Oliveira MM de, Veloso GA, Malta DC, Curado MP, Pádua CM de. Multiple myeloma in Brazil: an assessment of Global Burden Disease study 2019. *Saúde debate.* 2024;48(142):e8855. doi:10.1590/2358-289820241428855I.
5. Zorlu T, Kayser MA, Okumus N, Ulaş T, Dal MS, Altuntas F. Challenges, Difficulties, and Delayed Diagnosis of Multiple Myeloma. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(13):1708. Published 2025 Jul 4. doi:10.3390/diagnostics15131708.
6. Drummond PLM, Santos RMMD, Reis AMM, *et al.* Real-world effectiveness and safety of multiple myeloma treatments based on thalidomide and bortezomib: A retrospective cohort study from 2009 to 2020 in a Brazilian metropolis. *Cancer Epidemiol.* 2023;85:102377. doi:10.1016/j.canep.2023.102377.
7. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-476. doi:10.3238/arztebl.2016.0470.
8. Ministério da Saúde (BR); Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Diretrizes diagnósticas e terapêuticas: mieloma múltiplo. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526\\_ddt\\_mieloma\\_multiplo\\_cp.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf). Published May 2022. Accessed May 27, 2025.

9. Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genet.* 2014;207(1-2):31-34. doi:10.1016/j.cancergen.2013.12.001.
10. de Moraes Hungria VT, Peña C, Gómez-Almaguer D, Martínez-Cordero H, Schütz NP, Blunk V. Multiple myeloma in Latin America: A systematic review. *EJHaem.* 2024;5(4):867-878. Published 2024 Jun 10. doi:10.1002/jha2.905.
11. Malta JS, Drummond PLM, Silveira LP, *et al.* Effect of therapeutic regimens and polypharmacy on health-related quality of life of people with multiple myeloma: a cross-sectional study in Belo Horizonte, Brazil. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(8):1275-1283. doi:10.1080/03007995.2022.2034387.
12. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, *et al.* Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(5):243-251. doi:10.1016/j.clml.2017.02.024.
13. Li T, Timmins HC, King T, Kiernan MC, Goldstein D, Park SB. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic review of phase III trials. *Hematol Oncol.* 2020;38(3):229-243. doi:10.1002/hon.2706.
14. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Migkou M, Dimopoulos MA, Terpos E. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):355-365. doi:10.1080/17474086.2019.1604214.
15. da Costa IHF, de Pádua CAM, de Miranda Drummond PL, *et al.* Incidence of thromboembolism and associated factors in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drugs: a retrospective analysis in Belo Horizonte, Brazil. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):35. Published 2023 Dec 16. doi:10.1007/s00520-023-08251-y.
16. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Thromb Res.* 2020;191 Suppl 1:S74-S78. doi:10.1016/S0049-3848(20)30401-1.
17. Li A, Wu Q, Luo S, *et al.* Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):840-847. doi:10.6004/jnccn.2018.7273.
18. Barberio J, Lash TL, Nooka AK, Naimi AI, Patzer RE, Kim C. Real-World Risk of Severe Cytopenias in Multiple Myeloma Patients Sequentially Treated with Immunomodulatory Drugs. *Acta Haematol.* 2025;148(2):135-147. doi:10.1159/000539127.
19. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e87671. Published 2014 Jan 29. doi:10.1371/journal.pone.0087671.
20. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0. 2022. Accessed June 20, 2024. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).

21. Zhang X, Chen WW, Huang WJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Biomed Rep.* 2017;6(3):267-271. doi:10.3892/br.2017.851.
22. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):66. Published 2020 Jun 8. doi:10.1007/s11912-020-00931-w.
23. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, *et al.* Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju244. Published 2014 Sep 29. doi:10.1093/jnci/dju244.
24. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(3):269-278. doi:10.1111/ijlh.12214.
25. Surapaneni M, Grethlein SJ, Suvannasankha A. Multiple myeloma treatment protocols. *Medscape.* <https://emedicine.medscape.com/article/2006866-overview#showall>. Updated November 4, 2024. Accessed June 16, 2025.
26. Vasquez J, Ruiz R, Aliaga K, *et al.* Cyclophosphamide, Thalidomide, and Dexamethasone as Initial Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in a Middle-Income Country: 7-Year Follow-Up. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:1199-1205. doi:10.1200/GO.20.00665.
27. Selvy M, Kerckhove N, Pereira B, *et al.* Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:637593. Published 2021 Apr 22. doi:10.3389/fphar.2021.637593.
28. Campos FT, Santos RMMD, Costa JP, Pádua CAM. Thalidomide control and use: are these appropriate to extend the use and mitigate the risk of teratogenicity in Brazil?. *Controle e utilização da talidomida: adequados à ampliação do uso e mitigação do risco de teratogenicidade no Brasil?.* *Cien Saude Colet.* 2021;26(9):4233-4242. doi:10.1590/1413-81232021269.19462020.
29. de Miranda Drummond PL, Dos Santos RMM, Silveira LP, *et al.* Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Impacts Quality of Life and Activities of Daily Living of Brazilian Multiple Myeloma Patients. *Curr Drug Saf.* 2024;19(3):356-367. doi:10.2174/1574886318666230817162424.
30. Das A, Dasgupta S, Gong Y, *et al.* Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol.* 2022;40(2):233-242. doi:10.1002/hon.2959.
31. da Costa IHF, de Pádua CAM, de Miranda Drummond PL, *et al.* Incidence of thromboembolism and associated factors in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drugs: a retrospective analysis in Belo Horizonte, Brazil. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):35. Published 2023 Dec 16. doi:10.1007/s00520-023-08251-y.

32. Al-Yafeai Z, Ghoweba M, Ananthaneni A, Abduljabar H, Aziz D. Cardiovascular complications of modern multiple myeloma therapy: A pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):641-648. doi:10.1111/bcp.15499.
33. Oliveira DMDS, de Freitas ICM, Prata WM, *et al*. Overall survival in multiple myeloma in Brazil: A cohort of 16 years. *Hematol Transfus Cell Ther*. Published online September 11, 2025. doi:10.1016/j.htct.2025.103962
34. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, *et al*. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol*. 2017;96(1):65-72. doi:10.1007/s00277-016-2866-9,
35. Riva E, Schütz N, Peña C, *et al*. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. GELAMM (Grupo de Estudio Latino Americano de Mieloma Múltiple). *Ann Hematol*. 2020;99(5):1025-1030. doi:10.1007/s00277-020-03983-x.
36. Martinez-Cordero H, Fuentes-Lacouture C, von Glasenapp A, Peña C. The 5T's of health disparities in multiple myeloma in Latin America. *Curr Opin Oncol*. 2024;36(6):610-614. doi:10.1097/CCO.0000000000001088.
37. de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, *et al*. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol*. 2020;188(3):383-393. doi:10.1111/bjh.16124.

**Table 1** - Baseline characteristics of multiple myeloma patients (n=105)

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Sex</b>		
Male	60	(57.1)
Female	45	(42.9)
<b>Age</b>		
<65	56	(53.3)
≥65	49	(46.7)
<b>ISS</b>		
I	29	(27.6)
II	29	(27.6)
III	40	(38.1)
Missing data	7	(6.7)
<b>Comorbidities</b>		
Yes	79	(75.2)
No	22	(21.0)
Missing data	4	(3.8)
<b>Polypharmacy</b>		
Yes	61	(58.1)
No	27	(25.7)
Missing data	17	(16.2)
<b>Year of treatment start</b>		
2018-2020	50	(47.6)
2021-2023	55	(52.4)
<b>ASCT</b>		
Yes	30	(28.6)
No	75	(71.4)

ISS = Multiple Myeloma International Staging System; ASCT = autologous stem cell transplantation; Polypharmacy = use of five or more medicines other than those included in multiple myeloma regimens.

**Table 2** - Distribution of lines of treatment and therapeutic regimens in patients with multiple myeloma (n=105)

<b>Line of treatment</b>	<b>1st n (%)</b>	<b>2nd n (%)</b>	<b>3rd n (%)</b>	<b>4th n (%)</b>	<b>5th n (%)</b>
<b>Patients (n)</b>	105 (100)	49 (47.7)	7 (6.7)	2 (1.9)	1 (0.9)
<b>Regimen (n)</b>					
IMiDs	60 (57.1)	11 (22.4)	2 (28.6)	1 (50)	0 (0)
Thalidomide-based	60	9	2	1	0
Lenalidomide-based	0	2	0	0	0
PIs	17 (16.2)	12 (24.5)	2 (28.6)	1 (50)	0 (0)
Bortezomib-based	17	12	2	1	0
IMiD+PI	27 (25.7)	26 (53.1)	3 (42.9)	0 (0)	1 (100)
BT-based	27	25	2	0	1
BL-based	0	1	1	0	0
Others	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Mean TTNT (months) (95% CI)</b>	8.8 (7.8-9.7)	7.8 (6.8-8.7)	2.4 (2.2-2.5)	5.8 (3.2-8.4)	NA
<b>Mean cycles of treatment (95% CI)</b>	10.4 (9.2-11.6)	9.7 (9.3-10.1)	2.9 (2.8-3.0)	5.7 (3.0-8.4)	NA

IMiD = immunomodulatory drugs; PI = proteasome inhibitors; BT = combined regimen of thalidomide and bortezomib; BL = combined regimen of lenalidomide and bortezomib; Others = regimens excluding IMiDs and PIs, typically combining alkylating agents with corticosteroids; TTNT = time to next treatment; NA = not applicable.

**Table 3** - Incidence of main adverse events in first-line treatment (n=105)

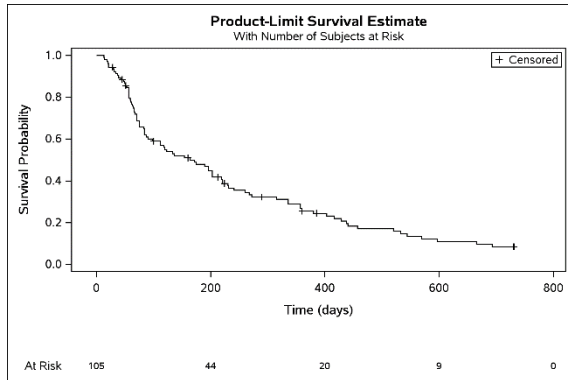
<b>Adverse effect</b>	<b>New cases (n)</b>	<b>Person-months</b>	<b>Cumulative incidence (%; 95% CI)</b>	<b>Incidence rate (cases/100 person-months)</b>
Peripheral neuropathy	73	935	69.5 (60.2–77.5)	7.8
Leukopenia	48	1349	45.7 (35.7–56.1)	3.6
Thrombocytopenia	43	1611	4.1 (31.6–50.8)	2.7
Neutropenia	31	1769	29.5 (20.8–38.3)	1.8
Cardiotoxicity	7	1876	6.7 (2.0–11.4)	0.4
Thromboembolism	4	1838	3.8 (1.0–7.6)	0.2

**Table 4** - Cox proportional hazards models for death in first-line treatment (n=105)

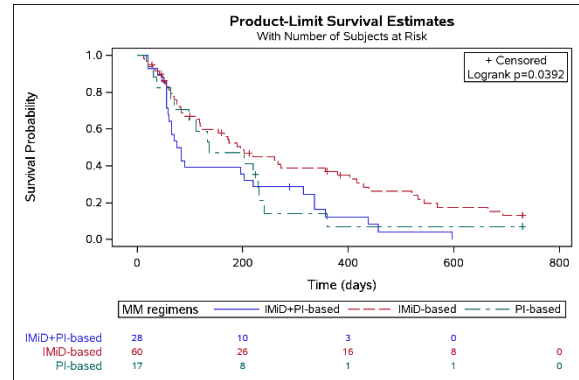
Variable	Category	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Age</b>							
	<65	1.0	0.213–1.685	0.3319	-	-	-
	≥65	0.600	-	-	-	-	-
<b>Comorbidity</b>							
	No	1.0	-	-	-	-	-
	Yes	4.167	0.548–31.690	0.1680	-	-	-
<b>Polypharmacy</b>							
	No	1.0	-	-	-	-	-
	Yes	1.350	0.488–3.735	0.5629	-	-	-
<b>ASCT</b>							
	Yes	1.0	-	-	1.0	-	-
	No	8.152	1.069–62.173	0.0430	7.649	0.996–58.725	0.0504
<b>ISS</b>							
	I/II	1.0	-	-	1.0	-	-
	III	6.491	1.809–23.280	0.0041	6.264	1.745–22.485	0.0049
<b>L1 regimen</b>							
	IMiD + IP	1.0	-	-	-	-	-
	IMiD	0.846	0.264–2.710	0.7814	-	-	-
	IP	0.793	0.153–4.115	0.7889	-	-	-

IMiD = immunomodulatory drugs; PI = proteasome inhibitors; L1 regimen = first-line treatment; ISS = Multiple Myeloma International Staging System; ASCT = autologous stem cell transplantation; Polypharmacy = use of five or more medications in addition to those involved in the treatment of multiple myeloma.

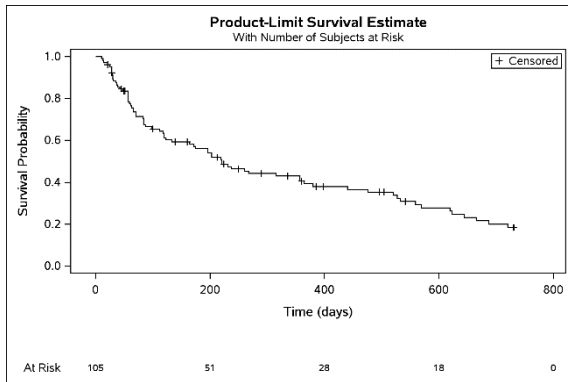
**Figure 1 - Kaplan-Meier of adverse events in first-line treatment**



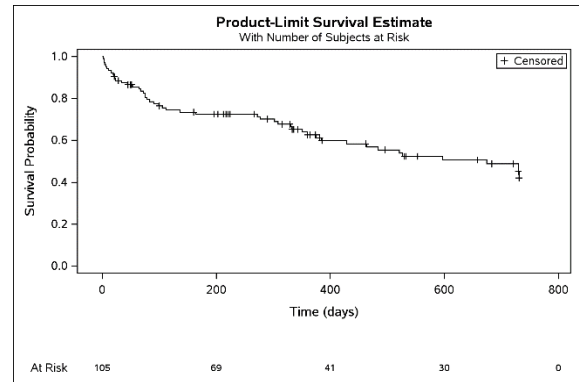
**A – Adverse event-free survival**



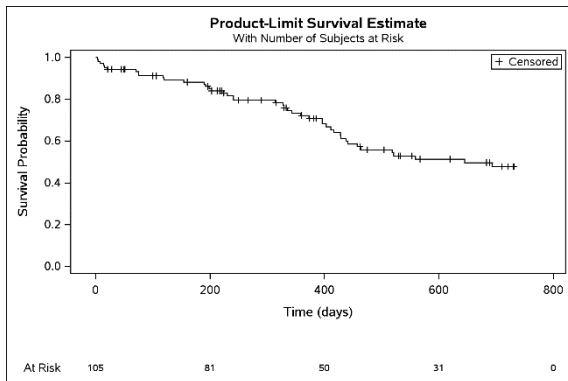
**B – Adverse event-free survival by regimen**



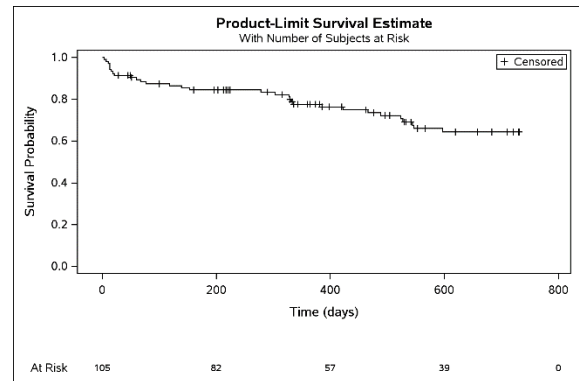
**C – Peripheral neuropathy-free survival**



**D – Leukopenia-free survival**



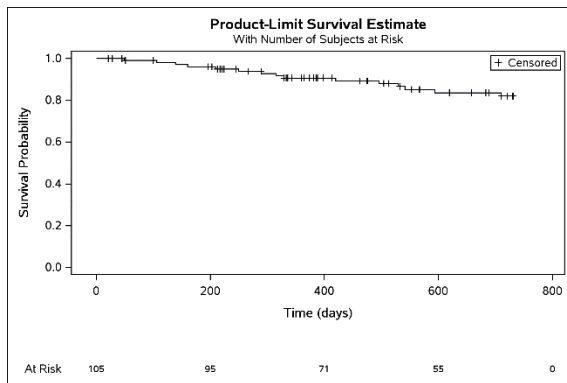
**E – Thrombocytopenia-free survival**



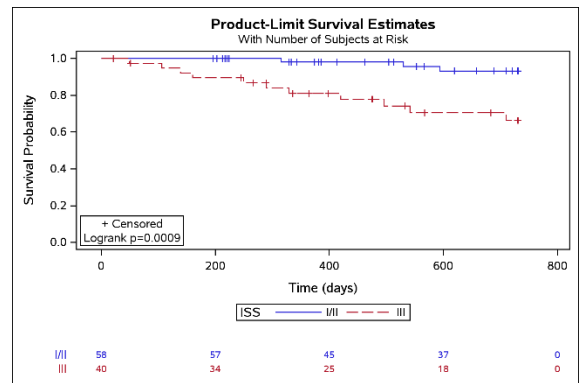
**F – Neutropenia-free survival**

IMiD = immunomodulatory drugs; PI = proteasome inhibitors; NP = peripheral neuropathy

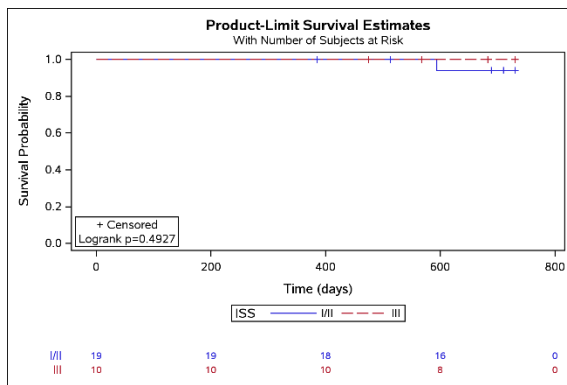
**Figure 2 - Kaplan-Meier of survival in first-line treatment**



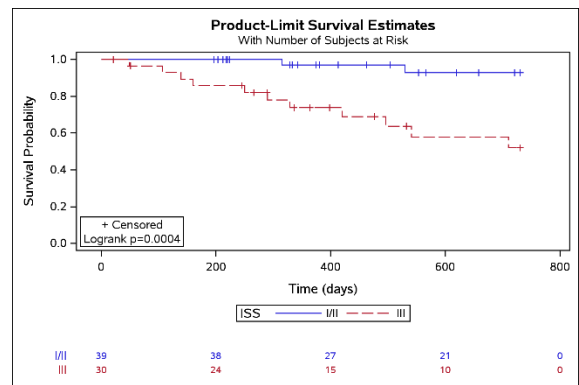
**A – Survival curve for all patients**



**B – Survival curve stratified by ISS**



**C – Survival curve stratified by ISS among patients who underwent ASCT**



**D – Survival curve stratified by ISS among patients who did not undergo ASCT**

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo de coorte histórica, conduzido em um centro público de onco-hematologia em Belo Horizonte, oferecem uma contribuição relevante ao corpo de evidências de mundo real sobre a efetividade e segurança dos esquemas terapêuticos atualmente empregados no tratamento do MM no contexto do sistema público de saúde brasileiro. Em relação à efetividade terapêutica, a taxa global de resposta observada após o tratamento de primeira linha, com predomínio de respostas parciais reforça a limitação do alcance terapêutico dos esquemas disponíveis, sobretudo frente à baixa taxa de resposta completa.

A análise de SG revelou uma média de, aproximadamente, 650 dias, com melhor desempenho entre pacientes com estadiamento I/II e entre aqueles submetidos ao TCTH. A ausência de transplante esteve significativamente associada à maior mortalidade nos primeiros 24 meses de tratamento, mostrando o papel crucial desse procedimento na melhora dos desfechos clínicos, mesmo em pacientes com doença avançada. Apesar de sua relevância prognóstica, o TCTH foi realizado em apenas 28,6% dos pacientes da coorte, possivelmente refletindo limitações estruturais do sistema de saúde para o acesso oportuno ao diagnóstico e tratamento, além de barreiras clínicas como idade avançada, presença de comorbidades e fragilidade funcional.

Com base nos dados da literatura e observações de particularidades do sistema público registradas no presente estudo, foi possível evidenciar disparidades no perfil clínico e terapêutico dos pacientes brasileiros com MM em comparação àqueles provenientes de países desenvolvidos. Observou-se que indivíduos tratados no âmbito do SUS possuem acesso restrito a determinadas modalidades terapêuticas, quando comparados aos usuários da rede privada. Ademais, destaca-se que diversos fármacos incorporados aos protocolos internacionais ainda não se encontram amplamente disponíveis no cenário brasileiro, o que pode impactar diretamente nas possibilidades de tratamento e nos desfechos clínicos desses pacientes.

Nesse sentido, a análise dos dados provenientes desta coorte evidencia um incremento substancial na frequência de utilização do bortezomibe como agente de primeira linha no tratamento do MM, quando comparado a registros nacionais anteriores. Tal mudança no panorama terapêutico possivelmente reflete a incorporação do inibidor de proteassoma ao rol de tecnologias disponibilizadas pelo SUS, após a sua inclusão formal na Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade, viabilizando, assim, seu acesso nos serviços públicos e conveniados.

É viável destacar que os resultados apresentados se referem exclusivamente a uma instituição localizada no município de Belo Horizonte, o que limita a extrapolação dos achados para outras regiões do país e mundo. Em contraste, evidências oriundas de países desenvolvidos apontam melhorias mais expressivas nos indicadores de efetividade clínica, atribuídas, em grande parte, à introdução e disponibilidade de agentes terapêuticos mais recentes e esquemas mais modernos, os quais, nesta amostra, ainda apresentaram baixa frequência de uso, além do acesso precoce ao diagnóstico, com consequente melhor prognóstico da doença e maiores chances de elegibilidade ao transplante. Apesar dessa limitação, os desfechos observados mostram convergência com dados provenientes de estudos conduzidos na América Latina.

Em relação à segurança terapêutica, a incidência de EAs foi elevada, sendo a neuropatia periférica e as toxicidades hematológicas os EAs mais frequentemente relatados. A ocorrência de neuropatia periférica foi significativamente mais precoce nos pacientes tratados com esquemas combinados contendo IP e IMiDs, o que corrobora com evidências sobre a recorrência de EAs neurológicos relacionados a essas classes de medicamentos, particularmente relacionados ao uso de talidomida e bortezomibe. Cabe destacar que a neuropatia periférica pode ter comprometido a continuidade do tratamento em parte dos casos (mostrado pela troca de medicamentos) e pode estar associada a sequelas neurológicas permanentes.

Assim, a ausência de protocolos nacionais padronizados para monitoramento e intervenção precoce frente aos sintomas de neuropatia constitui uma lacuna crítica na assistência ao paciente com MM, sobretudo considerando o uso extensivo desses fármacos no SUS. Por conseguinte, achados deste trabalho ressaltam a necessidade do desenvolvimento de diretrizes clínicas específicas voltadas à vigilância e manejo da neurotoxicidade induzida por quimioterápicos, com vistas à preservação da funcionalidade e adesão terapêutica.

A baixa incidência de EAs cardiovasculares observada nesta coorte, 7,6% dos pacientes, pode estar relacionada ao perfil clínico da população estudada, majoritariamente composta por indivíduos idosos, com elevada prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e sob uso contínuo de múltiplos medicamentos. Esse cenário sugere que muitos pacientes já se encontram em acompanhamento clínico regular, o que pode contribuir para o controle de fatores de risco e, consequentemente, para uma menor detecção de novos eventos cardiovasculares atribuíveis ao tratamento oncológico. Ademais, a presença de comorbidades e o uso de fármacos cardioprotetores tornam mais desafiadora a distinção entre EAs emergentes e manifestações preexistentes ou descompensações clínicas.

Embora o potencial cardiotoxíco de agentes como o bortezumibe seja reconhecido na literatura, a incidência de eventos cardiovasculares, no presente estudo, foi baixa, uma vez que esse fator pode estar relacionado ao uso de medicamentos com efeito cardioprotetor, ao monitoramento clínico contínuo observado em registros de prontuários e baixa frequência de utilização de medicamentos emergentes para o tratamento de MM, os quais estão mais relacionados a EAs cardiovasculares. Nesse sentido, os dados deste estudo levantam hipóteses relevantes e reforçam a necessidade de monitoramento cardiovascular sistemático e de investigações mais robustas sobre a cardiotoxicidade das novas terapias para MM.

Ainda, a baixa incidência de eventos tromboembólicos, observada nesta coorte, é um achado que pode estar relacionado à implementação sistemática de estratégias de trombopprofilaxia, prática atualmente incorporada à rotina assistencial de pacientes com MM em tratamento com IMiDs, particularmente a talidomida. Essa evidência sugere que, quando seguidas de forma adequada, as medidas profiláticas são eficazes na redução do risco trombótico, mesmo em uma população com fatores de risco significativos.

Por fim, é importante destacar que a execução deste estudo exigiu uma articulação complexa e multidisciplinar, envolvendo esforços coordenados de diversos profissionais e pesquisadores. O trabalho foi conduzido de maneira sistematizada, iniciando-se com treinamentos específicos destinados à equipe de coleta, seguidos pela elaboração de protocolos padronizados e instrumentos de coleta de dados validados internamente.

## **6 CONCLUSÕES**

Este estudo de coorte retrospectivo fornece dados relevantes do mundo real sobre pacientes com MM tratados no âmbito do sistema público de saúde brasileiro e confirma o estágio avançado do ISS e o TCTH como fatores prognósticos importantes. Não foi observada vantagem de sobrevida com o uso de IPs em comparação aos IMiDs nos primeiros 24 meses de tratamento, embora a combinação IMiD + IP tenha apresentado maior incidência de EAs significativos. O perfil de segurança revelou toxicidades hematológicas e neuropáticas esperadas, especialmente nos esquemas combinados. A cardiotoxicidade grave e o tromboembolismo foram raros, provavelmente devido ao monitoramento efetivo. O monitoramento contínuo dos EAs é essencial, considerando sua carga e a complexidade do tratamento do MM.

## REFERÊNCIAS

- AL-YAFEAI, Zaki *et al.* Cardiovascular complications of modern multiple myeloma therapy: A pharmacovigilance study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 89, n. 2, p. 641-648, 2023.
- BAKER, H. A. *et al.* Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real-world evaluation. **Cancer Medicine**, v. 8, n. 1, p. 455–462, 2019.
- BARBERIO, Julie *et al.* Real-World Risk of Severe Cytopenias in Multiple Myeloma Patients Sequentially Treated with Immunomodulatory Drugs. **Acta Haematologica**, v. 148, n. 2, p. 135-147, 2025.
- BARKER, C. The mean, median, and confidence intervals of the Kaplan-Meier survival estimate—computations and applications. **The American Statistician**, v. 63, n. 1, p. 78-80, 2009.
- BASCH, E. *et al.* Development of the National Cancer Institute’s patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 9, p. dju244, 2014.
- BLOMMESTEIN, H. M. *et al.* Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis. **Haematologica**, v. 104, n. 5, p. 1026, 2019.
- BOTTA, C. *et al.* Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. **Blood advances**, v. 1, n. 7, p. 455-466, 2017.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. **Relatório de recomendação. Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia**. Brasília, DF. Maio de 2023. Disponível em <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230725\\_relatorio\\_tecnico\\_medicamento\\_carfilzomibe.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230725_relatorio_tecnico_medicamento_carfilzomibe.pdf)>. Acesso em 23 de junho de 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. **Relatório de recomendação: Daratumumabe em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário que receberam uma única terapia prévia no Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília, DF. 2023. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/sociedade/20230725\\_rs\\_daratumumabe.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/sociedade/20230725_rs_daratumumabe.pdf)>. Acesso em: 18 jul. 2025.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. **Relatório de recomendação, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas: Mieloma Múltiplo**. Brasília, DF. Maio de 2022. Disponível em <[https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20220526\\_ddt\\_mieloma\\_multiplo\\_cp.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf)>. Acesso em 11 de maio de 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema

Único de Saúde – CONITEC. **Relatório de recomendação: Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220509\\_relsoc\\_321\\_lenalidomida\\_inelegivel\\_-\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220509_relsoc_321_lenalidomida_inelegivel_-_final.pdf)>. Acesso em: 18 de julho de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 29, de 26 de junho de 2024. **Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, a lenalidomida em combinação com rituximabe para pacientes com linfoma folicular previamente tratados.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 27 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 45, de 25 de setembro de 2020. **Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 08 de set. 2020.

BUCK, Benjamin *et al.* Carfilzomib-induced cardiotoxicity: an analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). **Journal of the Saudi Heart Association**, v. 34, n. 3, p. 134, 2022.

CAMPBELL, B. A. *et al.* Time to next treatment as a meaningful endpoint for trials of primary cutaneous lymphoma. **Cancers**, v. 12, n. 8, p. 2311, 2020.

CANONICO, M. E. *et al.* Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 1–14, 2022.

CAVO, M. *et al.* Persistent improvement in clinical outcomes with bortezomib-thalidomide-dexamethasone vs thalidomide-dexamethasone incorporated into double autologous transplantation for multiple myeloma: an updated analysis of phase 3 gimema-MMY-3006 study. **Blood**, v. 122, n. 21, p. 2090, 2013.

CHEN, C.C. *et al.* Real-world treatment patterns, time to next treatment, and economic outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma patients treated with pomalidomide or carfilzomib. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 23, n. 2, p. 236-246, 2017.

CLARK, O. *et al.* Valor clínico das terapias biológicas em oncologia: mensuração de desfechos para a avaliação de benefícios. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 5, n. 1, p. 29-37, 2013.

COSTA, I. H. F. *et al.* **Incidência e fatores associados a eventos tromboembólicos em portadores de mieloma múltiplo em uso de imunomoduladores: coorte histórica.** 2022. Dissertação. (Mestrado). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DAS, Avash *et al.* Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. **Hematological oncology**, v. 40, n. 2, p. 233-242, 2022.

DAVIES, A. *et al.* The ends justify the mean: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. **Health Outcomes Research in Medicine**, v. 3, n. 1, p. e25-e36, 2012.

DIMOPOULOS, M. A. *et al.* Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 10, p. 1327-1337, 2017.

DIMOPOULOS, M. A. *et al.* Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 128, n. 4, p. 497-503, 2016.

DRUMMOND, P. L. M. **Efetividade e segurança de talidomida e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com mieloma múltiplo**. 2022. Tese. (Doutorado). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DURIE, B. G. M. *et al.* Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the Randomised Phase III SWOG Trial S0777. **Lancet**, v. 389, n. 10068, p. 519-527, 2017.

EL-CHEIKH, Jean *et al.* Cardiac toxicities in multiple myeloma: an updated and a deeper look into the effect of different medications and novel therapies. **Blood Cancer Journal**, v. 13, n. 1, p. 83, 2023.

FACON, T. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 11, p. 1582-1596, 2021.

FOTIOU, D. *et al.* Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. **Expert Review of Hematology**, v. 12, n. 5, p. 355–365, 2019.

GAY, F. *et al.* Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. **JAMA oncology**, v. 4, n. 10, p. 1389-1397, 2018.

GENTILE, M. *et al.* Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020. **Panminerva Medica**, v. 63, n. 1, p. 7-12, 2020.

GOLE, L. *et al.* Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. **Cancer Genetics**, v. 207, n. 1-2, p. 31-34, 2014.

GRAMMATICO, S.; CESINI, L.; PETRUCCI, M. T. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. **Blood and lymphatic cancer: targets and therapy**, p. 37-47, 2016.

GERECKE, C. *et al.* Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 113, n. 27–28, p. 470–476, 2016.

HASINOFF, B. B.; PATEL, Daywin; WU, Xing. Molecular mechanisms of the cardiotoxicity of the proteasomal-targeted drugs bortezomib and carfilzomib. **Cardiovascular toxicology**, v. 17, p. 237-250, 2017.

HILLEGASS, J. *et al.* International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. **The lancet oncology**, v. 20, n. 6, p. e302-e312, 2019.

HUANG, J. *et al.* The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. **The Lancet Haematology**, v. 9, n. 9, p. e670-e677, 2022.

JANG, Bitna *et al.* Real-world incidence and risk factors of bortezomib-related cardiovascular adverse events in patients with multiple myeloma. **Blood research**, v. 59, n. 1, p. 3, 2024.

KERCKHOVE, N. *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. **Bulletin du Cancer**, v. 105, n. 11, p. 1020-1032, 2018.

KOSHIARIS, Constantinos *et al.* Quantifying intervals to diagnosis in myeloma: a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 8, n. 6, p. e019758, 2018.

KUMAR, S. K. *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 1122-1128, 2014.

KUMAR, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **The lancet oncology**, v. 17, n. 8, p. e328-e346, 2016.

KUMAR, S. K.; RAJKUMAR, S. V. The multiple myelomas—current concepts in cytogenetic classification and therapy. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 15, n. 7, p. 409-421, 2018.

KUMAR, S. K. *et al.* Treating multiple myeloma patients with oral therapies. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 17, n. 5, p. 243-251, 2017.

LAKSHMAN, A. *et al.* Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. **Leukemia**, v. 32, n. 8, p. 1811-1815, 2018.

LANDGREN, O. *et al.* Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the national health and nutritional examination survey. **Leukemia**, v. 28, n. 7, p. 1537-1542, 2014.

LESTERHUIS, W. J.; HAANEN, J. B.; PUNT, C. Cancer immunotherapy—revisited. **Nature reviews Drug discovery**, v. 10, n. 8, p. 591-600, 2011.

LI, A. *et al.* Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 7, p. 840–847, 2019.

LI, T. *et al.* Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: a systematic review of phase III trials. **Hematological oncology**, v. 38, n. 3, p. 229-243, 2020.

LIN, Yi *et al.* Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. **The Lancet Oncology**, v. 25, n. 8, p. e374-e387, 2024.

LUDWIG, H. *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. **Leukemia**, v. 32, n. 7, p. 1542-1560, 2018.

MACHADO, K. K. *et al.* Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 514-516, 2010.

MALTA, J. S. **Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo: validade e confiabilidade do módulo EORTC QLQ-MY20 para o Brasil e a influência dos esquemas terapêuticos.** 2020. Dissertação. (Mestrado). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MAROTTI, M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, p. 477-478, 2007.

MOREAU, P. *et al.* Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 17, p. 1621-1634, 2016.

MORÈ, Sonia *et al.* The challenging approach to multiple myeloma: From disease diagnosis and monitoring to complications management. **Cancers**, v. 16, n. 12, p. 2263, 2024.

MU, S. *et al.* Subcutaneous versus intravenous bortezomib administration for multiple myeloma patients: a meta-analysis. **Current medical science**, v. 38, n. 1, p. 43-50, 2018.

NOOKA, A. K. *et al.* Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. **Cancer**, v. 119, n. 23, p. 4119-4128, 2013.

NOOKA, A. K. *et al.* Daratumumab in multiple myeloma. **Cancer**, v. 125, n. 14, p. 2364–2382, 2019.

OKEN, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **American journal of clinical oncology**, v. 5, n. 6, p. 649-656, 1982.

OOSTVOGELS, R. *et al.* Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors following daratumumab monotherapy in relapsed and refractory multiple myeloma patients. **British Journal of Haematology**, v. 183, n. 1, p. 60-67, 2018.

PADALA, S. A. *et al.* Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma. **Medical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 3, 2021.

PALMA, B. D. *et al.* Monoclonal and bispecific anti-BCMA antibodies in multiple myeloma. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 9, p. 3022, 2020.

PALUMBO, A. *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. **Leukemia**, v. 22, n. 2, p. 414–423, 2008.

PERROT, A. *et al.* Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. **Blood**, v. 136, p. 39, 2020.

PHILLIPPE, H. M. Overview of venous thromboembolism. **The American journal of managed care**, v. 23, n. 20 Suppl, p. S376-S382, 2017.

PIECHOTTA, V. *et al.* Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2020.

PRATT, G.; MORRIS, T. C. Review of the NICE guidelines for multiple myeloma. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, n. 1, p. 3-13, 2016.

QUACH, H.; MILES, P. **Clinical practice guideline multiple myeloma**. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) Panel Members 2014; 2: 1–37. 2022.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 91, n. 7, p. 719-734, 2016.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 5, p. 548–567, 2020.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 97, n. 8, p. 1086-1107, 2022.

RAJKUMAR, S. Vincent. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 99, n. 9, p. 1802-1824, 2024.

RAJKUMAR, S. V.; RICHARDSON, P.; SAN MIGUEL, J. F. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*, The Journal of the **American Society of Hematology**, v. 126, n. 7, p. 921-922, 2015.

RAZA, S.; SAFYAN, R.; LENTZSCH, S. Immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. **Current cancer drug targets**, v. 17, n. 9, p. 846-857, 2017.

RICCIUTI, Giuseppina *et al.* Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. **Panminerva Medica**, v. 62, n. 4, p. 220-224, 2020.

SANFILIPPO, K. M. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. **Thrombosis Research**, v. 191, n. January, p. S74–S78, 2020.

SCHMITZ, S. *et al.* The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. **BMC medical research methodology**, v. 18, p. 1-18, 2018.

SEKINE, L. *et al.* Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: a systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 143, p. 102-116, 2019.

SMOCK, K. J.; PERKINS, S. L. Thrombocytopenia: an update. *International journal of laboratory hematology*, v. 36, n. 3, p. 269-278, 2014.

STEWART, A. K. *et al.* Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 2, p. 142-152, 2015.

TAPPENDEN, P. *et al.* Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. **European journal of cancer**, v. 42, n. 17, p. 2867-2875, 2006.

TACCHETTI, P. *et al.* A triplet bortezomib-and immunomodulator-based therapy before and after double ASCT improves overall survival of newly diagnosed MM patients: final analysis of phase 3 GIMEMA-MMY-3006 study. **Hemasphere**, v. 2, n. S1, p. S105, 2018.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0**. 2022. Disponível em: <[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)>. Acesso em> 20 jun. de 2024.

WU, P. *et al.* Proteasome inhibitor-related cardiotoxicity: mechanisms, diagnosis, and management. **Current oncology reports**, v. 22, p. 1-14, 2020.

XIAO, Y. *et al.* Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 9, n. 1, p. e87671, 2014.

YONG, K. *et al.* Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. **British journal of haematology**, v. 175, n. 2, p. 252-264, 2016.


ZHANG, X.; CHEN, W.; HUANG, W. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Biomedical reports**, v. 6, n. 3, p. 267-271, 2017.

ZHOU, L. *et al.* Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. **BMC cancer**, v. 21, n. 1, p. 606, 2021.

ZORLU, Tugba *et al.* Challenges, Difficulties, and Delayed Diagnosis of Multiple Myeloma. **Diagnostics**, v. 15, n. 13, p. 1708, 2025.

## ANEXOS

## A) Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS 

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 05400818.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.305.728

**Apresentação do Projeto:**

Emenda de um estudo observacional, que será conduzido para avaliação da segurança de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em tratamento em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte, com análises longitudinais (estudo de coorte) em pacientes que estejam iniciando a terapia de indução e análises seccionais com pacientes que já iniciaram tratamento e estejam em qualquer momento de outras terapias possíveis para o mieloma, com foco na segurança do tratamento, na avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento do mieloma múltiplo.

**Objetivo da Pesquisa:**


Segundo o PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1311016\_E1.pdf

Objetivo Primário: Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

Objetivo Secundário: - Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo; - Estimar a incidência (tempo até ocorrência) de eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2º Ad S/2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31 270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE **E-mail:** cep@ppri.ufmg.br  
**Telefone:** (31)3408-4582

Página 01 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS 

Continuação do Parecer: 3.305.728

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

No TCLE.pdf informa: "Você será entrevistado durante seu tratamento para obtermos informações sobre seu estado de saúde e seu tratamento. Também iremos consultar seu prontuário médico para obter informações complementares sobre seu tratamento. A participação na pesquisa não trará benefício direto para você, mas os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos que você e outras pessoas utilizam, contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo. Esse estudo não vai modificar seu tratamento. A entrevista não será gravada, nem filmada. Assim os riscos de procedimentos dessa pesquisa são mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista. Você tem a liberdade de não responder alguma pergunta da entrevista. Um inconveniente para você será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda com solicitação de inclusão de coparticipante, do Hospital Alberto Cavalcanti/FHEMIG, para recrutar os pacientes com mieloma múltiplo em tratamento no hospital, para entrevistas e consulta a dados clínicos em seus prontuários médicos, conforme metodologia deste projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Anúncia do Serviço de Oncologia do Hospital Alberto Cavalcanti, em Aceite\_Onco\_HAC.pdf: "Trata-se de projeto de pesquisa observacional para acompanhamento de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, em início de terapia de indução ou em qualquer tempo de tratamento, para avaliação de eventos adversos, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Os pacientes serão entrevistados, por meio de questionários próprios e validados, e seus prontuários médicos serão acessados para coleta de dados clínicos."

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**


A emenda de inclusão de coparticipante não adiciona riscos, nem alteração da metodologia, já aprovada anteriormente por este comitê.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 486/12), o CEP-UFMG recomenda aos

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2º Ad S/2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31 270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE **E-mail:** cep@ppri.ufmg.br  
**Telefone:** (31)3408-4582

Página 02 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS 

Continuação do Parecer: 3.305.728


**Pesquisadores:** comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1311016_E1.pdf	15/04/2019 13:07:31		Aceito
Outros	Aceite_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018 11:28:09	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFGM.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFGM.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Aceite_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Email_Aceite_Instituto_Mano_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFGM.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFGM.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2º Ad S/2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31 270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE **E-mail:** cep@ppri.ufmg.br  
**Telefone:** (31)3408-4582

Página 03 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS 

Continuação do Parecer: 3.305.728

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
---	----------	------------------------	--------------------------------	--------

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

BELO HORIZONTE, 06 de Maio de 2019

Assinado por:  
**Eliane Cristina de Freitas Rocha**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2º Ad S/2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31 270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE **E-mail:** cep@ppri.ufmg.br  
**Telefone:** (31)3408-4582

Página 04 de 04

## APÊNDICES

### A) Formulário para coleta de dados de prontuários médicos de pacientes com MM

COLETA DE PRONTUÁRIOS													
COLETOR		DT_COLETA		ID	INICIAIS	SEXO	DT_NASC			PRONTUARIO	DT_DIAG	DT_CONSULTA	
DIABETES	HAS	IRC	ASMA	DPOC	FIB. ATRIAL	INS. CARD.	OSTEOP.	D. VASC. PERIF.	TUM. SOL.	OUTRAS COMORB.		ISS	PERF_STATUS
ELEG. TCTH		TCTH		DT_TCTH	DT_IN.TRAT	QT_LINHA	QT_CICLOS N°	DT_CICLO	MED1	MED2	MED3	MED4	
MOT_ALTERAÇÃO				OUTROS_MED				POLIFARMACIA		EA			
NEUROPATIA PERIFÉRICA				PERDA DE SENSIBILIDADE A TEMPERATURA				ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL					
FRAQUEZA MUSCULAR				FORMIGAMENTO DOS MEMBROS				INSUFICIÊNCIA CARDÍACA					
CÂIMBRAS				DORMÊNCIA DE MEMBROS				DOENÇA CARDÍACA ISQUÊMICA					
HIPERTENSÃO PULMONAR				PARESTESIA				CARDIOMIOPATIA					
FASCICULAÇÕES				TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP)				ARRITMIA					
ATROFIA MUSCULAR				TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)				FIBRILAÇÃO ATRIAL					
RESPOSTA_TTO													
ÓBITO		DT_ÓBITO	MOT_ÓBITO		OBSERVAÇÕES								

SALVAR

LIMPAR CONSULTA

LIMPAR DADOS  
BASAIS

### B) Formulário para coleta de exames laboratoriais de pacientes com MM

ID	DATA DO EXAM	EXAME	RESULTADO	UNIDADE	OBSERVAÇÃO
HCXX	DD/MM/AAAA		X		
		CONTAGEM DE PLAQUETAS			
		CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS			
		CONTAGEM DE LEUCÓCITOS			
		ALBUMINA			
		BETA 2 MICROGLOBULINA (B2M)			