

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE**

Tiago Baesso Monteiro de Castro

**FARMACOVIGILÂNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA
MÚLTIPLO EM TRATAMENTO COM BORTEZOMIBE E/OU TALIDOMIDA**

**Juiz de Fora
2015**

Tiago Baesso Monteiro de Castro

**FARMACOVIGILÂNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA
MÚLTIPLO EM TRATAMENTO COM BORTEZOMIBE E/OU TALIDOMIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Juiz de Fora

2015

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CASTRO, Tiago Baesso Monteiro de.
FARMACOVIGILÂNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA
MÚLTIPLO EM TRATAMENTO COM BORTEZOMIBE E/OU TALIDOMIDA / Tiago
Baesso Monteiro de CASTRO. -- 2015.
102 f. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação
em Saúde Brasileira, 2015.

1. Farmacovigilância. 2. Efeitos Colaterais. 3. Mieloma
Múltiplo. I. Hallack Neto, Abrahão Elias, orient. II. Título.

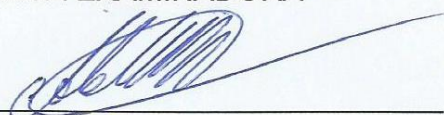
Tiago Baesso Monteiro de Castro

**FARMACOVIGILÂNCIA DE PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA
MÚLTIPLO EM TRATAMENTO COM BORTEZOMIBE E/OU TALIDOMIDA**

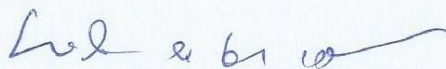
Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Aprovado em 05 de novembro de 2015

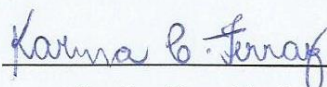
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF



Prof. Dr. Aílson da Luz André de Araújo
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF



Profa. Dra. Karina Coutinho Ferraz

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

Dedico este trabalho aos meus avós maternos,
minha mãe
e minha esposa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, *a priori*, a Deus, por me conceber saúde, sabedoria e força para seguir em frente.

Meus avós Geraldo e Acydalina (in memorian) pelo amor e carinho de uma vida toda comigo.

Ao meu pai Márcio (in memorian), minha irmã Mônica e principalmente minha mãe Yone que me proporcionou a oportunidade de estudar e que sempre acreditou em mim.

Minha esposa Fernanda, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos.

Ao professor Dr. Abrahão pela confiança, orientação e oportunidade da realização do mestrado.

Aos pacientes, as instituições e aos profissionais que participaram e colaboraram com a pesquisa.

A toda diretoria e colegas do CENTERQ, pelo apoio durante o estudo.

À Ana Maria, secretária do CENTERQ, pela cooperação com este trabalho.

Aos colegas de núcleo que me acompanharam nesta tarefa.

Muito obrigado.

*“Não se mede o valor de um homem pelas
suas roupas ou pelos bens que possui, o
verdadeiro valor do homem é o seu caráter,
suas ideias e a nobreza dos seus ideais”.*

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: A maioria dos protocolos para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) é composto pelo bortezomibe e/ou talidomida, associados a outras drogas, como agentes alquilantes e corticóides. A farmacovigilância mostra-se uma importante ferramenta durante o tratamento, pois é grande a chance dos pacientes apresentarem algum tipo de efeito adverso (EA). **Objetivo:** Avaliar as principais toxicidades dos protocolos que utilizam bortezomibe e/ou talidomida para o tratamento do MM. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo de farmacovigilância, em que esta foi exercida através de entrevistas realizadas a cada retorno do paciente, observação clínica e consultas aos exames laboratoriais e prontuários. Os critérios National Cancer Institute versão 4.0 foram utilizados para identificação e graduação de EA. Os dados foram coletados em 3 instituições, no período de 28 meses. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 59 pacientes (tendo sido avaliados 62 tratamentos). Houve uma predominância do sexo feminino, 36 (61%), versus 23 (39%) do sexo masculino, e de brancos, 49 (83,1%) versus 10 (16,9%) da raça negra. A idade dos pacientes variou de 40 a 94 anos, com mediana de 65 anos de idade (DP = 11,6). Em relação ao estadiamento ao diagnóstico, 27 (45,7%) pacientes se encontravam no estágio III-A, sendo 12 (20,3%) pacientes com creatinina ≥ 2 . Os principais EA do grupo tratado com bortezomibe (n = 40) foram: neutropenia (42,5%), diarreia (47,5%) e neuropatia periférica (NP) em 60% dos casos, sem diferença ($p = 0,343$) da administração endovenosa do bortezomibe (n = 26) em relação a utilização subcutânea (n = 14). No grupo tratado com talidomida (n = 19), 31,6% apresentaram neutropenia, 47,4% constipação e 68,4% NP. A neutropenia esteve associada ao uso de alquilantes ($p = 0,038$). Dos 3 pacientes que receberam bortezomibe associado a talidomida apenas 1 apresentou NP (33,3%). **Conclusão:** A NP foi o principal EA dos protocolos que utilizaram bortezomibe ou talidomida, com maior risco de neutropenia naqueles que utilizaram agentes alquilantes. Aprimorar a identificação de EA é fundamental para o cuidado com o paciente portador de MM que apresenta melhoras progressivas no tratamento e requer um uso racional e seguro dos medicamentos.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Efeitos colaterais. Mieloma Múltiplo.

ABSTRACT

Introduction: Most protocols for the treatment of multiple myeloma (MM) consist of bortezomib and/or thalidomide, combined with other drugs such as alkylating agents and corticosteroids. Pharmacovigilance proves to be an important tool during treatment, as there is a high likelihood of patients having some type of adverse effect (AE). **Objective:** To assess the major adverse effects of the protocols that use bortezomib and/or thalidomide for the treatment of MM. **Materials and methods:** A prospective study of pharmacovigilance, carried out through interviews at each appointment with the patient, clinical observation, and by consulting laboratory tests and medical records. The National Cancer Institute criteria, version 4.0, were used for the identification and grading of AEs. Data were collected at three institutions, over 28 months. **Results:** A total of 59 patients (with 62 treatments being evaluated) were included in the study. There was a predominance of females, 36 (61%), versus 23 (39%) males, and Whites, 49 (83.1%), versus Blacks, 10 (16.9%). Patient age ranged from 40 to 94 years, with a median of 65 years (SD = 11.6). Regarding staging at diagnosis, 27 (45.7%) of the patients were in stage III-A, with 12 (20.3%) patients having creatinine ≥ 2 . The main AEs for the bortezomib treatment group (n = 40) were: neutropenia (42.5%), diarrhea (47.5%), and peripheral neuropathy (PN) in 60% of cases, with no difference ($p = 0.343$) between intravenous administration of bortezomib (n = 26) and subcutaneous use (n = 14). In the group treated with thalidomide (n = 19), 31.6% had neutropenia, 47.4% constipation, and 68.4% PN. Neutropenia was associated with the use of alkylating agents ($p = .038$). Of the 3 patients who received bortezomib combined with thalidomide, only 1 presented NP (33.3%). **Conclusion:** NP was the main AE of the protocols that used bortezomib or thalidomide, with increased risk of neutropenia in those using alkylating agents. Improving the identification AEs is critical in caring for the patient with MM, which shows progressive improvements in treatment, and requires a rational and safe use of medicines.

Keywords: Pharmacovigilance. Side effects. Multiple Myeloma.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios utilizados para diagnóstico de GMSI, MMA e MM	21
Quadro 2 – Estadiamento Durie e Salmon.....	22
Quadro 3 – Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)	23
Quadro 4 – Arsenal terapêutico para o tratamento do MM.....	28
Quadro 5 – Principais protocolos que utilizam bortezomibe e/ou talidomida no tratamento do MM	28
Quadro 6 – Critérios de resposta segundo IMWG.....	32
Quadro 7 – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – version 4.0</i>	42

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Protocolos de quimioterapia para pacientes elegíveis ao TACTH, de acordo com a classificação de risco do paciente 29
- Figura 2** – Protocolos de quimioterapia para pacientes não elegíveis ao TACTH de acordo com a classificação de risco do paciente 31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
B2M	Beta 2-microglobulina
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Ciclofosfamida + talidomida + dexametasona
CTX	Ciclofosfamida
D1	Primeiro dia
D11	Décimo primeiro dia
D15	Décimo quinto dia
D21	Vigésimo primeiro dia
D22	Vigésimo segundo dia
D4	Quarto dia
D8	Oitavo dia
DE	Doença Estável
DP	Doença Progressiva
DP	Desvio Padrão
EA	Efeito Adverso
EDAP	Etoposideo-dexametasona-doxorrubicina-cisplatina
EV	Endovenosa
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
IMWG	International Myeloma Working Group
Ig	Imunoglobulina
IL-11	Interleucina-11
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
MIP-1 α	Proteína Inflamatória dos Macrófagos
MM	Mieloma Múltiplo
MMA	Mieloma Múltiplo Assintomático

MO	Medula Óssea
MP	Melfalano + prednisona
MPT	Melfalano + prednisona + talidomida
NCI	National Cancer Institute
NP	Neuropatia Periférica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegrina
PET CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PRMs	Problemas Relacionados com Medicamentos
QT	Quimioterapia
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
RC	Resposta Completa
Rd	Lenalidomida + dexametasona
RP	Resposta Parcial
RPMB	Resposta Parcial Muito Boa
Rrc	Resposta Completa rigorosa
SC	Subcutânea
SMD-t	Síndrome Mielodisplásica Secundária à Quimioterapia
Sup. corp.	Superfície corporal
TACTH	Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiética
TD	Talidomida + dexametasona
Th1	Linfócitos Inflamatórios
Th2	Linfócitos Auxiliares
TNF	Fatores de Necrose Tumoral
TNFs	Fatores de Necrose Tumoral
VAD	Vincristina-doxorrubicina-dexametasona
VBMCP	Vincristina + carmustina + melfalano + ciclofosfamida + prednisona
VCD	Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona
VCTD	Bortezomibe + ciclofosfamida + talidomida + dexametasona
VD	Bortezomibe + dexametasona
VEFG	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VMP	Bortezomibe + melfalano + prednisona
VMPT	Bortezomibe + melfalano + prednisona + talidomida

VRd

Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	MIELOMA MÚLTIPLO	16
2.1.1	Epidemiologia	18
2.1.2	Diagnóstico	20
2.1.3	Estadiamento e estratificação de risco	22
2.1.4	Manifestações clínicas	24
2.1.5	Tratamentos	26
2.1.5.1	<i>Tratamento com bortezomibe</i>	32
2.1.5.2	<i>Tratamento com talidomida</i>	34
2.1.5.3	<i>Tratamento com alquilantes</i>	35
2.1.5.4	<i>Tratamento com corticoides</i>	37
2.1.5.5	<i>Transplante de medula óssea</i>	38
2.1.5.6	<i>Terapia para doença óssea</i>	39
2.1.5.7	<i>Tratamento na recidiva</i>	40
2.2	REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMS)	41
2.3	FARMACOVIGILÂNCIA	43
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4	MATERIAIS E MÉTODOS	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICES	89
	ANEXOS	98

1 INTRODUÇÃO

De etiologia ainda não esclarecida, o mieloma múltiplo tem uma incidência de aproximadamente 4 por 100.000 e corresponde a 1% de todas as doenças malignas e 10% de doenças malignas hematológicas (ALMEIDA, J. R. C., 2010).

O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado pela proliferação clonal de plasmócitos que se infiltram na medula óssea (MO). Ao se infiltrarem na MO, estas células suprimem a produção normal de elementos do sangue e liberam substâncias que aumentam reabsorção óssea resultando em destruição do esqueleto com lesões osteolíticas, fraturas e osteoporose (ALMEIDA, J. R. C., 2010; ANDERSON, 2012).

A dosagem da imunoglobulina monoclonal (proteína M) no sangue ou na urina, excesso de plasmócitos no aspirado de MO, lesões ósseas além de exames de imagens como radiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada constituem elementos importantes no diagnóstico do MM (SUCRO et al., 2009).

A estratificação de risco do mieloma é classificada de I a III, tendo como base a beta2-microglobulina sérica e a albumina sérica. Translocações cromossômicas também implicam em prognósticos diferentes (ALMEIDA, J. R. C., 2010; MOREAUX et al., 2011).

As manifestações clínicas da doença são anemia, dores ósseas e fadiga, o que sugere seu diagnóstico. Embora outros achados também sugiram a doença como por exemplo, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperglobulinemia, proteína de Bence-Jones e fraturas patológicas. Com o aumento da reabsorção óssea, cerca de 25% dos pacientes podem apresentar hipercalcemia. As fraturas comprometem de forma significativa a qualidade de vida com dores crônicas e incapacidade motora (BLADÉ et al., 2011; HUNGRIA, 2007).

O tratamento da doença pode incluir a quimioterapia, o uso de agentes antiangiogênicos, imunomoduladores e o transplante de medula óssea. Medicamentos como o bortezomibe, a talidomida, lenalidomida, melfalano, entre outros, compõem o arsenal terapêutico para o combate a esta patologia (BRAGALONE et al., 2010; HUNGRIA, 2007; MELO et al., 2005).

O bortezomibe é um inibidor de proteossomas, e a talidomida é uma droga imunomoduladora, sendo seu mecanismo de ação ainda não conhecido (BRAGALONE et al., 2010; VACCA et al., 2005).

Durante a administração de qualquer medicamento, sempre haverá riscos de efeitos tóxicos não desejados aos pacientes. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Anvisa, evento adverso ou efeito adverso é qualquer ocorrência clínica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui necessariamente relação causal com esse tratamento podendo representar risco de vida (podendo evoluir a óbito), resultar em internação hospitalar ou prolongamento de uma internação já existente, levar a alguma deficiência ou incapacidade persistente, anomalia congênita ou defeito inato (BRASIL, 2009).

No Brasil existem poucos estudos relacionados com a farmacovigilância na onco-hematologia, portanto este tipo de acompanhamento realizado pelo profissional farmacêutico é fundamental para detecção de problemas relacionados a medicamentos (principalmente em regimes terapêuticos mais complexos, como a quimioterapia) a fim de prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia (ALMEIDA, J. R. C., 2010; GIORGENON, et al., 2011).

O presente trabalho se justifica pelo fato de existirem poucos estudos no Brasil na área abordada, pela importância de aprimorar a identificação de reações adversas, que além de melhorar o cuidado com o paciente garante uma segurança e o uso racional de medicamentos, alertando os profissionais de saúde sobre os principais efeitos adversos das medicações em estudo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo (MM) provavelmente está presente há séculos, mas o primeiro paciente bem documentado foi Sarah Newbury, relatado por Samuel Solley em 1844. Seis anos mais tarde, William Macintyre descreveu a doença de Thomas Alexander McBean, que apresentava dor óssea severa e na autópsia foi encontrada MO morfolologicamente compatível com mieloma múltiplo (KYLE et al., 2003).

William Macintyre observou que na urina havia “abundância de material animal” e enviou uma amostra da urina a Henry Bence Jones, que confirmou uma alteração na albumina e ressaltou a importância dessa alteração (KYLE, 2000).

O termo mieloma múltiplo foi introduzido por J. Von Rustizky em 1873, e dezesseis anos mais tarde, Otto Kahler descrevia um caso envolvendo um médico de 46 anos de idade, o Dr. Loos. Ele tinha uma história de dor progressiva de 8 anos, fraturas recorrentes, perda de altura, e cifose grave. Sua medula óssea continha plasmócitos grandes, células compatíveis com mieloma, e sua urina apresentava a proteína típica, tal como descrita por Bence Jones (KYLE et al., 2003).

Provavelmente, o primeiro caso de MM descrito na América foi reportado por James Herrick e Ludvig Hektoen nos Estados Unidos em 1894. O paciente era uma mulher de 40 anos que apresentava dor lombar por 16 meses e nódulos indolores no esterno, face e peito. A paciente faleceu 18 meses após o início dos sintomas. A autópsia revelou a presença de tumores no esterno, costelas, úmero, crânio e clavícula direita e a microscopia relatou a presença de células linfóides com grandes núcleos (MOEHLER; GOLDSCHMIDT, 2011).

Em 1898, um médico inglês chamado Frederick Parkes Weber descreve mais um caso de MM. Weber afirmava que a MO era o local de produção da proteína de Bence-Jones e que a sua presença era de “significado fatal” e que “quase sempre, se não sempre, o paciente desenvolveria MM” (MOEHLER; GOLDSCHMIDT, 2011).

Na primeira metade do século XX, casos relatados deram lugar à série de casos. Em 1928, Charles F. Geschickter e Murray M. Copeland em Georgetown University, em Washington, DC, apresentaram a análise de todos os 425 casos de mieloma múltiplo descritos desde 1848. Eles enfatizaram características do MM como, por exemplo, fraturas patológicas, proteína de Bence-Jones, anemia e insuficiência renal (MOEHLER; GOLDSCHMIDT, 2011).

O MM é uma neoplasia progressiva, incurável, caracterizada pela proliferação clonal e desregulada de plasmócitos que se infiltram na MO suprimindo a hematopoiese normal, provocando lesões ósseas (SILVA et al, 2009; TERPOS et al, 2013).

Tem como característica o comprometimento do esqueleto podendo se propagar para os linfonodos e também para localizações extra-linfonodais, como a pele (FUNARI et al., 2005).

Citocinas produzidas por plasmócitos neoplásicos, como a MIP1 α e o ativador do receptor ligante NF- κ B, tem a capacidade de ativar osteoclastos, induzindo assim a destruição óssea (SUCRO et al., 2009).

Anemia, dores ósseas, fadiga, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperglobulinemia, proteína de Bence-Jones e fraturas patológicas, sugerem o diagnóstico (BLADÉ et al., 2011).

A proliferação e sobrevivência das células de MM são influenciadas pela interleucina-6 (IL-6) produzida pelas células tumorais e células estromais normais na MO. A IL-6 é um fator de crescimento importante para os plasmócitos (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2010).

Os plasmócitos produzem e secretam imunoglobulina monoclonal (G, A, D, E) ou fragmentos da mesma, denominado proteína M ou parte dessas, as cadeias leves κ e λ . A imunoglobulina (Ig) mais frequentemente secretada é a IgG em 56%, seguida pela IgM, 18,5%; IgA, 11% e mais raramente, biconal 8%, de cadeia leve 6% e IgD em 0,5% (HUNGRIA, 2008; QUERO, 2013).

Em 85% dos casos a molécula de imunoglobulina é completa, apresentando cadeias pesadas e leves. A excreção exclusiva das cadeias leves κ ou λ estão presentes em 15% a 20% dos casos, o que corresponde à proteína de Bence-Jones. Esta proteína está presente na urina em cerca de 60% dos casos (COLLINS, 2010; HUNGRIA, 2008).

O MM é precedido com frequência por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) ou Mieloma Múltiplo Assintomático (MMA). Pelo menos um terço dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam GMSI ou MMA (SANTOS, 2009; SILVA et al., 2009).

A GMSI ocorre devido a propagação de um clone de células B em resposta a uma estimulação antigénica crônica ou a um defeito primário de um clone destas células. O seu comportamento biológico é geralmente indolente sendo considerada uma patologia benigna, é assintomática e não compromete os órgãos (CESANA et al., 2002; SANTOS, 2009).

A presença de proteína M abaixo de 3g/dL e a MO conter menos de 10% de plasmócitos são características desta patologia que pode ser considerada a gamopatia monoclonal mais comum, presente em cerca de 3% da população com mais de 50 anos (HUNGRIA, 2008; KUMAR et al., 2005; SANTOS, 2009).

A taxa de progressão da GMSI para MM é de 1% a 1,5 % por ano com probabilidade de progressão de 12 a 17 em 10 anos e 25 a 34 em 20 anos (SANTOS, 2009).

O MMA é caracterizado por uma proliferação de plasmócitos na MO (superior a 10%) e/ou proteína M superior a 3g/dL e por não apresentar nenhum sinal de danos aos órgãos. Sua predominância ocorre em indivíduos da raça negra, do sexo masculino com idade média de 65 anos (HUNGRIA, 2008; SANTOS, 2009). A taxa de progressão de MMA para MM é de 10% por ano, sendo que a maioria dos pacientes evoluem em 2 a 4 anos para mieloma múltiplo (SANTOS, 2009).

Ainda não se sabe por que GMSI e MMA progridem para MM. Alterações no microambiente da MO, a genética, além de fatores como a percentagem de plasmócitos na MO, a concentração a Ig monoclonal, e gamapatia monoclonal não-IgG parecem ter um papel importante para desencadear o MM (CESANA et al., 2002; KUMAR et al., 2005; SANTOS, 2009).

2.1.1 Epidemiologia

A etiologia do MM ainda não é totalmente conhecida, porém, foi constatado um aumento na frequência da doença em indivíduos que trabalham com

madeira e couro, lavradores e aqueles expostos aos derivados de petróleo e também a irradiação (SAKAE; SANTOS; BALDESSAR, 2010).

Casos descritos na literatura mostram a ocorrência de MM entre parentes de primeiro grau, favorecendo a teoria de origem genética da doença. Tem um discreto predomínio na população negra, sendo mais frequente em homens do que em mulheres (QUERO, 2013).

No Brasil e na América Latina ainda pouco se sabe sobre a incidência e as características do MM (HUNGRIA; MAIOLINO, 2007).

Estudos têm sido realizados nos últimos anos para melhor se conhecerem as características clínicas e demográficas do MM no Brasil, assim como para tentar estabelecer protocolos clínicos para o tratamento desta doença (MAIOLINO, 2008).

Um estudo realizado no Brasil em 2008 com 1112 pacientes, mostrou que a maioria destes já estava em estágio avançado da doença no momento do diagnóstico (HUNGRIA et al., 2008).

Nas décadas de 1960 e 1970, a taxa de mortalidade por MM aumentou em países industrializados. No período de 1950 a 1980, segundo dados da American Cancer Society, houve um aumento de 82% da doença (HUNGRIA, 2008).

Na América do Norte, Europa e países mais desenvolvidos como, por exemplo, Austrália e Nova Zelândia, a incidência e a mortalidade da doença aparecem mais altas, enquanto permanece relativamente estável em países asiáticos (SARAF; PATEL; RONDELLI, 2012).

Segundo dados americanos, a incidência da doença aumenta com a idade, sendo que para o diagnóstico, a idade média é de 70 anos, com 35% dos pacientes abaixo de 65 anos (QUERO, 2013, WARREN et al., 2013).

Dados do *National Cancer Institute* (NCI) mostram que entre os anos de 2007 a 2011, o número de novos casos de MM foi de 6,1 por 100.000 entre homens e mulheres por ano, sendo que o diagnóstico mais frequente foi na faixa etária entre 65 e 74 anos e o número de óbitos foi de 3,4 por 100.000 entre homens e mulheres mais frequente na faixa etária entre 75 e 84 anos de idade por ano nos Estados Unidos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, [c200-]).

Ainda segundo o NCI, para o ano de 2014 nos Estados Unidos, foram estimados 24050 novos casos de MM, o que corresponde a 1,4% de novos casos de câncer e 11090 casos de morte, correspondendo a 1,9% de novos casos de morte por câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, [c200-]).

Em relação à etnia, de 2007 a 2011 o número de novos casos da doença por 100.000 entre homens e mulheres nos Estados Unidos, foi mais frequente em negros, com um total de 25,3%, sendo 14,8% em homens e 10,5% em mulheres, segundo o NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE, [c200-]).

2.1.2 Diagnóstico

A GMSI é uma condição pré-maligna ao MM, presente em cerca de 3-4% da população acima de 50 anos, tendo sua frequência aumentada com a idade (10% nos pacientes acima de 80 anos) (QUERO, 2013; RAJKUMAR et al., 2014).

A taxa de progressão de GMSI para MM é de 1% ao ano, e o fator preditivo de progressão mais importante ao diagnóstico é o componente monoclonal (QUERO, 2013; RAJKUMAR et al., 2014).

O diagnóstico de GMSI é caracterizado pela proteína monoclonal (M) sérica (por Imunofixação) < 3 g/dL, plasmócitos clonais na MO < 10%, ausência de distúrbio proliferativo de células B e ausência de hipercalcemia (C), insuficiência renal (R), anemia (A) e dores ósseas causadas por lesões osteolíticas ou fraturas (B), sintomas CRAB (RAJKUMAR et al., 2014; SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

O MMA ou mieloma *smoldering* é um estado clínico entre GMSI e MM em que o risco de progressão para doença maligna (MM) quando comparado a GMSI, nos primeiros 5 anos após o diagnóstico é muito mais elevada, cerca de 10 % por ano (RAJKUMAR et al., 2014).

Os critérios para o diagnóstico de MMA são: proteína M sérica ≥ 3 g/dL, e/ou PC na MO $\geq 10\%$ -60%, ausência de sintomas CRAB (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

O diagnóstico do MM é realizado quando pelo menos dois dos três critérios a seguir estão presentes: presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M); excesso de plasmócitos $\geq 60\%$ na MO e lesões ósseas. Além disso, o paciente ainda pode apresentar os sintomas CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e dores ósseas) (SUCRO et al., 2009).

Outros parâmetros clínicos utilizados para o diagnóstico do MM são a síndrome da hiperviscosidade (mais frequente em pacientes secretores de IgA),

sendo uma condição clínica mais rara e a amiloidose (depósito de substância amiloide extramedular) (QUERO, 2013).

O Quadro 1 descreve os critérios utilizados para o diagnóstico de GMSI, MMA e MM:

Quadro 1 – Critérios utilizados para diagnóstico de GMSI, MMA e MM

Diagnóstico	Critérios
GMSI	<ul style="list-style-type: none"> – Proteína monoclonal (M) sérica (por Imunofixação) < 30g/L e – Plasmócitos clonais (PC) na MO < 10% e – Ausência de distúrbio proliferativo de células B e – Ausência de CRAB.
MMA (ou mieloma <i>smoldering</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Proteína M sérica (IgG ou IgA) ≥ 30g/L, e/ou proteína M urina de 24h ≥ 500mg e – PC na MO ≥ 10% a 60% e – Ausência de sintomas de MM ou amiloidose
MM	<ul style="list-style-type: none"> – Sintomas CRAB – PC na MO ≥ 60% – Soro não envolvido com cadeia leve livre ≥ 100 – Mais do que uma lesão lítica na ressonância magnética

Fonte: O autor. Adaptado de Rajkumar et al. (2014) e Scheinberg e Alencar (2014)

Exames de imagens como radiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada constituem elementos importantes no diagnóstico do MM, sendo que as radiografias são positivas em 75% dos pacientes (SUCRO et al., 2009). Já a radiografia convencional tem um menor custo, porém tem a desvantagem de não conseguir detectar lesões osteolíticas pequenas (VIEIRA, 2013).

Através da tomografia computadorizada é possível visualizar lesões expansivas com massas em tecido mole, osteopenia difusa, fraturas, esclerose óssea e lesões osteolíticas pequenas (ANGTUACO et al., 2004).

Já a ressonância magnética possibilita determinar a extensão da doença, pois permite visualizar diretamente o tumor na MO, o que também contribui para acompanhar a evolução do tratamento (SUCRO et al., 2009).

A cintilografia óssea com tecnécio apresenta baixa sensibilidade ao MM e a tomografia por emissão de pósitrons (PET CT) ainda não tem um papel definido, embora existam estudos em relação ao seu impacto no estadiamento e no diagnóstico (VIEIRA, 2013).

A apresentação clínica dos pacientes em países desenvolvidos, como diagnóstico tem ocorrido em estágios mais precoces, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam-se assintomáticos ao diagnóstico (SILVA et al., 2009).

2.1.3 Estadiamento e estratificação de risco

Desde 1970, para a estratificação de risco, o estadiamento Durie e Salmon utiliza parâmetros biológicos como cálcio sérico, taxas de hemoglobina, concentração do componente monoclonal na urina e no sangue, o comprometimento ósseo e a massa tumoral. Além de uma subdivisão entre A e B de acordo com a função renal, sendo A para creatinina < 2mg/dL e B para creatinina > 2mg/dL (BITTENCOURT, 2013).

Os critérios do estadiamento Durie e Salmon estão representados no Quadro 2:

Quadro 2 – Estadiamento Durie e Salmon

Estadiamento	Crítérios
I	<ul style="list-style-type: none"> – Hemoglobina > 10mg/dL e – Cálcio sérico normal ou até 12mg/dL e – Ausência de lesão óssea e – IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL e – Proteína de Bence-Jones < 4g/24h
II	– Não corresponde ao estágio I ou III
III	<ul style="list-style-type: none"> – Hemoglobina < 8,5mg/dL ou – Cálcio sérico > 12mg/dL ou – Lesões ósseas avançadas ou fratura ou – IgG > 7g/dL, IgA > 5g/dL ou – Proteína de Bence-Jones > 12g/24h
Crítérios de subclassificação	A – Creatinina sérica < 2mg/dL B – Creatinina sérica ≥ 2mg/dL

Fonte: O autor. Adaptado de Durie e Salmon (1975)

A combinação de albumina com beta 2-microglobulina é reprodutível para estratificação de risco. A beta 2-microglobulina é estreitamente relacionada com a função renal e considerada um fiel marcador da extensão do mieloma múltiplo, pois em níveis elevados traduz uma massa tumoral e/ou dano renal (BATAILLE; GRENIER; SANY, 1984; BITTENCOURT, 2013).

Em 2005 foi proposto um sistema internacional de estadiamento (ISS) do mieloma múltiplo pelo International Myeloma Working Group (IMWG), baseando nas dosagens de beta 2-microglobulina, sérica e albumina sérica conforme apresentado no Quadro 3:

Quadro 3 – Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)

Estadiamento	Critérios	Sobrevida Média (Meses)
I	$\beta 2M < 3,5\text{mg/l}$ Albumina $\geq 3,5\text{mg/l}$	62
II	Intermediário entre I e II	44
III	$\beta 2M \geq 5,5\text{mg/l}$	29

Fonte: O autor. Adaptado de Greipp et al. (2005)

Durante muito tempo o prognóstico de MM era tratado com poucas opções terapêuticas. Muitos estudos relataram uma sobrevivência global média de menos de 3 anos. Porém, com o avanço da ciência, o uso de novos medicamentos e a poliquimioterapia, a variabilidade de sobrevida pode chegar em torno de 10 anos para pacientes com menos de 65 anos, e de 5 a 6 anos para pacientes acima de 65 anos (AVET-LOISEAU, 2010).

Segundo Afanasiev e outros¹ (1992 apud BITTENCOURT, 2013), algumas variáveis laboratoriais foram validadas e atribuídas ao prognóstico, como: hemoglobina $< 10\text{ mg/dL}$, albumina $< 3,5\text{ g}$, beta 2-microglobulina $> 5,5\text{ g}$, creatinina $> 2\text{ mg/dL}$, LDH, proteína C elevada e anormalidades citogenéticas envolvendo os cromossomos 13, 14 e 17.

Um fator prognóstico adverso é insuficiência renal, principalmente quando é decorrente da nefrotoxicidade de cadeias leves (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

¹ AFANASIEV, B. V. et al. Prognostic factors in patients with multiple myeloma. **Haematology and Blood Transfusion**, v. 35, p. 50-59, 1992.

A idade e a beta 2-microglobulina são um dos poucos fatores que de forma isolada, prediz o prognóstico, correlacionando desfecho com tempo de sobrevida (BARLOGIE et al., 2011; GREIPP et al., 2005).

A avaliação citogenética, realizada principalmente por técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization), traz importantes informações em relação ao prognóstico, uma vez que translocações cromossômicas implicam em prognósticos diferentes. Alterações citogenéticas envolvendo os cromossomos 1, 4, 11, 13, 14, 16, 17 e 20, influenciam no desfecho favorável ou não ao MM (MOREAUX et al., 2011).

Grupos de risco foram estabelecidos de acordo com as alterações cromossômicas detectadas, são eles: o de pior prognóstico t(14,16), t(14,20) e a deleção 17p; o de prognóstico intermediário relacionado a deleção do cromossomo 13 e o favorável, onde não existem alterações (FONSECA et al., 2003; SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

O genoma do MM é complexo e o tratamento pode ficar comprometido, uma vez que estas alterações desfavoráveis (como oncogenes) estão provavelmente associadas à resistência celular aos medicamentos, com a capacidade de proliferação celular, reparo do DNA e apoptose (MORGAN; KAISER, 2012; ZHAN et al., 2006).

2.1.4 Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas do MM são conhecidas como sintomas CRAB: hipercalcemia (C), insuficiência renal (R), anemia (A) e dores ósseas causadas por lesões osteolíticas ou fraturas (B) (PAINULY; KUMAR, 2013).

Um estudo realizado por Kyle e outros (2003), avaliou 1027 pacientes diagnosticados com MM e identificou a ocorrência de anemia em 73% dos casos, cálcio sérico acima de 11mg/dL em 13%, aumento da creatinina sérica (≥ 2 mg/dL) em 19%, dor óssea em 58% e nível de beta 2-microglobulina estava aumentado em 75% dos casos.

A hipercalcemia é definida através do doseamento de cálcio sérico em níveis ≥ 11 mg/dL, sendo encontrada entre 13 a 28% dos casos e pode cursar com

letargia, astenia, náusea, vômito e desidratação (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007), pode ser um precipitante para insuficiência renal aguda no mieloma múltiplo e deve ser tratada (VIEIRA, 2013).

A hipercalcúria está relacionada com a patogênese da insuficiência renal na hipercalcemia, acarretando um aumento da diurese por osmose e consequentemente depleção volêmica (GOLDSCHMIDT et al., 2000).

É relativamente comum o acometimento dos rins em pacientes com MM, sendo que a doença renal pode se apresentar de forma crônica ou aguda. É importante ressaltar, que como o MM acomete uma população com idade mais avançada, a concomitância com outras patologias, como hipertensão arterial e diabetes, também pode influenciar na manifestação da doença renal (VIEIRA, 2013).

Dados de hospitais terciários da Europa mostraram a necessidade de diálise em 10% dos pacientes. A insuficiência renal pode evoluir ao longo do tempo podendo ser manifestada em cerca de 25 a 50% dos pacientes (DIMOPOULOS et al., 2010).

A manifestação hematológica mais comum é a anemia, cerca de 73% dos casos e até 97% dos pacientes durante o curso da doença desenvolvem algum grau de anemia (CANÇADO, 2007; KYLE et al., 2003).

A intensidade da anemia é variável, desde uma discreta diminuição dos níveis de hemoglobina, até a graus mais severos. Geralmente é normocítica e normocrômica, porém, quando é macrocítica é importante investigar a deficiência de vitamina B12. Os pacientes que terminaram o tratamento e apresentaram resposta completa, ainda podem apresentar algum grau de anemia, principalmente aqueles que desenvolveram insuficiência renal crônica (VIEIRA, 2013).

Lesões osteolíticas são detectadas em 70% a 80% dos pacientes no momento do diagnóstico o que aumenta o risco de complicações ósseas. Estas lesões induzem fraturas de ossos longos ou fraturas por compressão da espinha vertebral, além de dor óssea (REDZEPOVIC et al., 2008; TERPOS et al., 2013).

A dor óssea pode ou não estar relacionado com a presença de tumores do tipo plasmocitomas, os quais estão com frequência associados a sítios com medula óssea vermelha como crânio, bacia, esterno, costelas, vértebras e clavículas (KYLE et al., 2003).

Devido à diminuição da função de linfócitos e plasmócitos, idade avançada, insuficiência renal, neutropenia devido a quimioterapia e hipo-

gamaglobulinemia, os pacientes portadores de MM apresentam um risco maior para infecções, as quais representam importante causa de mortalidade e morbidade, tanto na recidiva quanto no início da quimioterapia (GARNICA, 2013; OLIVEIRA; NUCCI, 2007).

As infecções do trato urinário e a pneumonia são as infecções mais comuns na fase inicial da doença e durante a indução quimioterápica. O *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli* são os agentes mais prevalentes, mas ainda na fase de tratamento quimioterápico, observa-se um aumento de infecções por *Staphylococcus aureus* e bactérias gram-negativas (OLIVEIRA; NUCCI, 2007).

O tipo de tratamento também contribui para o surgimento de determinados tipos de infecções. Pacientes tratados com bortezomibe apresentam maior risco de infecção por vírus herpes simplex e varicela-zoster. Já pacientes submetidos ao tratamento com altas doses de melfalano com transplante de células tronco hematopoiéticas, apresentam maior incidência de infecções relacionadas ao procedimento (NUCCI; ANAISSIE, 2009).

Augustson e outros (2005), em um estudo retrospectivo, avaliou 3.107 pacientes recém diagnosticados com MM, entre 1980 e 2002, nos primeiros 60 dias obteve uma taxa de mortalidade de 10%, sendo 45% destes óbitos relacionados a infecções.

2.1.5 Tratamentos

O MM ainda é incurável, o tratamento se destina a controlar a doença e minimizar seus efeitos no organismo. Nas últimas décadas, a compreensão da biologia molecular, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) e novos medicamentos aumentaram a sobrevida global dos pacientes (KUMAR et al., 2008; MORGAN; KAISER, 2012).

O tratamento da doença é composto pela quimioterapia, o uso de agentes antiangiogênicos, imunomoduladores e o TACTH (KUMAR et al., 2008).

Na década passada, avanços foram observados com a disponibilidade de três medicamentos: a talidomida, o bortezomibe e a lenalidomida. Os pacientes que

foram submetidos a esses medicamentos apresentaram melhores resultados com o uso dessas drogas, combinado ao melfalano em altas doses (AVET-LOISEAU, 2010).

A sobrevida média dos portadores de MM era de menos de 1 ano antes da introdução de agentes alquilantes, como por exemplo o melfalano, que foi introduzido na década de 60 e mostrou melhora na sobrevida dos pacientes (KUMAR et al., 2008).

Na década de 80, ensaios clínicos randomizados, demonstraram um aumento de sobrevida com a quimioterapia em altas doses e o resgate de células tronco quando comparado com a quimioterapia convencional (CHILD et al., 2003).

O uso de melfalano em altas doses, seguido do TACTH, é o tratamento padrão para pacientes mais jovens (SONNEVELD et al., 2012).

Os imunomoduladores e os inibidores de proteossomas formam a espinha dorsal da terapia do MM, mas podem ser aperfeiçoados para melhorar ainda mais os resultados. Existe um grande conjunto de drogas que estão em estudos atualmente. (MORGAN; KAISER, 2012).

A introdução da talidomida em 1999 representou um marco no tratamento do mieloma (SINGHAL et al., 1999). E em 2003 com a chegada do bortezomibe e no ano de 2005 com a lenalidomida (análoga da talidomida), houve uma expansão importante no arsenal terapêutico do MM (KUMAR et al., 2008; RICHARDSON et al., 2005). O carfilzomibe e a pomalidomida são drogas mais recentes, foram aprovadas pelo FDA em 2012 e 2013 respectivamente (CLARK; STEINBACH; CLEMMONS, 2014; HERNDON et al., 2013).

O carfilzomibe, lenalidomida e pomalidomida ainda não estão aprovados no Brasil pela ANVISA para o tratamento do MM (INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION, [2014?]; VIANNA et al., 2014).

O arsenal terapêutico para o tratamento do MM é composto pelas seguintes drogas, conforme Quadro 4:

Quadro 4 – Arsenal terapêutico para o tratamento do MM

Drogas	Característica
Bortezomibe	Inibidor de proteossoma
Carfilzomibe	Inibidor de proteossoma
Carmustina	Alquilante
Cisplatina	Composto de platina
Ciclofosfamida	Alquilante
Dexametasona	Corticosteroide
Doxorrubicina	Antraciclina
Doxorrubicina lipossomal	Antraciclina
Etoposídeo	Inibidor de topoisomerase 1
Lenalidomida	Imunomodulador
Melfalano	Alquilante
Prednisona	Corticosteroide
Talidomida	Imunomodulador
Pomalidomida	Imunomodulador
Vincristina	Agente antimicrotúbulo

Fonte: O autor. Adaptado de Mikhael et al. (2013) e Scheinberg e Alencar (2014)

O Quadro 5 apresenta os principais protocolos que utilizam bortezomibe e/ou talidomida no tratamento do MM.

Quadro 5 – Principais protocolos que utilizam bortezomibe e/ou talidomida no tratamento do MM

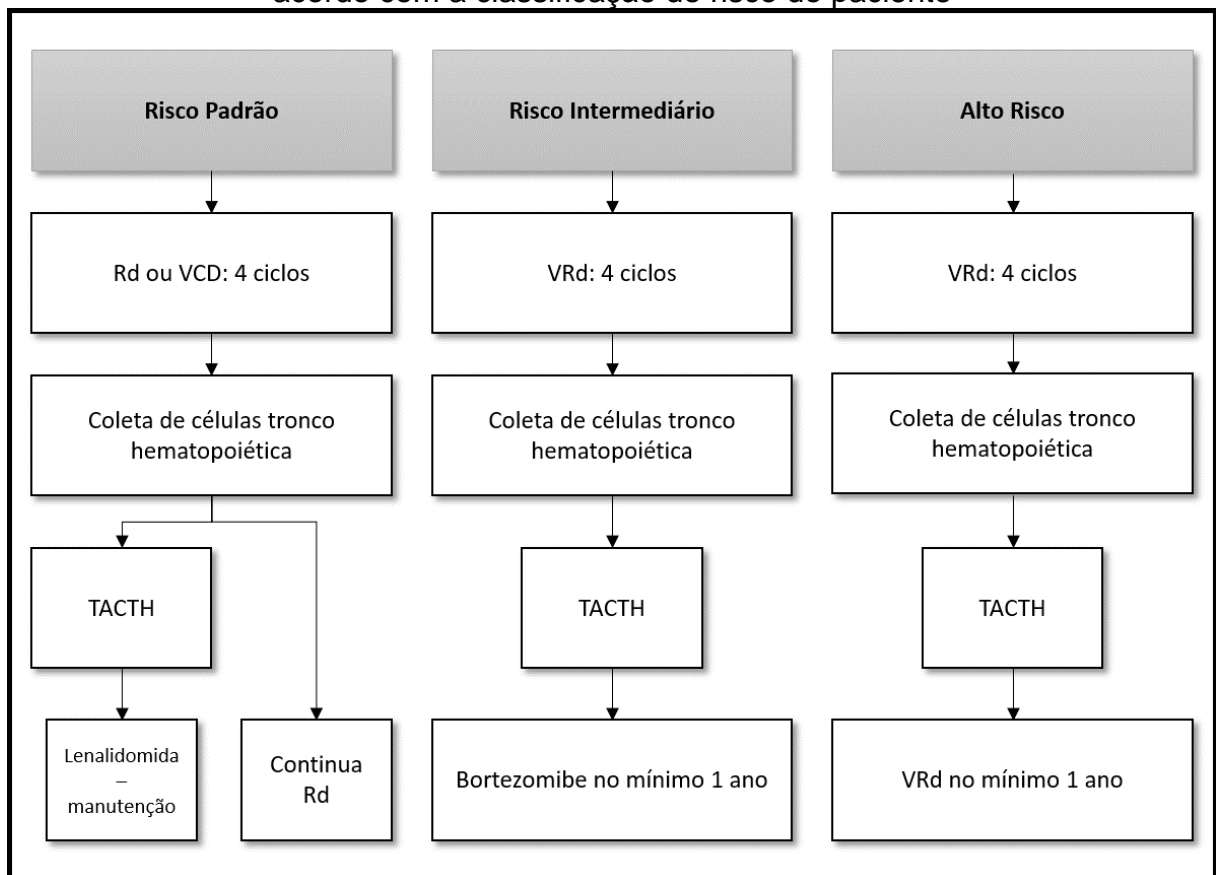
Protocolo	Sigla do Protocolo
Bortezomibe + Dexametasona	VD
Bortezomibe + Doxorrubicina + Dexametasona	–
Bortezomibe + Doxorrubicina lipossomal	–
Bortezomibe + Doxorrubicina lipossomal + Dexametasona	–
Bortezomibe + Melfalano + Prednisona	VMP
Bortezomibe + Melfalano + Prednisona + Talidomida	VMPT
Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona	VRd
Bortezomibe + Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona	VCTD
Ciclofosfamida + Bortezomibe + Dexametasona	VCD
Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona	CTD
Melfalano + Prednisona + Talidomida	MPT
Talidomida + Dexametasona	TD

Fonte: O autor. Adaptado de Bragalone et al. (2010), Mikhael et al. (2013) e Reeder et al. (2010)

Os protocolos podem ser diferentes para pacientes elegíveis ao TACTH e não elegíveis ao TACTH (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

Os pacientes elegíveis ao TACTH realizam quatro ciclos de quimioterapia antes da coleta de células tronco hematopoiética e do transplante. Os protocolos de escolha podem ser: bortezomibe-lenalidomida-dexametasona (VRd), ciclofosfamida-bortezomibe-dexametasona (VCD) ou lenalidomida-dexametasona (Rd), dependendo da classificação de risco do paciente que é feita durante o prognóstico, conforme a Figura 1.

Figura 1 – Protocolos de quimioterapia para pacientes elegíveis ao TACTH, de acordo com a classificação de risco do paciente



Fonte: O autor. Adaptado de Mikhael et al. (2013) e Painuly e Kumar (2013)

O grupo da Universidade de Arkansas, nos Estados Unidos, realizou um estudo com o protocolo *Total Therapy I*, no qual incluiu a vincristina-doxorrubicina-dexametasona (VAD), seguido de coleta de células tronco do sangue periférico ou da medula óssea, uso de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de

granulócitos e macrófagos. Após coleta, o regime etoposideo-dexametasona-doxorrubicina-cisplatina (EDAP) foi utilizado antes do TACTH. O melfalano foi utilizado para condicionamento antes de um primeiro transplante seguido de um segundo, semelhante, três a seis meses depois (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

Os resultados desse grupo americano mostraram um aumento nas taxas de resposta a cada fase do protocolo. A taxa de resposta completa (RC) após o VAD foi de 5%, de 30% após o primeiro transplante e 41% após o segundo transplante (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

O esquema talidomida-dexametasona (TD) também mostrou bons resultados em alguns estudos, em 2008 foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e incorporado ao tratamento como indução pré TACTH (MAIOLINO, 2013).

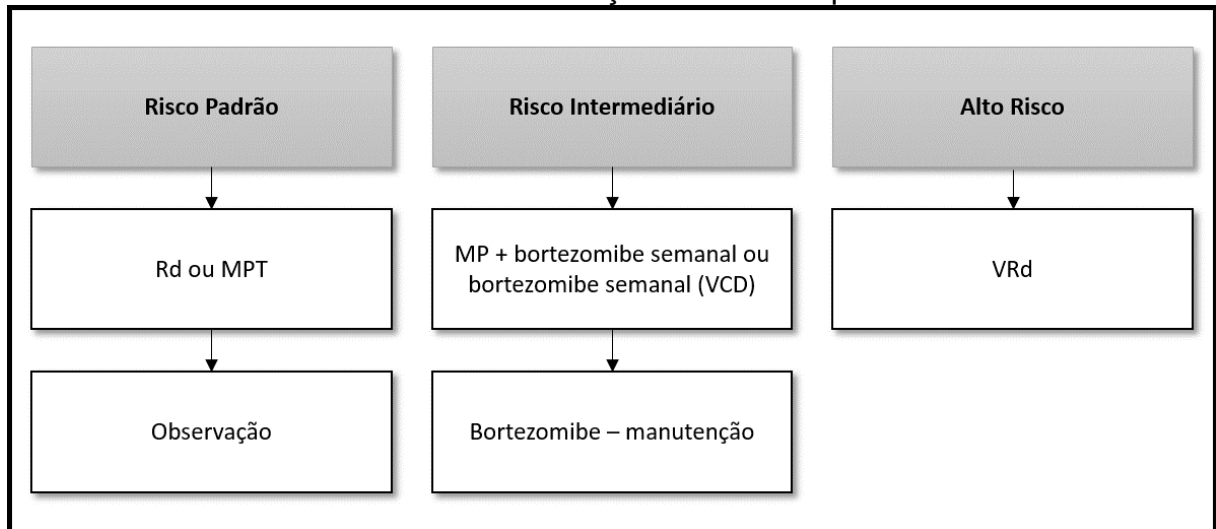
Para melhorar ainda mais as respostas na indução, outras combinações com o esquema TD foram propostas, como por exemplo, a associação com agentes citotóxicos. TD foi associada à ciclofosfamida (CTD) e a doxorrubicina (TAD) (LOKHORST et al., 2010; MORGAN et al., 2011).

Outra associação utilizada na indução e no pós TACTH, é o bortezomibe-dexametasona (VD). Um estudo realizado pelo grupo Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) demonstrou superioridade nas taxas de respostas quando comparados a outros esquemas (HAROUSSEAU et al., 2010).

O regime bortezomibe-talidomida-dexametasona (VTD) também é utilizado na indução de pacientes elegíveis ao TACTH (OLIVEIRA; NUCCI, 2007).

Pacientes com idade superior a 65 anos ou de qualquer idade que apresentarem graves comorbidades, pulmonares, cardíaca, hepática ou renal, são considerados não elegíveis ao TACTH (PALUMBO et al., 2014). Para estes casos, os protocolos de escolha podem ser: melfalano-prednisona (MP), Melfalano-Prednisona-Talidomida (MPT), Bortezomibe-Melfalano-Prednisona (VMP), Bortezomibe-Melfalano-Prednisona-Talidomida (VMPT) como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Protocolos de quimioterapia para pacientes não elegíveis ao TACTH de acordo com a classificação de risco do paciente



Fonte: O autor. Adaptado de Mikhael et al. (2013) e Painuly e Kumar (2013)

A escolha de um tratamento inicial depende de alguns fatores, como a função renal, a lenalidomida deve ser ajustada na insuficiência renal; existência de anormalidade citogenéticas, o bortezomibe neste caso pode ser mais eficaz; a presença ou risco de neuropatia periférica, observado com bortezomibe e talidomida, além do risco de trombose sendo maior com lenalidomida e talidomida (PALUMBO et al., 2009).

Em pacientes sintomáticos (que apresentam anemia, hipercalcemia, lesões ósseas, lesão renal, por exemplo) o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Já em pacientes assintomáticos não foram observados melhora quando o tratamento foi iniciado diante do diagnóstico (SUCRO et al., 2009).

Crítérios de respostas ao tratamento são necessários para avaliar os resultados clínicos e estratégias de terapia para os pacientes portadores de MM. O Quadro 6 descreve estes critérios de resposta segundo IMWG (International Myeloma Working Group).

Quadro 6 – Critérios de resposta segundo IMWG

Resposta	Critérios
Resposta Completa (RC)	Imunofixação negativa (urina e soro), plasmócitos na MO \leq 5% e desaparecimento de plasmocita extraósseo
Resposta Completa rigorosa (rRC)	Mesmos critérios da RC, relação kappa:lambda normal e ausência de plasmócitos na MO por imuno-histoquímica ou imunofluorescência
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	Proteína Monoclonal (M) detectável por Imunofixação, mas não por eletroforese ou redução \geq 90% M no soro e M na urina $<$ 100mg/24h
Resposta Parcial (RP)	Redução \geq 50% M no soro e redução \geq 90% M na urina de 24h ou $<$ 200mg/24h
Doença Progressiva (DP)	Aumento em 25% do pico monoclonal no soro (aumento absoluto \geq 0,5g/dL) ou na urina (aumento absoluto \geq 200mg/24h), Novas lesões ósseas ou de partes moles ou aumento de lesões ósseas ou de partes moles previamente existentes, ou desenvolvimento de hipercalemia ($>$ 11,5mg/dL) secundária ao MM
Doença Estável	Não preenche critérios para RC, rRC, RPMB, RP ou DP

Fonte: O autor. Adaptado de Durie et al. (2006) e Scheinberg e Alencar (2014)

2.1.5.1 Tratamento com bortezomibe

O bortezomibe em monoterapia foi aprovado pela FDA em 2003 para o tratamento de MM refratário após 2 regimes de tratamento anteriores (ARGYRIOU; ICONOMOU; KALOFONOS, 2008).

Segundo a Anvisa, o bortezomibe foi registrado no Brasil em janeiro de 2005, porém, sua aprovação para o tratamento do MM no país só ocorreu em 2010.

Trata-se de um inibidor específico, reversível da atividade do tipo quimiotripsina da proteossoma 26S nas células dos mamíferos. Este proteossoma é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas, sendo a via da ubiquitina-proteossoma essencial na regulação da concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, assim, a homeostase intracelular (BRAGALONE et al., 2010; PAINULY; KUMAR, 2013).

Uma vez inibido o proteossoma 26S não ocorre a proteólise, afetando cascatas múltiplas de sinalização no interior da célula. Os mecanismos normais de

homeostasia uma vez interrompidos levam à morte celular (ALMEIDA, J. R. C., 2010).

Como consequência da inibição de proteossoma, há um acúmulo do inibidor do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF-kB), o inibidor *kappa* B (I kB). A inibição de NF-kB leva a uma diminuição da expressão das moléculas de adesão, de vários fatores de proliferação, e de proteínas inibidoras de apoptose (ALMEIDA, J. R. C., 2010; BRAGALONE et al., 2010).

O estudo APEX demonstrou melhores taxas de resposta e maior duração para aqueles pacientes que fizeram uso do bortezomibe mais precocemente. O estudo VISTA mostrou o benefício na sobrevida global com o esquema VMP mesmo em subgrupos com mau prognóstico (GARDERETE et al., 2012; RICHARDSON et al., 2005).

Seu principal efeito adverso é a neuropatia periférica que ocorre no início do tratamento, atingindo um patamar no quinto ciclo da terapia. Muitos pacientes não continuam o tratamento devido a este efeito adverso (ARGYRIOU; ICONOMOU; KALOFONOS, 2008; PAINULY; KUMAR, 2013).

A administração subcutânea (SC) tem eficácia comprovada em relação a administração endovenosa, além de diminuir efeitos adversos como principalmente a neuropatia periférica (MOREAU et al., 2011). No Brasil a administração SC foi aprovada em outubro de 2013.

A apresentação do bortezomibe é um frasco ampola contendo pó liofilizado na concentração de 3,5mg podendo ser reconstituído com 3,5mL de solução fisiológica 0,9% para administração venosa ou reconstituído com 1,4mL de solução fisiológica 0,9% para administração subcutânea (PAINULY; KUMAR, 2013; SOUZA, G. B., 2007).

Dependendo do protocolo, o bortezomibe pode ser administrado de forma semanal (D1, D8, D15 e D22) ou bissemanal (D1, D4, D8 e D11), e a dose recomendada é de 1,3mg/m² (alguns estudo sugerem a dose de 1,5mg/m²) (PAINULY; KUMAR, 2013; REEDER et al., 2010).

2.1.5.2 Tratamento com talidomida

A talidomida foi inicialmente usada na Europa como um sedativo, calmante, e antiemético para emese em mulheres grávidas. Foi retirada do mercado em 1961 por causa de relatos de defeitos congênitos quando tomadas durante a gestação (PALUMBO et al., 2008).

Em 1965, Olson e outros relataram uma diminuição na progressão do MM em um paciente tratado com talidomida. Este relato levou a administração de talidomida em 5 pacientes em estágio final da doença. Um paciente com grande carga tumoral que não havia respondido a dois ciclos de altas doses de quimioterapia obteve uma remissão quase que completa após o início do tratamento com talidomida. Com esse resultado, começou uma investigação do uso da talidomida em pacientes com MM avançado e refratário (SINGHAL et al., 1999).

Foi consolidado e justificado nos anos 2000 o uso da talidomida para o tratamento do MM. No Brasil, a Anvisa liberou, através da Resolução nº34, de 20 de abril de 2000, a utilização de talidomida no tratamento de MM refratários à quimioterapia. Em seguida, a Portaria Conjunta nº 25, da Secretaria de Políticas de Saúde, publicada em janeiro/02, regulamentou seu uso (BITTENCOURT et al., 2004; RAJKUMAR et al., 2002).

O mecanismo de ação da talidomida ainda não é totalmente conhecido, trata-se de uma droga imunomoduladora e apresenta características antiangiogênicas (VACCA et al., 2005).

Algumas hipóteses acreditam que a talidomida diminui os níveis de fatores de necrose tumoral (TNF), inibe a interleucina IL-2 e produção de linfócitos CD8. Bloqueiam a ação de potentes fatores angiogênicos como o fator de crescimento fibroblástico (bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) (BRAGALONE et al., 2010; BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

A talidomida também teria participação na produção de linfócitos auxiliares (Th2). O aumento de Th2, das citocinas IL4 e IL5 inibiria a produção da citocina IFN gama em células periféricas de sangue, estimuladas por antígenos e mitógenos e dos linfócitos inflamatórios (Th1) (BORGES; FRÖEHLICH, 2003).

Estudos recentes relatam que a talidomida e seus derivados compostos, tem efeito tóxico sobre o MM, devido à degradação de dois importantes fatores de

transcrição linfóides para o MM, o Ikaros (IKZF1) e o Aiolos (IKZF3). Com isso, há alteração na função imune celular e o MM é estabilizado (KRÖNKE et al., 2014; SEMERARO; GALLUZZ, 2014; STEWART, 2014).

Krönke e outros (2014) e Lu e outros (2014) demonstraram que a talidomida age na via ubiquitina-proteassoma, pois interage com enzima E3 ubiquitina ligase cereblon degradando IKZF1 e IKZF3.

Quando comparada a dexametasona isolada, a talidomida demonstrou melhores taxas de resposta e de sobrevida. E quando associada ao melfalano e prednisona, demonstrou melhora na sobrevida em comparação ao melfalano associado à prednisona (RAJKUMAR et al., 2006; SINGHAL et al., 1999).

Um estudo conduzido pelo *Polish Myeloma Study Group em 2001* avaliou 53 pacientes e concluiu depois de um longo período de observação que a talidomida é eficaz e apresenta toxicidade aceitável para o tratamento de MM refratário (HUS et al., 2001).

A talidomida não é mielotóxica. O risco de infecção não aumenta necessariamente com seu uso, porém apresenta efeitos adversos como tromboembolismo, efeitos gastrointestinais e neuropatia periférica irreversível. (OLIVEIRA; NUCCI, 2007; RICHARDSON et al., 2010).

A forma de apresentação da droga é um comprimido na concentração de 100mg que deve ser administrada por via oral na dosagem de 100mg/dia. Caso o paciente apresente um ou mais fatores de risco, a dose pode ser reduzida para 50mg/dia (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

2.1.5.3 Tratamento com alquilantes

Os agentes alquilantes foram descobertos durante a Segunda Guerra Mundial. Esta descoberta ocorreu quando um depósito de gás de mostarda foi destruído por um ataque aéreo alemão, e provocou mielodepressão severa em indivíduos expostos a este gás (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

Estes medicamentos têm como principal alvo o ciclo celular e atuam formando ligações cruzadas com filamentos de DNA impedindo assim sua

replicação. As células em divisão ativa ou em repouso são destruídas (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

Os alquilantes são divididos em seis classes, de acordo com seu tipo de agente: Alquisulfonados; Mostardas Nitrogenadas; Etileneminas e Metilelaminas, Derivados da Metil-Hidrazina; Nitrossureias e Tiazinas (ALMEIDA, J. R. C., 2010).

Ciclofosfamida e melfalano pertencem à classe das Mostardas Nitrogenadas e são os agentes alquilantes de escolha para o tratamento do MM e são associadas a outros medicamentos como bortezomibe e talidomida, por exemplo (ALMEIDA, J. R. C., 2010; BRAGALONE et al., 2010).

A ciclofosfamida (CTX) é um pró-fármaco que passa por uma biotransformação hepática originando vários metabólitos sendo dois ativos, a mostarda fosforamídica e a mostarda nor-nitrogenada. A mostarda fosforamídica tem ação citotóxica devido ao fato de se ligar aos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e inibir a síntese de proteínas (ALMEIDA, J. R. C., 2010).

A CTX tem apresentação em pó liofilizado nas concentrações de 200mg e 1G, e também na forma de comprimido de 50mg. Uma das formas de administração por via endovenosa é calculada em 300mg/m² no D1, D8 e D15, e administração oral é calculada em 100mg/dia, do D1 ao D21 (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

O melfalano é um alquilante bi-funcional, realiza ligações cruzadas interfilamentares no DNA. Possui uma citotoxicidade muito intensa, pois essas ligações exigem mecanismos de reparo muito mais eficientes, inibindo assim a replicação celular (ALMEIDA, V. L. et al., 2005).

A apresentação do melfalano é em forma de comprimido, na concentração de 2mg. Sua dose, pode ser, calculada em 0,25mg/kg ou 9mg/m² de D1 a D4 (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

De todas as reações adversas causadas pelos agentes alquilantes destacam-se náuseas, vômitos e mielossupressão (ALMEIDA, V. L. et al., 2005).

A toxicidade dos agentes antineoplásicos está relacionada com tecidos que tenham rápida proliferação, elevado índice mitótico e um ciclo celular curto, logo é evidente o desenvolvimento de reações adversas com uso de alquilantes, especialmente toxicidades hematológicas como leucopenia, neutropenia e trombocitopenia (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

A CTX pode causar cistite hemorrágica devido a um metabólito tóxico denominado acroleína oriundo da sua degradação durante sua ação farmacológica.

Em alguns casos o uso de Mesna, que é um uroprotetor, é recomendado. Um radical livre sulfidríla livre presente no Mesna, se liga à acroleína formando um produto não tóxico sendo eliminado pela urina (SOUZA, C. A. et al., 2000).

Já o melfalano possui uma toxicidade hematológica mais intensa (leucopenia e trombocitopenia, por exemplo), pois é um alquilante bi-funcional, quando usado em altas doses, os pacientes podem apresentar uma incidência maior de vômitos, diarreia e estomatites (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

Neoplasias secundárias também podem surgir durante o tratamento com alquilantes, como leucemia secundária. Melfalano e CTX estão relacionados com Síndrome Mielodisplásica Secundária à Quimioterapia (SMD-t), podendo apresentar leucemia mielóide aguda, sendo desenvolvida geralmente de quatro a cinco anos após a exposição à quimioterapia ou radioterapia. Caracterizada por displasia de medula grave e citopenias, acometendo pacientes jovens (FERDINANDI; FERREIRA, 2009; PINHEIRO; CHAUFFAILE, 2006).

2.1.5.4 Tratamento com corticoides

Os corticoides, também conhecidos como glicocorticóides, fazem parte do regime terapêutico para pacientes portadores de MM. Devido à capacidade de induzir apoptose na linhagem hematopoiética linfóide foram incluídos nos protocolos de tratamento de MM (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005; BITTENCOURT, 2007).

Desde o final da década de 60 a prednisona tem sido utilizada associada ao melfalano para melhorar a taxa de resposta. E desde os anos 80, a dexametasona tem sido usada como opção terapêutica para o tratamento do MM. Ambos os corticóides podem ser usados em monoterapia ou associadas a outros agentes anti-mieloma (MANGA, 2009).

A dexametasona é um glicocorticóide sintético que afeta processos biológicos como metabolismo de glicose e proteínas, tem um potente efeito imunossupressor e anti-inflamatório o que tornou este corticóide uma opção para a terapia convencional do MM (GANDHI et al., 2010).

Pode ser associada também com a quimioterapia e a radioterapia para diminuir a emese, um efeito adverso comum neste tipo de tratamento. Uma vez que em altas doses a dexametasona pode exercer ação antiemética devido a provavelmente a inibição de síntese de prostaglandinas (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005).

Uma das doses sugeridas de dexametasona para pacientes sem fatores de risco em tratamento do MM é de 40mg/dia nos dias D1, D8, D15 e D22 (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

A prednisona tem mecanismo similar ao da dexametasona. Destroem as células cancerígenas devido ao fato de reduzir a ação do fator nuclear kappa B (NF-kB), que é responsável pelo aumento da inflamação associada ao mieloma e também por inibir a atividade das citocinas, que são proteínas do corpo que incitam o crescimento de células de mieloma (MANGA, 2009).

A prednisona é o esteroide mais usado na terapia de manutenção do MM, sendo o medicamento de escolha para pacientes idosos, não elegíveis ao TACTH e com *Performance Status* ruim (LUDWIG et al., 2009; MANGA, 2009).

Uma das doses sugeridas de prednisona para pacientes sem fatores de risco em tratamento do MM é de 60mg/m² do D1 ao D4 (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

Os corticoides apresentam reações adversas significantes uma vez que interferem no metabolismo geral do organismo, como por exemplo: alterações de humor, câimbras, visão turva, hipertensão, suscetibilidade a infecções, hiperglicemia, insônia entre outras (DAMIANI et al., 2001).

2.1.5.5 *Transplante de medula óssea*

O transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH) é parte fundamental no tratamento de MM e se refere a coleta e reinfusão de células tronco provenientes da MO de um doador não geneticamente idêntico (allogênico) ou provenientes da MO do próprio paciente (autólogo). Tem como objetivo a terapia de resgate no cenário de doença refratária ou de consolidação a uma resposta inicial

favorável a QT (quimioterapia) (MIKHAEL et al., 2013; SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

O TCTH alogênico deve ser limitado preferencialmente a estudos clínicos e seu papel no tratamento de MM ainda não é claro, já o TCTH autólogo deve ser considerado, independente do prognóstico, a todos os pacientes que sejam candidatos ao transplante (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

Um estudo randomizado realizado por Attal e outros (1996), demonstrou a superioridade do TCTH autólogo quando comparou TCTH autólogo *versus* QT em doses padrão. As taxas de resposta foram de 81% no TCTH autólogo versus 57% na QT e resposta completa em 22 versus 5% respectivamente. Assim em pacientes portadores de MM a primeira decisão terapêutica é referente a elegibilidade para o TCTH autólogo.

Pacientes com idade inferior a 65 anos, sem comorbidades significativas com MM e responsivos à terapia de indução, a recomendação é indução por pelo menos quatro ciclos de QT, incluindo agentes biológicos, seguido pelo TCTH autólogo e condicionamento com melfalano (200mg/m²). Sempre que possível é sugerido a coleta de células após os ciclos de indução, mesmo que a indicação seja para TCTH autólogo tardio (ANDERSON et al., 2000; SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

2.1.5.6 Terapia para doença óssea

A doença óssea é a principal manifestação clínica do MM, ocorre devido a um aumento da atividade osteoclástica (mediado pela liberação de fatores ativadores de osteoclasto) e sem uma compensação equivalente de ação dos osteoblastos, resultando em uma aceleração da reabsorção óssea (HUNGRIA, 2007; PIMENTA, 2007).

O conhecimento dos fatores ativadores de osteoclastos, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-11 (IL-11), fatores de necrose tumoral (TNFs), o fator de ativação do receptor de ativação nuclear kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), a osteoprotegrina (OPG) e a proteína inflamatória

dos macrófagos (MIP-1 α) tem sido fundamental para o desenvolvimento de novos tratamentos (HUNGRIA, 2007).

A radiografia simples é o exame de escolha para a avaliação da doença óssea, pois mostra anormalidades em cerca de 75% dos casos, principalmente lesões líticas (PIMENTA, 2007).

Os sítios geralmente acometidos são as vértebras, a caixa torácica, o crânio, a bacia, a porção proximal do fêmur e úmero, sendo a dor óssea, principalmente lombar e torácica, presente na maioria dos pacientes (PIMENTA, 2007).

Os bisfosfonatos são inibidores da atividade osteoclástica, sendo uma das indicações para o tratamento da doença óssea, além da radioterapia, analgesia das dores ósseas e procedimentos cirúrgicos (HUNGRIA, 2007).

Clodronato, pamidronato e o ácido zoledrônico são os bisfosfonatos mais usados sendo este último o mais potente. Alguns estudos pré-clínicos demonstraram atividade antitumoral desta classe de medicamentos além de aumento de sobrevida (HUNGRIA, 2008; SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

A dose inicial de clodronato é de 300mg por via endovenosa (EV) em um tempo de infusão que pode variar de duas a seis horas. O pamidronato tem um tempo de infusão de duas horas, é administrado na dose de 90mg por EV. Já o ácido zoledrônico, é administrado também por via EV em 15 minutos na dose de 4mg (BRAGALONE et al., 2010).

As reações adversas mais comuns com uso de bisfosfonatos são: febre, mialgia, dor óssea, reação inflamatória no local de injeção, hipocalcemia e hipofosfatemia. Além de toxicidades renais como a disfunção tubular com uso de ácido zoledrônico e lesão glomerular com uso de pamidronato (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

2.1.5.7 Tratamento na recidiva

O tratamento do MM recidivado depende de alguns fatores como, por exemplo, qual tratamento foi utilizado como primeira linha, qual a resposta a este tratamento, se houve transplante autólogo de medula óssea, do *performance status*

do paciente e da reserva medular. Na maioria dos casos o objetivo terapêutico é controlar a doença e proporcionar qualidade de vida ao paciente (HUNGRIA, 2008).

As opções de tratamento na recidiva vão se repetir a terapia inicial, como por exemplo, altas doses de quimioterapia, bortezomibe em monoterapia ou associado a outras drogas, talidomida em monoterapia ou associada a outras drogas, lenalidomida em monoterapia ou associada a outras drogas, o uso de protocolos como o MP, VAD, VBMCP, dentre outros (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

Os protocolos com associação de duas drogas são mais bem tolerados que os protocolos com esquemas tríplexes. Os agentes imunomoduladores oferecem potencial eficácia (SCHEINBERG; ALENCAR, 2014).

2.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMS)

Os agentes quimioterápicos ou agentes citotóxicos são empregados para destruir células tumorais e podem agir direta ou indiretamente sobre elas. Por atacar também células saudáveis que estão em rápida divisão, os quimioterápicos podem levar a efeitos adversos indesejáveis tais como depressão da medula óssea, esterilidade, comprometimento do crescimento, queda de cabelo e teratogenicidade. Dependendo da intensidade do efeito, pode haver a suspensão do tratamento (MARTINS; ROSA, 2004; RANG et al., 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamento é definida como: “uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002, p. 40).

O NCI desenvolveu um material em 2009 para classificar as RAMs, o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - version 4.0*. A graduação dos eventos adversos é de acordo com a gravidade do evento, conforme o Quadro 7.

Quadro 7 – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – version 4.0

Gradação	Gravidade do Evento
Grau 1	Leve, assintomático ou leve sintoma. Sem indicação de intervenção.
Grau 2	Moderado. Indicação de intervenção mínima. Limitação das atividades do cotidiano.
Grau 3	Grave. Significante, mas que não representa risco de vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta. Limitação do autocuidado.
Grau 4	Risco de morte. Indicação de intervenção urgente.
Grau 5	Morte relacionada ao evento adverso.

Fonte: O autor. Adaptado de National Cancer Institute ([c200-])

O diagnóstico de RAMs é complexo, a maioria das reações adversas a medicamento é inespecífica, podendo ser confundida com manifestações da doença, ou com outras causas (ARONSON, 2004).

A variabilidade de RAMs que ocorrem entre indivíduos, ou em um mesmo indivíduo, está relacionada a algumas variáveis como, por exemplo, a idade, a variabilidade genética, interação com alimentos ou outros medicamentos, patologias associadas e reações idiossincráticas (LEE, 2006).

Os pacientes encontram no tratamento, uma chance cada vez maior de cura ou estabilidade da doença, porém os efeitos adversos das drogas utilizadas em protocolos cada vez mais agressivos abalam substancialmente a aderência ao tratamento (SHIMADA, 2009).

A quimioterapia pode ser administrada de várias formas como, por exemplo, intravenosa (que é uma das vias mais comuns de administração), intratecal, subcutânea, intramuscular, oral, entre outras. A via de administração oral vem ganhando espaço, pois há uma diminuição em efeitos adversos, além de ser mais prático para o paciente, pois pode ser administrado em casa (LUNARDI et al. 2009).

2.3 FARMACOVIGILÂNCIA

A Farmacovigilância consiste em atividades relativas à detecção, compreensão, avaliação e prevenção de reações adversas. É a ciência que analisa e classifica possíveis reações adversas aos medicamentos, observando a incidência estatística, levantando hipóteses e descartando ou validando a possibilidade destas reações (GIORGENON, et al., 2011).

No Brasil, na década de 70 questões relacionadas a reações adversas foram abordadas na tentativa do desenvolvimento da farmacovigilância com destaque para Lei nº6360 de 23/09/1976 que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos (VARALLO; MASTROIANNI, 2013).

Em 3 de agosto de 2001, o Brasil foi inserido como 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado *pelo The Uppsala Monitoring Center* da Suécia, o que consolidou a farmacovigilância no país (VARALLO; MASTROIANNI, 2013).

Os profissionais envolvidos na farmacovigilância, além de avaliar reações adversas, também devem identificar reações adversas graves precocemente; interações medicamentosas não descrita em bulas; identificar a frequência, fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes as reações adversas; promover o uso racional de medicamentos (GIORGENON, et al., 2011).

Durante a quimioterapia é grande a chance dos pacientes apresentarem algum tipo de efeito adverso ao longo do seu tratamento, logo tentar compreender os mecanismos que envolvem esses efeitos, a extensão do risco e estratégias para contorná-los, faz parte da assistência segura que a equipe deve oferecer aos pacientes (ALMEIDA, J. R. C., 2010; SAAD, 2002; SHIMADA, 2009).

A Anvisa, a partir da RDC 220/2004 determinou a criação da Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica (EMTA). Com isso, a inserção do profissional farmacêutico na EMTA se tornou fundamental para o acompanhamento de pacientes onco-hematológicos. O farmacêutico, por sua vez, visa solucionar problemas relacionados com medicamentos (PRMs) e pratica a farmacovigilância durante o tratamento (STURARO, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a toxicidade dos protocolos que utilizam o bortezomibe e/ou talidomida em pacientes portadores de mieloma múltiplo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes avaliados;
- Caracterizar as principais reações adversas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (Anexo A), com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) assinado pelo pesquisador e pelo paciente.

Foram considerados como critérios de inclusão para o estudo, pacientes portadores de mieloma múltiplo, adultos acima de 18 anos independente de sexo ou raça, eletivos e não eletivos ao transplante de medula óssea em tratamento com protocolos que utilizam o bortezomibe e/ou talidomida, sem qualquer restrição quanto à presença de comorbidades e uso de medicamentos concomitantes.

Em um primeiro momento foi realizado um cadastro dos pacientes com o tipo de protocolo utilizado no tratamento (Apêndices B e C).

A estratégia desenvolvida para exercer a farmacovigilância, foram entrevistas realizadas a cada retorno do paciente feitas através de um questionário (Apêndice D), observação clínica e consultas aos exames laboratoriais e prontuários.

Os pacientes em uso de bortezomibe foram entrevistados no início de cada ciclo, com análise dos dados encontrados em relação ao ciclo que se encontram. Já os pacientes em uso de talidomida foram analisados pelo número de meses com tal medicação, relacionando os achados a essa quantificação temporal sendo entrevistados uma vez por mês.

Os efeitos adversos estudados foram aqueles com maior frequência descritos na literatura e nas bulas de bortezomibe e talidomida, destacando as toxicidades hematológicas, gastrointestinais e neurológicas (Apêndice E).

As principais toxicidades hematológicas estudadas foram anemia, neutropenia e trombocitopenia. Sendo que a anemia foi considerada somente em pacientes cujos níveis de hemoglobina foram diminuindo ao longo do tratamento. Constipação e diarreia foram as toxicidades gastrointestinais analisadas. Já em relação as toxicidades neurológicas, a estudada foi a neuropatia periférica (NP).

As toxicidades hematológicas e gastrointestinais não foram graduadas. No entanto, as toxicidades neurológicas foram graduadas segundo os critérios *National Cancer Institute (NCI)* versão 4.0.

O *performance status* dos pacientes também foi avaliado (Apêndice F).

Os dados foram coletados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Maria José Baeta Reis (Ascomcer) e no Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear Ltda (CENTERQ), no período de maio de 2013 a agosto de 2015.

Para análises estatísticas e gerenciamento do bando de dados, foi usado *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*.

Para variáveis categóricas, a análise descritiva dos dados foi feita utilizando as frequências, médias, medianas e desvio padrão.

A avaliação da toxicidade e a tolerância foram analisadas utilizando o teste exato de Fisher ou o teste de qui-quadrado (χ^2) por heterogeneidade e por tendência, o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados em dois artigos²:

- “*Pharmacovigilance of patients with multiple myeloma being treated with bortezomib and/or thalidomide*”, submetido ao Brazilian Journal of Medical and Biological Research (Anexo B).

- “*Epidemiological and treatment profile of multiple myeloma patients attended at three institutions in the city of Juiz de Fora, MG*”, submetido à Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Anexo C).

² A formatação dos artigos segue as orientações disponibilizadas pelos periódicos.

6 CONCLUSÃO

As características epidemiológicas da população estudada corroboram com a literatura nacional, evidenciando uma maior frequência de estádios avançados ao diagnóstico.

A NP foi o principal EA observado nos pacientes tratados com protocolos que utilizaram bortezomibe ou talidomida.

O uso de agentes alquilantes esteve associado a ocorrência de neutropenia.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. **Robbins & Cotran**. Patologia: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ALMEIDA, J. R. C. **Farmacêuticos em oncologia**: uma nova realidade. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ANDERSON, K. C. et al. Multiple Myeloma: New Insights and Therapeutic Approaches. **Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2000, p. 147-165, 2000.

ANDERSON, K. C. The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to-bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 4, p. 445-452, Feb 2012.

ANGTUACO, E. J. C. et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. **Radiology**, Oak Brook, v. 231, n. 1, p.11-23, Apr 2004.

ARGYRIOU, A. A.; ICONOMOU, G.; KALOFONOS, H. P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. **Blood**, v. 112, n. 5, p. 1593-1599, Sep 2008.

ARONSON, J. K. In defence of polypharmacy. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, v. 57, n. 2, p. 119-120, Feb 2004.

ATTAL, M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 91-97, Jul 1996.

AUGUSTSON, B. M. et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 23, n. 36, p. 9219-9226, Dec 2005.

AVET-LOISEAU, H. Ultra high-risk myeloma. **Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2010, p. 489-493, 2010.

BARLOGIE, B. et al. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. **Annals of hematology**, Berlin, v. 90, n. 4, p. 423-428, Apr 2011.

BATAILLE, R.; GRENIER, J.; SANY, J. Beta 2 microglobulin in myeloma: Optimal use for staging prognosis and treatment - A prospective study of 160 patients. **Blood**, New York, v. 63, n. 2, p. 468-476, Feb 1984.

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticóides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma: ciências farmacêuticas**, Brasília, v. 17, n. 7/9, p. 58-60, 2005.

BITTENCOURT, R. I. et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 4, p. 245-255, out./dez. 2004.

BITTENCOURT, R. I. Fatores prognósticos. In: QUERO, A. A. et al. **100 perguntas chave em mieloma múltiplo**. São Paulo: Permanyer Brasil, 2013. p. 19-28.

BITTENCOURT, R. I. O papel da terapia de manutenção no mieloma múltiplo. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p. 54-59, mar. 2007.

BLADÉ, J. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 29, n. 28, p. 3805-3812, Oct 2011.

BORGES, L. G.; FROEHLICH, P. E. Talidomida: novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 96-102, jan. 2003.

BRAGALONE, D. et al. **Drug information handbook for oncology**. 8. ed. Columbus: Lexicomp, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de farmacovigilância – Anvisa**: anexo IV – glossário. Brasília: Anvisa, 2009.

Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c8b59000474595739d59dd3fbc4c6735/farmaco4.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 11 ago. 2014.

CANÇADO, R. D. Mieloma múltiplo e anemia. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p. 67-76, jan./mar. 2007.

CESANA, C. et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. **Journal of clinical oncology**, New York, v. 20, n. 6, p. 1625-1634, Mar 2002.

CHILD, J. A. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 348, n. 19, p. 1875-1883, May 2003.

CLARK, S. M.; STEINBACH, A.; CLEMMONS, A. B. Pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. **Journal of the advanced practitioner in oncology**, Cold Spring Harbor, v. 5, n. 1, p. 51-56, Jan 2014.

COLLINS, C. D. Multiple myeloma. **Cancer imaging**, London, v. 10, p. 20-31, Feb 2010.

DAMIANI, D. et al. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. **Pediatria**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 71-82, 2001.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 33, p. 4976-4984, Nov 2010.

DURIE, B. G. M. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. **Leukemia**, London, v. 20, n. 9, p. 1467-1473, Sep 2006.

DURIE, B. G. M.; SALMON, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. **Cancer**, New York, v. 36, n. 3, p. 842-854, Sep 1975.

FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC&T Científica**, São José do Rio Preto, 2009.

Disponível em:

<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artdamiana2.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2015.

FONSECA, R. et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. **Blood**, Washington, v. 101, n. 11, p. 4569-4575, Jun 2003.

FUNARI, M. F. A. et al. Mieloma múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 1, p. 31-36, mar. 2005.

GANDHI, A. K. et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. **Current cancer drug targets**, Hilversum, v. 10, n. 2, p. 155-167, Mar 2010.

GARDERETE, L. et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 20, p. 2475-2482, Jul 2012.

GARNICA, M. Infecções no paciente. In: QUERO, A. A. et al. **100 perguntas chave em mieloma múltiplo**. São Paulo: Permanyer Brasil, 2013. p. 85-92.

GIORGENON, A. P. et al. **Guia para notificação de reações adversas em oncologia**. 2. ed. São Paulo: Conectfarma, 2011.

GOLDSCHMIDT, H. et al. Multiple myeloma and renal failure. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 15, n. 3, p. 301-304, Mar 2000.

GREIPP, P. R. et al. International staging system for multiple myeloma. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 23, n. 15, p. 3412-3420, 2005.

HAROUSSEAU, J. L. et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 28, n. 30, p. 4621-4629, Oct 2010.

HERNDON, T. M. et al. U. S. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. **Clinical cancer research**, Denville, v. 19, n. 17, p. 4559-4563, Sep 2013.

HUNGRIA, V. T. M. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p. 60-66, mar. 2007.

HUNGRIA, V. T. M. Mieloma Múltiplo. In: GUIMARÃES, J. R. Q. et al. **Manual de oncologia**. 3ª ed. São Paulo: BBS, 2008. p. 431-441.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. **Haematologica**, Pavia, v. 93, n. 5, p. 791-792, 2008.

HUNGRIA, V. T. M.; MAIOLINO, A. Mieloma Múltiplo: progressos e desafios. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p. 1-2, mar. 2007.

HUS, M. et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. **Haematologica**, PAVia, v. 86, n. 4, p. 404-408 Apr 2001.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Cuidados paliativos oncológicos - controle de sintomas. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 2, p. 191-211, 2002.

INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION. **Entendendo KYPROLIS® (carfilzomibe) para injeção**. São Paulo: IMF, [2014?].

KRÖNKE, J. et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. **Science**, Washington, v. 343, n. 6168, p. 301-305, Jan 2014.

KUMAR, S. K. et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 23, n. 24, p. 5668-5674, Aug 2005.

KUMAR, S. K. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. **Blood**, Washington, v. 111, n. 5, p. 2516-2520, Mar 2008.

KYLE, R. A. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Mayo Clinic proceedings**, Rochester, v. 78, n. 1, p. 21-33, Jan 2003.

KYLE, R. A. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. **British journal of haematology**, Oxford, v. 111, n. 4, p. 1035-1044, Dec 2000.

LEE, A. **Adverse drug reactions**. 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

LOKHORST, H. M. et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 115, n. 6, p. 1113-1120, Feb 2010.

LU, G. et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. **Science**, Washington, v. 343, n. 6168, p. 305-309, Jan 2014.

LUDWIG, H. et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 113, n. 15, p. 3435-3442, Apr 2009.

LUNARDI, D. et al. Atenção farmacêutica para pacientes em uso de capecitabina. **Revista brasileira de farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 250-257, 2009.

MAIOLINO, A. Mieloma múltiplo: qual o grau de conhecimento sobre a doença em médicos que atuam no sistema de atenção primária à saúde? **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 433, dez. 2008.

MAIOLINO, A. Terapia do mieloma múltiplo em pacientes elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. In: QUERO, A. A. et al. **100 perguntas chave em mieloma múltiplo**. São Paulo: Permanyer Brasil, 2013. p. 29-42.

MAIOLINO, A.; MAGALHÃES, R. J. P. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n. 1, p.86-91, 2007.

MANGA, P. A. Efeitos colaterais associados à esteróides em pacientes com mieloma. **International Myeloma Foundation**, São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.mielomabrasil.org/conteudo_detalhes.php?conteudo=noticias&id_conteudo=155&pagina=16>. Acesso em: 5 jun. 2015.

MARTINS, I.; ROSA, H. V. D. Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos. **Revista brasileira de medicina do trabalho**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 118-125, abr./jun. 2004.

MELO, A. C. et al. Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo: patologia secundária ao uso do pamidronato. **Revista brasileira de hematología e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 3, p. 221-222, set. 2005.

MIKHAEL, J. R. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. **Mayo Clinic proceedings**, Oxford, v. 88, n. 4, p. 360-376, Apr 2013.

MOEHLER, T.; GOLDSCHMIDT, H. **Multiple myeloma**. New York: Springer, 2011.

MOREAU, P. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. **The Lancet. Oncology**, London, v. 12, n. 5, p. 431-440, May 2011.

MOREAUX, J. et al. A high-risk signature for patients with multiple myeloma established from the molecular classification of human myeloma cell lines. **Haematologica** v. 96, n. 4, p.574-582, 2011.

MORGAN, G. J. et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. **Blood**, Washington, v. 118, n. 5, p. 1231-1238, Aug 2011.

MORGAN, G. J.; KAISER, M. F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2012, p. 342-349, 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**. Version 4.0. Published: May 28, 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Seer stat fact sheets: myeloma**. [c200-]. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>>. Acesso em: 28 fev. 2015.

NUCCI, M.; ANAISSIE, E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 49, n. 8, p. 1211-1225, Oct 2009.

OLIVEIRA, A. L.; NUCCI, M. Infecção em mieloma múltiplo. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, p. 77-85, mar. 2007.

PAINULY, U.; KUMAR, S. Efficacy of bortezomib as first-line treatment for patients with multiple myeloma. **Clinical Medicine Insights. Oncology**, Auckland, v.7, p. 53-73, 2013.

PALUMBO, A. et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 32, n. 7, p. 634-640, Mar 2014.

PALUMBO, A. et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. **Leukemia**, London, v. 23, n. 10, p. 1716-1730, Oct 2009.

PALUMBO, A. et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. **Blood**, Washington, v. 111, n. 8, p. 3968-3977, Apr 2008.

PIMENTA, A. Mieloma múltiplo: diagnóstico e manejo inicial. **Prática hospitalar**, São Paulo, ano 15, n. 52, p. 137-141, 2007.

PINHEIRO, R. F.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Síndrome mielodisplásica secundária à quimio ou radioterapia: SMD relacionada a tratamento. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p. 201-203, set. 2006.

QUERO, A. Patogênese, epidemiologia e testes laboratoriais. In: QUERO, A. et al. **100 perguntas chave em mieloma múltiplo**. São Paulo: Permanyer Brasil, 2013. p.1-7.

RAJKUMAR, S. V. et al. Current therapy for multiple myeloma. **Mayo Clinic proceedings**, Rochester, v. 77, p. 813-822, 2002.

RAJKUMAR, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **The Lancet. Oncology**, London, v. 15, n. 12, p. e538-e548, Nov 2014.

RAJKUMAR, S. V. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 24, n. 3, p. 431-436, Jan 2006.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. São Paulo: Elsevier, 2012. Tradução da 7ª edição Americana.

REDZEPOVIC, J. et al. Current Trends in Multiple Myeloma Management. **The Journal of international medical research**, Northampton, v. 36, n. 3, p. 371-386, May/Jun 2008.

REEDER, C. B. et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 115, n. 16, p. 3416-3417, Apr 2010.

RICHARDSON, P. G. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 352, n. 24, p. 2487-2498, Jun 2005.

RICHARDSON, P. G. et al. The treatment of multiple myeloma patients not eligible for asct. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, Roma, v. 2, n. 2, p. e2010009, May 2010.

SAAD, E. D. et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 63-96, jan./mar. 2002.

SAKAE, T. M.; SANTOS, N. A. F.; BALDESSAR, M. Z. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 216-221, maio/jun. 2010.

SANTOS, P. I. M. G. **Avaliação da incidência de Gamopatias Monoclonais nos doentes da área do Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, EPE**. 2009. 50f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas)– Universidade do Porto, Faculdade de Farmácia, Porto, 2009.

SARAF, S.; PATEL, P.; RONDELLI, D. Epidemiology, biology, and outcome in multiple myeloma patients in diferente geographical areas of the world. **Journal of advances in internal medicine**, Kathmandu, v. 1, n. 1, p. 20-32, 2012.

SCHEINBERG, P.; ALENCAR, A. **MOC-Hemato: Manual de Oncologia Clínica do Brasil – Hematologia e Transplante**. 2. ed. São Paulo: Dendrix, 2014.

SEMERARO, M.; GALLUZZI, L. Novel insights into the mechanism of action of lenalidomide. **Oncoimmunology**, Austin, v. 3, p. e28386, Feb 2014.

SHIMADA, C. S. **Efeitos adversos no tratamento quimioterápico: uma visão para enfermeiros e farmacêuticos**. São Paulo: Planmark, 2009.

SILVA, R. O. P. et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-68, abr. 2009.

SINGHAL, S. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, Boston, v.341, n. 21, p. 1565-1571, Nov 1999.

SONNEVELD, P. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 30, n. 24, p. 2946-2955, Aug 2012.

SOUZA, C. A. et al. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 22, n. 2, p. 123-128, ago. 2000.

SOUZA, G. B. **Estabilidade de medicamentos injetáveis**. Rio de Janeiro: HP Comunicação, 2007.

STEWART, A. K. Medicine. How thalidomide works against cancer. **Science**, Washington, v. 343, n. 6168, p. 256-257, Jan 2014.

STURARO, D. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológicos. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 31, n. 3, p. 124, 2009.

SUCRO, L. V. et al. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. **Revista médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 19, n. 1, p. 58-62, jan./mar. 2009.

TERPOS, E. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 31, n. 18, p. 2347-2357, Jun 2013.

VACCA, A. et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 23, n. 23, p. 5334-5346, Aug 2005.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. **Farmacovigilância: da teoria à prática**. São Paulo: UNESP, 2013.

VIANNA, F. S. L. et al. Thalidomide analogs in Brazil: concern about teratogenesis. **Visa em debate**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 2-8, 2014.

VIEIRA, G. Quadro clínico do mieloma múltiplo: frequência dos sinais e sintomas. In: QUERO, A. et al. **100 perguntas chave em mieloma múltiplo**. São Paulo: Permanyer Brasil, 2013. p. 9-17.

WARREN, J. L. et al. Multiple myeloma treatment transformed: a population-based study of changes in initial management approaches in the United States. **Journal of clinical oncology**, Alexandria, v. 31, n. 16, p.1984-1989, Jun 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance**: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 2002.

ZHAN, F. et al. The molecular classification of multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 108, n. 6, p. 2020-2028, Sep 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear

Pesquisador Responsável: Tiago Baesso Monteiro de Castro

Endereço: Avenida Presidente Itamar Franco 3070 – São Mateus

CEP: 36025-290 – Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 8801-9452

E-mail: tbaesso@yahoo.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Farmacovigilância de Pacientes Portadores de Mieloma Múltiplo em Tratamento com Bortezomibe e/ou Talidomida”. Neste estudo pretendemos avaliar as toxicidades dos protocolos que utilizam o bortezomibe e/ou a talidomida em pacientes portadores de mieloma múltiplo.

O motivo que nos leva a estudar é pelo fato de existirem poucos estudos no Brasil na área abordado pelo projeto, da importância de aprimorar a identificação de reações adversas, que além de melhorar o cuidado com o paciente garante uma segurança e o uso racional de medicamentos.

Este estudo proporcionará ao Sr(a), os seguintes benefícios:

- Acompanhamento farmacoterapêutico, melhorando assim a assistência ao paciente.
- Prevenção e/ou manejo das reações adversas.
- Promoção da segurança e uso racional de medicamentos.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Serão incluídos na pesquisa pacientes adultos acima de 18 anos independente de sexo ou raça, portadores de mieloma múltiplo, eletivos e não eletivos ao transplante de medula óssea em tratamento com protocolos que utilizam o bortezomibe e/ou talidomida, sem qualquer restrição quanto à presença de co-morbidades e uso de medicamentos concomitantes, que são atendidos pelo grupo de médicos que compõem o serviço de Hematologia HU-UFJF, do Hospital Maria José Baeta Reis - Ascomcer e do Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear que aceitarem participar da pesquisa.
- Serão excluídos os pacientes que não concordarem com o TCLE ou não desejarem participar da pesquisa.
- Um cadastro dos pacientes será realizado conforme ANEXO 1.
- Serão coletados dados dos pacientes, como idade, sexo, performance status, uso de medicamentos não prescritos e produtos naturais conforme ANEXO 1.
- Em relação à doença serão coletados o estadiamento e o protocolo utilizado.
- Os dados serão coletados através de exames laboratoriais, da observação clínica e de entrevistas realizadas a cada retorno do paciente feita através de um questionário.
- Pacientes em uso de bortezomibe serão avaliados no início de cada ciclo, com análise dos dados encontrados em relação ao ciclo que se encontram.
- Os pacientes que utilizam a talidomida serão analisados pelo número de meses com tal medicação, relacionando os achados a essa quantificação temporal.
- A coleta de dados será feita por 24 meses a partir do início do estudo.

-Serão considerados eventos adversos ou efeitos adversos qualquer ocorrência clínica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui necessariamente relação causal com esse tratamento.

-Os critérios do National Cancer Institute versão 4.0 serão utilizados para a graduação dos eventos adversos ocorridos durante o estudo.

-Os dados depois de coletados serão digitados e avaliados em programa estatístico (SPSS, versão 13). E a resposta ao tratamento, a avaliação da toxicidade e a tolerância serão analisados utilizando o teste exato de Fisher ou o χ^2 por heterogeneidade e por tendência.

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, quantitativo, onde os riscos envolvendo os pacientes são mínimos, como por exemplo, pesar um indivíduo ou coletar saliva.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Radioterapia e Medicina Nuclear e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, _____, portador do documento de identidade _____ fui informado(a) dos objetivos do estudo “Farmacovigilância de Pacientes Portadores de Mieloma Múltiplo em Tratamento com Bortezomibe e/ou Talidomida”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____ .

Nome do participante

Assinatura do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital universitário Unidade Santa Catarina

Prédio da Administração Sala 27

CEP 36036-110

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE B – Cadastro de Paciente

Nome: _____

Início do Tratamento: ____/____/____ Idade: _____ anos. Sexo: _____

Nível de escolaridade: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: _____ Telefone: _____

Estádio do Mieloma Múltiplo: _____ Raça: _____

Imunoglobulina: _____

Apresenta outras patologias? _____

Quais? _____

Faz uso de produtos naturais? _____

Quais? _____

Apresenta alguma alergia? _____

Quais? _____

Etilista? _____ Freqüência: _____

Tabagista? _____ Freqüência: _____

Recidiva? _____ Já realizou TACTH? _____

Realiza automedicação? _____

Faz uso de outros medicamentos? _____ Polifarmácia? _____

APÊNDICE C – Protocolo de Tratamento

Data: ____/____/____

Nome: _____

Altura: _____ cm Peso: _____ kg Sup. Corp.: _____

Bortezomibe: _____ E.V.: _____ S.C.: _____

Bortezomibe administrado: 1 vez por semana: _____ 2 vezes por semana: _____

Talidomida: _____ Administrada: _____

Protocolo de tratamento: _____

Medicamentos do Protocolo	Dose	Posologia	Via de Administração	Tempo de Infusão

Observações:

**APÊNDICE E – Identificação e Caracterização de Eventos Adversos segundo
Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 –
National Cancer Institute³**

Toxicidades	Definição
Anemia	Redução na quantidade de hemoglobina em 100 ml de sangue. Sinais e sintomas de anemia podem incluir palidez da pele, membranas e mucosas, falta de ar, palpitações do coração, sopros sistólicos macios, letargia, e fadiga.
Neutropenia	É a queda na contagem absoluta de neutrófilos. Contagens abaixo de 1.5000 células/mm ³ podendo chegar a valores de 500 células/mm ³ . Alguns sintomas são fadigas e mal-estar.
Trombocitopenia	Redução na quantidade de plaquetas. É considerada a partir de uma contagem inferior 150.000/mm ³ . Sinais e sintomas da trombocitopenia são petéquias, púrpura e sangramentos.
Constipação	Desordem caracterizada por irregular ou frequente dificuldade de evacuar.
Diarreia	Desordem caracterizada por evacuações frequentes e líquidas.
Neuropatia Periférica	Uma doença caracterizada por uma inflamação ou degeneração dos nervos sensoriais periféricas.

³ Adaptado de National Cancer Institute (2009).

APÊNDICE F – Performance Status – Escala de Karnofsky⁴

PERFORMANCE STATUS	ESCALA DE KARNOFSKY (%)	PACIENTE
Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença.	100	
Capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença	90	
Alguns sinais ou sintomas da doença com esforço.	80	
Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo.	70	
Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de exercer a maioria de suas atividades.	60	
Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.	50	
Incapaz, requer cuidados especiais e assistência.	40	
Muito incapaz indicado hospitalização apesar da morte não ser iminente.	30	
Muito debilitado, hospitalização necessária, necessitando de tratamento de apoio ativo.	20	
Moribundo, processos letais progredindo rapidamente.	10	
Morte	0	

⁴ Adaptado de Instituto Nacional de Câncer (2002).

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Farmacovigilância de Pacientes Portadores de Mieloma Múltiplo em Tratamento com Bortezomibe e/ou Talidomida.

Pesquisador: Tiago Baesso Monteiro de Castro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14300913.2.0000.5133

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 264.055

Data da Relatoria: 22/04/2013

Apresentação do Projeto:

Bem redigido, dentro das normas.

Objetivo da Pesquisa:

-Avaliar a toxicidade dos protocolos que utilizam o bortezomibe e/ou talidomida em pacientes portadores de mieloma múltiplo.

-Graduar e identificar as principais reações adversas.-Caracterizar as principais reações adversas.-Caracterizar o perfil dos pacientes quanto a possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas.-Avaliar a aplicabilidade dos critérios do NCI versão 4.0 em pacientes portadores de mieloma múltiplo em tratamento com bortezomibe e/ou talidomida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos envolvendo os pacientes são mínimos, como por exemplo, pesar um indivíduo ou coletar saliva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância clínica. Atual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentro das normas.

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética
Bairro: Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (324)009-5187 **Fax:** (324)009-5160 **E-mail:** pesquisa@huff.uff.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 264.055

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

JUIZ DE FORA, 06 de Maio de 2013

Assinador por:
Gisele Aparecida Fófano
(Coordenador)

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética

Bairro: Bairro Santa Catarina **CEP:** 38.038-110

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (324)009--5187 **Fax:** (324)009--5160 **E-mail:** pesquisa@huff.uff.br

ANEXO B – Comprovante de submissão do artigo ao The Brazilian Journal of Medical and Biological Research

BJMBR - 5128 is now in your Admin Center (2) Pessoas

bjournal@terra.com.br Set 6 em 12:15 PM
 Para tbaesso@yahoo.com.br

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research is an OPEN-ACCESS journal. Articles published in the BJMBR are available only online in pdf.

Dear Dr. Mr. Castro,

On 06-Sep-2015, your manuscript entitled "Pharmacovigilance of patients with multiple myeloma being treated with bortezomib and/or thalidomide" by Castro, Tiago; Neto, Abrahão; Atalla, Angelo; Ribeiro, Luiz was received.

Your manuscript has been assigned the number: 5128.





You may check on the status of this manuscript by selecting the "Author Center" link under the following URL:

<https://mc04.manuscriptcentral.com/bjmb-r-scielo>
 (Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Thank you for submitting your paper to the Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

Sincerely yours,





Journal Office
 Brazilian Journal of Medical and Biological Research

 Responder
  Responder a todos
  Encaminhar
  Mais

Tiago Baesso <tbaesso@yahoo.com.br> Set 6 em 12:25 PM
 Para Abrahao Hallack

Tiago Baesso M. de Castro

> Mostrar mensagem original

 Responder
  Responder a todos
  Encaminhar
  Mais

Clique para Responder, Responder a todos ou Encaminhar

ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo à Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

tbaesso - Yahoo Mail

[Início](#)
[Mail](#)
[Notícias](#)
[Esportes](#)
[Finanças](#)
[Vida e Estilo](#)
[Celebidades](#)
[Cinema](#)
[Resp](#)

Buscar no Mail

[Escrever](#)
Apagar
Mover
Spam
Mais

Entrada
 Rascunhos
 Enviadas
 Spam
 Lixeira (3)
 Visualizações inteligentes
 Importante
 Não lido
 Favorito
 Pessoas
 Social
 Viagens
 Compras
 Finanças
 Pastas
 Fotos
 GEISPA
 Mestrado
 Monografia
 Oncologia
 PLATAFORMA BRASIL
 Redação Mestrado
 Recente

A manuscript number has been assigned: BJHH-...

BJHH <ees.bjhh.0.35604e.bc46d3ba@eesmail.elsevier.com> Hoje em 4:48 PM
 Para: tbaesso@yahoo.com.br

Ms. Ref. No.: BJHH-D-15-00121
 Title: Epidemiological and treatment profile of multiple myeloma patients attended at three institutions in the city of Juiz de Fora, MG
 BJHH

Dear Mr. Castro,

Your submission "Epidemiological and treatment profile of multiple myeloma patients attended at three institutions in the city of Juiz de Fora, MG" has been assigned manuscript number BJHH-D-15-00121.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/bjhh/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to BJHH.

Kind regards,

Luciana Souza
 Receiving Ed/Office
 BJHH

For further assistance, please visit our customer support site at
<http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>
 Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

[Responder](#)
[Responder a todos](#)
[Encaminhar](#)
Mais

Clique para Responder, Responder a todos ou Encaminhar