

Estratificação de Risco e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso no Mieloma Múltiplo

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4440>

Venous Thromboembolism Risk Stratification and Prophylaxis in Multiple Myeloma

Estratificación del Riesgo y Profilaxis del Tromboembolismo Venoso en el Mieloma Múltiplo

Renata Bourdette Ferreira¹; Marcos Jose Pereira Renni²

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) representa a segunda principal causa de morte nos pacientes oncológicos, podendo ser a primeira manifestação da neoplasia ou ocorrer em qualquer momento da evolução da doença¹⁻³. O risco difere em subgrupos, com maiores taxas em tipos específicos de câncer, principalmente de pâncreas, estômago e mieloma múltiplo (MM)¹.

Associados a um maior risco de morte, os eventos trombóticos têm importante impacto adverso, já que podem acarretar interrupção do tratamento, aumento da morbidade e prejuízo econômico⁴.

Nesse cenário, o MM se impõe como um desafio. Ele é o segundo câncer hematológico mais comum, com um risco de TEV nove vezes maior do que na população geral^{1,5}. Fatores inerentes ao paciente, ao tratamento e à própria doença contribuem para esse alto risco. O perfil epidemiológico do paciente com MM favorece a coexistência de fatores de risco tromboembólicos adicionais e, por outro lado, o avanço do tratamento oncológico trouxe aumento da sobrevivência global e do risco trombótico⁴. Sabe-se que mais de 10% da população com MM apresentará TEV em algum momento do curso da doença^{4,6}, com maior incidência nos primeiros seis meses após o diagnóstico⁵.

Entretanto, observa-se inconsistência na execução das recomendações vigentes sobre tromboprofilaxia. Diante da falta de dados robustos e de modelos padronizados de estratificação de risco, muitos médicos tendem a atuar baseados em sua experiência clínica⁷. A tromboprofilaxia ideal no MM permanece como uma pergunta ainda sem resposta.

DESENVOLVIMENTO

A tríade de Virchow acrescida das informações atuais sobre elementos do sangue e suas complexas interações

no processo da trombogênese é uma ferramenta útil para a compreensão da etiopatogenia do TEV na neoplasia³ (Quadro1).

Quadro 1. Tríade de Virchow

Patogênese: tríade de Virchow	
Estase	Repouso, imobilização, compressão extrínseca pelo tumor
Componente sanguíneo	Substâncias pró-coagulantes tumorais e citocinas inflamatórias
Lesão vascular	Invasão tumoral direta, cateter venoso central, quimioterapia e outros

Fonte: Adaptado de Chung I, Lip GYH⁸.

A associação entre câncer, trombose e inflamação é bem conhecida. As plaquetas têm destaque nesse processo, contribuindo para a oncogênese por meio dos mesmos mecanismos fisiopatológicos que levam à aterosclerose, à atividade pró-trombótica e pró-inflamatória, se posicionando assim no ponto de interconexão entre câncer, inflamação e doença cardiovascular⁹. Identificar os fatores que contribuem para a trombogênese e intervir naqueles que se podem modificar é uma estratégia ideal e individualizada de profilaxia. No MM, coexistem fatores inerentes ao paciente, à própria doença e ao tratamento, alguns modificáveis e outros não.

Os fatores modificáveis, inerentes ao paciente, são obesidade, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, insuficiência cardíaca, infecção, internações frequentes e doença pulmonar¹⁰. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se envelhecimento, etnia, genética, história prévia de TEV e trombofilias¹⁰.

O momento da doença também é um aspecto importante. A doença ativa se associa a um alto risco de

¹Pesquisadora Autônoma. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-1432-6419>. E-mail: rebourdette@yahoo.com.br

²Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3381-7394>. E-mail: mrenni@inca.gov.br

Endereço para correspondência: Renata Bourdette Ferreira. Rua Agenor Rabello, 50, 301 – Recreio dos Bandeirantes. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 22790-080. E-mail: rebourdette@yahoo.com.br



trombose, pois os níveis elevados de imunoglobulinas, citocinas inflamatórias e micropartículas contribuem para criar o ambiente de hipercoagulabilidade⁴. Além disso, durante a evolução do MM, podem ocorrer fraturas patológicas da pelve, fêmur e vértebras, ocasionando imobilidade ou necessidade de cirurgias, com aumento do risco trombótico⁶.

Outro desafio é a amiloidose de cadeia leve (AL), presente em cerca de 10% desses indivíduos. Nesses pacientes, os plasmócitos produzem imunoglobulinas instáveis, que infiltram os tecidos, com potencial dano de múltiplos órgãos, podendo levar à insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e síndrome nefrótica, e, assim, agregar importante risco trombótico. Por outro lado, o risco hemorrágico aumenta em função do envolvimento gastrointestinal, deficiência de fator X e insuficiência renal¹¹, tornando desafiadora a sobreposição dos riscos trombótico e hemorrágico.

Os fármacos imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) representam um ponto-chave do risco trombótico quando se analisam os fatores relacionados ao tratamento. Eles formam a base dos protocolos de terapia do MM e seu potencial trombogênico aumenta ao serem usados em associação com dexametasona em alta dose, quimioterapia multiagente ou antraciclina, podendo chegar à incidência de 26% de trombose^{6,12}.

O exato mecanismo trombogênico dos imunomoduladores é desconhecido. Existem hipóteses envolvendo o aumento do fator von Willebrand, fator VIII e fator tecidual, bem como o aumento da ativação plaquetária⁴. O uso de inibidores de proteasome, particularmente o carfilzomibe, e do anticorpo monoclonal elotuzumabe, também parece estar associado à maior incidência de TEV nessa população¹³.

Intervenções como cateter venoso central, cirurgias e terapias de suporte, incluindo eritropoetina e múltiplas transfusões, também contribuem para o risco de TEV¹.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PROFILAXIA

O escore de Khorana, amplamente usado para avaliação de risco de trombose associada ao câncer, foi desenvolvido para tumores sólidos e não validado para uso no MM, tendo baixa acurácia na predição de TEV nesse grupo^{4,14}.

Buscando uma solução, Palumbo et al.¹³ propuseram um modelo baseado no indivíduo, na doença e no tratamento¹⁴, que foi incorporado no algoritmo de recomendação de profilaxia da *International Myeloma Working Group* (IMWG)^{13,14} (Quadro 2), modelo ainda amplamente usado¹⁴.

Posteriormente, dois modelos foram desenvolvidos para o MM: IMPEDE VTE e SAVED. Ambos são

Quadro 2. Algoritmo de recomendação de profilaxia da *International Myeloma Working Group*

Algoritmo de Estratificação de Risco e Escolha de Tromboprofilaxia no MM <i>International Myeloma Working Group, European Myeloma Network e NCCN</i>		
Fatores relacionados ao paciente 1 ponto por item	Fatores relacionados à doença 1 ponto por item	Fatores do tratamento Pontos como indicado
IMC > 25, idade >75 anos, histórico pessoal ou familiar de TEV, cateter venoso central, infecção aguda ou hospitalização, coagulopatias ou trombofilia, imobilidade com PS > 1, comorbidades (fígado, insuficiência renal, DPOC, DM, doença inflamatória intestinal crônica), etnia (caucasiano é um fator de risco)	Diagnóstico de MM Evidência de hiperviscosidade	IMiD em combinação com baixa dose de dexametasona (< 480 mg/mês) (1 ponto) IMiD em combinação com alta dose de dexametasona (> 480 mg/mês) ou doxorrubicina ou quimioterapia multiagente (2 pontos) IMiD sozinho (1 ponto) Uso de eritropoetina (1 ponto)
<p align="center">Estratificação de Risco e Recomendação de Tromboprofilaxia</p> <p align="center">0 pontos: Baixo risco – sem profilaxia</p> <p align="center">1 ponto: Risco intermediário – ácido acetilsalicílico 100 mg/dia</p> <p align="center">Mais que 1 ponto: Alto risco – heparina de baixo peso molecular em dose profilática ou dose terapêutica de warfarin</p>		

Fonte: Adaptado de Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E¹⁴.

Legendas: IMC = índice de massa corporal; TEV = tromboembolismo venoso; PS = *performance status*; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DM = diabetes mellitus, MM = mieloma múltiplo, IMiD = agente imunomodulador.

promissores e recomendados como opções na avaliação de risco^{1,15}.

Em 2022, a *European Society of Cardiology* publicou o *Guideline* de Cardio-Oncologia, recomendando que todo paciente com câncer em tratamento com potencial toxicidade cardiovascular passe por uma avaliação do risco basal, idealmente no momento do diagnóstico do câncer, e sem atraso para o tratamento oncológico¹³. A proposta é utilizar a ferramenta de estratificação de risco de toxicidade cardiovascular HFA-ICOS (*Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society*)¹³. Essa prática permite identificar os indivíduos com alto risco de trombose e, assim, direcioná-los para acompanhamento conjunto com o cardio-oncologista, visando colaborar para a sua permanência no tratamento oncológico.

A estratificação de risco detalhada é o ponto de partida para uma estratégia individualizada de profilaxia, que envolva modificações no estilo de vida, tratamento adequado de comorbidades e medicamentos, como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes.

O papel do cardio-oncologista nesse contexto é identificar os fatores modificáveis inerentes ao paciente e intervir para corrigir ou atenuar o risco, permitindo a continuidade da terapia antineoplásica e a redução de eventos cardiovasculares. Ao atuar nos fatores relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, atividade física e controle de peso, conscientizando o paciente sobre a importância da adesão às medidas propostas e do tratamento adequado de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia e insuficiência cardíaca, a contribuição será possível com a terapia oncológica.

USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E ANTICOAGULANTES

O recente *guideline* europeu de cardio-oncologia orienta que pacientes com MM e fatores de risco para TEV recebam heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose profilática pelo menos nos seis primeiros meses do tratamento. No caso de história prévia de TEV, é recomendado o uso de HBPM em dose terapêutica¹³. Ácido acetilsalicílico pode ser considerado como alternativa à HBPM em pacientes com MM com até um fator de risco, exceto TEV prévio¹³.

Essas recomendações são baseadas em evidências limitadas, e não está claro seu uso para o paciente no mundo real¹⁶. O uso do ácido acetilsalicílico se baseia em dados que apontam o aumento da ativação plaquetária induzido pelos fármacos imunomoduladores e pela própria doença⁴. Entretanto, seu uso é controverso e desencorajado nos primeiros meses de tratamento, fase de maior risco de trombose, sendo uma opção para os períodos de remissão⁴.

Atualmente, a HBPM é o fármaco padrão na profilaxia, contudo seu custo, o uso parenteral e a

necessidade de ajuste para disfunção renal representam desafios na prática clínica⁴.

Dados emergentes sugerem que a tromboprofilaxia com apixabana pode ser uma opção, porém são necessários estudos adicionais para a validação do seu uso^{16,17}. O estudo AVERT (*Apixabana to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*) investigou a eficácia e a segurança da apixabana 2,5 mg 12/12h em pacientes ambulatoriais de alto risco para TEV, incluindo MM. O resultado mostrou redução significativa de TEV no uso da apixabana comparada ao placebo, porém com maior taxa de sangramento no grupo da apixabana e taxa de mortalidade similar¹. Outros *trials*, como o MYELAXAT (*Evaluation of an oral direct anti-Xa anticoagulant, apixaban, for the prevention of venous thromboembolism in patients with myeloma treated with IMiD compounds: a pilot study*), têm investigado a segurança e a eficácia da apixabana na profilaxia primária no MM, com resultados encorajadores.

Faltam também dados para apoiar a escolha da profilaxia ideal em situações especialmente relevantes como insuficiência renal e trombocitopenia⁴.

CONCLUSÃO

A estratégia ideal de profilaxia de trombose no cenário do MM permanece em aberto. São necessários estudos robustos que validem um agente ideal para a anticoagulação, bem como ferramentas de aferição do risco trombótico e de conduta nas situações especiais. Além disso, compreender que câncer e doença cardiovascular compartilham cascatas inflamatórias que favorecem os fenômenos trombóticos pode representar uma oportunidade adicional de atuar na prevenção, identificando e intervindo sobre os fatores que contribuem para a ativação dessas cascatas. Nesse contexto, o cardio-oncologista pode contribuir para o tratamento oncológico, realizando o manejo adequado da doença cardiovascular com o objetivo de reduzir eventos trombóticos e, assim, facilitar o tratamento do câncer.

CONTRIBUIÇÕES

Renata Bourdette Ferreira contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; e na redação. Marcos Jose Pereira Renni contribuiu substancialmente na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; na revisão crítica. Ambos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Gervaso L, Dave H. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: state-of-the-art review. *JACC Cardio Oncol.* 2021;3(2):173-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.001>
2. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist.* 2017;22:199-207.
3. Renni M, Cerqueira MH, Trugilho IA, et al. Mecanismos do tromboembolismo venoso no câncer: uma revisão da literatura. *J Vasc Bras.* 2017;16(4):308-13. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.007817>
4. Fotiou D, Gavriatopoulou M. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):191.
5. Covut F, Ahmed R. 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.
6. Stefano V, Larocca A. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. a consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica.* 2022;107(11):2536-47
7. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):355-65. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1604214>
8. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):449-54. doi: <https://doi.org/10.1159/000083844>
9. Camilli M, Lannaccone G, La Vecchia G. Platelets: the point of interconnection among cancer, inflammation and cardiovascular diseases. *Expert Review of Hematol.* 2021;14(6):537-46. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1943353>
10. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist.* 2017;22(2):199-207. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214>
11. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Failure.* 2022;9(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13701>
12. Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, 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. doi: <https://doi.org/10.1002%2Fcncr.32682>
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
14. Lapietra G, Serrao A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(2):584-9.
15. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-66. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>
16. Bradbury C, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the myeloma ix and myeloma xi phase 3 randomized controlled trials. *Blood.* 2020;136(9):1091-104. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005125>
17. Rubinstein SM, Tuchman SA. Thrombosis in the modern era of multiple myeloma. *Blood.* 2020;136(9):1019-21.

Recebido em 14/11/2023
Aprovado em 23/2/2024