

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA**

IWYSON HENRIQUE FERNANDES DA COSTA

**INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM
PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO EM USO DE IMUNOMODULADORES:
COORTE HISTÓRICA**

Belo Horizonte

2022

IWYSON HENRIQUE FERNANDES DA COSTA

**INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM
PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO EM USO DE IMUNOMODULADORES:
COORTE HISTÓRICA**

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 em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis
Coorientadora: Profa. Dra. Cristiane A. Menezes de Pádua

Belo Horizonte

2022

C837i Costa, Iwyson Henrique Fernandes da.
Incidência e fatores associados a eventos tromboembólicos em portadores de mieloma múltiplo em uso de imunomoduladores [recurso eletrônico] : coorte histórica / Iwyson Henrique Fernandes da Costa. – 2022.

1 recurso eletrônico (82 f.) : pdf

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.

Coorientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

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. Tromboembolia venosa – Teses. 3. Imunomodulação – Teses. 4. Neoplasias hematológicas – Teses. 5. Estudos de coortes – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.99419



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO EM USO DE IMUNOMODULADORES: COORTE HISTÓRICA

IWYSON HENRIQUE FERNANDES DA COSTA

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 22 de NOVEMBRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Adriano Max Moreira Reis - Orientador (FAFAR-UFMG)
Cristiane Aparecida Menezes de Padua - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Maria Auxiliadora Parreiras Martins (FAFAR-UFMG)
Paulo Henrique Costa Diniz (Faculdade de Medicina da UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Membro de comissão**, em 22/11/2022, às 17:40, 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 **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 22/11/2022, às 18:15, 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 23/11/2022, às 07:39, 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 **Paulo Henrique Costa Diniz, Membro**, em 23/11/2022, às 10:33, 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, informando o código verificador **1881291** e o código CRC **F897ADC0**.



Dedico esse trabalho
a minha avó Lúcia Maria, que
mesmo vivenciando as adversidades
da senilidade e do tromboembolismo,
ainda consegue transbordar todo o
seu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Uma vez mais, sou levado a crer que **Deus** me leva aonde tenho que estar. É inevitável agradecê-Lo por sempre iluminar minhas escolhas, as culpadas de eu estar onde estou.

Agradeço imensamente à minha mãe, **Sílvia**, meu melhor espelho de ser humano, com todas as suas imperfeições, e também meu espelho acadêmico. Agradeço aos meus irmãos, **Filipi** e **André**, pela cumplicidade e lealdade, apesar de todas as nossas diferenças.

Agradeço aos familiares e amigos que me apoiaram e que ficaram felizes por mim. Toda e qualquer conquista se apequena quando não compartilhada com aqueles a quem mais amamos.

Agradeço ao **Lucas**, pela paciência durante o árduo processo e por acreditar que eu conseguiria. Obrigado pelo cuidado, pelo amor e por estar ao meu lado, inclusive enquanto escrevo essas gentis palavras.

Agradeço aos amigos **Georgiane** e **Glauber** por me incentivarem a buscar o título de mestre e por não me deixarem desistir, ainda que apenas com palavras de encorajamento. Vocês são verdadeiras inspirações pessoais e profissionais para mim.

Agradeço aos colegas e amigos do **Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais** (HC-UFMG), em especial da Farmacotécnica, pela compreensão e parceria que com toda certeza fizeram diferença durante esse processo. Agradeço ainda, à **Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares** (Ebserh) pelo apoio durante o processo, inclusive concedendo licença para realização de pós graduação.

Jamais poderia deixar de agradecer aos professores **Cristiane** e **Adriano**. Mais do que orientadores, desde o começo demonstraram empatia e compreensão. Apesar de todas as minhas limitações, não hesitaram em me guiar nessa empreitada acadêmica.

Agradeço à **Paula**, que tive a grata felicidade de conhecer e compartilhar experiências. Sem dúvida alguma, me ajudou bastante e espero que a troca de conhecimentos tenha sido tão proveitosa e rica para ela quanto foi para mim.

Agradeço à **Universidade Federal de Minas Gerais** (UFMG) e ao Programa de **Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica** (PPGMAF) por tornarem possível concluir mais esse degrau acadêmico. Para mim, ainda é difícil acreditar que pude ingressar e estudar em uma das melhores universidades brasileiras.

Agradeço ainda ao professor **Rivelilson** (*in memoriam*), meu primeiro orientador ainda durante a graduação em Farmácia. Levo cada um de seus ensinamentos comigo e sou eternamente grato por ter plantado essa semente em mim.

Agradeço a todos e cada um que tornaram esse trabalho possível. Aqui cito afetuosamente a funcionária do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC-UFMG, **Telma**, que sempre atendeu minhas solicitações com prontidão e presteza.

*“They said I’m going nowhere, tried to count me out
Took those sticks and stones, showed ‘em I could build a house
They tell me that I’m crazy, but I’ll never let ‘em change me
‘Till they cover me in daisies”*

Katheryn E. Hudson

Reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitora de Pós-Graduação

Isabela Almeida Pordeus

Pró-reitor de Pesquisa

Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA**Diretora**

Profª Leiliane Coelho André

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA****Coordenador**

Profª. Juliana Álvares Teodoro

Subcoordenador

Profª. Clarice Chemello

Colegiado

Prof. Adriano Max Moreira Reis

Profª. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Profª. Micheline Rosa Silveira

Profª. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Profª. Cristina Mariano Ruas

Profª. Clarice Chemello

Profª. Simone de Araújo Medina Mendonça

Discente Natália Helena de Resende

Discente Úrsula Carolina de Moraes Martins

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer de células plasmáticas que corresponde a cerca de 10 a 15% das neoplasias hematológicas em todo o mundo. Grandes avanços na sobrevida desses pacientes foram conquistados nos últimos anos graças aos novos tratamentos medicamentosos aprovados, mas em contrapartida ao aumento da sobrevida, complicações surgem no tratamento desses pacientes e precisam ser manejadas com cautela. Em especial, o uso de imunomoduladores aumenta o risco de tromboembolismo venoso (TEV) nesses pacientes. O objetivo principal desse estudo foi determinar a incidência e os fatores associados a TEV em pacientes com MM em uso de medicamentos imunomoduladores. Além disso, comparar a performance de três instrumentos de predição de risco de TEV para pacientes com MM. Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte histórica. O estudo foi desenvolvido em um ambulatório de hematologia de um hospital de ensino e em uma clínica de onco-hematologia privada. A coleta de dados foi realizada em prontuários abrangendo 12 meses desde o início de tratamento com imunomoduladores, com pacientes que tiveram diagnóstico de MM entre 2009 e 2019 e incluiu as seguintes variáveis de interesse: idade, sexo, cor da pele autorreferida, estágio ISS, índice de massa corporal, histórico de cirurgias, de fraturas, de sepse, de TEV, de injúria traumática, data de diagnóstico do MM, uso de eritropoietina, de dexametasona, uso de cateter implantável, tromboprolifaxia, tratamento quimioterápico e comorbidades. As variáveis foram usadas para cálculo dos instrumentos de predição de TEV: IMPEDE VTE, SAVED e IMWG/NCCN. A ocorrência de eventos tromboembólicos foi identificada por meio de registro em prontuário. Análises estatísticas descritivas, modelo de riscos proporcionais de Cox e a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram realizadas empregando o *software* SPSS. Foram incluídos 131 pacientes com média de idade de 61,5 anos (DP=11,3), 51,9% eram mulheres e 97,7% usavam talidomida. 98 pacientes faziam uso de tromboprolifaxia. 9 pacientes apresentaram TEV, com incidência acumulada em 12 meses de 6,97% (IC 95% 3,41-12,24). Fatores associados incluíram sepse recente, injúria traumática, histórico de TEV e uso de tromboprolifaxia. Em relação aos instrumentos, IMPEDE VTE (área sob a curva - ASC 0,8; Intervalo de Confiança - IC 95%

0,66-0,95) apresentou melhor performance frente ao SAVED (ASC 0,69; IC 95% 0,49-0,89) e ao IMWG/NCCN (ASC 0,68; IC 95% 0,48-0,88). Nosso estudo indicou baixa incidência de TEV em uma população brasileira de pacientes com MM e o IMPEDE VTE demonstrou melhor poder discriminatório para o risco de TEV. Esse estudo teve como limitação, dentre outras, o subdiagnóstico de TEV, devido aos pacientes poderem ter frequentado outra instituição de saúde. Mais estudos são necessários para avaliar a aplicabilidade de instrumentos de predição de TEV na prática clínica e estratégias eficazes para evitar a ocorrência de TEV em pacientes brasileiros com MM.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; Tromboembolismo venoso; Imunomoduladores, Modelos de predição.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a cancer of plasma cells which comprises 10% to 15% of all hematological malignancies worldwide. Significant survival improvements for these patients have been conquered over the past years due to the approval of novel therapeutic approaches, on the other hand, complications may appear in the treatment of these patients and must be handled carefully. Particularly, the use of immunomodulators increases the risk of venous thromboembolism (VTE) in these patients. The main aim of this study was to determine incidence and associated factors to VTE among MM patients using immunomodulators. Besides, to compare the performance of three risk assessment tools for VTE in MM patients. This is an observational and a historical cohort study. The study was developed in a hematology outpatient setting of a teaching hospital and a private hematology clinic. Data collection was conducted through the analysis of medical records for the period of 12 months since the initiation of treatment with immunomodulators of patients with MM diagnosis between 2009 and 2019 and included the following variables: age, sex, skin-color, ISS stage system, body mass index, history of surgery, fractures, sepsis, VTE, traumatic injury, date of MM diagnosis, use of erythropoietin, of dexamethasone, use of central venous catheter, thromboprophylaxis, chemotherapy and comorbidities. Variables were used for calculating the risk assessment tools for VTE: IMPEDE VTE, SAVED and IMWG/NCCN. Data regarding the thromboembolism events was identified from medical records. Statistical descriptive analysis, Cox proportional hazard model and ROC curve (Receiver Operating Characteristic) were performed using the software SPSS. 131 patients were included with mean age of 61.5 years (SD=11.3), 51.9% were female and 97.7% used thalidomide. 98 patients were on thromboprophylaxis. 9 patients presented VTE, with 12-month cumulative incidence of 6.97% (95% CI 3.41-12.24). Associated factors included recent sepsis, recent traumatic injury, previous VTE and thromboprophylaxis. Regarding risk assessment tools, the IMPEDE VTE (Area under the curve - AUC 0.8; Confidence Interval -95% CI 0.66-0.95) outperformed the SAVED (AUC 0.69; 95% CI 0.49-0.89) and the IMWG/NCCN (AUC 0.68; 95% CI 0.48-0.88). Our data revealed low incidence of VTE among Brazilian MM patients and IMPEDE VTE showed better discriminatory ability for

development of VTE. This study had limitations such as underdiagnosis of VTE due to patients attending other health facilities. More studies are necessary to assess the applicability of VTE risk prediction tools in clinical practice and effective strategies to avoid the occurrence of VTE in Brazilian MM patients.

Keywords: Multiple myeloma; Venous thromboembolism; Immunomodulators, Prediction models.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ASC	Área sob a curva
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CTd	Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
DP	Desvio padrão
DPd	Daratumumabe, pomalidomida e dexametasona
DRd	Daratumumabe, lenalidomida e dexametasona
DVd	Daratumumabe, bortezomibe e dexametasona
DSS	Durie-Salmon <i>stage</i>
EPCR	Receptor da proteína C endotelial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMSI	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
HPBM	Heparina de baixo peso molecular
IA-4	Integrina alfa-4
IC	Intervalo de confiança
IG	Imunoglobulina
IMC	Índice de massa corporal
IMID	Imunomodulador
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
KCd	Carfilzomibe, ciclofosfamida e dexametasona
KPd	Carfilzomibe, pomalidomida e dexametasona
KRd	Carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona
LDH	Lactato desidrogenase
MAV-1	Molécula de adesão vascular 1
MM	Mieloma múltiplo

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
Pom/Dex	Pomalidomida e dexametasona
Rd	Lenalidomida e dexametasona
RISS	<i>Revised International Staging System</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TACTH	Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas
Td	Talidomida e dexametasona
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
UNACON	Unidade de alta complexidade
VMP	Bortezomibe, melfalano e prednisona
VCd	Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona
VRd	Bortezomibe, lenalidomida e dexametasona
VTd	Bortezomibe, talidomida e dexametasona

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Sistemas de estadiamento RISS e DSS.	11
Figura 2: Principais esquemas terapêuticos para MM.	13
Figura 3: Estruturas químicas dos IMIDs.	13
Figura 4: Classificação de risco de tromboembolismo e indicação de tromboprofilaxia de pacientes portadores de MM segundo o IMWG.	19
Figura 5: Escore de risco SAVED.	20
Figura 6: Escore de risco IMPEDE VTE.	20

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	7
	1.1 Mieloma múltiplo.....	8
	1.2 Tratamento do Mieloma Múltiplo.....	12
	1.3 Tromboembolismo no MM.....	16
	1.4 Condições Fisiopatológicas do Tromboembolismo.....	17
	1.4.1 Avaliação de risco de eventos tromboembólicos.....	17
	1.5 Trombopprofilaxia.....	20
2	OBJETIVOS.....	22
	2.1 Objetivo geral.....	22
	2.2 Objetivos específicos.....	22
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
	3.1 Desenho e local do estudo.....	23
	3.2 Seleção de pacientes.....	23
	3.2.1 Critérios de Inclusão.....	23
	3.2.2 Critérios de Exclusão.....	24
	3.3 Coleta de Dados.....	24
	3.4 Análises estatísticas.....	25
	3.5 Aspectos Éticos.....	26
4	ARTIGO DE RESULTADOS 1.....	27
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2.....	40
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
7	CONCLUSÕES.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXOS.....	64
	APÊNDICES.....	69

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer de células plasmáticas que corresponde a cerca de 10 a 15% das malignidades hematológicas em todo o mundo (ANDERSON *et al.*, 2019; RAJKUMAR, 2018). O MM é discretamente mais comum em homens do que em mulheres, duas vezes mais comum em afrodescendentes do que em caucasianos e a média de idade ao diagnóstico é aproximadamente 65 anos (RAJKUMAR, 2020).

Grandes avanços na sobrevida desses pacientes foram conquistados nos últimos anos graças aos novos tratamentos medicamentosos e ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (NOOKA *et al.*, 2019). Desde 2009, doze esquemas terapêuticos e medicamentos com diferentes mecanismos de ação, incluindo imunomoduladores, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais, inibidores da histona deacetilase, inibidor seletivo de exportação nuclear, foram aprovados para tratamento ou entraram em fases avançadas de pesquisa clínica (COSTELLO *et al.*, 2019).

Em contrapartida ao aumento da sobrevida, complicações surgem no tratamento desses pacientes e precisam ser manejadas com cautela. Por exemplo, os eventos tromboembólicos, que ocorrem em cerca de 10% dos pacientes, é uma das complicações mais frequentes no curso da doença (FOTIOU; GAVRIATOPOULOU; TERPOS, 2020). Em especial o uso de medicamentos imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) aumenta o risco de trombose venosa nesses pacientes (LI *et al.*, 2019).

A indicação de tratamentos profiláticos com medicamentos antitrombóticos parece clara para pacientes com MM, e inclusive demonstra redução da incidência de tromboembolismo, diminuindo as chances de desenvolvimento de 14,3 para 3,76 com uso de enoxaparina, por exemplo (PALUMBO; *et al.*, 2006). Porém, a escolha do antitrombótico ideal para cada paciente deve ser baseada no risco individual de tromboembolismo, uma vez que esses medicamentos podem aumentar o risco de sangramento (ALEXANDER; KIRSA; MELLOR, 2012).

Dentre os modelos de avaliação de risco para predição de tromboembolismo disponíveis, destacam-se os da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), do *International Myeloma Working Group* (IMWG), da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (ANDERSON *et al.*, 2019), escore IMPEDE

VTE (SANFILIPPO *et al.*, 2019), escore Khorana (KHORANA *et al.*, 2008) e escore SAVED (LI *et al.*, 2019; SANFILIPPO *et al.*, 2019).

Deve-se avaliar cuidadosamente o emprego de cada um destes critérios para avaliação do risco, considerando a validade do escore, uma que vez que possuem limitações e nem sempre poderão substituir o julgamento clínico (ANDERSON *et al.*, 2019).

Diante do exposto, é fundamental conhecer o risco individual para eventos tromboembólicos dos pacientes com MM com auxílio de instrumentos validados, para escolher adequadamente os medicamentos antitrombóticos para prevenção dessas complicações. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), esses pacientes necessitam de um olhar ainda mais cauteloso, considerando que o tratamento com imunomodulador ainda é uma das principais alternativas terapêuticas disponíveis.

1.1 Mieloma múltiplo

O MM é um câncer hematológico complexo caracterizado por proliferação descontrolada de células plasmáticas clonais, tipicamente acompanhado de secreção de imunoglobulinas (IG) monoclonais detectáveis no sangue e na urina, além de infiltração e dano da medula óssea (ANDERSON *et al.*, 2019; RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015). É uma patologia debilitante que pertence ao espectro de doenças que contempla desde a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) até a leucemia de células plasmáticas (AGUIAR *et al.*, 2017; MHASKAR *et al.*, 2017).

Em 2020, estima-se que 176.404 novos casos de MM foram diagnosticados com uma incidência global de 1,78 por 100.000 pessoas e mortalidade 1,14 por 100.000 pessoas (HUANG *et al.*, 2022). Os dados na América do Sul são bastante similares com a taxa de incidência de 1,7 casos/100.000 e a mortalidade de 1,3/100.000 (GÓMEZ-ALMAGUER; DE MORAES HUNGRIA, 2022). Desde a década de 1990, a incidência de MM entre os países vem crescendo uniformemente, com maiores saltos entre os países de menores índices sociodemográficos (COWAN *et al.*, 2018).

O diagnóstico do MM sintomático requer a presença de proteína monoclonal (proteína M) no sangue, na urina ou em ambos, células plasmáticas clonais na medula óssea (>10%) ou plasmocitoma (forma infrequente de discrasia de

células plasmáticas que se apresenta como uma massa única de plasmócitos monoclonais com localização extra-medular ou intraóssea) e dano em órgão ou tecido alvo (CAERS *et al.*, 2018; MHASKAR *et al.*, 2017).

O dano a órgãos ou tecidos alvos que determina a indicação de início de tratamento, por meio dos critérios “CRAB”: valores limite para avaliação das consequências da doença: C para cálcio sérico elevado; R para disfunção renal; A para anemia; e B para lesões ósseas (do inglês, *bone*) (GERECKE *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços na terapêutica, o mieloma permanece incurável e a maioria dos pacientes vai enfrentar uma doença refratária que não responde ao tratamento em algum ponto, com sintomas progressivos e problemas relacionados à terapia (DIMOPOULOS *et al.*, 2018).

Já foi descrito na literatura que todos os casos de MM passam por uma expansão assintomática de plasmócitos clonais, definida como gamopatia monoclonal de significado indeterminado. Quando a proporção de células plasmáticas malignas é menor que 10% entre todas as células mononucleares da medula óssea, a doença é diagnosticada como GMSI. Quando a proporção excede essa marca, a doença é diagnosticada como MM, que pode ser sintomático ou assintomático a depender da presença dos critérios CRAB (FURUKAWA; KIKUCHI, 2015).

As células do MM aderem às células do estroma da medula óssea e à matriz extracelular por meio de uma grande variedade de moléculas de adesão, destacando-se a molécula de adesão vascular 1 (MAV-1) e a integrina alfa-4 (IA-4). Este fenômeno inibe a apoptose das células cancerígenas e estimula a liberação de citocinas, o que culmina na proliferação do MM (LEITE, 2017).

Os rins estão entre os órgãos possivelmente lesionados pelo MM. As três formas mais comuns de doença renal mediada por imunoglobulina monoclonal são: nefropatia por cilindros, doença por depósito de imunoglobulina monoclonal (DDIM) e amiloidose AL (amiloidose de cadeias leves) (HEHER *et al.*, 2013).

A doença renal permanece como uma causa importante de mortalidade e morbidade em pacientes com MM. Casos graves são frequentemente consequência direta de altas taxas de produção de IG clonais de cadeia leve. As altas concentrações séricas dessas proteínas levam ao dano tubular intersticial com sobrecarga dos receptores endocíticos nos túbulos proximais (HUTCHISON *et al.*, 2011).

A anemia constitui a complicação hematológica mais comum do MM (TODARO *et al.*, 2011). A letargia e fraqueza apresentados pelo paciente ao

diagnóstico se devem muito a anemia que é normocítica e normocrômica (em 75% dos doentes) com tendência para sangramentos anormais, resultados de fatores de coagulação desregulados, plaquetas deficientes e hemólise (LEITE, 2017).

O MM também é o câncer que mais frequentemente envolve o osso. No MM, o eixo osteócito-osteoclasto-osteoblasto está desregulado, levando a um desequilíbrio em que a construção óssea é reduzida e a reabsorção óssea aumenta, o que também explica a hipercalcemia em alguns doentes (MARINO; ROODMAN, 2018). A desregulação entre osteoclastos e osteoblastos é o ponto chave na patogênese da doença óssea no MM: a atividade aumentada de osteoclastos promove a reabsorção óssea enquanto que a supressão da atividade osteoblástica leva a uma diminuição na formação óssea, com o conseqüente aparecimento de lesões osteolíticas (TERPOS; CHRISTOULAS; GAVRIATOPOULOU, 2018).

A partir do conhecimento da fisiopatologia do MM e de suas manifestações clínicas secundárias, em 1975 foi criado o estadiamento de Durie-Salmon (Durie-Salmon *stage* – DSS). A estratificação tem como objetivo identificar grupos de risco e possibilitar com essa informação a melhor escolha terapêutica (LEITE, 2017). O DSS subdivide os pacientes em três grupos, de acordo com os valores de hemoglobina, cálcio sérico, creatinina, níveis de paraproteína e a extensão das lesões líticas ósseas e, ao longo dos anos, foi a principal forma de classificação (TODARO *et al.*, 2011).

Contudo, em 2005, foi publicado o *International Staging System* (ISS), o qual também propõe três estádios, mas se baseia em marcadores laboratoriais de atividade de doença: beta-2 microglobulina e albumina. Recentemente foi revisado e publicado o *Revised International Staging System* (RISS) que está descrito juntamente com o DSS na Figura 1 (RAJKUMAR, 2020; TODARO *et al.*, 2011).

Ambos os sistemas de estadiamento tem grande potencial na caracterização e estratificação do MM na determinação tanto da sobrevida quanto da resposta a terapia (FILONZI *et al.*, 2017).

Figura 1 - Sistemas de estadiamento RISS e DSS.

Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (RISS)
<p>Estádio I</p> <p>Todos os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albumina sérica $\geq 3,5$ g/dL • Beta-2 microglobulina sérica $< 3,5$ mg/L • Ausência de alto risco citogenético • Níveis séricos normais de Lactato desidrogenase (LDH) <p>Estádio II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não se encaixa no estágio I nem III <p>Estádio III</p> <p>Todos os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-2 microglobulina sérica $> 5,5$ mg/L • Alto risco citogenético [t(4;14), ou del(17p)] ou níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH)
Sistema de Estadiamento Durie-Salmon (DSS)
<p>Estádio I</p> <p>Todos os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina sérica > 10 g/dL • Cálcio total sérico $< 10,5$ mg/dL • Estrutura óssea normal ou plasmocitoma solitário avaliado com radiografia convencional • Baixa taxa de produção de componente monoclonal (IgG < 5 g/dL; IgA < 3 g/dL; e proteína de Bence Jones < 4 g/24h) <p>Estádio II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não se encaixa no Estádio I nem III <p>Estádio III</p> <p>Um ou mais dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina sérica $< 8,5$ g/dL • Cálcio total sérico $> 12,5$ mg/dL • Lesão lítica avançada avaliada com radiografia convencional • Alta taxa de produção de componente monoclonal (IgG > 7 g/dL; IgA > 5 g/dL; e proteína de Bence Jones > 12 g/24h)

Fonte: Adaptado de FILONZI *et al.*, 2017; RAJKUMAR, 2020.

1.2 Tratamento do Mieloma Múltiplo

As modalidades de tratamento para MM incluem terapia antineoplásica sistêmica (quimioterapia), radioterapia e cirurgia (quando existe doença óssea) e o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH). Pacientes diagnosticados com MM sistêmico ativo, caracterizado por dano a órgãos alvo, devem ser tratados com quimioterapia para prevenir a progressão e reduzir os sintomas. Uma remissão completa ou parcial muito boa após o tratamento está associada com melhores prognósticos a longo prazo. Portanto o objetivo dos novos tratamentos é aumentar a taxa de resposta em todos os pacientes (GERECKE *et al.*, 2016; RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015).

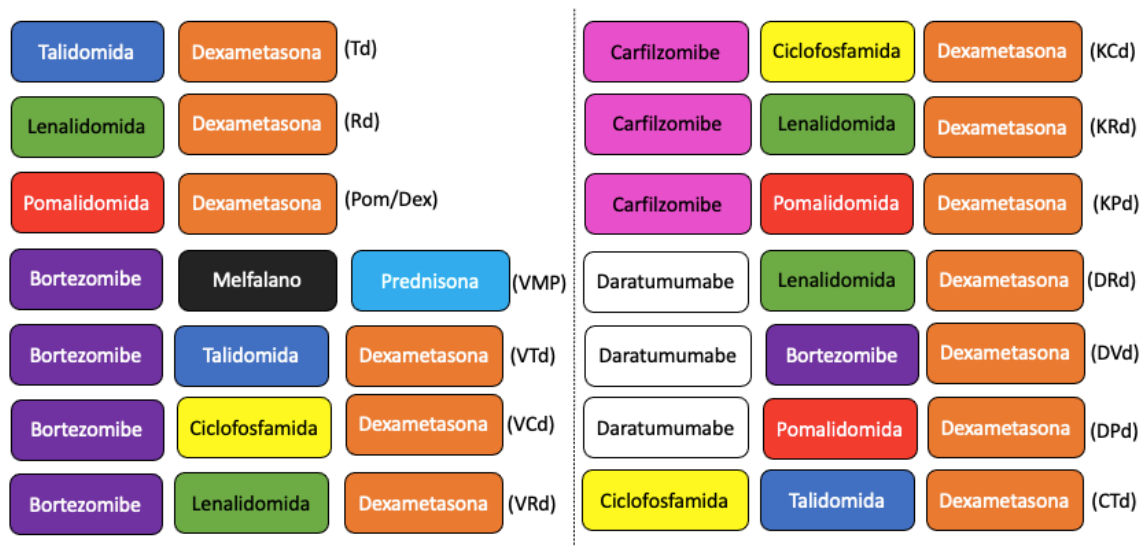
Em pacientes que apresentam plasmocitoma, apesar das características destrutivas e agressivas das células plasmáticas clonais, estas são altamente sensíveis a radiação e estudos clínicos confirmaram as altas taxas de respostas do plasmocitoma a radioterapia. Baseados nos dados clínicos disponíveis, a recomendação para a maioria dos pacientes com MM com plasmocitoma é radioterapia localizada e fracionada por aproximadamente quatro semanas, e devido a limitação de dados disponíveis, quimioterapia adjuvante não é recomendada para pacientes com plasmocitoma solitário (CAERS *et al.*, 2018).

Historicamente, a introdução do TACTH autólogo foi um dos maiores avanços na terapêutica do MM. Apesar de introduzido na década de 80, somente teve sua superioridade no tratamento cientificamente comprovada na década de 90, e atualmente, empregado em associação com quimioterapia para pacientes recém diagnosticados (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020). Tipicamente, pacientes são tratados por três a quatro ciclos de quimioterapia de indução antes de realizarem a coleta de células tronco hematopoiéticas. Após a coleta, eles podem tanto realizar o transplante quanto postergar o TACTH e continuar com a quimioterapia de indução até a primeira recaída (RAJKUMAR, 2018).

Com o surgimento dos chamados “novos fármacos” (talidomida, lenalidomida e bortezomibe) e as altas taxas de resposta obtidas pelos esquemas que as incorporam, o tratamento do mieloma avançou consideravelmente e fizeram com que inclusive se reavaliasse, em alguns casos, a indicação do TACTH (TODARO *et al.*, 2011). Inúmeras combinações foram desenvolvidas usando fármacos que apresentam atividade contra o MM e os regimes mais frequentemente usados são

apresentados na Figura 2 (RAJKUMAR, 2020). Os esquemas variam entre os países no mundo, a depender da disponibilidade dos medicamentos (AGUIAR *et al.*, 2017). Importante ressaltar que existem notáveis diferenças de superioridade terapêutica entre os esquemas (RAJKUMAR, 2020).

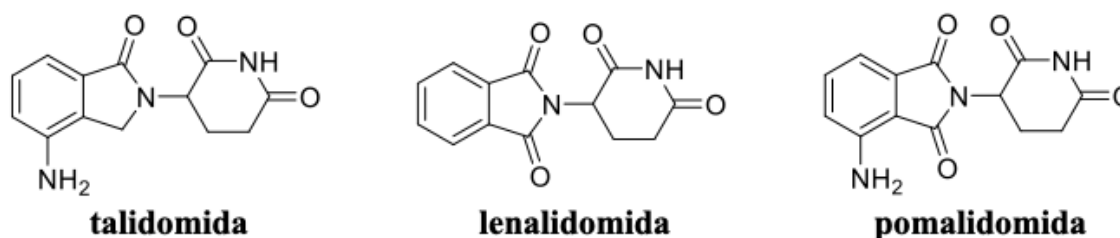
Figura 2 - Principais esquemas terapêuticos para MM



Fonte: adaptado de RAJKUMAR, 2020.

Talidomida, lenalidomida e pomalidomida (Figura 3) são medicamentos imunomoduladores (IMiD) que atuam pela estimulação de apoptose, prevenindo proliferação desenfreada de células, bloqueando a angiogênese, levando a uma supressão da atividade cancerígena (ANDERSON *et al.*, 2019). Ganharam ampla popularidade no manejo do MM devido as taxas de resposta obtidas e sua facilidade de administração (SINGH; GAJRA, 2011).

Figura 3 - Estruturas químicas dos IMiDs.



Fonte: Próprio autor.

O uso da talidomida, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998, revolucionou a terapia do MM devido a sua alta taxa de resposta e melhora na sobrevida (SINGH; GAJRA, 2011). A combinação de talidomida e dexametasona é amplamente utilizada como terapia de indução em novos casos antes da realização do TACTH (MUSALLAM *et al.*, 2009).

A lenalidomida, aprovada pelo FDA em 2006, é um IMID de segunda geração que vem substituindo a talidomida nos Estados Unidos da América pelo seu melhor perfil de segurança e maior potência (CHAKRABORTY *et al.*, 2020; PAUMGARTTEN, 2019). Tem se tornado a nova espinha dorsal no tratamento do MM tanto em estudos clínicos quanto na prática clínica (AL-ANI *et al.*, 2016). Apesar disso, estudos comparativos de efetividade não mostraram diferença entre talidomida e lenalidomida, sugerindo apenas menor incidência de neuropatia periférica em esquemas contendo lenalidomida (PAUMGARTTEN, 2019).

A terceira geração de IMID é representada pela pomalidomida, com aprovação em 2013 no FDA para tratamento de pacientes com MM que receberam pelo menos outros dois tratamentos, incluindo lenalidomida e bortezomibe, e tiveram progressão durante ou dentro de 60 dias da última terapia (ANDERSON *et al.*, 2019; RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015). É um derivado da talidomida com atividade antiangiogênica e imunomoduladora, que quando comparado com os outros IMIDs, apresentou efeitos antiproliferativos diretos mais fortes nas células tumorais do MM (ENGELHARDT *et al.*, 2018).

A via da ubiquitina-proteassoma exerce um papel significativo no crescimento tumoral. Ela é responsável pela degradação da maioria das proteínas intracelulares, que é necessária para progressão do ciclo celular e mitose. Os inibidores de proteassoma desregulam múltiplas vias na célula e na medula óssea, resultando em apoptose e inibição da progressão do ciclo celular, angiogênese e proliferação (TAN *et al.*, 2018).

Bortezomibe é um inibidor de proteassoma de primeira geração, potente, seletivo e reversível e representa grande avanço na terapia do MM. O medicamento pertence a nova geração de fármacos antitumorais que tem como alvo receptores celulares específicos, proteínas e vias de sinalização. As células cancerígenas tem alta atividade de proteassoma, tornando-as mais suscetíveis a inibição (SCOTT *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2018).

Carfilzomibe é um inibidor seletivo que se liga de forma irreversível ao proteossoma. Esse medicamento exerce sua atividade contra o mieloma dentre outros mecanismos, pela indução de morte celular de células cancerígenas por meio de lise celular mediada pelas células *natural killer* e aumento da apresentação de antígenos. Além de superar a resistência ao bortezomibe, carfilzomibe provoca inibição de proteossoma mais profunda e mais sustentada do que o inibidor de primeira geração (LANDGREN *et al.*, 2019).

A glicoproteína transmembrana CD38 é expressa pelas células do MM e também, em menor quantidade em células da linhagem linfoide, mieloide e em alguns tecidos não hematopoiéticos (cérebro, pâncreas, músculo) (TOUZEAU; MOREAU, 2017). Exerce várias funções, por exemplo, agindo como receptor envolvendo a ativação e proliferação de sinais, como molécula adesiva e também como ectoenzima. A alta expressão de CD38 nas células do MM fazem dessa proteína um importante alvo molecular (NOOKA *et al.*, 2019).

Com a introdução de anticorpos monoclonais na terapêutica do MM, surgiu a possibilidade de utilização de quatro fármacos no tratamento, combinando esquemas como o VTd (bortezomibe, talidomida e dexametasona) com anticorpos anti-CD38, como o daratumumabe (MATEOS; SAN MIGUEL, 2017).

Daratumumabe é um anticorpo monoclonal IgG completamente humano. Daratumumabe se liga especificamente ao CD38 com alta afinidade e induz a morte das células do MM por meio de citotoxicidade dependente do sistema complemento, fagocitose celular dependente de anticorpos e citotoxicidade celular dependente de anticorpos (TOUZEAU; MOREAU, 2017).

Em novembro de 2015, daratumumabe foi aprovado pelas agências regulatórias dos Estados Unidos e Europa para pacientes com MM refratário que tenham recebido pelo menos três regimes de tratamento anteriores (TOUZEAU; MOREAU, 2017).

No Brasil, em 2015 foram aprovadas as Diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) para MM no âmbito do SUS. Estão elencados como quimioterapia de primeira linha em diferentes combinações as seguintes opções: talidomida, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina convencional e lipossomal, etoposídeo, melfalano e vincristina (BRASIL, 2015). A lenalidomida e a pomalidomida são outros IMIDs registrado no Brasil, mas que não foram incorporadas ao SUS, porém, tem importante utilização. O acesso se dá por meio de farmácias privadas ou

por meio de ações judiciais (SILVEIRA *et al.*, 2021). Em junho de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), colocou em consulta pública uma nova edição da DDT de MM, na qual ainda consta como único IMID a talidomida (BRASIL, 2022).

No ano de 2020, a CONITEC decidiu pela recomendação da incorporação do bortezomibe ao arsenal terapêutico para pacientes de MM virgens de tratamento e inelegíveis ao TACTH (BRASIL, 2020). A incorporação representou um avanço para os pacientes não elegíveis ao transplante, que passaram a contar com uma opção segura e com boa taxa de resposta.

1.3 Tromboembolismo no MM

Pacientes com diagnóstico de câncer são notadamente reconhecidos como pacientes em risco para TEV (AL-ANI *et al.*, 2016). Com o MM não é diferente (CHAKRABORTY *et al.*, 2020), apesar de pacientes com MM apresentarem melhores resultados em relação a TEV do que aqueles com tumores sólidos (LECUMBERRI, *et al.*; 2022). Isso é resultado de fatores relacionados a doença, fatores individuais e fatores relacionados ao tratamento com fármacos imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida), além das altas doses de dexametasona (ALEXANDER; KIRSA; MELLOR, 2012; PATEL *et al.*, 2021) ou antraciclinas ou agentes alquilantes (CINI *et al.*, 2010; FOTIOU *et al.*, 2019).

Dados de incidência de TEV em pacientes com diagnóstico de MM variam entre 3% e 10% (AL-ANI *et al.*, 2016). A incidência de TEV em pacientes asiáticos com MM em uso de talidomida com qualquer outra agente quimioterápico, incluindo doxorrubicina e dexametasona, variou entre 2% e 58% (KATO *et al.*, 2013). Pacientes que usaram lenalidomida tiveram números de incidência de TEV entre 8% e 75% (ANDERSON *et al.*, 2019). Além disso, pacientes recém diagnosticados iniciando IMID parecem estar em maior risco do que pacientes refratários (AL-ANI *et al.*, 2016).

Os números apresentados são preocupantes pois o TEV é uma importante causa de morbidade e mortalidade entre pacientes com neoplasias hematológicas (COVUT *et al.*, 2020), inclusive com impacto na sobrevida de pacientes com MM (BAKER *et al.*, 2019).

1.4 Condições Fisiopatológicas do Tromboembolismo

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença complexa que contempla a trombose venosa profunda (TVP) e sua complicação mais fatal, o tromboembolismo pulmonar (TEP). Vários fatores de risco predispõem TVP, entre elas, o trauma, câncer, mutações genéticas promovendo hipercoagulabilidade, imobilidade, uso de cateteres venosos, trombofilia, etc. (BRILL, 2021; CHAN; WEITZ, 2020).

A tríade proposta por Rudolph Virchow resume bem as causas do TEV: a lesão ao endotélio vascular, a estase venosa e a alteração na constituição do sangue ou estado de hipercoagulabilidade. A imobilidade pode levar a estase venosa; anormalidades hematológicas de fatores da coagulação podem alterar o estado de coagulabilidade e lesões na parede venosa liberam fatores e enzimas pró-coagulação (PHILLIPPE, 2017).

Evidências de que a função plaquetária também desempenha papel importante no TEV, promovendo o citado estado de hipercoagulabilidade. Em pacientes com câncer, por exemplo, células tumorais ativam plaquetas tanto por adesão direta quanto por secreção de moléculas ativadoras de plaquetas (CANONICO *et al.*, 2022).

Propriedades biológicas das células do MM levam a um estado de hipercoagulabilidade que contribui para TEV, além de fatores individuais e medicamentosos (KATO *et al.*, 2013). Embora a fisiopatologia do evento trombótico no MM ainda não esteja completamente elucidada, alguns mecanismos já foram propostos, como citocinas supraregulando fatores procoagulantes como fator de von Willebrand, fator VIII, fibrinogênio e infraregulando trombomodulina, receptor da proteína C endotelial (EPCR) resultando em aumento de ativação da cascata de coagulação e desregulação da anticoagulação endógena (BAGRATUNI *et al.*, 2013).

1.4.1 Avaliação de risco de eventos tromboembólicos

Na tentativa de minimizar as taxas de incidência de TEV em pacientes com MM, grupos de pacientes em maior risco de desenvolver eventos trombóticos devem ser identificados para que diferentes estratégias possam ser adotadas (BAKER *et al.*, 2019). Pensando nisso, alguns modelos de avaliação do risco de TEV para pacientes

com MM foram desenvolvidos (LI *et al.*, 2019; PALUMBO, A. *et al.*, 2008; SANFILIPPO *et al.*, 2019).

O escore Khorana foi derivado e validado em uma coorte de mais de 1000 pacientes nos Estados Unidos em que cinco variáveis foram identificadas em um modelo multivariado: localização do câncer, contagem de plaquetas, hemoglobina e ou uso de agentes estimulantes da eritropoiese, contagem de leucócitos e índice de massa corporal (IMC). O modelo final apresentou boa calibração, especificidade de 89,6%, sensibilidade de 35,7% e valor de área sob a curva (AUC) de 0,7 (KHORANA *et al.*, 2008). Entretanto, é válido ressaltar que esse modelo avalia o risco de TEV dentre pacientes com diagnóstico de câncer e não especificamente MM (SANFILIPPO, 2020), e que em estudos especificamente com pacientes com MM, o escore não distinguiu o risco satisfatoriamente (SANFILIPPO *et al.*, 2022). Entretanto, o uso de exames laboratoriais foi relevante no aumento do valor preditivo do risco de TEV relacionada a câncer (SANFILIPPO, 2020).

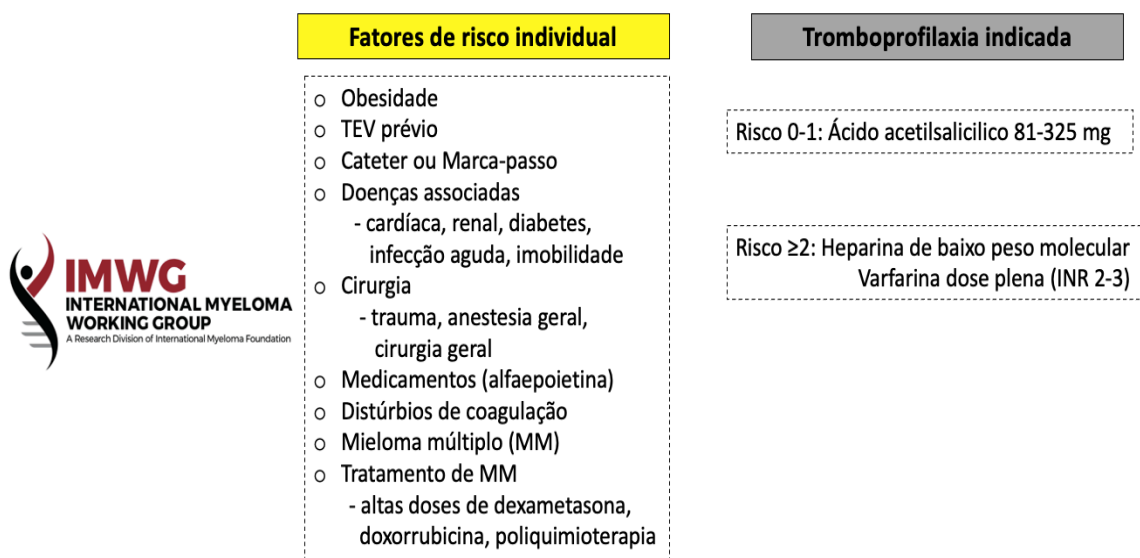
Palumbo e colaboradores (2008) levaram em consideração os fatores individuais, fatores relacionados ao MM e ao tratamento para construir um instrumento de avaliação de risco. Os fatores individuais foram idade, obesidade, histórico de TEV, uso de cateter venoso central, comorbidades (diabetes, infecções, doenças cardiovasculares), procedimentos cirúrgicos (incluindo vertebroplastia e cifoplastia) e trombofilia hereditária. O próprio MM constitui um fator de risco, além do estado de hiperviscosidade do sangue. Altas doses de dexametasona, doxorrubicina ou poliquimioterapia são os fatores de risco relacionados ao tratamento (PALUMBO, *et al.*, 2008) (Figura 4). O risco é calculado pela soma da quantidade de fatores de risco individual, relacionados ao tratamento e relacionados ao MM. Cada fator tem peso igual equivalente a um ponto. O modelo foi adotado pelo IMWG/NCCN e publicado como *guideline* na prevenção de trombose pelo uso de talidomida e lenalidomida. Apesar disso, um estudo retrospectivo não encontrou associação entre o escore proposto e a ocorrência de TEV (BAKER *et al.*, 2019).

Um outro escore foi derivado e validado por um grupo de pesquisadores da Universidade de Washington. O escore que foi nomeado com o mnemônico SAVED (Figura 5), leva em consideração cinco critérios principais: cirurgia dentro de 90 dias, raça asiática, histórico de TEV, idade igual ou maior que oitenta anos e dose de dexametasona. O escore se propõe a identificar pacientes de MM iniciando terapia com IMiD que estejam em alto risco de TEV. O modelo superou o escore proposto

pelo IMWG/NCCN e na coorte de validação com 2397 pacientes, o valor da AUC foi de 0,60 (IC 95% 0,54-0,64) (LI *et al.*, 2019).

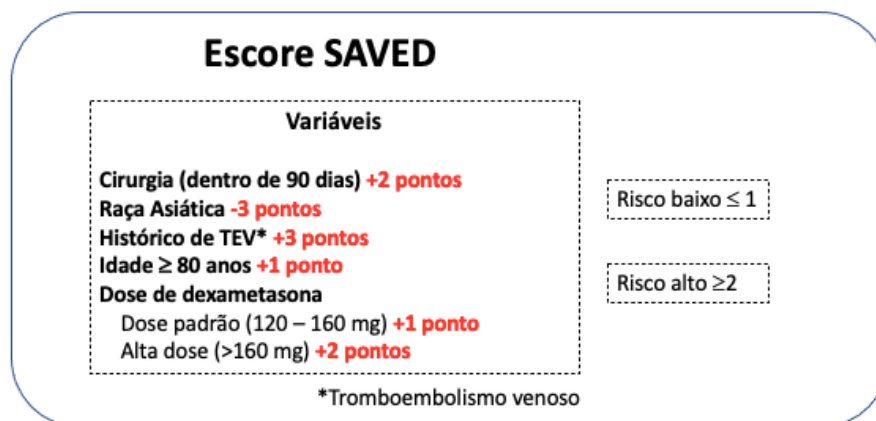
Por sua vez, o escore denominado IMPEDE VTE, também foi validado e faz uso de um mnemônico para representar as variáveis utilizadas em sua construção. O instrumento também foi capaz de superar o desempenho do escore do IMWG/NCCN (AUC=0,55) e apresentou valor de AUC=0,64 na coorte de validação do modelo (SANFILIPPO *et al.*, 2019). Assim como na coorte de derivação, dentro da validação externa o risco de TEV foi aumentado em 1,16 por ponto aumentado no escore IMPEDE VTE ($p < 0,0001$) (SANFILIPPO, 2020). O escore surge como um instrumento inovador e plausível na estratificação de risco de TEV em pacientes com MM e na busca por estratégias adequadas de profilaxia destes eventos (COVUT *et al.*, 2020). As variáveis utilizadas para o cálculo deste instrumento são apresentadas na Figura 6.

Figura 4 - Classificação de risco de tromboembolismo e indicação de trombopprofilaxia de pacientes com diagnóstico de MM segundo o IMWG.



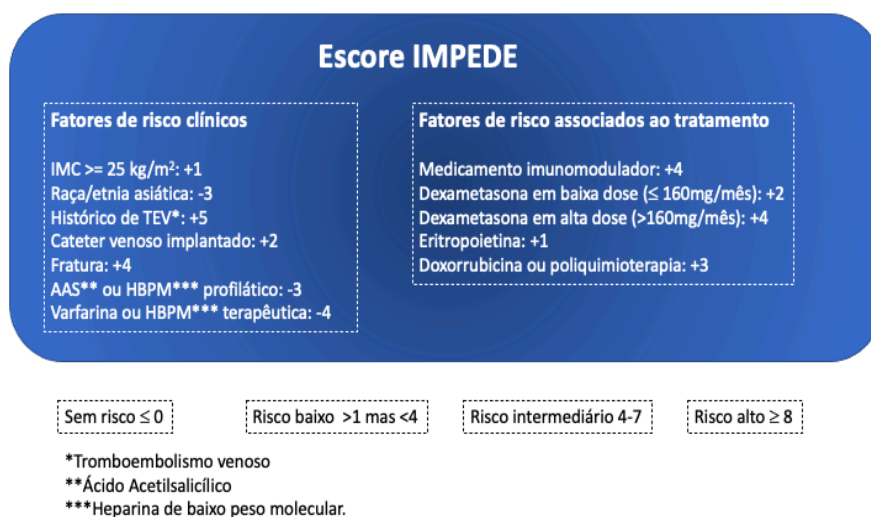
Fonte: Adaptado de Palumbo *et al.*, 2008.

Figura 5 - Escore de risco SAVED.



Fonte: Adaptado de LI *et al.*, 2019.

Figura 6 - Escore de risco IMPEDE VTE.



Fonte: Adaptado de SANFILIPPO *et al.*, 2019.

1.5 Tromboprofilaxia

Antes da associação entre uso de IMID e TEV ficar evidente, nenhuma tromboprofilaxia era requerida, e como consequência, algumas combinações terapêuticas alcançavam 60% de incidência de TEV (KRISTINSSON; LANDGREN, 2012). Dessa maneira, vários estudos buscaram entender os benefícios, riscos e segurança das terapias antitrombóticas no MM (LAROCCA *et al.*, 2012; MUSALLAM *et al.*, 2009; PALUMBO, ANTONIO *et al.*, 2006; YIN *et al.*, 2016).

Em um estudo francês de mundo real, foi demonstrado que 25% dos pacientes avaliados como alto risco para TEV não tinham prescrição de qualquer

trombopprofilaxia (PALMARO *et al.*, 2017). As razões para a não prescrição não foram completamente elucidadas.

Palumbo e colaboradores (2011) em um estudo clínico randomizado de fase III demonstraram que em pacientes virgens de tratamento, tratados com esquemas contendo talidomida, o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e varfarina foi tão eficaz e seguro na prevenção de complicações tromboembólicas quanto a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Porém, os pacientes não foram avaliados quanto ao risco de desenvolver TEV (PALUMBO, ANTONIO *et al.*, 2011).

Outro estudo nos Estados Unidos avaliou o uso de um novo anticoagulante, apixabana. Apesar de ser um estudo de centro único, os autores alegaram baixas taxas de eventos trombóticos e com apenas um episódio de sangramento entre 70 pacientes (STORRAR *et al.*, 2019).

Estudo observacional avaliou a prescrição de trombopprofilaxia adequada em pacientes com esquemas contendo lenalidomida e pomalidomida. Apesar da disparidade evidenciada entre as recomendações de profilaxia e o que de fato estava prescrito, poucos eventos trombóticos foram constatados. Isso pode estar associado ao caráter retrospectivo e documental do estudo em questão (ANDERSON *et al.*, 2019).

Revisões sistemáticas sobre trombopprofilaxia em pacientes em uso de IMIDs apontam para a importância da estratificação de risco como critério chave na determinação da terapia antitrombótica adequada para o paciente com MM em uso desses medicamentos (AL-ANI *et al.*, 2016; ALEXANDER; KIRSA; MELLOR, 2012).

Considerando o amplo uso de IMIDs no tratamento de MM no Brasil, é de extrema relevância conhecer o perfil de segurança. Não foram encontrados na literatura pesquisada, investigações referentes a prevalência de eventos de tromboembolismo em pacientes brasileiros com MM em uso de IMIDs.

Nesse contexto o presente estudo visou ampliar o conhecimento sobre eventos tromboembólicos em pacientes com MM em uso de IMIDs. Além disso, os resultados serão importantes na adoção de práticas clínicas mais seguras que envolvem o uso de trombopprofilaxia em pacientes com MM.

2 OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Geral:

Analisar a incidência de eventos tromboembólicos em pacientes com MM em uso de imunomoduladores.

2.2 - Objetivos Específicos:

1. Descrever as características sociodemográficas, clínicas e farmacoterápicas da população estudada.
2. Comparar três instrumentos de predição de tromboembolismo venoso em pacientes recém diagnosticados com MM.
3. Avaliar e descrever fatores associados à ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com MM em uso de imunomoduladores.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte histórica. O estudo foi desenvolvido em um ambulatório de onco-hematologia de um Hospital público de ensino e em uma clínica de onco-hematologia privada. O ambulatório conta com amplo serviço especializado e unidade de serviços complementares de diagnóstico que presta assistência terciária de alta complexidade à saúde, mantido pelo SUS. Na rede de atenção ao câncer é classificado como uma unidade de alta complexidade – UNACON, oferecendo atendimentos pediátrico e adulto em oncologia e hematologia (BRASIL, 2015). A clínica de onco-hematologia conta com moderna infraestrutura e atendimento de pacientes hematológicos do setor privado ou atendimentos particulares.

3.2 – Seleção de Pacientes

Os pacientes atendidos nos locais de estudo com diagnóstico de MM entre janeiro de 2009 e dezembro de 2019 e que fizeram uso de medicamentos imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) em seus primeiros ciclos de tratamento foram selecionados observando os critérios de inclusão. A amostra foi de conveniência e não foi realizado cálculo amostral para este estudo.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos durante o período do estudo, de ambos os sexos, com diagnóstico de MM e que iniciaram uso de medicamentos imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) em até 12 meses da data de diagnóstico, que foram assistidos no ambulatório de hematologia ou na clínica privada de onco-hematologia.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de outra neoplasia ativa, com ausência de dados importantes em prontuário para o acompanhamento, com hipersensibilidade ao imunomodulador ou com registro de evento tromboembólico prévio de até 30 dias do início do tratamento com imunomodulador.

3.3 - Coleta de Dados

Os pacientes foram inicialmente identificados a partir do seu registro em um banco de dados já existente (DRUMMOND *et al.*, 2022) e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os dados foram coletados nos prontuários dos pacientes por pesquisadores devidamente treinados, por meio de instrumento desenvolvido exclusivamente para este fim (APÊNDICE A).

O estudo foi desenvolvido por meio de análise de prontuários para coleta das variáveis de interesse. Informações complementares também puderam ser adquiridas do banco de dados do grupo de estudo, como já descrito em outra publicação (DRUMMOND *et al.*, 2022). Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, cor da pele autodeclarada, estágio ISS, IMC, histórico de cirurgias, de fraturas, de sepse, de TEV, de injúria traumática, data de diagnóstico do MM, uso de eritropoietina, de dexametasona, uso de cateter implantável, tromboprolifaxia, tratamento quimioterápico, etilismo, tabagismo e comorbidades. O histórico recente de cirurgias das seguintes especialidades: cardiovascular, ortopédica, abdominal, urológica ou neurológica foi considerado em até 90 dias antes do diagnóstico de MM. Foi considerado o histórico de fraturas recentes do fêmur, costela e quadril decorridas em até 30 dias antes do diagnóstico de MM. Os dados de altura e peso considerados para o cálculo do IMC foram os mais próximos possíveis da data de diagnóstico.

Pacientes foram acompanhados, prospectivamente, pelo período de 12 meses da data de início do tratamento com imunomoduladores. Os dados referentes aos eventos tromboembólicos foram registrados e confirmados com base no registro em prontuário. Foram considerados eventos tromboembólicos: TVP e TEP.

O escore IMPEDE de avaliação de risco de evento tromboembólico para pacientes com diagnóstico de MM foi desenvolvido e validado em 2019 em uma avaliação retrospectiva com pacientes de MM em centros de tratamento para

veteranos de guerra. O escore se mostrou útil em identificar e classificar os pacientes de MM em risco baixo, intermediário e alto para desenvolvimento de tromboembolismo. Neste estudo, o escore foi adotado como forma de classificar o risco de tromboembolismo dos pacientes em acompanhamento (Figura 4).

Outros dois instrumentos adotados para avaliar o risco de desenvolvimento de TEV em pacientes com MM foram o escore SAVED (LI *et al.*, 2019) e as diretrizes do IMWG/NCCN (PALUMBO, A. *et al.*, 2008).

3.4 – Análises estatísticas

Foram conduzidas análises descritivas para caracterização da população em estudo. Os resultados foram apresentados na forma de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e de dispersão, observando-se as premissas estatísticas relativas à distribuição dos dados.

A função da incidência acumulada do evento tromboembólico foi estimada. A associação entre os eventos tromboembólicos e as variáveis de exposição foi verificado pelo modelo de risco proporcionais de Cox nas análises univariada e multivariada. Variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada e variáveis de relevância epidemiológica foram incluídas na análise multivariada de regressão de Cox. No modelo final permaneceram as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$.

O teste de qui-quadrado de Pearson ou teste de Fisher foram utilizados nas análises univariadas para comparar pacientes que desenvolveram TEV e os que não desenvolveram com relação a variáveis selecionadas. A magnitude da associação foi mensurada por meio do *Odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Na avaliação do escore de risco a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para avaliar o poder discriminatório entre os escores (IMPEDE VTE, SAVED e IMWG/NCCN) na predição de TEV.

O nível de significância de 5% será considerado em todas as análises. As análises estatísticas foram realizadas empregando o programa estatístico SPSS 25.0.0.0.

3.5 – Aspectos Éticos

O estudo foi desenhado em concordância com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (CNS 466/2012) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais com número de parecer 3.305.726 (ANEXO A).

4. Artigo de Resultados 1

Artigo submetido em: *Supportive care in cancer* (ANEXO B)

Incidence of thromboembolism and associated factors in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drugs: a retrospective analysis in Belo Horizonte, Brazil.

Iwysom Henrique Fernandes da Costa^{1,2*}; Cristiane Aparecida Menezes de Pádua^{1,3}; Paula Lana de Miranda Drummond^{1,4}; Lívia Pena Silveira²; Jéssica Soares Malta³; Roberta Márcia Marques dos Santos⁴; Adriano Max Moreira Reis^{1,3}.

1. Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
3. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
4. Fundação Ezequiel Dias. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: Iwysom H. F. da Costa; iwysom@gmail.com.

Abstract

Purpose: The use of immunomodulators in the treatment of multiple myeloma (MM) patients has been associated with venous thromboembolism (VTE). Due to the increase in mortality of cancer patients, venous thromboembolism is an important concern for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients. The aim of this study was to determine the incidence of thromboembolic events and evaluate associated risk factors among Brazilian NDMM patients using immunomodulators. **Methods:** Real-life retrospective cohort study in two Brazilian institutions with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients treated with immunomodulators from January 2009 to December 2019. Data was collected from patients' medical records for the period of one year and Cox regression was performed to identify risk factors on the development of VTE. **Results:** We included 131 patients with of which there was a mean age of 61.5 years (SD 11.3), 51.9% female and predominantly using thalidomide (97.7%) as immunomodulator. We found nine VTE episodes among our patients, with 12-months cumulative incidence of 6.97% (95% CI 3.41-12.24). Associated factors after multivariate analysis were: recent sepsis, recent traumatic injury, previous VTE and thromboprophylaxis. **Conclusion:** Our real-life retrospective cohort presented low incidence of VTE among Brazilian NDMM patients treated with immunomodulators. **Keywords:** Immunomodulators; Multiple Myeloma; Venous thromboembolism.

Acknowledgments

The authors would like to thank the *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares* (Ebserh) for the all support provided.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) figure as major causes of death among cancer patients [1]. Multiple myeloma (MM) patients have an even higher risk when compared to other types of cancer [2], also because of the use of immunomodulatory drugs (IMiDs), such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide, in their treatment regimens [3]. These drugs are widely known to increase the risk of VTE alongside other risk factors associated both with MM and its therapy, and also patient-related [4–6].

The main patient-related risk factors for VTE include age, race, sex, concomitant infections, immobility, obesity and a previous history of thrombosis [6–9]. Some of the treatment associated risk factors are chemotherapy, radiotherapy, history of surgery, use of IMiDs, high-dose dexamethasone, use of central venous catheters, use of erythropoiesis stimulant agent, etc. [4,8]. Exploring this complex interaction among risk factors would allow a better understanding and risk assessment optimization [10].

Thromboprophylaxis with oral or parenteral anticoagulants or anti-platelet drugs has been reported as an effective way to decrease the risk and consequently the incidence of VTE among MM patients, although randomized studies are still scarce [11–13]. The specialists panel of the International Myeloma Work Group (IMWG) agreed that the optimal thromboprophylaxis depends on the individual risk of VTE, based on the factors previously cited [13,14].

Therefore, this study aimed to determine the incidence of thromboembolic events and evaluate associated factors among Brazilian newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients using immunomodulators.

Material and methods

Study design and patients

We conducted a historical cohort in both a hematology outpatient clinic at a public university hospital and a private onco-hematology clinic. The outpatient clinic offers several specialized services and also a complementary diagnosis unit, maintained by the Unified Health System (*Sistema Único de Saúde* – SUS in Portuguese). The private onco-hematology clinic offers infrastructure and assists hematologic patients with health insurance and also private patients.

We included patients of 18 years old or older, from both sexes, with diagnosis of MM between January 2009 and December 2019 and who initiated immunomodulatory agents (thalidomide, lenalidomide or pomalidomide) within 12 months from the diagnosis, assisted by one of the study institutions. We excluded patients who had another active malignancy at diagnosis, had incomplete medical records during the specified period, had any kind of hypersensitivity to the immunomodulatory agents (due to short period of use), and were diagnosed with VTE at or after MM diagnosis but before initiation of systemic therapy.

Patients were initially identified from an available database from both study institutions and were selected according to the inclusion and exclusion criteria. The following data were collected from patients charts review by our research team: age, sex, skin color, body mass index (BMI), recent surgeries and fractures, MM diagnosis date, use of erythropoietin stimulant agent, use of tunneled line or central venous catheter, use of thromboprophylaxis, history of VTE, comorbidities, concomitant anti-neoplastic therapy, MM subtype, etc. The history of surgery considered the following specialties: cardiovascular, orthopedic, abdominal, urologic or neurologic surgeries within 30 days before the diagnosis of MM. We considered fractures of the femur, hip or pelvis within 30 days before the diagnosis of MM. Data of weight and height for BMI calculation were the closest to the diagnosis date.

Patients were retrospectively followed up for 12 months after the initiation of the immunomodulatory agent. Data regarding the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) were confirmed by the register in the patient chart by a physician.

Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis aiming to characterize the study population regarding the outcome and exposure variables. Results were presented as absolute and relative frequencies, measures of central tendency and dispersion, considering the statistical characteristics of data distribution. Association between VTE and risk factors was verified using a Cox proportional hazards model for both univariate and multivariate analyses. Thrombotic associated factors showing a univariate association ($p \leq 0.20$) with VTEs and those with epidemiological relevance were included in the multivariate Cox regression model and the backward stepwise procedure was set to a p-value of 0.05 for the final model. The cumulative incidence function of VTE was

additionally estimated. All analyses were performed considering the significance level of 5%. Statistical tests were performed with Statistical Package for Social Sciences (IBM - SPSS) version 25.0.

Results

We reviewed the medical records of 197 patients who had used IMID in the two study institutions, excluded 66 of them and analyzed a final cohort of 131 patients. Figure 1 summarizes the selection process.

Participants were aged 39 to 88 years old (mean 61.5 years; standard deviation – SD = 11.3), of whom 51.9% were female. The median duration of IMID was 326 days (range 7-365). Thalidomide was the IMID most frequently given to patients (97.7%). An anti-platelet drug was predominantly used in 62.6% of patients. A total of 25.2% of patients had no prophylaxis at all. Table 1 summarizes baseline demographic, clinical and treatment characteristics of the study population.

We found nine VTE cases among our patients. Of the nine VTE episodes observed, seven were DVT and two were PE. The mean duration of IMID until VTE was 65.1 days (range 7-168). The 12-month cumulative incidence of VTE among the patients was 6.97% (95% CI 3.41-12.24). Figure 2 presents the cumulative incidence function of VTE estimated in MM patients receiving IMIDs.

Table 2 presents the results of the univariate and multivariate analyses. Significant factors associated with VTE were sex, previous VTE episode, recent sepsis, recent traumatic injury and thromboprophylaxis. These same factors were independently associated with VTE, except for sex. Patients on thromboprophylaxis showed a reduced risk (HR=0.10; CI95%=0.02 – 0.55) of VTE. Recent surgery was not associated with thromboembolic events.

Discussion

The incidence of VTE in this historical cohort study based on real life actions for managing MM patients treated with immunomodulators in two Brazilian centers was relatively low and independently associated with previous VTE, recent traumatic injury, thromboprophylaxis and recent surgery.

The findings of our investigation were in line with other real-life studies conducted in Asia, the Americas and Europe. Two Japanese studies, a similar 10-

years retrospective single institution analysis and a study with MM patients treated with thalidomide also reported a low incidence of VTEs [3,5]. Studies with patients using immunomodulators conducted in the United States of America (USA) found a 12-month cumulative incidence of 7.3% and a 6-month cumulative incidence of VTE of 10.7% [1,6]. An Italian cohort also found an incidence around 10% among relapsed and refractory myeloma treated with novel agents [15].

Curiously in our study, female patients had a significantly higher risk of VTE, unlike what was reported in a retrospective study conducted in the USA [1]. Another study, in contrast, did not find sex as a significant risk factor for development of VTE in an American case-control study [9], neither did Kato et al. in their Japanese cohort [5]. Overall, men and women with cancer have a similar incidence of VTE, but there are differences in risk across cancers and women may present changes in circulating reproductive hormones, particularly during hormonal therapies (i.e. oral contraceptives) [16]. It is important to add that contraceptives may be necessary during thalidomide/lenalidomide therapy, although this data was not possible to be fully collected in this cohort.

In addition, the multivariate analysis confirmed that prior VTE episodes, recent sepsis/acute infection and recent traumatic injury were also significantly reported as risk factors for development of VTE. This data strongly agrees with what was reported by others studies [1,6,17–19]. These specific risk factors have also been included in some validated risk assessment models of thromboembolism in MM [11].

Pharmacologic thromboprophylaxis represents a powerful strategy for preventing VTE in this population of patients [20,21]. Thromboprophylaxis was a protective factor to the occurrence of VTE in our study. Almost 75% of the patients were using some kind of prophylaxis and this statistically significant difference between these two groups of patients (prophylaxis x no prophylaxis) was also found by some authors [19,22], but interestingly not found in the other studies [3,5]. This high percentage of prescribed prophylaxis may be responsible for our low incidence of VTE.

Although acetylsalicylic acid (ASA) was the most prescribed thromboprophylactic agent in our population, randomized trials showed that it was as effective as warfarin or low molecular weight heparin only in low-risk patients [23,24]. While some authors recommend the increase in adherence to national guidelines [20], in Brazil, we found only one guideline recommending the assessment of patients on thalidomide/lenalidomide or dexamethasone for the use of ASA or enoxaparin [25].

Therefore, the clinician's judgment still seems as mostly important for the clinical decision process when considering thromboprophylaxis and clinical pharmacists may contribute to the process [26].

Another strategy to optimize the decision-making process regarding the choice of anticoagulation and thromboprophylaxis is using the updated National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for VTE prophylaxis in NDMM. The guideline is available to Latin America in Portuguese and Spanish and was focused in SAVED [17] and IMPEDE [22] risk models [27]. SAVED and IMPEDE are risk assessment models developed to predict VTE in NDMM receiving therapy, were externally validated and performed slightly better than the IMWG score historically adopted by the NCCN [28].

This study confirms low rates of VTE found possibly due to high percentages of thromboprophylaxis. Therefore, physicians need to carefully manage thromboprophylaxis in MM patients, taking the higher risk for bleeding in an older population into consideration. Furthermore, risk factors highlighted in this study also may help to guide this decision of adequate anticoagulation/antiplatelet therapy.

This observational cohort study has several strengths. Although it was conducted in only one Brazilian metropolis, we had a considerably reasonable sample size to perform our analyses. Additionally, this study provided the opportunity to present data from a continental sized country, widely known for its racial diversity, and also a developing country, with a very different reality from developed countries.

There are also limitations, including the data source, which relied on accurate documentation in patients' medical records. The study was conducted in only one Brazilian metropolis, which cannot be extrapolated for the rest of the country. In addition, patients may have visited other health facilities for VTE diagnosis and treatment, which may not be documented in the charts we reviewed. Therefore, due to lack of data, the incidence of events may be underestimated. Further studies with samples of other Brazilian regions may be necessary to understand the real role of each associated factor on the outcomes of MM patients from a developing country.

Conclusion

The incidence of VTE in a real-life retrospective cohort of Brazilian newly NDMM patients treated with immunomodulators was low. Previous VTE, recent sepsis, and

recent traumatic injury were risk factors independently associated for the development of VTE and thromboprophylaxis was a protective factor.

References

1. Patel JN, Robinson M, Jagosky M, Slaughter D, Arnall J, Jandrisevits E, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Multiple Myeloma After First Exposure to Immunomodulatory Drug–Based Regimens. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2021;21(3):188-198.e2.
2. Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, Marneni N, Mejia Garcia A, Anwer F, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2020;126(8):1640–50.
3. Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, Takeuchi M, Kawasaki Y, Nagai Y, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs; a retrospective single-institution analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):141–8.
4. Anderson SM, Beck B, Sterud S, Lockhorst R, Ngorsuraches S. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):806–12.
5. Kato A, Takano H, Ichikawa A, Koshino M, Igarashi A, Hattori K, et al. A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; Lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE and effects of throm. *Thromb Res.* 2013;131(2):140–4.
6. Covut F, Ahmed R, Chawla S, Ricaurte F, Samaras CJ, Anwer F, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193(6):1213–9.
7. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(3):209–19.
8. Singh A, Gajra A. Thromboembolism with Immunomodulatory Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2011;9(1):7–13.
9. Baker HA, Brown AR, Mahnken JD, Shireman TI, Webb CE, Lipe BC. Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real-world evaluation. *Cancer Med.* 2019;8(1):455–62.
10. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: Prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel).* 2020;12(1).
11. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Thromb Res.* 2020;191(January):S74–8.
12. Alexander M, Kirsa S, Mellor JD. Thalidomide thromboprophylaxis in multiple myeloma: A review of current evidence. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8(4):319–24.
13. Al-Ani F, Bermejo JMB, Mateos MV, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thromb Res.* 2016;141:84–90.

14. Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414–23.
15. Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, Romano A, Parisi M, Giuffrida G, et al. A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. *J Clin Med*. 2020;9(9):1–14.
16. Farge D, Le Maignan C, Doucet L, Frere C. Women, thrombosis, and cancer. *Thromb Res*. 2019;181(February):S47–53.
17. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(7):840–7.
18. Leclerc V, Karlin L, Herledan C, Marchal L, Baudouin A, Gouraud A, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(4):975–84.
19. Chalayer E, Talbot A, Frenzel L, Karlin L, Collet P, Guyotat D, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and transplantation: Lessons from the substudy of IFM/DFCI 2009 cohort. *J Thromb Haemost*. 2022;(May):1–9.
20. Dede RJ, Pruemer JM. Comparing venous thromboembolism prophylactic strategies for ambulatory multiple myeloma patients on immunomodulatory drug therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):248–55.
21. Bravo-Perez C, Fernández-Caballero M, Soler-Espejo E, Garcia-Torralba E, Sorigue M, García-Malo MD, et al. Heparin versus aspirin thromboprophylaxis adds independent value to IMPEDE-VTE score for venous thrombosis prediction in multiple myeloma. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):848–53.
22. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TFT-F, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1176–84.
23. Wang J, Park C, Arroyo-Suarez R. Venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving daratumumab-based regimens: a post hoc analysis of phase 3 clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2219–26.
24. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933–9.
25. Hajjar LA, Costa IBS da S da, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006–43.
26. Kandemir EA, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S. Assessment of adherence to cancer-associated venous thromboembolism guideline and pharmacist's impact on anticoagulant therapy. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1699–709.
27. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson Jr LD, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple myeloma. *Natl Compr Cancer Netw*. 2022;4(5):1–107.
28. Baljevic M, Sborov DW, Lim MY, Hillengass J, Martin T, Castillo JJ, et al. Optimizing Thromboembolism Prophylaxis for the Contemporary Age of Multiple Myeloma. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2022;20(1):91–5.

Statements and Declarations**Funding**

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Competing Interests

The authors have no relevant financial or non-financial to disclosure.

Consent for publication and to participate

Not applicable.

Authors contribution

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and data collection were performed by Iwyson Henrique Fernandes da Costa, Paula Lana de Miranda Drummond, Jéssica Soares Malta, Roberta Márcia Marques Santos and Lívia Pena Silveira and analysis were performed by Iwyson Henrique Fernandes da Costa, Adriano Max Moreira Reis and Cristiane Aparecida Menezes de Pádua. The first draft of the manuscript was written by Iwyson Henrique Fernandes da Costa and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval

This study was designed in accordance with the ethical standards of research involving human participants of the national research committee (CNS 466/2012) and was approved by the ethics committee of the Federal University of Minas Gerais (no. 3.305.726).

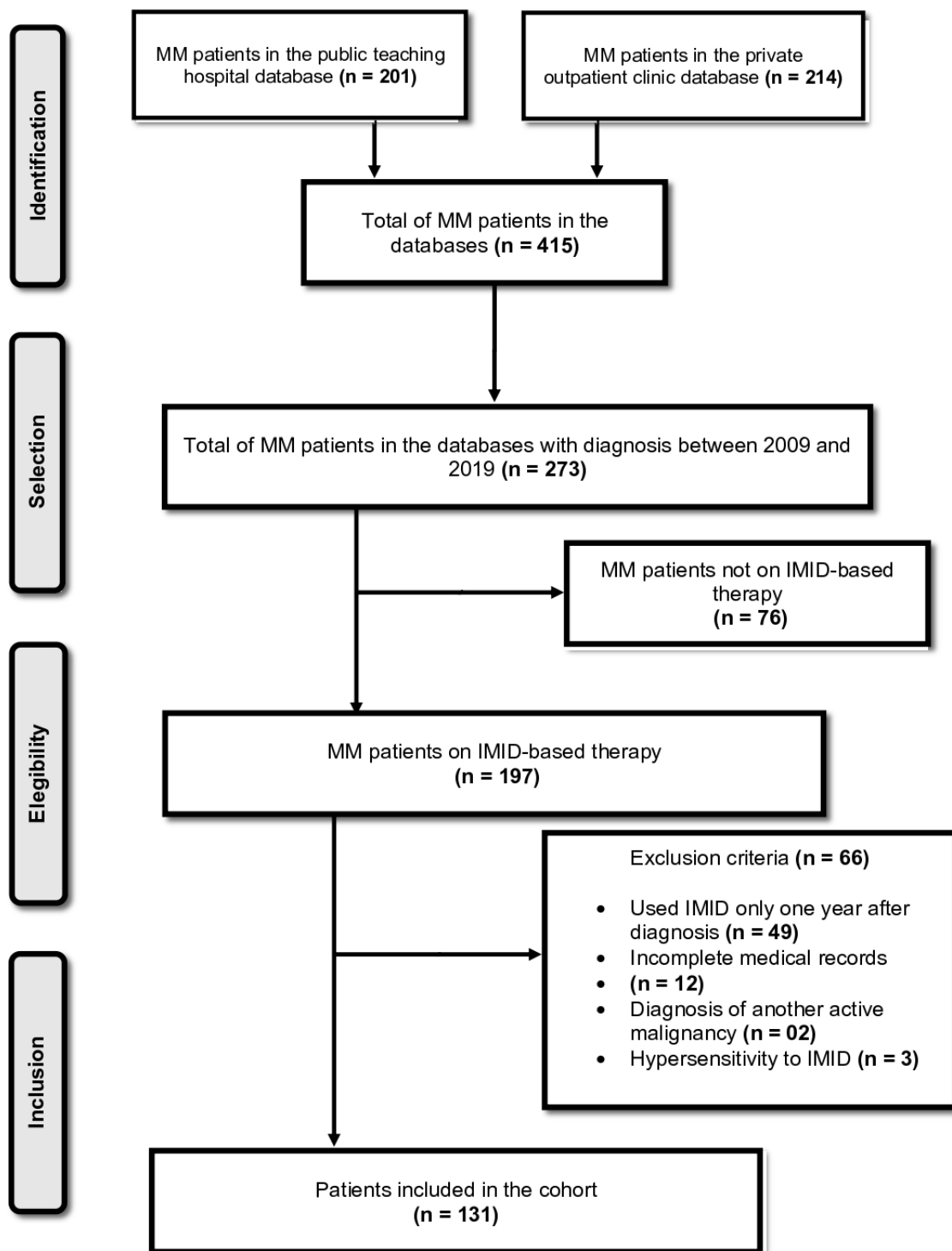


Figure 1: Flow diagram of the patient selection process.

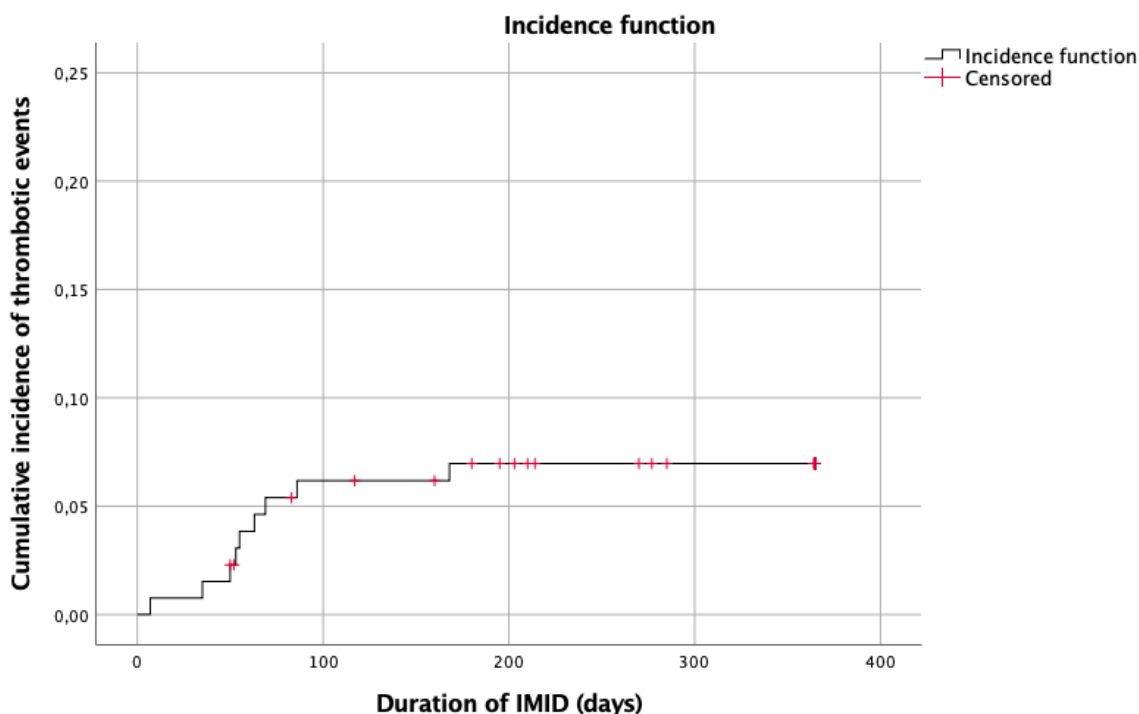


Figure 2: Cumulative incidence function of thromboembolic events estimated in multiple myeloma patients receiving IMID therapy.

Table 1: Baseline demographic, clinical and treatment characteristics of population (n=131).

Characteristic	Value
Sex [n (%)]	
Male	63 (48.1)
Female	68 (51.9)
Age (years) [mean (SD)]	61.5 (11.3)
Skin color [n (%)]	
White	33 (25.2)
Black	15 (11.5)
Others or unknown	83 (63.3)
Health facility [n (%)]	
University Hospital (public)	94 (71.8)
Hematology clinic (private)	37 (28.2)
BMI (kg/m ²) [mean (SD)]	25.4 (4.5)
Year of diagnosis [n (%)]	
2009-2011	17 (13.0)
2012-2014	18 (13.7)
2015-2017	44 (33.6)
2018-2019	52 (39.7)

<i>ISS disease stage</i> [n (%)]	
I	40 (30.5)
II	37 (28.2)
III	40 (30.5)
Not available	14 (10.7)
<i>Thromboprophylactic agents</i> [n (%)]	
No thromboprophylaxis	33 (25.2)
Acetylsalicylic acid (ASA)	80 (61.1)
DOACs	6 (4.6)
Warfarin	5 (3.8)
Heparin	2 (1.5)
Enoxaparin	4 (3.1)
Clopidogrel	2 (1.5)
<i>VTE history</i> [n (%)]	8 (6.1)
<i>Tunneled line/Central venous catheter</i> [n (%)]	10 (7.6)
<i>Pelvic, hip or femur fracture</i> [n (%)]	16 (12.2)
<i>IMiD</i> [n (%)]	
Thalidomide	128 (97.7)
Lenalidomide	3 (2.3)
<i>Dexamethasone</i> [n (%)]	
Low dose (< 480 mg per month)	95 (72.5)
High dose (\geq 480 mg per month)	21 (16.0)
<i>Erythropoiesis stimulant agent</i> [n (%)]	16 (12.2)
<i>Concomitant anti-neoplastic therapy</i> [n (%)]	
Cyclophosphamide	94 (71.8)
Bortezomib	26 (19.8)
Melphalan	30 (22.9)
Carfilzomib	1 (0.8)

SD: Standard deviation; BMI: Body mass index; ISS: International Staging System; DOACs: Direct oral anticoagulants; VTE: Venous thromboembolism; IMiD: immunomodulatory agent;

Table 2: Univariate and multivariate Cox proportional hazards models for VTE and associated factors.

Variables	N of patients	N (%) of TEs	Univariate Cox regression			Multivariate Cox regression		
			HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<i>Sex</i>								
Male	63	1 (11,1%)	7.80	0.98 - 62.36	0.053	-	-	-
Female	68	8 (89.9%)						
<i>Previous VTE</i>								
Yes	8	3 (33.3%)	9.68	2.41 - 38.84	0.001	28.23	4.51 - 176.80	0.000
No	123	6 (66.7%)						
<i>Recent sepsis</i>								
Yes	7	3 (33.3%)	10.29	2.56 - 41.40	0.001	5.63	1.32 - 24.05	0.02
No	124	6 (66.7%)						
<i>Recent traumatic injury</i>								
Yes	2	1 (11.1%)	10.92	1.35 - 88.21	0.025	40.40	2.59 - 630.63	0.008
No	129	8 (89.9%)						
<i>Thromboprophylaxis</i>								
Yes	98	4 (44.4%)	0.25	0.07 - 0.94	0.041	0.10	0.02 - 0.55	0.009
No	33	5 (55.6%)						
<i>Recent surgery</i>								
Yes	12	2 (22.2%)	3.15	0.65 - 15.20	0.152	-	-	-
No	119	7 (77.8%)						

N (%) of TEs: number of patients with thromboembolic events; HR: hazard ratio; CI: Confidence interval; VTE: Venous Thromboembolism. For all analyses, the two-sided significant level was set at $p < 0.05$. The significant p values are shown in bold.

5. Artigo de Resultados 2

Artigo a ser submetido em: *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*

Comparison of three risk assessment models for thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulators: a Brazilian historical cohort

Iwyson Henrique Fernandes da Costa^{1,2*}; Cristiane Aparecida Menezes de Pádua^{1,3}; Paula Lana de Miranda Drummond^{1,4}; Lívia Pena Silveira²; Jéssica Soares Malta³; Roberta Márcia Marques dos Santos⁴; Adriano Max Moreira Reis^{1,3}.

1. Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
2. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
3. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.
4. Fundação Ezequiel Dias. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: Iwyson H. F. da Costa; iwyson@gmail.com.

Abstract

Background: Venous thromboembolism (VTE) is among the complications of Multiple Myeloma (MM) and may occur in up to 10% of this patient population. However, medications used in MM therapy such as immunomodulators (IMiD) may raise these rates. Thus, risk prediction models have been developed to quantify the risk of VTE in MM patients. **Purpose:** To compare the performance of three risk assessment models for VTE in newly diagnosed MM (NDMM) patients using immunomodulatory agents. **Methods:** A historical cohort study in a Brazilian metropolis with NDMM treated with IMiD. Data were collected from patient's medical charts for the period of one year to calculate the scores using IMPEDE VTE, SAVED and International Myeloma Working Group (IMWG) guidelines. The area under the curve (AUC) of the Receiver Operating Characteristic curve analysis was calculated to assess the discriminative power of three risk assessment models. **Results:** We included 131 patients (9 in the VTE group versus 122 in the non VTE group). According to IMPEDE, 19.1%, 62.6% and 18.3% of patients were considered low, intermediate and high risk, respectively. SAVED classified 32.1% as high risk and 64.9% had two or more risk factors based on IMWG guidelines. The AUC of the IMPEDE VTE score was 0.80 (95% CI 0.66-0.95), of the SAVED score was 0.69 (95% CI 0.49-0.89) and of the IMWG risk score was 0.68 (95% CI 0.48-0.88). **Conclusion:** IMPEDE VTE was the most accurate in predicting the development of VTE in Brazilian patients on IMiD therapy. The SAVED score and the IMWG guidelines did not show discriminative ability in predicting VTE.

Keywords: Multiple Myeloma. Venous Thromboembolism. Risk Assessment Models.

Introduction

The advances in multiple myeloma (MM) therapy have led to significant increases in overall survival, but at the same time, complications and drug adverse events that may disturb the patient's quality of life [1,2]. Venous thromboembolism (VTE) is among these complications and may occur in up to 10% of this population due to pathophysiological changes. However, medications used in MM therapy such as immunomodulators, dexamethasone, erythropoiesis-stimulant and chemotherapy agents may raise these rates between 14% to 75% [2–6].

It seems clear, based on several studies, that VTE compromises survival of cancer patients in general, when compared to those with no episodes of thromboembolism [7–10]. However, before adopting thromboprophylaxis strategies, clinicians must take a few factors into consideration, including the increased risk of major bleeding in these patients [10–12]. Also, an incidence study has found comparable rates of incidence of VTE between high income and low- and middle-income countries of VTE [13].

In this scenario, some risk prediction scores have been developed to quantify the risk of VTE in MM [10]. Noticeably, more risk models have been developed for MM when compared to leukemia, for example [14]. The risk assessment models take into consideration significant risk factors extracted from large cohorts. Here we highlight three of them: the IMPEDE VTE score, the SAVED score and the International Myeloma Working Groups (IMWG) guidelines [15–17].

Data from the Global Burden of Disease (GBD) study shows that incidence of MM in Brazil raised from 1.68 to 2.28 new cases per 100,000 habitants between 2009 and 2019. This data places Brazil and its over 212 million population as the country with the biggest number of cases of MM in South America [18]. In contrast, access to novel therapies and improvement of outcomes remains a challenge [19]. This means that thalidomide-based regimens, for example, are still regularly used among Brazilian patients, mainly due to the exclusivity from production to dispensing by the Brazilian Unified Health System, which facilitates access [20].

Therefore, the purpose of this study was to compare the performance of three VTE risk assessment models in newly diagnosed MM (NDMM) patients using immunomodulatory agents in a Brazilian metropolis.

Material and methods

Study design and patients

This was a historical cohort of NDMM patients (aged ≥ 18 years) between January 2009 and December 2019, who initiated treatment with immunomodulatory drugs (IMiD) (thalidomide, lenalidomide or pomalidomide) within one year after diagnosis in two hematology outpatient settings, in Belo Horizonte, Brazil.

Exclusion criteria were diagnosis of another active malignancy, hypersensitivity to IMiD (due to short period of use), IMiD initiation outside of the specified time period, lack of data for risk score calculation and VTE diagnosis between MM diagnosis and initiation of IMiD.

The present study was designed in accordance with the ethical standards of research involving human participants of the national research committee (CNS 466/2012) and was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (no. 3.305.726). Patients who agreed to participate in the research signed a free and informed consent form.

VTE assessment

Patients were followed up within one year of IMiD initiation for any VTE episode. Events were confirmed by registers by a physician in patients' records. This search focused on deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism events. DVT included lower and upper limbs, distal or proximal, and central venous catheter related thrombosis.

VTE risk score assessment

Demographic, clinical and pharmacotherapy data were used to assess the VTE risk according to the SAVED model [16], IMPEDE VTE score [15] and IMWG guidelines [17]. Assessments were performed based on risk factors present at treatment initiation.

The following variables were collected from patients' medical records: age, gender, race, body mass index (BMI), comorbidities, date of MM diagnosis, any report of hyperviscosity, history of VTE before MM diagnosis, use of central venous catheter, history of surgery (cardiovascular, orthopedic, abdominal, urologic, neurologic, etc.),

history of hip, femur or pelvic fracture, recent history of acute infection/sepsis, history of traumatic injury, use of antiplatelet or anticoagulants, use of erythropoiesis stimulant agents, use of dexamethasone, use of IMiD, start date of IMiD, use of chemotherapy and details of VTE.

The SAVED score was calculated at treatment initiation considering the following parameters: surgery within 90 days of MM diagnosis (+2 points); Asian race (-3 points); VTE history (+3 points); age of 80 years or older (+1 point) and dexamethasone dose (+1 point for standard and +2 points for high dose) [16]. A standard dose of dexamethasone was defined as 120-160 mg/month and high dose as >160 mg/month. For surgery history was considered general surgery or any anesthesia was considered. Patients who scored ≥ 2 points were considered high risk and ≤ 1 were considered as low risk [16].

For the IMPEDE VTE score calculation we considered the following variables at treatment start date as described by Sanfilippo and colleagues [15]: use of IMiD (+4 points); BMI ≥ 25 kg/m² (+1 point); pelvic, hip or femur fracture (+4 points); use of erythropoiesis-stimulant agent (+1 point); use of doxorubicin (+3 points); use of dexamethasone low dose (+2 points) or high dose (+4 points); Asian/Pacific Islander race (-3 points); history of VTE before MM (+5 points); central venous catheter (CVC) (+2 points); use of therapeutic low molecular weight heparin (LMWH) or warfarin (-4 points) and use of prophylactic LMWH or acetylsalicylic acid (ASA) (-3 points). For low and high dose dexamethasone was considered the same as described for standard and high dose for the SAVED score, respectively. IMPEDE VTE scores of ≤ 3 points, 4-7 and ≥ 8 indicated respectively low, intermediate and high risk for development of VTE within six months of treatment initiation [15].

The IMWG/NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines for the prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in MM [17] take into consideration the following risk factors: obesity (defined as BMI ≥ 30 kg/m²) (+1 point); previous VTE (+1 point); CVC or pacemaker (+1 point); associated disease (+1 point); surgery (+1 point); use of erythropoietin (+1 point); blood clotting disorders (+1 point); diagnosis of MM (+1 point); hyperviscosity (+1 point); high-dose dexamethasone (+1 point); use of doxorubicin (+1 point); and multiagent chemotherapy (+1 point). Associated disease was defined as the presence of at least one of the following comorbidities: cardiac disease, chronic renal disease, diabetes, acute infection/sepsis

and immobilization. Surgeries considered were general surgery, any anesthesia or trauma. High-dose dexamethasone was defined as ≥ 480 mg per month. Low risk was defined as the patient having ≤ 1 points and high risk as patient having > 2 points [17].

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed and variables were presented as absolute and relative frequencies, measures of central tendency and dispersion (interquartile range – IQR), observing the statistical characteristics of data distribution. Univariate analysis was performed to compare baseline characteristics of patients who did and did not have VTE diagnosis after treatment initiation using the Pearson chi-squared test or Fisher's exact test. Odds ratios (OR) were additionally calculated accompanied by 95% confidence intervals (CI). Comparisons between groups were conducted only if every data point was available. The area under the curve (AUC) of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was calculated to assess the discriminative power of IMPEDE VTE, SAVED, and IMWG risk scores to predict VTE after start of treatment. The ROC Curve varies between no discrimination (0.50), poor (0.51–0.69), acceptable (0.70–0.79), excellent (0.80–0.89), outstanding (0.90–0.99), and perfect discrimination (1.00) [21]. Statistical tests were performed with Statistical Package for Social Sciences (IBM - SPSS) version 25.0. The hypothesis test was performed at a significance level of 5%.

Results

Overall, 271 patients using IMiD were identified from both study sites. Sixty-six patients were excluded due to the diagnosis of another active malignancy, incomplete medical records and IMiD initiation outside the specified time period. Figure 1 illustrates the patient selection process.

Of the patients who were included, 68 were female (51.9%), the average age of all was 61.5 years (SD 11.3). The length of follow up ranged from 7 to 365 days and the time to VTE ranged from 7 to 168 days of IMiD therapy. Thalidomide was the most prescribed IMiD (128 patients), followed by lenalidomide (3 patients). There were no eligible patients using pomalidomide. Neither Asian/Pacific islander, nor patients using doxorubicin were identified in our cohort. Figure 2 presents the patient distribution according to each of the three risk assessment models.

The IMPEDE VTE score ranged from 1 to 12 in our cohort, with a median score of 5 (IQR: 3). Overall, 25 patients were low risk (19.1%), 82 were intermediate risk (62.6%) and 24 were classified as high risk (18.3%) (Figure 1). In the VTE group, five patients were classified as high risk (55.6%) and four were classified as intermediate risk (44.4%). None of the low-risk patients had VTE diagnosis during the 12 months of the study. All the IMPEDE VTE variables and their corresponding OR are reported in Table 1. Prior VTE before MM and existing prophylactic or therapeutic drugs presented significant association in our study and are presented in bold ($p < 0.05$).

Table 2 presents the five SAVED variables and their corresponding OR. The SAVED score ranged from 0 to 6 in our cohort, with a median score of 1 (IQR: 1). VTE history was the only variable which presented significant association in our study. No patient aged 80 or older had diagnosis of VTE in the study. 89 patients (67.9%) were considered as low risk and 42 patients (32.1%) as high risk (Figure 1). Among the patients who presented VTE in this study, five were high risk (55.6%) and four were low risk (44.4%).

Regarding the IMWG classification, 46 patients (35.1%) had only one risk factor (diagnosis *per se*) and 85 (64.9%) had two or more (max=four) (Figure 1). All the risk factors, patients' distribution and their respective OR are presented in Table 3. Previous VTE, presence of associated disease and acute infection/sepsis had significant association. 7 out of 9 patients (77.8%) in the VTE group had \geq two risk factors.

Figure 3 presents the ROC curves for the IMPEDE VTE, SAVED and IMWG risk scores. The AUC of the IMPEDE VTE score was 0.80 (95% CI 0.66-0.95; $p=0.002$), of the SAVED score was 0.69 (95% CI 0.49-0.89; $p=0.057$) and of the IMWG risk score was 0.68 (95% CI 0.48-0.88; $p=0.075$).

Discussion

In our cohort of Brazilian NDMM patients, IMPEDE VTE classified the risk of development of VTE most accurately, with no patients of the low-risk group assessed as having VTE. SAVED and the IMWG guidelines did not succeed while predicting VTE in patients of the cohort. The availability of VTE risk assessment models that adequately predict the development of VTE in the context of care of MM patients in Brazil is a contribution to improve risk stratification of VTE in NDMM. In addition, the

models should optimize the clinical decision regarding the choice of antithrombotic therapy and duration of thromboprophylaxis.

The IMPEDE VTE score emerged in 2019, filling the care gap of a validated VTE risk stratification tool in MM. The IMPEDE VTE score discrimination was adequate in both the derivation cohort (c-statistic = 0.64) and the validation cohort (c-statistic = 0.66) [15]. Our analysis suggests that patients with intermediate or high risk of VTE are well identified by the IMPEDE VTE score as previously reported in unicentric retrospective studies conducted in the USA [22] and Italy [23], and a multicenter randomized study in France [24]. In addition, none of the patients defined as low-risk developed VTE in our cohort. This finding is also in line with results of a real-life survey of venous thromboembolic events occurring in MM patients conducted in Europe [23].

The IMPEDE VTE score assigns different weights to various risk factors included in the model. This strategy follows the recommendation of the literature to give a different weight to the different risk factors, which can contribute to better prediction of VTE by the IMPEDE score [23]. In our study the VTE risk increased proportionally to the weight of prediction in the IMPEDE VTE score. This finding shows that what is important is not only the number of thrombotic predictors, but also their nature [8].

The derivation and validation of the SAVED score was performed using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Medicare data. In the external validation of the SAVED score using the Veterans Health Administration cancer registry, the c-statistic was 0.60 [16]. The median age of patients in the SAVED score development study was 74 years, being than in our cohort. An age of ≥ 80 years, and Asian race are predictors in the SAVED score, but in our Brazilian cohort no patients had these characteristics. The SAVED score did not successfully categorize high and low-risk patients in our cohort, probably due to sample size and absence of ≥ 80 years of age and Asian-race patients. The SAVED score was outperformed by the IMPEDE VTE score in a study conducted by Teste *et al.*, in France [24,25] as also observed in our study.

The SAVED score was presented as a simpler tool for VTE prediction among MM patients and takes into consideration only five variables. Some risk factors for VTE in MM related to treatment and diseases are not included in the SAVED score. Fracture is not a predictor in SAVED, but pathologic fractures are common in patients with MM and associated with an increased risk of VTE. These events may need surgery, which

further increased the risk of VTE [26]. Surgery is included in the SAVED score only within 90 days. Furthermore, IMID are not included in the SAVED score. These differences in predictors included in the risk assessment model is another plausible explanation to the worse accuracy of the SAVED score in comparison with the IMPEDE VTE score in this study, also identified in previous study [24].

The IMWG guidelines failed to predict patients at risk for VTE development among our Brazilian sample. The number of patients classified with high risk following IMWG guidelines was elevated in our study; similar results were reported by a retrospective analysis conducted in an ambulatory oncology clinic in the USA (73.1%) with patients on lenalidomide or pomalidomide therapies [11]. A real-world evaluation of risk factors for VTE in MM patients analyzed the performance of the IMWG/NCCN guidelines and found no association between risk assessment and the development of VTE [3]. The overall discriminatory performance of IMWG/NCCN guidelines as measured by Harrell's c-statistic was low at 0.52 in a SEER cohort [17] and 0.55 within the Veterans Administration Healthcare System [15]. These poor performance of IMWG/NCCN guidelines is related to the fact that the guidelines provided recommendations on VTE risk assessment and thromboprophylaxis in patients with MM not based on a statistical model, but on an extrapolation of prior literature and experts' opinion [26].

Discriminative ability measured by the concordance statistic (c-statistic), is equal to the AUC of an ROC curve for a binary outcome as VTE [27,28]. The AUC of ROC for three risk assessment models evaluated was higher in our Brazilian cohort than the c-statistic, determined in previous studies [15,23,24], especially for IMPEDE. Our study also found that the IMPEDE score outperformed the SAVED score and IMWG/NCCN. Therefore, the SAVED score and IMWG /NCCN guidelines do not have discriminative ability in predicting VTE in this study. The adequate classification of high-risk patients in the cohort by the IMPEDE score explains this finding. The SAVED score was surpassed by the IMPEDE score, but showed discriminative ability in predicting VTE development in another cohort [24]. This is different to our study that does not present discriminative ability, probably due to small sample and characteristics of patients.

The state of art in the VTE prediction model in MM patients shows that both models had greater discrimination (SAVED score c-statistic = 0.60; IMPEDE VTE score c-statistic = 0.66) than IMWG on external validation [15,16,23,24]. Thus, the

NCCN published NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma version 1.2023 that recommended management of VTE in MM the risk stratification using the IMPEDE or the SAVED scoring system. The NCCN stressed that it is a recommendation with category of evidence 2A based upon lower-level evidence, but there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate [29].

Moreover, the combination of VTE marker D-dimer and the IMPEDE VTE score in MM patients showed improvement in identification of patients at high risk of VTE [30]. Further investigations are needed to evaluate the clinical utility of incorporating SAVED score and IMPEDE score with the aim of determining the thromboprophylaxis strategy based on risk stratification and treatment regimen, ideally also incorporating D-dimer and other biomarkers of VTE risk prediction [26,30].

To our knowledge, this is the first cohort that evaluated risk assessment tools for development of VTE in a population of Brazilian NDMM patients. Therefore, this study may be important to stimulate further research on strategies to predict and prevent VTE in MM, contributing to improve patient safety and treatment effectiveness in the real world in developing countries in Latin America. IMiD based regimens still represent an important part of MM treatment in Brazil, hence it is relevant to know more precisely the risk of developing VTE with these drugs.

Some limitations of the present study should be addressed. First, its retrospective nature, based on the accuracy of information in patients' medical records, which could influence the calculation of scores. Second, patients might have attended other health facilities for VTE treatment, with the possibility of missing VTE episodes in our cohort. Third, the extrapolation of our findings may also be limited by the fact that the cohort was from a relatively small sample and from only one Brazilian metropolis.

Conclusion

Among the three risk models assessed in this study, IMPEDE VTE was the best in predicting the development of VTE in our Brazilian cohort of patients on IMiD therapy. In fact, all of the VTE events occurred in intermediate and high-risk patients based on this tool. The SAVED score and the IMWG guidelines did not show discriminative ability in predicting VTE in the MM patients evaluated.

Acknowledgements

The authors would like to thank the *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares* (Ebserh) for all the support provided.

References

1. Malta JS, Silveira LP, Drummond PL de M, Costa NL, dos Santos RMM, Reis IA, et al. Validity and reliability of the QLQ-MY20 module for assessing the health-related quality of life in Brazilians with multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(7):1163–9.
2. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: Prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel).* 2020;12(1).
3. Baker HA, Brown AR, Mahnken JD, Shireman TI, Webb CE, Lipe BC. Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real-world evaluation. *Cancer Med.* 2019;8(1):455–62.
4. Talamo GP, Ibrahim S, Claxton D, Tricot GJ, Fink LM, Zangari M. Hypercoagulable states in patients with multiple myeloma can affect the thalidomide-associated venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(5):337–9.
5. Palmaro A, Rougé-Bugat ME, Gauthier M, Despas F, Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):578–86.
6. Kristinsson SY, Landgren O. Thromboprophylaxis in multiple myeloma: Is the evidence there? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(3):291–4.
7. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18(7):595–8.
8. Leclerc V, Karlin L, Herledan C, Marchal L, Baudouin A, Gouraud A, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: a real-life study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(4):975–84.
9. Kandemir EA, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S. Assessment of adherence to cancer-associated venous thromboembolism guideline and pharmacist's impact on anticoagulant therapy. *Support Care Cancer.* 2021;29(3):1699–709.
10. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Thromb Res.* 2020;191(January):S74–8.
11. Anderson SM, Beck B, Sterud S, Lockhorst R, Ngorsuraches S. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(4):806–12.
12. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):653–63.
13. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: Analytic modelling of

- observational studies. *BMJ Qual Saf.* 2013;22(10):809–15.
14. Mosaad M, Elnaem MH, Cheema E, Ibrahim I, Ab Rahman J, Kori AN, et al. Cancer-associated thrombosis: A clinical scoping review of the risk assessment models across solid tumours and haematological malignancies. *Int J Gen Med.* 2021;14(May):3881–97.
 15. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TFT-F, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1176–84.
 16. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(7):840–7.
 17. Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414–23.
 18. (IHME) I for HM and E. GBD Results. [Internet]. IHME, University of Washington. 2020 [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
 19. Crusoé E de Q, Pimenta FCF, Maiolino A, Castro NS de, Pei H, Truffelli D, et al. Results of the daratumumab monotherapy early access treatment protocol in patients from Brazil with relapsed or refractory multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(4):417–23.
 20. Silveira LP, Pádua CAM de, Drummond PL de M, Malta JS, Santos RMM dos, Costa NL, et al. Adherence to thalidomide in patients with multiple myeloma: A cross-sectional study in a Brazilian metropolis. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;
 21. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315–6.
 22. Covut F, Ahmed R, Chawla S, Ricaurte F, Samaras CJ, Anwer F, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2021;193(6):1213–9.
 23. Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, Romano A, Parisi M, Giuffrida G, et al. A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. *J Clin Med.* 2020;9(9):1–14.
 24. Chalayer E, Talbot A, Frenzel L, Karlin L, Collet P, Guyotat D, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and transplantation: Lessons from the substudy of IFM/DFCI 2009 cohort. *J Thromb Haemost.* 2022;(May):1–9.
 25. Teste A, Thollot H, Tinquaut F, Sotton S, Tardy B, Moreau P, et al. PO-82 Impede VTE vs saved scores to predict the risk of venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma with immunomodulatory drugs: how to choose? *Thromb Res.* 2021;200:S61–2.
 26. Sanfilippo KM, Carson KR, Wang TF, Luo S, Edwin N, Kuderer N, et al. Evaluation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(1):1–7.
 27. Hosmer D, Lemeshow S, Sturdivant R. *Applied Logistic Regression.* 3rd editio. Wiley J and S, editor. New Jersey: Hoboken; 2013.
 28. Oliveira JADQ, Ribeiro ALP, Ribeiro DD, Nobre V, Rocha MODC, Martins MAP. Predictive ability of scores for bleeding risk in heart disease outpatients

- on warfarin in Brazil. PLoS One. 2018;13(10):1–15.
29. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson Jr LD, Baljevic M, Campagnaro E, et al. Multiple myeloma. Natl Compr Cancer Netw. 2022;4(5):1–107.
 30. Baljevic M, Sborov DW, Lim MY, Hillengass J, Martin T, Castillo JJ, et al. Optimizing Thromboembolism Prophylaxis for the Contemporary Age of Multiple Myeloma. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2022;20(1):91–5.

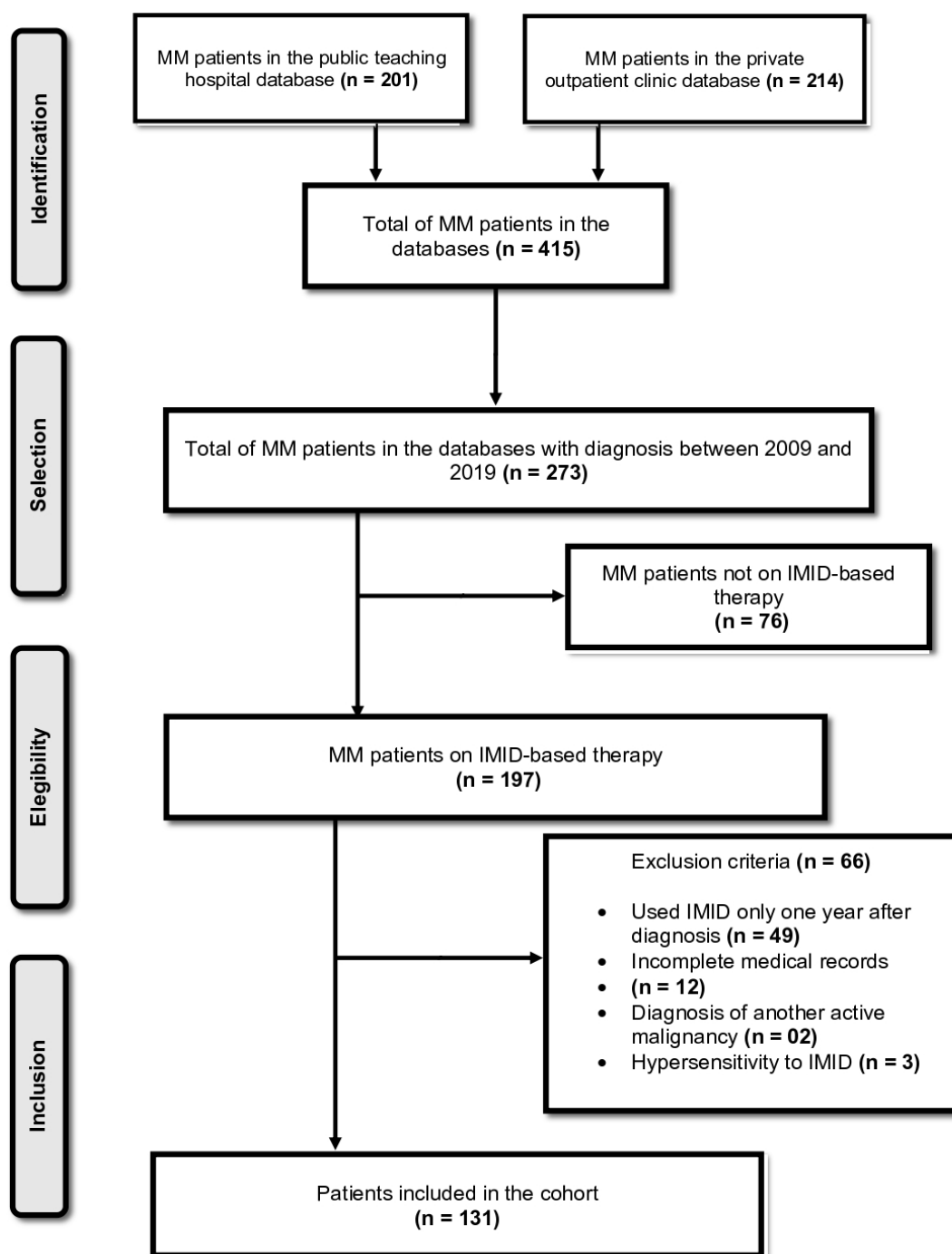


Figure 1: Flow diagram of the patient selection process

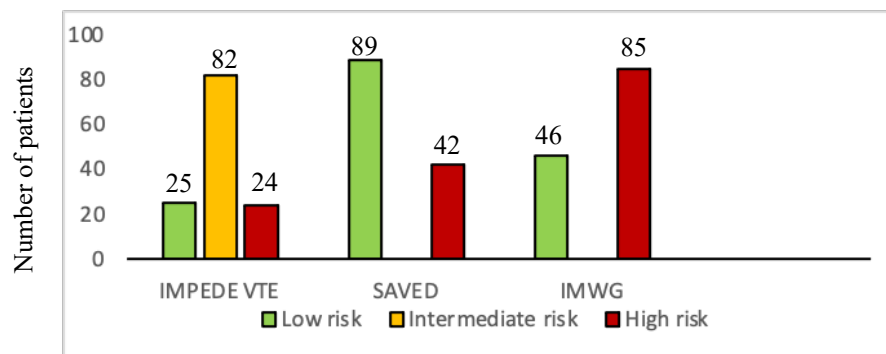


Figure 2: Patients according to three risk assessment models for VTE

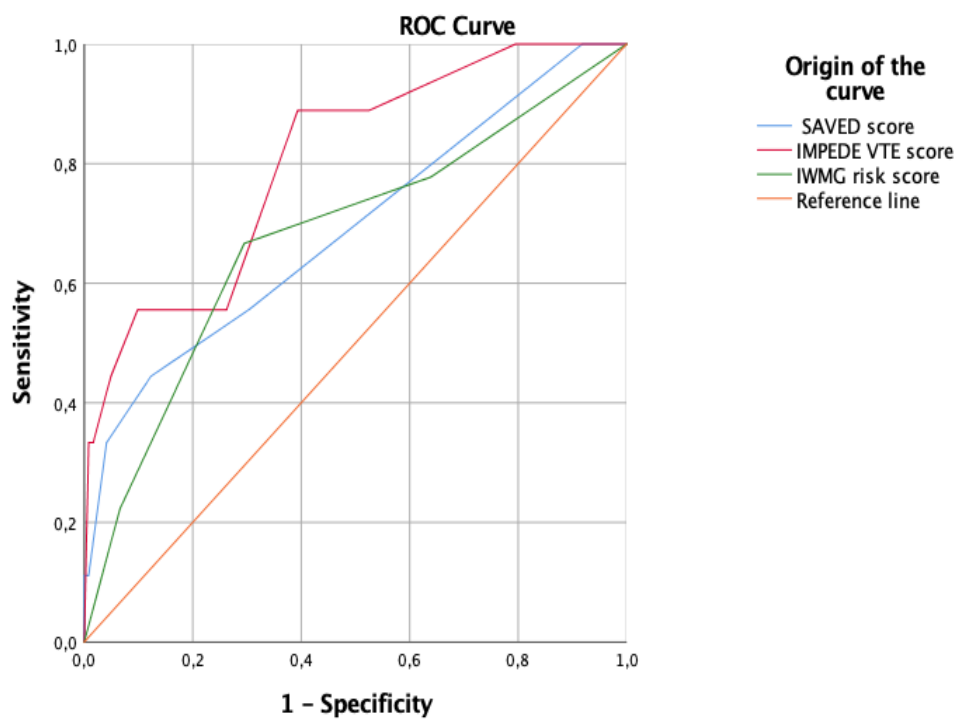


Figure 3: Receiver Operating Characteristics (ROC) curves for the IMPEDE VTE, SAVED, and IMWG risk scores

Table 1: Risk factors for VTE in myeloma patients according to IMPEDE VTE score

IMPEDE VTE variable		VTE (n=9) n (%)	No VTE (n=122) n (%)	OR (95% CI)	P value
I	IMID	9 (100)	122 (100)	-	-
M	BMI \geq 25 kg/m ²	6 (66.7)	64 (52.5)	1.70 (0.41-7.10)	0.513
P	Pelvic, hip or femur fracture	2 (22.2)	14 (11.5)	2.21 (0.42-11.68)	0.302
E	Erythropoiesis-stimulating agent	1 (11.1)	15 (12.3)	0.89 (0.11-7.64)	1.000
	Doxorubicin	0 (0)	0 (0)	-	-
	Dexamethasone				
D	High dose >160 mg/month	1 (11.1)	20 (16.4)	0.64 (0.08-5.38)	0.560
	Low dose \leq 160 mg/month	8 (88.9)	87 (71.3)	3.22 (0.39-26.69)	0.235
E	Ethnicity Asian/Pacific Islander	0 (0)	0 (0)	-	-
V	Prior VTE before MM	3 (33.3)	5 (4.1)	11.70 (2.25-60.91)	0.011
T	Tunneled line/ CVC	1 (11.1)	9 (7.4)	1.57 (0.18-13.98)	0.522
	Existing Therapeutic LMWH or Warfarin	0 (0)	4 (3.3)		
E	Existing Prophylactic LMWH or ASA	4 (44.4)	91 (74.6)	0.24 (0.06-0.95)	0.044

VTE: venous thromboembolism; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IMID: immunomodulatory drug; BMI: body mass index; MM: multiple myeloma; CVC: central venous catheter; LMWH: low molecular weight heparin; ASA: Acetylsalicylic acid.

Table 2: Risk factors for VTE in myeloma patients according to SAVED score

SAVED variable		VTE (n=9) n (%)	No VTE (n=122) n (%)	OR (95% CI)	P value
S	Surgery (within 90 days)	2 (22.2)	11 (9.0)	2.88 (0.53-15.61)	0.220
A	Asian race	0 (0)	0 (0)	-	-
V	VTE history	3 (33.3)	5 (4.1)	11.70 (2.25-60.91)	0.011
E	Eighty (age \geq 80 y)	0 (0)	8 (6.6)	-	0.557
	Dexamethasone dose				
D	Standard dose (120-160 mg)	8 (88.9)	87 (71.3)	3.22 (0.39-26.69)	0.235
	High dose (> 160 mg)	1 (11.1)	20 (16.4)	0.64 (0.08-5.38)	0.560

VTE: venous thromboembolism; OR: odds ratio; CI: confidence interval;

Table 3: Risk factors for VTE in myeloma patients according to IMWG/NCCN

	IMWG variable	VTE (n=9) n (%)	No VTE (n=122) n (%)	OR (95% CI)	P value
Individual risk factors	Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	2 (22.2)	17 (13.9)	1.77 (0.34-9.22)	0.385
	Previous VTE	3 (33.3)	5 (4.1)	11.70 (2.25-60.91)	0.011
	CVC or pacemaker	1 (11.1)	9 (7.4)	1.57 (0.18-13.98)	0.522
	Associated disease	7 (77.7)	50 (41)	5.04 (1.01-25.27)	0.036
	<i>Cardiac disease</i>	2 (22.2)	14 (11.5)	2.20 (0.42-11.68)	0.302
	<i>Chronic renal disease</i>	2 (22.2)	23 (18.9)	1.23 (0.24-6.31)	0.542
	<i>Diabetes</i>	0 (0)	15 (12.3)	-	0.322
	<i>Acute infection</i>	3 (33.3)	4 (3.3)	14.8 (2.68-81.30)	0.007
	<i>Immobilization</i>	2 (22.2)	5 (4.1)	6.69 (1.10-40.79)	0.074
	Surgery*	2 (22.2)	11 (9)	2.88 (0.53-15.61)	0.220
	Erythropoietin	1 (11.1)	15 (12.3)	0.89 (0.11-7.64)	1.000
	Blood clotting disorders	0 (0)	1 (0.8)	-	0.931
Myeloma-related risk	Diagnosis <i>per se</i>	9 (100)	122 (100)	-	-
	Hyperviscosity	0 (0)	1 (0.8)	-	0.931
Myeloma therapy	High-dose dexamethasone	1 (11.1)	20 (16.4)	0.64 (0.08-5.38)	0.560
	Doxorubicin	0 (0)	0 (0)	-	-
	Multiagent chemotherapy	0 (0)	0 (0)	-	-

*General surgery, any anesthesia or trauma.

IMWG: International Myeloma Working Group; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; VTE: venous thromboembolism; OR: odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; CVC: central venous catheter.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu a avaliação da ocorrência de eventos tromboembólicos em uma população de pacientes do sudeste brasileiro recém diagnosticados com mieloma múltiplo em uso de imunomoduladores. Por se tratar de um estudo de mundo real, diversos interferentes estão presentes, mas em contrapartida retratam a realidade e os desafios no manejo desses pacientes no contexto de um país em desenvolvimento.

Os medicamentos imunomoduladores tem papel importante e estão frequentemente presentes nos esquemas de tratamento para pacientes recém diagnosticados e também refratários de MM. O risco agregado de tromboembolismo já conhecido decorrente do uso desses medicamentos juntamente com corticosteroides, do próprio mieloma e de fatores individuais e medicamentosos, fazem com que um olhar mais cauteloso seja dado para esses perigosos eventos adversos.

Com a condução desta coorte foi possível evidenciar a realidade de pacientes em tratamento no Brasil e explorar alguns dos fatores associados à ocorrência ou não de TEV. Apesar de restrita a apenas uma região metropolitana brasileira, no intervalo de 10 anos foi possível a inclusão de um número considerável de pacientes, comparável com outras coortes ao redor do globo, e calcular a incidência desses eventos. Ademais, também foi possível comparar os principais resultados identificados nesta coorte com outros estudos conduzidos em outras partes do mundo, inclusive com acesso a tratamentos mais modernos para MM.

De certa forma, fatores como históricos de TEV, de sepse/infecção aguda, de injúria traumática e uso de tromboprolifaxia já são discutidos na literatura e puderam ser notavelmente percebidos durante as análises conduzidas. Já fatores como idade, IMC e os relacionados a etnia, por exemplo, não foram preponderantes e dizem algo a respeito do perfil de pacientes brasileiros com diagnóstico de mieloma. Apesar de tamanho de amostra limitado, nos faz questionar a importância que deve se dar a esse tipo de fator na população brasileira em se tratando de estratégias de avaliação de risco.

Outro destaque desse estudo, foi a aplicação de instrumentos de avaliação de risco em uma população de pacientes brasileiros, dentre eles, dois validados internacionalmente e recomendados por especialistas para o uso na prática clínica. A

aplicação e avaliação do desempenho desses modelos nesta coorte possibilitou primeiras impressões acerca da incorporação deste tipo de instrumento na prática clínica. O escore IMPEDE VTE foi capaz de distinguir o risco dos pacientes de forma satisfatória nesse estudo e mais pesquisas devem ser conduzidas em outros cenários brasileiros para confirmação desse poder de distinção e da aplicabilidade em uma população diferente de onde foi inicialmente validado.

Além de distinguir o risco individual dos pacientes brasileiros, é importante implementar estratégias eficazes de trombotoprofilaxia entre os diferentes pacientes. Esse estudo apontou o uso de trombotoprofilaxia como fator de proteção entre os pacientes e pode ser uma justificativa da baixa incidência de TEV encontrada. A maior parte dos pacientes estava com alguma prescrição de medicamento antiagregante ou anticoagulante. Mais estudos devem ser conduzidos investigando a adequabilidade da prescrição de trombotoprofilaxia de acordo com o risco individual para desenvolvimento de TEV.

Ademais, o uso de trombotoprofilaxia não está totalmente isento de riscos e a ocorrência de sangramentos também precisa ser levada em consideração. Nesse contexto, a atuação do farmacêutico clínico pode ter um papel de destaque: tanto no auxílio da avaliação de risco de TEV dos pacientes em uso de imunomoduladores, quanto na tomada de decisão e acompanhamento da melhor estratégia de trombotoprofilaxia baseada no risco individual.

7 CONCLUSÕES

Os pacientes brasileiros com MM em uso de IMID nessa coorte apresentaram baixa incidência de eventos tromboembólicos. A baixa incidência pode ser atribuída a alta porcentagem de pacientes prescritos com agentes anticoagulantes ou antiagregantes.

Dos três instrumentos de classificação de risco de desenvolvimento de TEV testadas neste estudo, apenas o IMPEDE VTE conseguiu classificar o risco dos pacientes satisfatoriamente. O escore SAVED e a classificação do IMWG/NCCN não foram capazes de distinguir o risco dos pacientes para TEV na nossa amostra brasileira.

Quando as variáveis foram testadas no modelo de regressão de Cox, apresentaram significância estatística no modelo univariado: sexo, histórico de TEV, sepse recente, injúria traumática recente como fatores de risco e uso de tromboprolaxia como fator de proteção. Permaneceram no modelo final multivariado todas as variáveis já citadas, com exceção de sexo.

São necessárias mais pesquisas nas demais regiões brasileiras para comparar a performance do IMPEDE VTE e entender sua aplicabilidade na prática clínica nos pacientes do Brasil, além de identificar com maior precisão fatores associados ao desenvolvimento de TEV nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, P. M. *et al.* Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 113, p. 195–212, 2017.
- AL-ANI, F. *et al.* Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. *Thrombosis Research*, v. 141, p. 84–90, 2016.
- ALEXANDER, M.; KIRSA, S.; MELLOR, J. D. Thalidomide thromboprophylaxis in multiple myeloma: A review of current evidence. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, v. 8, n. 4, p. 319–324, 2012.
- ANDERSON, S. M. *et al.* Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 25, n. 4, p. 806–812, 2019.
- BAGRATUNI, T. *et al.* Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens. *American Journal of Hematology*, v. 88, n. 9, p. 765–770, 2013.
- 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.
- 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/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf>. Acesso em 17 de outubro de 2022.
- BRILL, A. Multiple facets of venous thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 10–12, 2021.
- CAERS, J. *et al.* Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: Updated recommendations from a European Expert Panel. *Journal of Hematology and Oncology*, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2018.
- 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.
- CHAKRABORTY, R. *et al.* Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*, v. 126, n. 8, p. 1640–1650, 2020.
- CHAN, N. C.; WEITZ, J. I. Recent advances in understanding , diagnosing and treating venous thrombosis [version 1 ; peer review : 2 approved]. v. 9, p. 1–15, 2020.

CINI, M. *et al.* Thalidomide-dexamethasone as up-front therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: Thrombophilic alterations, thrombotic complications, and thromboprophylaxis with low-dose warfarin. *European Journal of Haematology*, v. 84, n. 6, p. 484–492, 2010.

COSTELLO, C. *et al.* INSIGHT MM : a large , global , prospective , non-interventional , real-world study of patients with multiple myeloma. v. 15, p. 1411–1428, 2019.

COVUT, F. *et al.* Validation of the IMPEDE VTE Score for Prediction of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: A Retrospective Cohort Study. *medRxiv*, p. 1–15, 2020.

COWAN, A. J. *et al.* Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncology*, v. 4, n. 9, p. 1221–1227, 2018.

DIMOPOULOS, M. A. *et al.* A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 18, n. 3, p. 163- 173.e6, 2018.

DRUMMOND, P. L. DE M. *et al.* Health-related quality of life of multiple myeloma patients after the first-line treatment: results of a prospective cohort study. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, p. e351111234709, 2022.

ENGELHARDT, M. *et al.* Small Molecules in Hematology. v. 212, p. 199–214, 2018.

FILONZI, G. *et al.* A comparison of different staging systems for multiple myeloma: Can the mri pattern play a prognostic role? *American Journal of Roentgenology*, v. 209, n. 1, p. 152–158, 2017.

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

FOTIOU, D.; GAVRIATOPOULOU, M.; TERPOS, E. Multiple myeloma and thrombosis: Prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers*, v. 12, n. 1, 2020.

FURUKAWA, Y.; KIKUCHI, J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 20, n. 3, p. 413–422, 2015.

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

GÓMEZ-ALMAGUER, D.; DE MORAES HUNGRIA, V. T. Multiple myeloma in Latin America. *Hematology (United Kingdom)*, v. 27, n. 1, p. 928–931, 2022.

HEHER, E. C. *et al.* Kidney disease and multiple myeloma. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 8, n. 11, p. 2007–2017, 2013.

- 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.
- HUTCHISON, C. A. *et al.* The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, v. 8, n. 1, p. 43–51, 2011.
- KATO, A. *et al.* A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; Lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE and effects of throm. *Thrombosis Research*, v. 131, n. 2, p. 140–144, 2013.
- KHORANA, A. A. *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, v. 111, n. 10, p. 4902–4907, 2008.
- KRISTINSSON, S. Y.; LANDGREN, O. Thromboprophylaxis in multiple myeloma: Is the evidence there? *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 12, n. 3, p. 291–294, 2012.
- LANDGREN, O. *et al.* Carfilzomib with immunomodulatory drugs for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*, v. 33, n. 9, p. 2127–2143, 2019.
- LAROCCA, A. *et al.* Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, v. 119, n. 4, p. 933–939, 2012.
- LECUMBERRI, R.; RUIZ-ARTACHO, P.; TZORAN, I. *et al.* Outcome of cancer-associated venous thromboembolism is more favorable among patients with hematologic malignancies than in those with solid tumors. *Thrombosis and haemostasis*, v. 122, n. 9, p. 1594-1602, 2022.
- LI, A. *et al.* Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 17, n. 7, p. 840–847, 2019.
- MARINO, S.; ROODMAN, G. D. Multiple myeloma and bone: The fatal interaction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 8, n. 8, p. 1–21, 2018.
- MATEOS, M. V.; SAN MIGUEL, J. F. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology*, v. 2017, n. 1, p. 498–507, 2017.
- MHASKAR, R. *et al.* Bisphosphonates in multiple myeloma: An updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2017, n. 12, 2017.
- MUSALLAM, K. M. *et al.* Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thrombosis Research*, v. 123, n. 5, p. 679–686, 2009.
- NOOKA, A. K. *et al.* Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*, v. 125, n. 14, p. 2364–2382, 2019.

NTANASIS-STATHOPOULOS, I. *et al.* Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer Treatment Reviews*, v. 82, p. 101929, 2020.

PALMARO, A. *et al.* Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 26, n. 5, p. 578–586, 2017.

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

PALUMBO, ANTONIO *et al.* Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 8, p. 986–993, 2011.

PALUMBO, ANTONIO *et al.* Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide [7]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 4, n. 8, p. 1842–1845, 2006.

PATEL, J. N. *et al.* Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Multiple Myeloma After First Exposure to Immunomodulatory Drug–Based Regimens. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 21, n. 3, p. 188- 198.e2, 2021.

PAUMGARTTEN, F. J. R. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 10, p.3783-3792, 2019.

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

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 93, n. 8, p. 1091–1110, 2018.

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.

RÖLLIG, C.; KNOP, S.; BORNHÄUSER, M. Multiple myeloma. *The Lancet*, v. 385, n. 9983, p. 2197–2208, 2015.

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

SANFILIPPO, K. M. *et al.* Evaluation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 6, n. 1, p. 1–7, 2022.

SANFILIPPO, K. M. *et al.* Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *American Journal of Hematology*, v. 94, n. 11, p. 1176–1184, 2019.

SCOTT, K. *et al.* Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2016, n. 4, 2016.

SILVEIRA, L. P. *et al.* Adherence to thalidomide in patients with multiple myeloma: A cross-sectional study in a Brazilian metropolis. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2021.

SINGH, A.; GAJRA, A. Thromboembolism with Immunomodulatory Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, v. 9, n. 1, p. 7–13, 2011.

STORRAR, N. P. F. *et al.* Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *British Journal of Haematology*, v. 185, n. 1, p. 142–144, 2019.

TAN, C. R. C. *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clinical Pharmacokinetics*, p. 1–12, 2018.

TERPOS, E.; CHRISTOULAS, D.; GAVRIATOPOULOU, M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 80, p. 80–90, 2018.

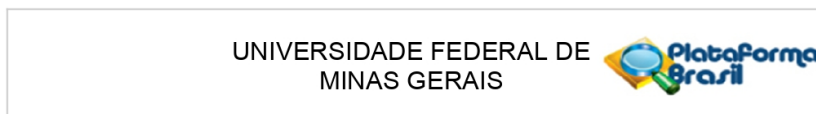
TODARO, J. *et al.* Multiple myeloma: five-year experience at a University Hospital. *Einstein (São Paulo)*, v. 9, n. 2, p. 145–150, 2011.

TOUZEAU, C.; MOREAU, P. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 17, n. 7, p. 887–893, 2017.

YIN, Q. S. *et al.* Efficacy and safety of danshen compound tablets in preventing thalidomide-associated thromboembolism in patients with multiple myeloma: A multicenter retrospective study. *Medical Science Monitor*, v. 22, p. 3835–3842, 2016.

ANEXOS

A) Parecer consubstanciado do CEP da 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: 3.305.726

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, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.305.726

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:

- Anuência 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 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.305.726

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_BASICAS_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_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFMG.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_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.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, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.305.726

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, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

B) COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO DE RESULTADOS 1



Supportive Care in Cancer

[My account](#) ▼

Incidence of thromboembolism and associated factors in multiple myeloma patients treated wit...

● CURRENT STATUS

Your submission has passed the technical checks and is now in peer review

We will now find the most suitable editor to manage the next steps of your submission. If your submission is successful, they will invite reviewers to peer review your work. This process can take a few weeks.

We will email iwyson@gmail.com if there are any revisions you need to make.

Progress so far

- Submission received
- Initial technical check
- Peer review

Your submission

Title
Incidence of thromboembolism and associated factors in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drugs: a retrospective analysis in Belo Horizonte, Brazil.

Type
Research

Journal
Supportive Care in Cancer

Submission ID
de64abd0-f792-46dd-9339-9117dbabb1d8

Need help?

If you have any questions about this submission, you can [email the Editorial Office](#).

APÊNCICES

A) INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Avaliação de risco de tromboembolismo venoso em pacientes com MM

1) Iniciais do(a) paciente:	
2) Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
3) Prontuário:	
4) Local de atendimento:	<input type="checkbox"/> Hospital de ensino público <input type="checkbox"/> Clínica de hematologia privada
5) Identificador interno:	
6) Peso (kg):	
7) Altura (cm):	
8) Cor da pele:	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Outra _____
9) Comorbidades:	<input type="checkbox"/> Nega <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> DRC <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Asma / DPOC <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> Arritmia/FA <input type="checkbox"/> Doença Arterial Coronariana <input type="checkbox"/> Cirrose <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> Infarto Agudo do Miocárdio <input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> Hepatopatia <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Outra _____
10) Data de diagnóstico MM:	___/___/_____
11) Estadiamento ISS:	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> Não informado
12) Histórico de TEV:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
13) Uso de cateter venoso implantado:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
14) Histórico de cirurgia dentro de 90 dias do diagnóstico de MM:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

15)Qual tipo:	() Cardiovascular () Ortopédica () Abdominal () Urológica () Neurológica () Outra _____
16)Histórico de fratura dentro de 30 dias do diagnóstico de MM:	() Sim () Não
17)Histórico de sepse dentro de 30 dias do diagnóstico de MM:	() Sim () Não
18)Injúria traumática dentro de 30 dias do diagnóstico de MM:	() Sim () Não
19)Uso de tromboprolifaxia:	() Sim () Não
20)Uso de anticoagulante:	() Não () Sim, qual: _____
21)Uso de antiagregante:	() Não () Sim, qual: _____
22)Uso de eritropoietina:	() Sim () Não
23)Uso de dexametasona	() Não () Sim (até 160 mg/mês) () Sim (>160 mg/mês)
24)Qual imunomodulador	() Talidomida () Lenalidomida () Pomalidomida
25)Data de início do IMID:	___/___/_____
26)Uso de quimioterapia:	() Doxorrubicina () Ciclofosfamida () Melfalano () Bortezomibe () Outra _____
27)Evento tromboembólico?	() Sim () Não
28)Qual evento:	() Trombose Venosa Profunda (TVP) () Tromboembolismo pulmonar (TEP)
29)Data do evento:	___/___/_____