



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Mieloma Múltiplo: Evolução dos Tratamentos

Beatriz Sofia Pinheiro Jerónimo Talhadas

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Mieloma Múltiplo: Evolução dos Tratamentos

Beatriz Sofia Pinheiro Jerónimo Talhadas

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024

Mieloma Múltiplo: Evolução dos Tratamentos

Mieloma Múltiplo: Evolução dos Tratamentos

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Beatriz Sofia Pinheiro Jerónimo Talhadas)

Faro, setembro 2024

Copyright© 2024 Beatriz Sofia Pinheiro Jerónimo Talhadas

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Júlio,

por ter aceite o desafio de orientar a minha tese de mestrado. Quero agradecer toda a disponibilidade que teve comigo e por estar sempre presente quando precisei. A sua análise rigorosa aliada à sua rapidez e eficiência foram cruciais para o desenvolvimento desta monografia, sem a sua dedicação não teria conseguido concluir a mesma. Por fim gostava de agradecer toda a motivação que me deu, foi sem dúvida um trabalho de equipa muito bem conseguido.

Aos meus pais e irmã,

por todo o apoio incondicional que me deram ao longo destes cinco anos. Foi em vocês que encontrei sempre a força de continuar e nunca baixar os braços, são sem dúvida o meu pilar de todas as horas. Sem o vosso apoio, nunca teria chegado onde cheguei. Obrigada por acreditarem em mim e me tornarem a pessoa que sou hoje. Um agradecimento especial à minha irmã, que foi o meu maior exemplo a seguir.

À minha tia, aos meus primos e avó

por todo o carinho que me deram. A ti tia e a vocês primos, brigada pelo apoio que sempre me deram e por terem estado sempre ao meu lado. A ti avó, agradeço toda a força que me deste, vi sempre no teu olhar o orgulho que tens por mim. Obrigada por teres acompanhado todo o meu percurso.

Ao Tiago Santana,

por estar sempre comigo nos bons e nos maus momentos. Foste o meu refúgio ao longo destes cinco anos, fizeste com que tudo se tornasse mais fácil e leve. Obrigada por todo o apoio que me deste e continuas a dar, és sem dúvida muito especial para mim.

Aos meus padrinhos e madrinha,

por me terem aceite e orientado durante este percurso todo. Agradeço ao Luciano Alcobia por todos os momentos que partilhámos, por todas as aventuras, por todas as gargalhadas e por todo o apoio que me deu. Foste sem dúvida a minha inspiração durante estes cinco anos. Quero agradecer também à Nicoleta Cristafovici pela cumplicidade, pelos conselhos que me deu e por me guiar durante estes cinco anos. Por último, quero agradecer ao Hugo Loja que foi um dos melhores presentes que universidade me deu. Obrigada, Hugo, pelas nossas conversas, por estares sempre disponível para mim, por todo o apoio e por te teres tornado um grande amigo meu.

Às minhas afilhadas e afilhados,

por me terem escolhido e dado a oportunidade de ser para eles o que os meus padrinhos foram para mim. Obrigada, Diana Malho Paquim, Cristiana Luís, Samuel Cordeiro, David Dias, Raul Terêncio e Afonso Jacinto por todo o apoio que me deram e por criarem comigo memórias tão intensas que levarei para a vida. Vocês fizeram com que estes cinco anos fossem os melhores da minha vida. Gosto muito de vocês.

A todos os colegas e amigos que a universidade me deu,

por terem feito parte do meu percurso. Tal como os meus afilhados, vocês fizeram que estes anos fossem os melhores. Obrigada por termos dividido o processo uns pelos outros, por todas as memórias que criámos e por todas as experiências que vivemos. Um especial agradecimento à Marta Bastos Martins, à Andreia Bernardo, à Izabela Moura, à Beatriz Ruivinho e à Matilde Gil por todos os momentos que passámos juntas.

A todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,

por ter contribuído para a minha formação académica e por transmitir a todos os seus alunos todos os conhecimentos necessários para que possam ser uns excelentes farmacêuticos no futuro. Muito obrigada.

À universidade do Algarve

por ter sido durante cinco anos a minha casa. Ter vindo para esta universidade foi das melhores decisões que tomei na vida. Um profundo obrigado.

Resumo

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia das células plasmáticas e é o segundo cancro de origem hematológica mais comum. A sua incidência aumenta com a idade, atingindo o seu pico aos 69 anos, e afeta maioritariamente o sexo masculino e os afrodescendentes.

Esta neoplasia, surge na medula óssea e caracteriza-se por uma expansão clonal de plasmócitos neoplásicos que produzem anticorpos monoclonais não funcionais. A acumulação destes anticorpos monoclonais no organismo pode desencadear diversos problemas de saúde, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas.

O Mieloma Múltiplo é a doença hematológica que tem um maior número de fármacos aprovados. Inicialmente, o tratamento desta neoplasia baseava-se em regimes de quimioterapia que englobavam agentes alquilantes, imunomoduladores e inibidores de proteossoma. A partir do ano de 2015, com a aprovação do Daratumumab (anticorpo monoclonal anti-CD38) surgiu a era da imunoterapia. Esta era veio revolucionar completamente o paradigma terapêutico do Mieloma Múltiplo melhorando exponencialmente os resultados terapêuticos e a qualidade de vida dos doentes.

O tratamento desta neoplasia é aplicado para dois grupos de doentes, os elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos e os não elegíveis. A eleição para a realização do transplante tem em conta a idade do doente, as suas comorbilidades, o seu estado de desempenho e a sua resiliência funcional.

Para além dos tratamentos principais, é importante que os pacientes adotem medidas de autocuidado e realizem tratamentos complementares. Esta associação melhora a qualidade de vida dos doentes com Mieloma Múltiplo.

Apesar do sucesso que os tratamentos atuais apresentam, o Mieloma Múltiplo continua sem cura. Deste modo, estão a decorrer estudos que envolvem imunoterapia, tratamentos dirigidos e nanotecnologia para desenvolver novos tratamentos.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo, anticorpo monoclonal, plasmócitos, imunoterapia, tratamento.

Abstract

Multiple Myeloma is a neoplasm of the plasma cells and is the second most common cancer of hematological origin. Its incidence increases with age, peaking at 69, and it mostly affects males and people of African descent.

This neoplasm arises in the bone marrow and is characterized by a clonal expansion of neoplastic plasma cells that produce non-functional monoclonal antibodies. The accumulation of these monoclonal antibodies in the body can trigger various health problems, such as hypercalcemia, kidney failure, anemia and bone lesions.

Multiple Myeloma is the hematological disease with the largest number of approved drugs. Initially, the treatment of this neoplasm was based on chemotherapy regimens that included alkylating agents, immunomodulators and proteasome inhibitors. In 2015, with the approval of Daratumumab (an anti-CD38 monoclonal antibody), the era of immunotherapy dawned. This era has completely revolutionized the therapeutic paradigm for Multiple Myeloma, exponentially improving therapeutic results and patients' quality of life.

The treatment of this neoplasm is applied to two groups of patients, those eligible for autologous transplantation of hematopoietic progenitors and those not eligible. The choice of transplant takes into account the patient's age, comorbidities, performance status and functional resilience.

In addition to the main treatments, it is important for patients to adopt self-care measures and carry out complementary treatments. This combination improves the quality of life of Multiple Myeloma patients.

Despite the success of current treatments, Multiple Myeloma still has no cure. Studies involving immunotherapy, targeted therapies and nanotechnology are therefore underway to develop new treatments.

Keywords: Multiple myeloma, monoclonal antibody, plasma cells, immunotherapy, treatment.

Índice

Agradecimentos	III
Resumo	V
Abstract	VII
Índice de Figuras	XI
Índice de Quadros	XIII
Lista de Siglas e Abreviaturas	XV
1. Introdução	1
2. Contexto Histórico	5
3. Epidemiologia	9
4. Mieloma Múltiplo	13
4.1 Fisiopatologia	14
4.2 Progressão da doença: estágios iniciais.....	17
4.3 Tipos de Mieloma Múltiplo e variantes de mieloma.....	21
4.4 Estadiamento da doença e fatores de prognósticos adversos	22
4.5 Manifestações clínicas da doença	24
4.6 Diagnóstico.....	28
5. Tratamento do Mieloma Múltiplo	31
5.1 Evolução do tratamento até aos dias de hoje.....	31
5.2 As diferentes classes terapêuticas utilizadas no tratamento do Mieloma Múltiplo..	34
5.2.1 Glucocorticoides.....	34
5.2.2 Agentes alquilantes	35
5.2.3 Imunomoduladores.....	36
5.2.4 Antraciclinas.....	39
5.2.5 Inibidores do proteossoma	39
5.2.6 Inibidores da Histona Desacetilase	40
5.2.7 Anticorpos Monoclonais	42
5.2.8 Conjugado anticorpo-fármaco.....	43
5.2.9 Anticorpos Biespecíficos.....	44
5.2.10 Células T e NK modificadas pelo recetor de antígeno quimérico.....	45
5.3 Esquemas terapêuticos do Mieloma Múltiplo	47
5.3.1 Pacientes elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos .	47
5.3.2 Pacientes não elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos	54

5.3.3	Pacientes com Mieloma Múltiplo refratário.....	56
5.4	Cuidados de suporte: Tratamentos adjuvantes	61
5.4.1	Doença óssea	61
5.4.2	Neuropatia periférica.....	63
5.4.3	Doença Renal	64
5.4.4	Cardiotoxicidade	65
5.4.5	Toxicidade ocular	65
5.4.6	Fadiga	66
5.4.7	Infeções	66
5.4.8	Anemia	68
5.4.9	Tromboembolismo Venoso.....	68
5.4.10	Toxicidade Gastrointestinal.....	69
5.4.11	Complicações dermatológicos.....	70
5.5	Estratégias de autocuidado dos pacientes com Mieloma Múltiplo	70
5.6	O futuro dos tratamentos do Mieloma Múltiplo.....	72
5.6.1	Novos alvos para o tratamento com células CAR-T	72
5.6.2	Novas abordagens dos anticorpos biespecíficos	77
5.6.3	Tratamentos com as células <i>Natural Killer</i>	81
5.6.4	Tratamento com inibidores da proteína Dissulfeto Isomerase A1.....	82
5.6.5	Tratamentos com inibidores da Peptidilprolil Isomerase A	83
5.6.6	Tratamentos com inibidores do Sec61	83
5.6.7	Tratamentos com inibidores da <i>Cyclin- Dependent Kinase 6</i> (CDK6).....	83
5.6.8	Tratamento com inibidores de <i>B Cell Lymphoma-2</i> (BCL-2).....	84
5.6.9	Nanotecnologia aplicada ao Mieloma Múltiplo	85
6.	Conclusão	89
7.	Bibliografia	91

Índice de Figuras

Figura 3.1 Taxa de incidência do Mieloma Múltiplo em 2022	11
Figura 3.2 Taxa de mortalidade do Mieloma Múltiplo 2022	11
Figura 4.1 Representação esquemática do Mieloma Múltiplo (MM).....	14
Figura 4.2 Fisiopatologia do Mieloma Múltiplo	16
Figura 4.3 Evolução até ao Mieloma Múltiplo ativo	18
Figura 5.1 Evolução cronológica dos fármacos aprovados pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) desde 2006 até 2022	33
Figura 5.2 Mecanismo de ação dos agentes alquilantes.....	36
Figura 5.3 Mecanismos de ação dos imunomoduladores.....	38
Figura 5.4 Mecanismo de ação dos inibidores do proteossoma.....	40
Figura 5.5 Mecanismo de ação dos inibidores da Histona Desacetilase.....	41
Figura 5.6 Conjugado anticorpo-fármaco.	44
Figura 5.7 Estrutura e mecanismo de ação de anticorpos biespecíficos	45
Figura 5.8 Etapas que os pacientes elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) têm de realizar	53
Figura 5.9 Algoritmo terapêutico para doentes elegíveis e não elegíveis para transplantes...	55
Figura 5.10 Algoritmo terapêutico de pacientes que obtiveram a primeira recaída	58
Figura 5.11 Algoritmo terapêutico para doentes que tiveram mais do que uma recaída, em Portugal	60
Figura 5.12 Alvos do tratamento do Mieloma Múltiplo com Células T com Recetor de Antígeno Quimérico (<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cells</i> , CAR-T).....	73
Figura 5.13 Anticorpos Biespecíficos co estimulatórios e os seus alvos.....	79
Figura 5.14 Constituição de um <i>Bridging</i> - BITE e o seu mecanismo de ação	80

Índice de Quadros

Quadro 4.1 Diferenças entre os diversos estágios da doença	20
Quadro 4.2 <i>Revised international Staging System (R-ISS)</i>	23
Quadro 4.3 Fatores de prognóstico adverso'	24
Quadro 5.1 Fármacos aprovados para o Mieloma Múltiplo segundo a <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> e a respetiva classe terapêutica	34

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ADCC: Citotoxicidade Celular Dependente do Anticorpo (do inglês “*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*”)

ADCP: Fagocitose Celular Dependente de Anticorpo (do inglês “*Antibody- Depedent Cellular Phagocytosis*”)

APRIL: Ligando Indutor de Proliferação (do inglês “*A Proliferation- Inducing Ligand*”)

ARN: Ácido Ribonucleico

BAFF: Fator de Ativação das Células B (do inglês “*B-Cell activating factor*”)

BAX: *Bcl-2 Associated X*

B-BITE: *Bridging- BITE*

BCMA: Antígeno de Maturação das Células B (do inglês “*B-Cell Maturation Antigen*”)

β2M: Beta-2- microglobulina (do inglês “*Beta-2 microglobulin*”)

BIM: *BCL-2 Interacting Mediator of Cell Death*

BITE: *Bispecific Therapeutic Engagers*

C: Ciclofosfamida

CAM-DR: Resistência à Morte Celular Mediada por Adesão (do inglês: *Cellular-Adhesion-Mediated Drug Resistance*)

CAR-T: Células T com Recetor de Antígeno Quimérico (do inglês “*Chimeric Antigen Receptor T-Cells*”)

CDC: Citotoxicidade Dependente do Complemento (do inglês “*Complement Dependent Cytotoxicity*”)

CRAB: *C: Calcium elevation; R: Rena Insufficiency; A: Anemia; B: Bone Lesions.*

CRBN: Cereblon

CT: Tomografia Computorizada (do inglês “*Computed Tomography*”)

CUL4: *Cullin-4*

D: Dexametasona

DaraKD: Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona

DaraKRD: Daratumumab + Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona

DaraPD: Daratumumab + Pomalidomida+ Dexametasona

DaraRD: Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona

DaraVD: Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona

DaraVMP: Daratumumab+ Bortezomib + Melfalano

DaraVRD: Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona

DaraVTD: Daratumumab+ Bortezomib + Talidomida + Dexametasona

DDB1: Proteína 1 de Ligação ao ADN Especifica para Danos (do inglês “*Damage-specific DNA Binding Protein 1*”)

EMA: Agência Europeia do Medicamento (do inglês “*European Medicines Agency*”)

EloPD: Elotuzumab + Pomalidomida + Dexametasona

EloRD: Elotuzumab + Lenalidomida+ Dexametasona

FcRH5: Recetor Fc- Homólogo 5

FDA: *Food and Drug Administration*

FISH: Hibridação *in Situ* por Fluorescência (do inglês “*Fluorescence In Situ Hybridization*”)

GMSI: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

GPRC5D: Recetor Acoplado à Proteína G, da Classe C, Grupo 5, do Membro D (do inglês “*G Protein- Coupled Receptor Class C, Group 5, member D*”)

HDACs: Histonas Desacetilase (do inglês “*Histone Deacetylases*”)

IFNY: Interferão Gama (do inglês “*Interferon-gamma*”)

IGF-1: Fator de Crescimento Similar à Insulina (do inglês “*Insulin-Like Growth Factor 1*”)

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMiDs: Imunomoduladores (do inglês “*Immunomodulatory Drugs*”)

IMWG: *International Myeloma Working Group*

IKZF3: *Ikaros Family Zinc Finger 3*

IPs: Inibidores do Proteossoma (do inglês “*Proteasome Inhibitors*”)

Isa: Isatuximab

IsaKD: Isatuximab + Carfilzomib + Dexametasona

IsaKRD: Isatuximab + Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona

IsaPD: Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona

IxaRD: Ixazomib + Lenalidomida + Dexametasona

ISS: *International Staging System*

JNKS: *jun amino-terminal Kinases*

K: Carfilzomib

KD: Carfilzomib + Dexametasona

KRD: Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona

LDH: Lactato desidrogenase (do inglês “*Lactate Dehydrogenase*”)

MCL1: *Myeloid Cell Leukemia-1*

MM: Mieloma Múltiplo

MML: Mieloma Múltiplo Latente

MP: Melfalano

NF-κB: *Nuclear factor Kappa-Light-Chain- Enhancer of activated B Cells*

Nk: *Natural Killer*

NOXA: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase activator*

PD-1: Recetor de Morte Programada 1 (do inglês “*Progreammed Cell Death Protein 1*”)

PDL-1: Ligando de Morte Programada 1 (do inglês “*Programmed Death-Ligand 1*”)

PET-CT: Tomografia por Emissão de Positrões Computorizada (do inglês “*Positron Emission Tomography-Computed Tomography*”)

PKB: *Protein Kinase B*

PomVD: Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona

Proteína M: Proteína Monoclonal

R: Lenalidomida

R-ISS: *Revised international Staging System*

RANK: Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa B (do inglês “*Receptor activator of nuclear factor- Kappa B*”)

RANK-L: Ligando do Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa B (do inglês “*Receptor activator of nuclear factor- Kappa B ligand*”)

RD: Lenalidomida + Dexametasona

RE: Reticulo Endoplasmático

ROC1: *Really Interesting Nex Gene Box -1*

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio (Do inglês “*Reactive Oxygen Species*”)

SARS-CoV-2: Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Severa (do inglês: “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*”)

SD: Selinexor + Dexametasona

SDF-1 α : *Stromal Cell Derived Fator 1 α*

SG: Sobrevivência Global

SLAMF7: Molécula da Família de Ativação de Sinalização Linfocítica 7 (do inglês “*Signaling Lymphocytic activation Molecule Family 7*”)

SLP: Sobrevivência livre de Progressão

SLPm: Sobrevivência Livre de Progressão Mediana

T: Talidomida

TACI: *Transmembrane Activator and Calcium- Modulating Cyclophilin Ligand Interactor*

TAPH: Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos

TNF: Fator de Necrose Tumoral α (do inglês “*Tumor Necrosis Factor α* ”)

TP53RK: *p53-related protein kinase*

Ub: Ubiquitina

V: Bortezomib

VCD: Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês: “*Vascular Endothelial Growth Factor*”)

VenVD: Venetoclax + Bortezomib + Dexametasona

VMP: Bortezomib + Melfalano

VRD: Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona

VTD: Bortezomib + Talidomida + Dexametasona

1. Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença que está presente na comunidade há milhares de anos e, portanto, têm sido documentados vários casos ao longo dos séculos ⁽¹⁾. O primeiro caso bem documentado sobre esta doença ocorreu no ano de 1844 pelo médico Samuel Solly ⁽¹⁾. No ano a seguir, através da análise de outro caso que correspondia a um paciente que estava internado no Hospital St. *Georg's* com dores na região torácica, nas costas e na região pélvica, foi descrito pela primeira vez a Proteína de Bence Jones ⁽²⁾. Mais tarde Jacobson e Walters descobriram que essa proteína circulava na corrente sanguínea e que tinha origem numa proteína anormal presente na medula óssea ⁽²⁾. Hoje sabe-se que a Proteína de Bence Jones corresponde às cadeias leves (sem estares associadas às cadeias pesadas) originadas por plasmócitos anormais, presentes no Mieloma Múltiplo ⁽²⁾.

O Mieloma Múltiplo é um cancro maligno violento das células plasmáticas que ocorre maioritariamente na medula óssea ⁽³⁻⁵⁾. Caracteriza-se pela proliferação clonal descontrolada das células plasmáticas que produzem uma imunoglobulina (Ig) monoclonal designada também de Proteína M ^(6,7). Isto significa que estas células produzem um único tipo de imunoglobulina (IgG, IgE, IgD, IgA ou IgM), ao contrário dos plasmócitos normais que produzem vários tipos de imunoglobulinas ⁽⁶⁾. Os plasmócitos malignos para além de segregarem imunoglobulinas podem também segregar apenas cadeias leves (Proteína de Bence Jones) ⁽⁵⁾. Em casos mais raros, estas células plasmáticas podem ser não secretoras originando um Mieloma Múltiplo do tipo não secretor, que incide maioritariamente na população jovem ⁽⁸⁾.

Por um lado, a acumulação dos plasmócitos neoplásicos na medula óssea vai prejudicar a hematopoiese, reduzindo a produção de outras células sanguíneas, e por outro lado vai reduzir o número de imunoglobulinas normais (as que não resultam das células plasmáticas malignas) e aumentar a Proteína M pois à medida que ocorre a proliferação dos plasmócitos anormais, o número de plasmócitos normais diminui, resultando num maior número de infeções ^(6,7).

Este cancro precede de dois estágios pré-malignos que são assintomáticos ⁽⁹⁾. O primeiro estágio designa-se de Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e o segundo, que é um estágio intermédio (surge depois da GMSI e antes do MM ativo), de Mieloma Múltiplo Latente (MML)⁽⁹⁻¹¹⁾ O risco de progressão de GMSI para MM ativo é cerca de 1% ao ano, enquanto o risco de MML para MM ativo é de 10%, o que indica que é mais

comum os doentes passaram do estado intermédio para o MM do que transitarem do estágio de GMSI para o estágio ativo da doença ^(9,10).

Na última década ocorreram grandes avanços ao nível da compreensão da doença e das abordagens terapêuticas ^(12,13). Inicialmente, quando se começou a descrever casos de Mieloma Múltiplo, os tratamentos eram muito limitados e pouco eficientes, pois recorriam a sangrias, a infusões de ruibano e casca de laranja e à utilização de quinino, canfora, pós de Dover e uretano ⁽¹⁴⁾. Em 1953 foi sintetizada a primeira molécula eficaz para o tratamento do Mieloma Múltiplo, a Sarcolisina ⁽¹⁵⁾. Mais tarde, esta molécula foi substituída pelo Melfalano, o seu isómero ⁽¹⁵⁾. Este fármaco é um agente citotóxico que causa lesões no ácido desoxirribonucleico (ADN) e tem sido utilizado no tratamento do Mieloma Múltiplo há mais de cinquenta anos ⁽¹⁶⁾. Em 1969, o cientista Alexanian provou que a associação de Melfalano com Prednisolona apresenta melhores resultados relativamente a administração de Melfalano sozinho, uma vez que aumenta a sobrevivência livre de progressão mediana (SLP) em 33%⁽¹⁵⁾. Nos dias de hoje, está aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) a administração oral de Melfalano com Prednisolona ⁽¹⁶⁾.

Nas últimas duas décadas, juntou-se ao arsenal terapêutico tradicional, que se baseava apenas na utilização de corticosteroides (Prednisolona) e agentes alquilantes (Melfalano), novas classes terapêuticas: inibidores de proteossoma, imunomoduladores, anticorpos monoclonais, anticorpos biespecíficos, conjugados anticorpo-fármaco e Células T com recetor de antigénio quimérico (*Chimeric Antigen Receptor T-Cells*, CAR-T)^(12,17). A combinação de fármacos de diferentes classes terapêuticas veio trazer novas abordagens terapêuticas e proporcionar aos doentes uma melhor qualidade de vida, um aumento da duração de remissão e da esperança de vida após o diagnóstico ^(17,18). Antes da utilização destas classes de fármacos a esperança de vida após o diagnóstico era apenas de três anos ⁽¹⁷⁾.

Apesar dos fármacos imunomoduladores e dos inibidores de proteossoma proporcionarem melhores taxas de resposta e melhorarem a sobrevivência global (SG) face aos tratamentos que existiam, a imunoterapia veio revolucionar o paradigma terapêutico do Mieloma Múltiplo ^(13,19). A era da imunoterapia veio trazer aos pacientes tratamentos isentos de quimioterapia, com melhores perfis de segurança e eficácia ⁽¹³⁾.

Neste sentido, a presente monografia tem como objetivo abordar a evolução histórica dos tratamentos do Mieloma Múltiplo, explicar os mecanismos de ação das diversas classes terapêuticas e divulgar os planos futuros sobre o tratamento da doença. Para além disto, este

trabalho de revisão também tem o objetivo de fornecer os algoritmos terapêuticos aplicados em Portugal, e por último, revelar os tratamentos adjuvantes que são necessários aos tratamentos principais e abordar as medidas de autocuidado que os pacientes devem adotar.

Para a elaboração desta monografia, as informações científicas foram retiradas de *websites* oficiais, de livros de referências e de diversas bases de dados tais como, *PubMed*, *Web Of Science* e *Uptodate*.

2. Contexto Histórico

O Mieloma Múltiplo existe há vários séculos, tendo sido descrito em 1844, por Samuel Solly, o primeiro caso desta doença relativo a uma mulher de 39 anos chamada Sarah Newbury que se queixava de dor nas costas e fadiga ^(20,21). Esta paciente morreu 4 anos após o início dos sintomas e a sua autópsia, para além de evidenciar fraturas ósseas, revelou também que a fração esponjosa do esterno e dos fêmures foi substituída por uma substância vermelha ⁽²¹⁾. Solly julgava que o caso de Sarah tinha origem num processo inflamatório ⁽²⁰⁾.

Mais tarde, surgiu o caso mais famoso da história do MM, o caso de Thomas Alexander Mcbean que foi internado com dores muito intensas no peito, costas e pélvis, sendo consultado pelo Dr. William Macintyre (30 de outubro de 1845) que analisou a urina e enviou uma amostra da mesma para Henry Bence Jones ⁽²⁰⁻²²⁾. O Dr. William Macintyre relatou as propriedades térmicas da urina pois observou que ao adicionar ácido nítrico à urina, esta se tornava clara e se formava um precipitado. O médico reparou que na presença de calor este precipitado se dissolvia enquanto a uma temperatura mais baixa voltava a formar-se o mesmo precipitado ⁽²²⁾. Este doente viria a falecer no início do ano seguinte, devido à fraqueza e à exacerbação das dores ⁽²²⁾. A sua respetiva autópsia revelou que os seus ossos tinham uma aparência idêntica aos de Sarah e que o interior das costelas era constituído por uma matéria gelatinosa de cor encarnada semelhante à cor do sangue ⁽²²⁾.

Outro médico, John Dalrymple para além de propor que a doença começava no osso esponjoso e se estendia pelo perióstio, realizou também um exame histológico à medula óssea e reparou que a substância que estava no interior dos ossos continha células nucleadas redondas e ovais que tinham um tamanho superior às células do sangue ^(21,22). As células ovais continham 2 núcleos, sendo que cada núcleo tinha um nucleótido brilhante. Através das ilustrações em madeira elaboradas com base nos desenhos de John Dalrymple, conclui-se que estas células têm uma aparência semelhante as células do Mieloma Múltiplo ⁽²²⁾. William Macintyre e John Dalrymple suspeitavam que se tratava de uma doença maligna dos ossos ⁽²²⁾.

Henry Bence Jones ao analisar a amostra de urina de Thomas Mcbean, fornecida por William Macintyre, validou as propriedades que William mencionou e chegou à conclusão que a proteína que aparecia na urina (em 1880 ganhou o seu nome como homenagem) era o deutóxido hidratado de albumina, resultante da adição de cloro à albumina ^(20,22). A causa de morte de Thomas Mcbean foi reconhecida como “atrofia por albuminúria” ⁽²¹⁾ pois só no ano

de 1873, durante uma autópsia a um doente, J. Von Rustizk apresentou pela primeira vez a designação de “Mieloma Múltiplo” ao encontrar oito tumores de cor encarnada e de consistência mole na medula óssea, aos quais ele atribuiu a designação de “Mieloma Múltiplo”.

Em 1903, Weber e os seus colaboradores concluíram que a medula óssea era o local onde era produzida a proteína de Bence Jones, tendo sido confirmada, em 1917, por Jacobson, a sua presença no sangue ^(21,22).

No ano de 1928, Geschickter e Copelan, após analisarem um conjunto de casos de Mieloma Múltiplo, concluíram que nesta doença é característica a presença de tumores que afetam o esqueleto axial do corpo, fraturas das costelas devido a condições subjacentes, dor na região lombar acompanhada de paralisia ou fraqueza nos membros inferiores, anemia em 77% dos casos e por fim a doença renal crónica, sendo a Proteína de Bence Jones identificada em 65% dos casos ⁽²²⁾.

Tiselius, em 1937, utilizou a técnica de eletroforese para separar as diferentes globulinas séricas, identificando assim as globulinas alfa, gama e beta, e passado dois anos com a colaboração de Kabat, demonstraram que a fração gama era composta por anticorpos ⁽²⁰⁾. Esta técnica foi utilizada mais tarde (1939) por Longsworth e colaboradores, para investigar o Mieloma Múltiplo. Foi então identificado um pico isolado alto e estreito, característico desta doença. Assim, um paciente com Mieloma Múltiplo, apresenta este pico “*M-Spike*” na região gama, o qual sugere uma concentração elevada de imunoglobulina (ig) ⁽²¹⁾.

Em 1953, Grabar e Williams introduziram a técnica da imuno eletroforese e em 1964, onze anos depois, Wilson descreveu a imunofixação, metodologias eficazes para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo ⁽²²⁾.

Em 1956, Korngold e Lipari descobriram duas classes distintas da proteína de Bence de Jones que passaram a ser designadas de Kappa e Lambda ⁽²³⁾. Em 1961, Waldenstrom introduziu a distinção entre dois tipos de gamopatias, monoclonais e policlonais. Waldenstrom revelou que pacientes com gamopatia monoclonal apresentam uma banda estreita de hipergamaglobulinemia na eletroforese, o que significa que há só uma única proteína monoclonal dominante a ser produzida em excesso. Muitos destes pacientes são diagnosticados com Mieloma Múltiplo ou com microglobulinemia. Por outro lado, os pacientes com gamopatias policlonais apresentam uma banda mais ampla de hipergamaglobulinemia na eletroforese, que indica uma produção excessiva de múltiplas proteínas, não sendo dominadas por uma única proteína monoclonal. Pacientes com gamopatia policlonal que não apresentavam indício de

malignidade, eram considerados como tendo "macroglobulinemia hipergénica essencial" ou uma "proteína monoclonal benigna", atualmente designada por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado ^(20,21). No ano de 1962, Edelman e Galy demonstraram que a proteína Bence Jones são as cadeias leves dos anticorpos presentes no sangue, justificando assim a sua origem. Observaram que as cadeias leves de uma determinada classe de anticorpos no sangue eram exatamente iguais à proteína de Bence Jones encontrada na urina do mesmo paciente, isto é, a composição de aminoácidos era igual e tinham a mesma capacidade térmica ⁽²⁰⁾.

3. Epidemiologia

O Mieloma Múltiplo representa 1 % de todas as neoplasias malignas e ocupa o segundo lugar entre os cancros de origem hematológica, sendo superado apenas pelos linfomas. No período entre 2017 e 2019, nos Estados Unidos, calcula-se que cerca de 0,9% da população masculina e feminina será diagnosticada com Mieloma Múltiplo ^(24,25).

A incidência do MM aumenta com a idade e atinge o seu máximo aos 69 anos ⁽²⁶⁾. O diagnóstico desta doença é mais frequente em pessoas com idade compreendida entre os 65 a 74 anos, sendo extramente raro em indivíduos com menos de 40 anos ⁽²⁴⁾.

O Mieloma Múltiplo, é mais frequente em homens do que em mulheres e é duas vezes mais comum em afrodescendentes em comparação com caucasianos. A incidência de MM em homens afrodescendentes é 16,5 por 100.000 e em mulheres afrodescendentes é de 12,0 por 100.000, enquanto nos homens caucasianos é de 8,2 por 100.00 e nas mulheres caucasianos é de 5,0 por 100.00 ^(24,26).

Entre 1990 e 2016, a incidência mundial de Mieloma Múltiplo aumentou 126%, resultando numa perda de 2,3 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade em 2016 ⁽²⁶⁾.

Com base nas estatísticas do *Global Cancer Observatory*, em 2018, estima-se que houve cerca de 160.000 casos de Mieloma Múltiplo mundialmente, o que representa aproximadamente 0,9% de todos os diagnósticos de cancro. Desses 160.000 casos, 90.000 eram masculinos e 70.000 eram femininos, o que resulta numa incidência padronizada por idade de 2,1/100.000 e 1,4/100.000, respetivamente ⁽²⁶⁾.

Embora a incidência tenha aumentado nos últimos anos, a mortalidade tem vindo a diminuir, à exceção do ano 2022. No ano de 2018, aproximadamente 106.000 pessoas faleceram mundialmente de Mieloma Múltiplo, o que corresponde a 1,1% de todas as mortes por cancro. Dessas 106.000 mortes, 59.000 corresponde ao sexo masculino e 47.000 ao sexo feminino, resultando numa taxa de mortalidade padronizada por idade de 1,3/100.000 e 0,9/100.000, respetivamente. O risco de morte por esta doença foi de 0,15% para os homens e 0,10% para as mulheres ⁽²⁶⁾.

Relativamente a 2022, de acordo com o *Global Cancer Observatory*, esta doença teve uma incidência de 187.952 casos mundialmente. A região com maior número de casos situa-se na Ásia, seguida pela Europa e, em terceiro lugar, pela América do Norte. Na Europa, a

incidência foi de 50.092 casos e a prevalência foi de 149.397 ⁽²⁷⁾. Em Portugal, em 2022, teve uma incidência de 994 casos ⁽²⁸⁾ (figura 3.1).

No ano de 2022, estima-se que houve 121.388 mortes por todo o mundo, o que faz com que seja o décimo sétimo cancro que mais mata ⁽²⁷⁾. Relativamente a Portugal, a mortalidade foi de 689 casos enquanto na Europa foi 31969 ⁽²⁸⁾ (figura 3.2).

Segundo as estatísticas do *National Cancer Institute*, em 2023 nos Estados Unidos, diagnosticaram 35,730 casos de MM (representa 1,8% de todos os cancros nos estados unidos) e 12,590 mortes. Nesse mesmo ano, estimou-se que a sobrevida relativa em 5 anos (avalia a probabilidade de um individuo diagnosticado com MM sobreviver pelo menos 5 anos após o diagnóstico) foi de 79,5% para aqueles com doença localizada e 59,0% para os indivíduos com a doença sistémica ⁽²⁵⁾.

Em 2024, nos Estados Unidos, estima-se que existam 35,780 casos de Mieloma Múltiplo e 12,540 mortes, de acordo com as estatísticas da *American Cancer Society*. Comparativamente ao ano anterior, estima-se que a incidência aumente, mas a mortalidade diminua ⁽²⁹⁾.

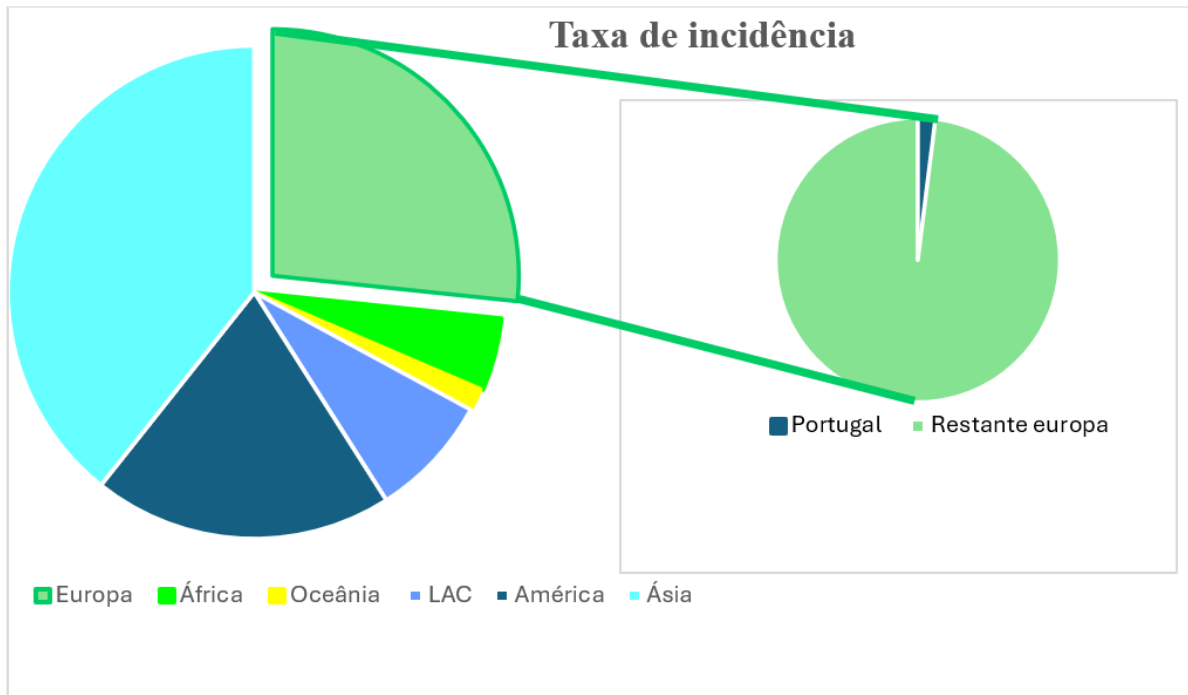


Figura 3.1 Taxa de incidência do Mieloma Múltiplo em 2022. Na Ásia, registou-se um total de 73 870 casos, enquanto na América do Norte, América Latina e Caribe (LAC), África e Oceânia houve 37 950; 15 194; 8 978; 2 768, respetivamente. Na Europa, houve um total de 50 092 casos dos quais 994 são portugueses ⁽²⁷⁾.

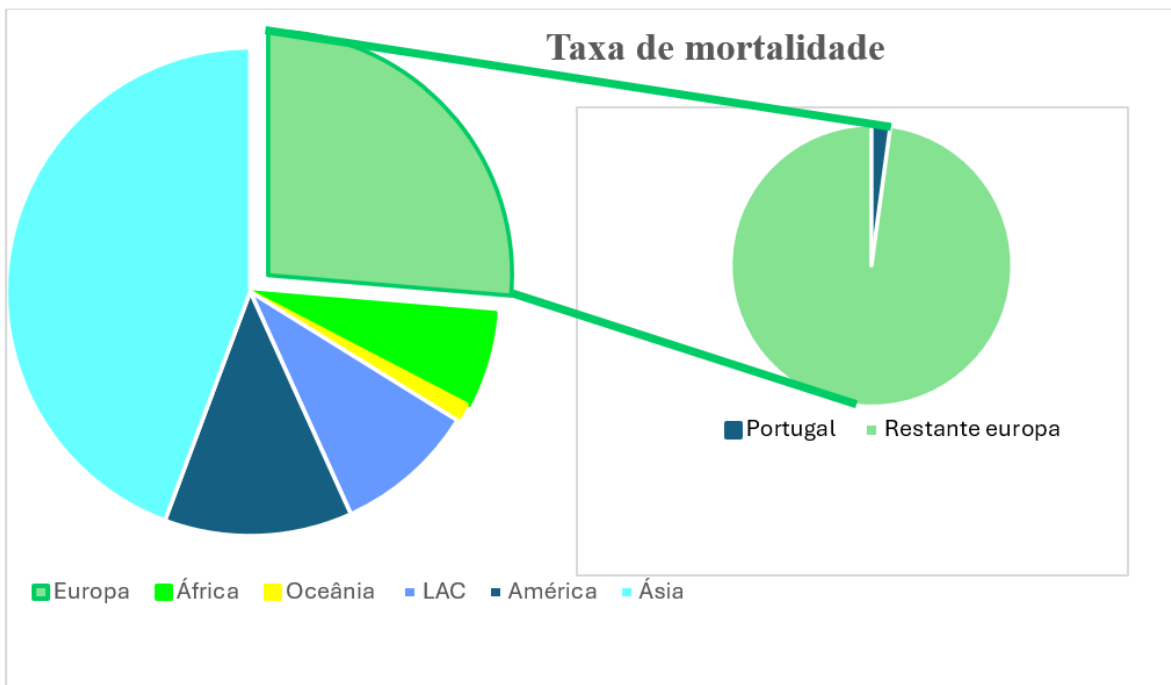


Figura 3.2 Taxa de mortalidade do Mieloma Múltiplo 2022. Na Ásia houve um total de 53 795 mortes, enquanto na América do Norte, América Latina e Caribe (LAC), África e Oceânia houve 15 120; 11 402; 7 632; 1 470, respetivamente. Na Europa houve um total de 31 969 mortes das quais 689 são portuguesas ⁽²⁷⁾.

4. Mieloma Múltiplo

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia hematológica incurável e representa-se como sendo a doença mais grave que se origina a partir das células B ⁽³⁰⁻³²⁾. Esta doença pode estar associada à exposição à radiação, ao uso de substâncias que derivam de combustão (como o benzeno) e ao uso de produtos agrícolas e produtos químicos ⁽³³⁾. É um tipo de cancro que incide na medula óssea podendo propagar-se por todo o corpo ⁽³⁴⁾. Esta neoplasia afeta as células plasmáticas, ou seja, ocorre uma expansão clonal de plasmócitos neoplásicos ^(35,36). Estes plasmócitos segregam anticorpos monoclonais (designados também de Proteína M), imunoglobulinas anormais, e citocinas que causam lesões ósseas ⁽³⁷⁾. Assim, esta doença é um mieloma plasmocitário em que ocorre uma proliferação neoplásica de um clone de células plasmáticas que se apresenta como múltiplas lesões, daí o nome “Mieloma Múltiplo” (figura 4.1)⁽³⁸⁾.

A acumulação das imunoglobulinas monoclonais na medula óssea provoca uma disfunção orgânica e como tal foram definidos os critérios de CRAB para o diagnóstico da doença ⁽³⁹⁾. A letra **C** deriva da palavra “cálcio” em inglês (*Calcium elevation*), pois esta doença pode provocar níveis elevados de cálcio (hipercalcemia), a letra **R** corresponde à palavra “renal” em inglês (*Renal Insufficiency*), pois pode ocorrer insuficiência renal, a letra **A** deriva da palavra “anemia” em inglês (*Anemia*) pois é normal os níveis de glóbulos vermelhos diminuírem e por fim a letra **B** diz respeito à palavra “osso” em inglês (*Bone Lesions*) pois o Mieloma Múltiplo causa lesões ósseas ⁽³⁹⁾.

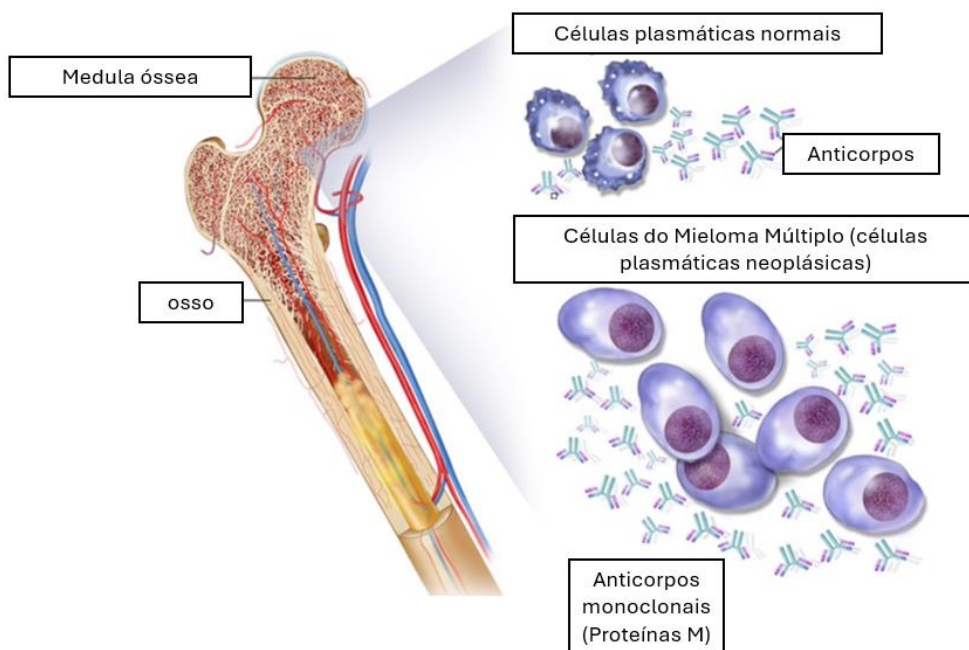


Figura 4.1 Representação esquemática do Mieloma Múltiplo (MM). O MM é um tumor das células plasmáticas, e por tanto forma-se um clone de plasmócitos anormais, na medula óssea que produzem uma Proteína Monoclonal (Anticorpo monoclonal). Adaptada de ⁽³⁴⁾.

4.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia molecular é complexa e apresenta elevada heterogeneidade ⁽⁴⁰⁾. A resposta humoral engloba a ativação dos linfócitos B, o seu processo de proliferação e a sua diferenciação em plasmócitos e em células B de memória ⁽⁴¹⁾. Deste modo, os linfócitos B são as células de origem do Mieloma Múltiplo, uma vez que se diferenciam em plasmócitos ⁽⁴²⁾. Durante esta diferenciação, surgem diversos eventos neoplásicos primários e secundários ⁽⁴³⁾ (figura 4.2).

Os eventos neoplásicos primários, que englobam translocações cromossómicas e hiperdiploidia, ocorrem no centro germinativo durante o processo de *Somatic Hipermutation* e de *class-switch*, processos esses que são propensos a erros ^(32,43,44). Os eventos neoplásicos secundários (monossomias, ganho e deleções de fragmentos cromossómicos e mutações adquiridas) ocorrem na medula óssea e tornam a doença mais agressiva, aumentando a sua progressão⁽⁴³⁾.

Somatic Hipermutation é um processo que, através de uma mutação que ocorre na região determinante de complementaridade, permite aumentar a afinidade do anticorpo (que constitui o recetor das células B) ao antigénio, enquanto o processo de *class-switch recombination* permite a produção de diversos tipos de imunoglobulinas a partir da eliminação de fragmentos do Locus presente na cadeia pesada do anticorpo ^(45,46). Portanto, erros nestes dois processos pode originar neoplasias, como é o caso do Mieloma Múltiplo.

As translocações presentes no MM, nomeadamente t(4;14), t(14,16), t(14,20), t(6,14) e t(11,14), estão associadas ao locus da cadeia IgH presente no cromossoma 14 ^(42-44,47). Estas translocações podem desregular algumas moléculas que apresentam um papel fulcral no ciclo celular, como é o caso da Ciclina D. A desregulação da Ciclina D deriva das t(11;14) e da t(6;14) que ativam o gene CCND1 e CCND3, respetivamente, resultando num aumento da atividade da molécula ⁽⁴⁸⁾

A Hiperdiploidia, o outro evento primário que ocorre no MM, faz com que as células tenham um número elevado de cromossomas, mais do que o habitual. Isto resulta porque ocorre três cópias dos cromossomas 3,5,7,9,11,15,19 e 21⁽⁴⁹⁾.

Deste modo, os eventos neoplásicos primários, que ocorrem durante os processos de *Somatic Hipermutation* e de *class-switch recombination*, contribuem para a proliferação das células plasmáticas malignas e para a troca de classe de imunoglobulinas, produzindo um tipo de anticorpo, como é o caso do Mieloma Múltiplo (não acontece no MM IgM), e os eventos secundários aumentam a progressão da neoplasia ⁽³⁰⁾.

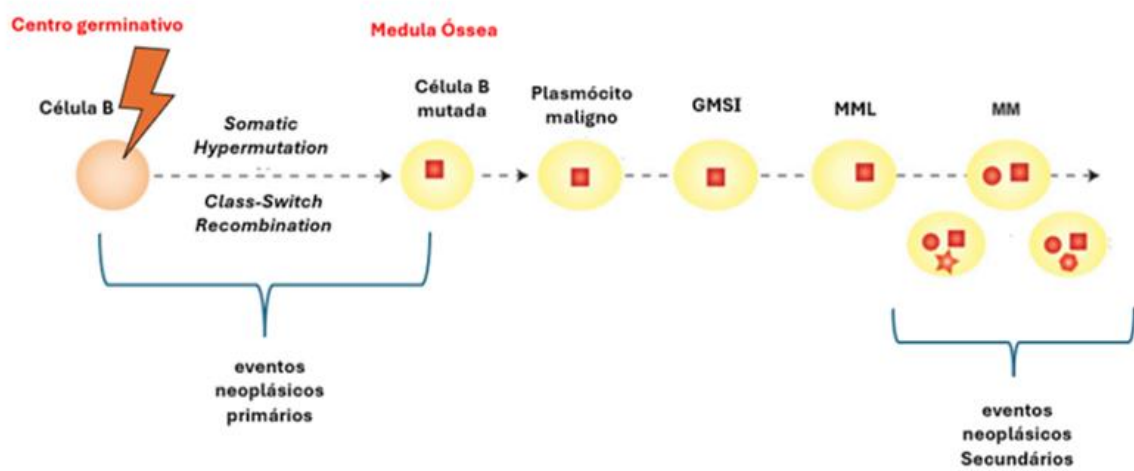


Figura 4.2 Fisiopatologia do Mieloma Múltiplo. Depois de ocorrerem os primeiros eventos neoplásicos durante os processos de *Somatic Hypermutation* e de *Class-Switch recombination*, a célula B normal (representada a vermelho) origina uma célula B mutada que posteriormente dá origem a um plasmócito maligno. Os eventos neoplásicos secundários ocorrem na medula óssea e promovem a passagem do estado assintomático para o Mieloma Múltiplo ativo. As figuras geométricas a vermelho simbolizam as mutações. Adaptada de ⁽³²⁾.

❖ Fisiopatologia relacionada ao microambiente da medula óssea

A fisiopatologia do Mieloma Múltiplo também está relacionada com a interação entre as células da doença e o microambiente da medula óssea ^(50,51). O microambiente da medula óssea é muito dinâmico, sendo capaz de desencadear a transformação maligna das células (proporcionando o desenvolvimento da doença) e aumentar a progressão da neoplasia ^(52,53). O microambiente é composto por uma fração celular (inclui células endoteliais, células do estroma, osteoblastos e osteoclastos) e por uma fração não celular (contém citocinas e fatores de crescimento) ^(54,55). O microambiente oferece propriedades estruturais e nutricionais às células do Mieloma Múltiplo, de forma a aumentar a proliferação, o crescimento, a adesão e a migração para a medula óssea ^(53,56)

As células presentes na medula óssea têm um papel fundamental ao reter as células do Mieloma Múltiplo no microambiente e ao promover o crescimento das mesmas. Isto acontece devido à molécula CXCL12 presente na superfície das células da medula óssea. Esta molécula ao interagir com a proteína CXCR4, que se encontra nas células da neoplasia, promove a retenção das na medula ^(44,49).

A presença das células do Mieloma Múltiplo no microambiente da medula óssea desencadeia a segregação de citocinas e fatores de crescimento tais como ⁽⁴⁴⁾:

- Interleucina-6: IL-6
- Fator de crescimento similar à insulina: IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*)
- Fator de ativação de células B: BAFF (*B-Cell activating Fator*)
- Ligando indutor de proliferação: APRIL (*A Proliferation- inducing Ligand*)
- Fator de necrose tumoral alfa: TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*)
- Fator de crescimento endotelial vascular: VEGF. Este fator promove a angiogênese, um processo que é fundamental para o desenvolvimento da neoplasia.

Todos estes fatores estimulam vias de sinalização no interior das células neoplásicas, promovendo a proliferação, a migração, a adesão e a resistência a fármacos. Estes sinais também evitam a ocorrência da apoptose, o que permite as células do Mieloma Múltiplo sobreviver ⁽⁴⁴⁾.

4.2 Progressão da doença: estágios iniciais

Todos os quadros de Mieloma Múltiplo apresentam duas fases iniciais e sequenciais da doença, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado e Mieloma Múltiplo Latente (figura 4.3) ⁽⁴⁶⁾.

Os eventos secundários da fisiopatologia do Mieloma Múltiplo são os responsáveis para a progressão de GMSI e MML para o MM ativo ⁽⁴⁶⁾.

Pacientes que estejam no estágio GMSI ou no MML e apresentem cromotripse e aneuploidia apresentam um maior risco de progressão para MM ⁽⁴⁶⁾.

A evolução da doença reside também em mutações presentes em certos genes que regulam vias genéticas e moleculares. As mutações que surgem na maior parte dos pacientes, nomeadamente em 50%, são aquelas que ativam a via *Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular signal-Regulated Kinase*, aumentando assim o crescimento e a proliferação das células. As mutações presentes nos genes que estão envolvidos na reparação do ADN apresentam um prognóstico pior e estão presentes em 15% dos casos ⁽⁴⁶⁾.

Por último, as alterações epigenéticas que conduzem à hipometilação e à hipermetilação também têm implicações na progressão da doença ⁽⁴⁶⁾.

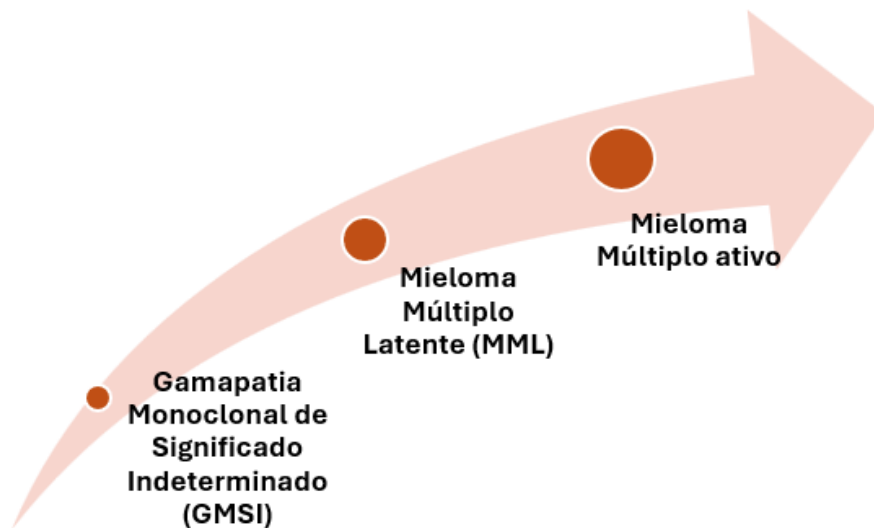


Figura 4.3 Evolução até ao Mieloma Múltiplo ativo. Esta neoplasia passa por dois estádios pré-malignos sequenciais, a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e o Mieloma Múltiplo Latente (MML). Os dois primeiros estágios são assintomáticos enquanto o MM ativo já é sintomático e tem presente o critério de CRAB (do inglês *C: Calcium elevation; R: Rena Insufficiency; A: Anemia; B: Bone Lesions*)⁽⁴⁶⁾.

➤ **Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado**

A Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado é um estágio pré-maligno, pois pode evoluir para neoplasias hematológicas como o Mieloma Múltiplo ⁽⁵⁷⁾. É um estágio assintomático com os seguintes requisitos ^(46,58):

- ❖ Níveis de Proteína M (IgA, IgG ou IgM) inferiores a 30 g/dl no soro e excretadas em concentrações inferiores a 500 mg/24h.
- ❖ Plasmócitos anormais na medula óssea inferior a 10%
- ❖ Cadeia leve monoclonal excretada na urina inferior a 500 mg/24h
- ❖ Ausência de algum critério CRAB

A GMSI pode ser classificada em GMSI IgM e GMSI não IgM, GMSI de cadeias leves ⁽⁵⁷⁾. Como este estágio não apresenta sintomas, mais de 50% dos casos de Mieloma Múltiplo tinham esta condição há mais de 10 anos antes de serem diagnosticados ⁽²⁴⁾.

A Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado não necessita de tratamento, sendo, apenas necessária uma monitorização ⁽⁵⁷⁾.

➤ **Mieloma Múltiplo Latente**

O Mieloma Múltiplo Latente ou Mieloma Assintomático, é um estágio intermédio entre o GMSI e o Mieloma Múltiplo ativo e tem maior carga de doença do que o GMSI, ou seja, apresentam níveis mais elevados de Proteína M e plasmócitos anormais na medula óssea ⁽⁴⁶⁾. Para um paciente ser diagnosticado com MML tem de apresentar ^(46,58):

- ❖ Níveis de Proteína M (IgA, IgG ou IgM) iguais ou superiores a 30 g/L no soro e iguais ou superiores a 500 mg/urina de 24h.
- ❖ Plasmócitos anormais na medula óssea entre 10-60%
- ❖ Cadeia leve monoclonal excretada na urina com valores iguais ou superiores a 500 mg/24h
- ❖ Ausência de algum critério CRAB

A maior parte dos casos com GMSI ou MML tem muito poucos ou nenhuns plasmócitos anormais em circulação ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Mieloma Múltiplo ativo**

O Mieloma Múltiplo ativo diferencia-se dos outros estágios com base nos critérios de CRAB, que são marcadores de comprometimento de órgãos ou tecidos ⁽⁵⁸⁾. Este estágio final está presente quando há provas de lesão de órgão-alvo em função da proliferação das células plasmáticas ⁽⁵⁹⁾.

- ❖ **(C)** Hipercalcemia: o cálcio sérico tem de estar presente em mais de 0,25 mmol/L (1 mg/dl) face ao limite superior normal, ou superior a 2,75 mmol/L (11 mg/dl).
- ❖ **(R)** Insuficiência Renal: clearance da creatinina inferior a 40 ml por minuto ou creatina sérica superior a 177 mmol/L (2 mg/dl).

- ❖ (A) Anemia: o valor de hemoglobina tem de ser inferior a 100 g/L ou superior a 20 g/L abaixo do que é considerado o limite inferior de referência.
- ❖ (B) Lesões ósseas: Tem de haver uma ou mais lesões osteolíticas em radiografias esqueléticas: Tomografia Computorizada (*Computed Tomography*, CT) ou Tomografia por Emissão de Positrões Computorizada (*Positron Emission Tomography-Computed Tomography*, PET-CT)

Para além destes critérios, os casos de Mieloma Múltiplo ativo têm de apresentar⁽⁵⁹⁾:

- ❖ Plasmócitos anormais, na medula óssea, superiores a 60%
- ❖ Razão entre as cadeias leve livre séricas envolvidas e não envolvidas superior a 100
- ❖ Presença de duas ou mais lesões focais em Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

As características dos diferentes estágios da doença encontram-se enumeradas no quadro 4.1.

Quadro 4.1 Diferenças entre os diversos estágios da doença. O quadro indica as principais características diferenciadoras entre a Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), o Mieloma Múltiplo Latente (MML) e o Mieloma Múltiplo (MM) ativo. Adaptado de ^(46,58).

	GMSI	MML	MM
Clone de Plasmócitos anormais na medula óssea	<10%	10-60%	≥60%
Proteína M	Soro <30 g/L Urina <500 mg/24 horas	Soro ≥30 g/L ou Urina ≥ 500 mg/24 horas	Presente independente do nível (Detetável)
Cadeia leve monoclonal excretada na urina	<500 mg/24 h	≥500 mg/24 h	Presente independente do nível Detetável
Crítérios CRAB	Ausente	Ausente	Presente

4.3 Tipos de Mieloma Múltiplo e variantes de mieloma

Dependendo do Isotipo da cadeia pesada e leve de uma imunoglobulina, o Mieloma Múltiplo pode ser classificado em diversos tipos ⁽⁶⁰⁾. Os mielomas do tipo IgD e IgE não são tão comuns, sendo o mais frequente o tipo IgG que representa 52% dos casos, seguido do mieloma IgA com uma taxa de incidência de 21% ⁽⁶⁰⁾. Em 16% dos casos, os plasmócitos malignos segregam apenas cadeias leves (Proteína de Bence Jones). 0,5% dos doentes têm mieloma do tipo IgM ⁽⁶⁰⁾.

O Mieloma Múltiplo de cadeias leves não está relacionado a uma diferença de prognóstico, comparativamente aos outros grupos, nem a uma redução na sobrevida. Apenas ocorre uma redução de sobrevida se o MM de cadeia leve for acompanhado de insuficiência renal ⁽³⁸⁾.

As variantes de mieloma englobam: leucemia de células plasmáticas, mieloma não secretor, mieloma osteoclerótico, plasmocitoma extramedular e plasmocitoma ósseo solitário ⁽³⁷⁾. Quando os clones malignos perdem a dependência da medula óssea pode ocorrer leucemia plasmocitária e plasmocitoma extramedular ⁽⁴⁶⁾.

- ❖ **Leucemia de células plasmáticas:** Caracteriza-se pela presença de 20% de células plasmáticas no sangue periférico, em que 60% dos casos é uma condição primária enquanto 40% corresponde à fase terminal de um MM. Representa 2% de todos os casos de Mieloma Múltiplo ^(37,46,61).
- ❖ **Mieloma Não secretor:** Caracteriza-se pela ausência de Proteína M no soro ou na urina. Pode ser um mieloma não produtor ou não secretor, em que há produção de imunoglobulinas, mas não há secreção. Representam 1% dos casos de Mieloma Múltiplo ^(37,61).
- ❖ **Mieloma osteoclerótico:** É uma doença clonal de células plasmáticas acompanhada de características multissistêmicas que incluem com frequência neuropatia periférica, lesões osteocleróticas, doença de *Castleman*, organomegalia, endocrinopatia, edema, alterações cutâneas e um componente monoclonal sérico ⁽⁵⁸⁾.

- ❖ **Plasmocitoma extramedular:** Caracteriza-se pela proliferação e infiltração de células plasmáticas em vários órgãos extramedulares, ou seja, fora do osso, geralmente na cavidade oral e nas vias aéreas superiores ^(37,46). Os plasmocitomas extramedulares podem estar associados ao Mieloma Múltiplo, e nesses casos são classificados como mieloma extramedular ⁽⁶²⁾. Esta condição normalmente acontece numa fase mais terminal da doença ⁽⁶²⁾.

- ❖ **Plasmocitoma ósseo solitário:** É uma proliferação de células plasmáticas malignas localizadas numa região óssea (50% vertebral) sem infiltração na medula óssea e baixos níveis de proteína M. Representa menos de 5% dos casos de Mieloma Múltiplo ⁽³⁷⁾.

4.4 Estadiamento da doença e fatores de prognósticos adversos

Os sistemas de Estadiamento ajudam na seleção da terapêutica, ou seja, orientam a tomada de decisão relativamente ao tratamento e permitem estratificar os doentes inscritos em ensaios clínicos. Para além disto, estes sistemas, permitem uma melhor interpretação dos resultados dos ensaios clínicos ⁽³⁸⁾.

O sistema de Estadiamento atual e preferencial para o Mieloma Múltiplo é o *Revised international Staging System (R-ISS)* ⁽³⁸⁾. Os sistemas anteriores, tais como, o *Durie-Simmon*, o *International Staging System (ISS)* e o *International Myeloma Working Group (IMWG)*, foram substituídos pelo R-ISS. Este sistema de Estadiamento, tal como os anteriores, só pode ser usado no MM ativo (sintomático), ou seja, não deve ser usado em doentes que tenham Mieloma Múltiplo Latente ou Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado ⁽³⁸⁾. No R-ISS, quanto maior for o estágio pior é o prognóstico ⁽³⁷⁾.

De acordo com o R-ISS, os doentes são estratificados em três grupos de risco distintos (quadro 4.2), que englobam ⁽³⁸⁾:

- (i) β -2-microglobulina Sérica (*β -2 microglobulin*, β 2M)
- (ii) Albumina Sérica
- (iii) Lactato desidrogenase sérica (*Lactate Dehydrogenase*, LDH)

- (iv) Resultados de Hibridação *in situ* por fluorescência (*Fluorescence in situ Hybridization*, FISH) da medula óssea

Quadro 4.2 Revised international Staging System (R-ISS). O quadro apresenta os diferentes estágios da doença, o estágio 1 e o estágio 3 correspondem ao melhor e ao pior prognóstico, respetivamente. β 2M: β -2-microglobulina sérica (*β -2 microglobulin*), LDH: Lactato desidrogenase sérica (*Lactate Dehydrogenase*), FISH: Hibridação *in situ* por fluorescência (*Fluorescence in situ Hybridization*), del: deleção. Adaptado de ⁽³⁸⁾.

Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
<ul style="list-style-type: none"> • β2M inferior a 3,5 mg/L • Albumina sérica igual ou superior a 3,5 g/dL • Níveis normais de LDH • Sem del(17p), t(4;14), ou t(14;16) por FISH 	<p>Não se insere no estágio 1 nem no 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • β2M igual ou superior a 5,5 mg/L • Níveis elevados de LDH e/ou del(17p). t(4;14), ou t(14;16) por FISH

O desfecho clínico dos doentes com Mieloma Múltiplo depende da interação entre as características do paciente, as características do clone de células plasmáticas e da atividade tumoral ^(37,38). Os fatores de prognóstico adverso significativos para a sobrevida, como está descrito no quadro 4.3, inclui as características do doente, tais como a idade e a *performance status*, as características do clone tumoral, como citogenética e a proliferação de células plasmáticas, e por último a atividade tumoral que inclui a beta-2-microglobulina, albumina, creatinina e lactato desidrogenase ⁽³⁷⁾.

Quadro 4.3 Fatores de prognóstico adverso. A associação entre estes três fatores vai condicionar o desfecho clínico de um doente com Mieloma Múltiplo. FISH: Hibridação *in situ* por fluorescência (*Fluorescence in situ Hybridization*), β 2M: β -2-microglobulina Sérica, LDH: Lactato desidrogenase sérica (*Lactate Dehydrogenase*). Adaptado de ⁽³⁷⁾.

Características do paciente	Idade (superior a 60 anos) Performance Status (superior a 3)
Características do clone de células plasmáticas	FISH: Deleção 17p-(p53), t(1,14) e t(14,16), alteração 1q (todas elas por FISH), cariotipo complexo, hipodiploidia e deleção 13q em citogenética convencional Proliferação de célula plasmáticas: Fase S superior a 2, <i>Labelling index</i> superior a 1
Atividade tumoral	β2M superior a 4 ou 6 Albumina inferior a 3 g/dL Creatinina superior a 2 mg/dL LDH elevada

4.5 Manifestações clínicas da doença

Na grande maioria dos casos, a suspeita de Mieloma Múltiplo está relacionada com um aumento do nível das proteínas séricas totais associado a sintomas ou sinais indicativos da doença. Os sintomas desta doença acontecem devido à infiltração de plasmócitos no osso (ou em outros órgãos) ou a danos renais provocados pela deposição de imunoglobulinas ⁽⁵⁸⁾.

A anemia é o sintoma mais prevalente do MM, seguido da dor óssea e insuficiência renal. Os principais sintomas do MM são ⁽⁵⁸⁾:

- ❖ Anemia
- ❖ Dor óssea
- ❖ Insuficiência Renal
- ❖ Hipercalemia

- ❖ Doença neurológica (Compressão medular extradural, hiperviscosidade, radiculopatia, neuropatia periférica, envolvimento do sistema nervoso central e encefalopatia)
- ❖ Infecção
- ❖ Fadiga ou fraqueza
- ❖ Perda de peso

Os sintomas menos frequentes, que correspondem a 5% ou menos, englobam as parestesias (5%), hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfadenopatia (1%) e febre (0,7%)⁽⁵⁸⁾.

➤ **Anemia:**

Em 73% dos casos de Mieloma Múltiplo, no momento do diagnóstico, apresentam uma anemia normocítica e normocrômica, cujo valores de hemoglobina são iguais ou inferiores a 12 g/dl. Esta anemia surge em 97% dos casos, no decorrer da doença ⁽⁵⁸⁾.

A anemia resulta da substituição do tecido hematopoiético normal pelo tumor (na medula óssea destes pacientes o número de células tronco hematopoéticas e progenitoras estão mais baixo que o normal) e da rutura do microambiente da medula óssea ⁽³⁰⁾. Para além disso, os danos no rim causam défice de eritropoietina, contribuindo para o desenvolvimento da anemia ⁽⁵⁸⁾. Esta situação contribui para o aparecimento de fadiga e palidez ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Dor óssea**

A doença óssea osteolítica no MM pode resultar em dor óssea e em fraturas patológicas presentes no diagnóstico, em 60% e entre 20 e 25% dos casos, respetivamente ⁽⁵⁸⁾.

As lesões ósseas resultam de um desequilíbrio entre a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos, ou seja, no MM há um aumento da atividade dos osteoclastos e uma supressão da atividade osteoblástica ⁽³⁰⁾.

A dor óssea envolve o esqueleto central, ou seja, costas, pescoço, ombros, pélvis e quadril e normalmente é provocada pelo movimento, sendo menos comum à noite durante o sono ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Insuficiência Renal**

Normalmente, o envolvimento renal no MM está relacionado com as cadeias leves de anticorpos monoclonais e, portanto, a sua incidência é maior em doentes com Mieloma Múltiplo de cadeia leve ^(30,58). O Mieloma Múltiplo do tipo IgD também pode estar associado a quadros de insuficiência renal e geralmente apresenta uma cadeia leve lambda ⁽³⁸⁾. No momento do diagnóstico, 50% dos casos de MM apresentam níveis séricos elevados de creatinina ⁽⁵⁸⁾.

As causas de insuficiência renal são nefropatia de cilindros de cadeia leve (os casos em que não segregam cadeias leves não correm o risco de desenvolver este quadro que também se pode designar de Mieloma Renal), hipercalcemia, amiloidose de cadeia leve e doença de depósito de cadeias leve ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Hipercalcemia**

Em 28% dos casos de MM no momento do diagnóstico apresentam hipercalcemia que pode resultar da desmineralização óssea, induzida pela doença ⁽⁵⁸⁾. A hipercalcemia normalmente surge devido a fatores que ativam a atividade dos osteoclastos, como a linfotóxina, Il-6, fatores de crescimento de hepatócitos e o ligando do recetor ativador do fator nuclear Kappa B (*Receptor activator of nuclear factor- Kappa B ligand*, RANK-L)⁽³⁰⁾.

➤ **Compressão medular extradural**

A compressão medular pode ser derivada de um plasmocitoma extramedular ou de um fragmento ósseo resultante de uma fratura do corpo vertebral⁽⁵⁸⁾.

No momento do diagnóstico 7% dos casos apresenta plasmocitoma extramedular e 6% desenvolvem compressão medular extradural no decorrer da doença ⁽⁵⁸⁾. O plasmocitoma extramedular e o envolvimento do sistema nervoso central estão envolvidos num pior desfecho da doença ⁽³⁸⁾.

Os doentes que apresentem compressão medular podem apresentar queixas de dor lombar intensa, fraqueza, parestesias dos membros inferiores, ou disfunção ou incontinência vesical ou intestinal. Estes sintomas podem constituir uma emergência médica ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Hiperviscosidade**

A hiperviscosidade está geralmente associada ao Mieloma Múltiplo de imunoglobulina M e são raros os casos que a apresentam. A hiperviscosidade é uma emergência médica e pode originar sangramento oronasal, visão turva, sintomas neurológicos, confusão ou insuficiência cardíaca ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Radiculopatia**

A radiculopatia pode derivar de uma compressão do nervo devido a um plasmocitoma paravertebral ou do colapso do próprio osso devido a uma fratura por compressão do corpo vertebral. É a complicação neurológica mais comum do Mieloma Múltiplo ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Neuropatia periférica**

Esta condição não é muito comum na altura do diagnóstico de Mieloma Múltiplo, mas quando está presente vem associada à amiloidose de cadeias leves ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Envolvimento do sistema nervoso central**

A frequência de achados anormais do líquido cefalorraquidiano juntamente com mielomatose leptomeníngea está a aumentar, principalmente em estágios mais avançados da doença. Esta condição está associada a um mau prognóstico, com sobrevida de meses ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Encefalopatia**

Nos casos em que há ausência de envolvimento hepático pode ocorrer encefalopatia devido a níveis elevados de amoníaco. Caso o Mieloma Múltiplo responda à quimioterapia, o estado de consciência do paciente e os níveis de amoníaco voltam ao normal ⁽⁵⁸⁾.

➤ **Infeção**

Os pacientes que apresentam Mieloma Múltiplo têm um risco aumentado de desenvolver mais facilmente infeções. Isto resulta de uma combinação entre a disfunção imunológica, em que há um comprometimento da função linfocitária, uma diminuição da função normal dos plasmócitos e a hipogamaglobulinemia, e fatores físicos ⁽⁵⁸⁾.

4.6 Diagnóstico

O diagnóstico do Mieloma Múltiplo implica a intervenção de diversas áreas de especialidade, como a ortopedia, radiologia, medicina nuclear, radioterapia e oncologia. O diagnóstico pode constituir um desafio mesmo para clínicos com grande experiência ⁽⁶³⁾.

Nos doentes que têm Mieloma Múltiplo, é necessário realizarem-se exames quando do diagnóstico e durante o acompanhamento da doença, de modo a existir uma caracterização adequada e precisa da mesma ⁽⁶³⁾.

Os componentes da Proteína M (cadeia pesada e leve) podem ser identificados com recurso a imunofixação e posteriormente quantificados por eletroforese de proteínas séricas ou ensaio de cadeia leve livre sérico. A imunofixação é mais sensível que a eletroforese de proteínas séricas cerca de 10 vezes, sendo fundamental no momento do diagnóstico para caracterizar o fenótipo da Proteína M ⁽⁶³⁾.

Inicialmente, um doente com suspeita de Mieloma Múltiplo deve realizar um hemograma completo de maneira a avaliar possíveis citopénias, esfregaços sanguíneos de modo a identificar plasmócitos circulantes, eletroforese de proteínas séricas com imunofixação, ensaio de cadeia leve livre sérico e imunoglobulinas quantitativas. Paralelamente, deve realizar uma avaliação dos níveis séricos de cálcio, fósforo, ácido úrico, albumina, creatinina, proteína C reativa, β 2- microglobulina e determinação de atividade da lactato desidrogenase ^(58,63).

Face aos resultados anteriores, os doentes devem realizar estudos de urina e avaliação dos respetivos parâmetros característicos desta patologia, avaliação das células presentes na medula óssea e estudos de imagiologia ⁽⁵⁸⁾.

Caso os estudos iniciais apresentem uma proteína monoclonal na eletroforese de proteínas séricas e/ou imunofixação e/ou uma relação entre os níveis de cadeias leves livres Kappa (K) e lambda (λ) anormal deve ser efetuada uma urinálise de rotina e uma colheita de urina de 24h ⁽⁵⁸⁾. Os níveis das proteínas totais de 24h assim como a presença da proteína de Bence Jones são avaliadas através de densitometria, eletroforese e imunofixação ⁽⁶³⁾.

Para os doentes que apresentem proteína monoclonal e para os doentes que tenham uma anemia ou insuficiência renal ou hipercalcemia deve ser realizada uma avaliação da medula óssea através do aspirado da medula óssea e biópsia com imunofenotipagem, citogenética convencional e hibridação *in situ* por fluorescência, acompanhado por um exame de esfregaço periférico ⁽⁵⁸⁾. No acompanhamento da doença não é obrigatória a realização destes testes ⁽⁶³⁾.

Os estudos de imagiologia aplicam-se para os dentes que estão em risco de contrair fraturas patológicas ou ter complicações neurológicas e devem ser correlacionados com os resultados dos estudos do sangue, urina e da medula óssea ⁽⁶³⁾. A ressonância magnética (RM) é o exame mais escolhido para detetar uma compressão medular. A escolha entre CT, PET-CT ou RM para detetar a compressão medular depende da disponibilidade, custo, preferência da instituição e das características clínicas ^(58,63).

5. Tratamento do Mieloma Múltiplo

5.1 Evolução do tratamento até aos dias de hoje

Para além do transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH), que aumentou a sobrevida e a resposta ao tratamento, com a descoberta dos imunomoduladores (*Immunomodulatory Drugs*, IMiDs), dos inibidores dos proteossoma (*Proteasome Inhibitors* PIs) e dos anticorpos monoclonais, as abordagens terapêuticas do Mieloma Múltiplo aumentaram exponencialmente nas últimas décadas apesar de ser uma doença que não tem cura ⁽⁶⁴⁾.

Na década de 1960, surgiu um agente alquilante para o tratamento do Mieloma Múltiplo, o Melfalano. Este fármaco em associação com Prednisolona tornou-se mais útil e deste modo esta associação tornou-se primeira linha de tratamento para o Mieloma Múltiplo. Assim, antes dos anos 2000, o tratamento do Mieloma Múltiplo baseava-se apenas na associação entre o Melfalano e corticosteroides, como a Prednisolona. Em 1980, para o tratamento de jovens com função renal normal surgiu o transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos, seguido de doses elevadas de Melfalano ⁽⁶⁵⁾.

Em 2006, a FDA aprovou a Talidomida, primeiro fármaco imunomodulador para o tratamento do Mieloma Múltiplo. Quando utilizada em associação com Melfalano e Prednisolona provou, independentemente da idade do doente, um aumento de sobrevivência livre de progressão. Mais tarde, surgiu a segunda geração de imunomoduladores devido à introdução da Lenalidomida (R) no tratamento. Este fármaco, que tem um potencial mais citotóxico em relação as células neoplásicas do que a Talidomida e apresenta menos toxicidades em relação as células normais, é utilizado como terapia de manutenção. A Lenalidomida em associação com inibidores de proteossoma, aumentou a sobrevida de 14,8 para 30.9 meses ^(64,65).

No ano de 2007, introduziu-se o fármaco Doxorrubicina, um antibiótico antineoplásico do grupo das antraciclina, para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário ⁽⁶⁵⁾.

Mais tarde, foi introduzida uma classe terapêutica que aumentou de forma significativa a sobrevivência livre de progressão, os inibidores de proteossoma. Assim, em 2008, a FDA aprovou o Bortezomib (V) como primeira linha para o tratamento de Mieloma Múltiplo recém diagnosticado. O Bortezomib, em associação com Melfalano e Prednisolona foi aprovado para Mieloma Múltiplo recidivante e refratário. Posteriormente, foram aprovados mais inibidores de

proteossoma como o Carfilzomib e o Ixazomib, em virtude do sucesso apresentado pelo fármaco anterior ⁽⁶⁵⁾.

Ainda no ano de 2008, foi desenvolvido o Plerixafor, um inibidor do CXCR4 que impede a sua ligação à proteína SDF-1 α (*Stromal Cell Derived Fator 1 α*). Este fármaco foi aprovado para o tratamento do Mieloma Múltiplo para promover a libertação das células recolhidas no transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos ⁽⁶⁵⁾.

Em 2013, foi aprovada a associação de Dexametasona (D) com imunomoduladores de terceira geração, a Pomalidomida. Este fármaco é dez vezes mais potente que a Lenalidomida e a associação da Pomalidomida com um corticosteroide é aplicada para o tratamento do Mieloma múltiplo refratário, em que ocorre uma primeira recaída em doentes refratários à Lenalidomida ^(64,65). Após a sua aprovação inicial, a Pomalidomida também foi aprovada para ser usada em combinação com um anticorpo monoclonal anti-CD38 e corticosteroides para doentes com Mieloma Múltiplo refratário que receberam anteriormente dois tratamentos incluindo, Lenalidomida e Bortezomib ⁽⁶⁵⁾.

Mais tarde, no ano de 2015, surgiu um inibidor da Histona Desacetilase para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário, o Panobinostat ⁽⁶⁵⁾.

A partir do ano de 2015, com a aprovação do Daratumumab e do Elotuzumab surgiu a era da imunoterapia relativamente ao tratamento do Mieloma Múltiplo ^(64,65). Para esta doença foram desenvolvidas várias abordagens no ramo da imunoterapia, nomeadamente: conjugados anticorpo-fármaco (Belantamab Mafodotin), células CAR-T (Idecabtagene Vicleucel e Ciltacabtagene Autoleucel) e anticorpos biespecíficos ou anticorpo de células T biespecíficos (Teclistamab). Na imunoterapia é bastante importante ter um alvo concreto, que normalmente, são proteínas de superfície expressas nas células alvo, de maneira a minimizar os efeitos adversos ⁽⁶⁵⁾. Em 2019, surgiu o fármaco Selinexor, um inibidor seletivo da exportina 1 para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário e em 2022 desenvolveu-se o Melfalano-Flufenamida, um conjugado péptido-fármaco, utilizado para o mesmo fim ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Na figura 5.1 está representada a evolução dos fármacos até aos dias de hoje, enquanto no quadro 5.1 está apresentada a associação dos mesmos à respetiva classe terapêutica.

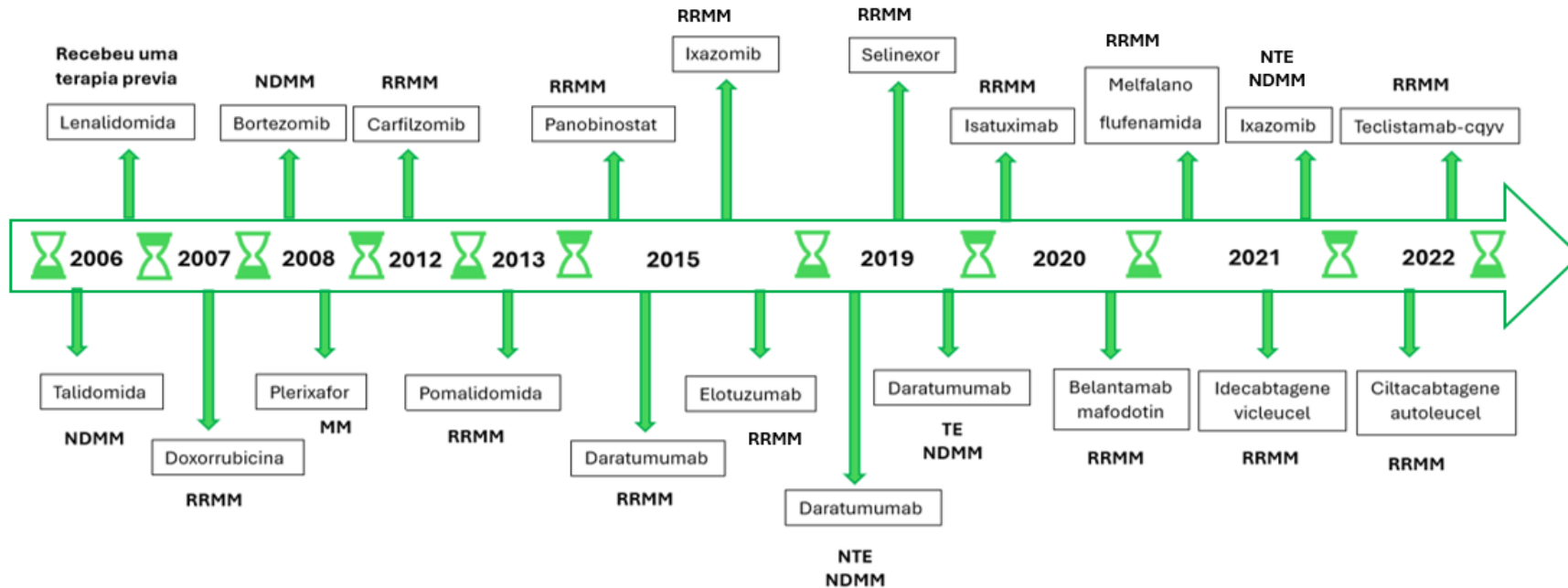


Figura 5.1 Evolução cronológica dos fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) desde 2006 até 2022. NDMM (*Newly Diagnosed Multiple Myeloma*): Mieloma Múltiplo recém- diagnosticado; RRMM (*Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*): Mieloma Múltiplo refratário; NTE (*Non-Transplant-Eligible*): Não elegíveis para transplante; TE (*Transplant Eligible*): Elegível para transplante. Antes de 2015 o tratamento do Mieloma Múltiplo baseava-se apenas em quimioterapia. A partir do ano 2015, surge a era da Imunoterapia ^(64,65).

Quadro 5.1 *Fármacos aprovados para o Mieloma Múltiplo segundo a Food and Drug Administration (FDA) e a respetiva classe terapêutica*^(64–67).

Fármaco	Classe terapêutica
Melfalano	Agente Alquilante
Talidomida	Imunomodulador
Lenalidomida	Imunomodulador
Doxorrubicina	Antibiótico
Bortezomib	Inibidor do proteossoma
Plerixafor	inibidor de CXCR4
Carfilzomib	Inibidor do proteossoma
Pomalidomida	Imunomodulador
Panobinostat	Inibidor da Histona Desacetilase
Daratumumab	Anticorpo monoclonal
Ixazomib	Inibidor do proteossoma
Elotuzumab	Anticorpo monoclonal
Selinexor	Inibidor seletivo da exportina 1
Isatuximab	Anticorpo monoclonal
Belantamab Mafodotin	Conjugados anticorpo-fármaco
Melfalano Flufenamida	Conjugado péptido-fármaco
Idecabtagene Vicleucel	Célula CAR-T
Ciltacabtagene Autoleucel	Célula CAR-T
Teclistamab -cqyv	Anticorpo biespecífico

5.2 As diferentes classes terapêuticas utilizadas no tratamento do Mieloma Múltiplo

5.2.1 Glucocorticoides

A Dexametasona e a Prednisolona são exemplos de glucocorticoides aplicados ao tratamento do Mieloma Múltiplo ⁽³⁷⁾.

Esta classe de fármacos, apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Diminuem a formação, a libertação e a atividade de substâncias que causam a inflamação

(mediadores inflamatórios), tais como os leucotrienos e as prostaglandinas. Estes fármacos, para além de inibirem certas funções das células inflamatórias e impedirem a sua migração para os locais de inflamação, inibem também os efeitos das células T que foram ativadas pelo antigénio ⁽³⁷⁾.

A Dexametasona é um glucocorticoide bastante potente e tem uma longa duração de ação. A Prednisolona tem uma atividade anti-inflamatória moderada e pouca atividade mineralocorticoide. A Dexametasona tem um efeito glucocorticoide 7,5 vezes superior ao da Prednisolona ⁽³⁷⁾.

5.2.2 Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes como o Melfalano e a Ciclofosfamida (C), atuam em qualquer etapa do ciclo celular, e não apenas numa fase específica ⁽³⁷⁾.

Estes fármacos formam ligações cruzadas entre as cadeias de ADN ou dentro da mesma cadeia através da adição de um grupo alquilo às bases do ADN, sendo a guanina a base mais comumente alquilada. Desta forma, os agentes alquilantes impedem a síntese de ADN e de ácido ribonucleico (ARN) provocando a morte celular de células com uma taxa de proliferação elevada (figura 5.2)⁽⁶⁸⁾.

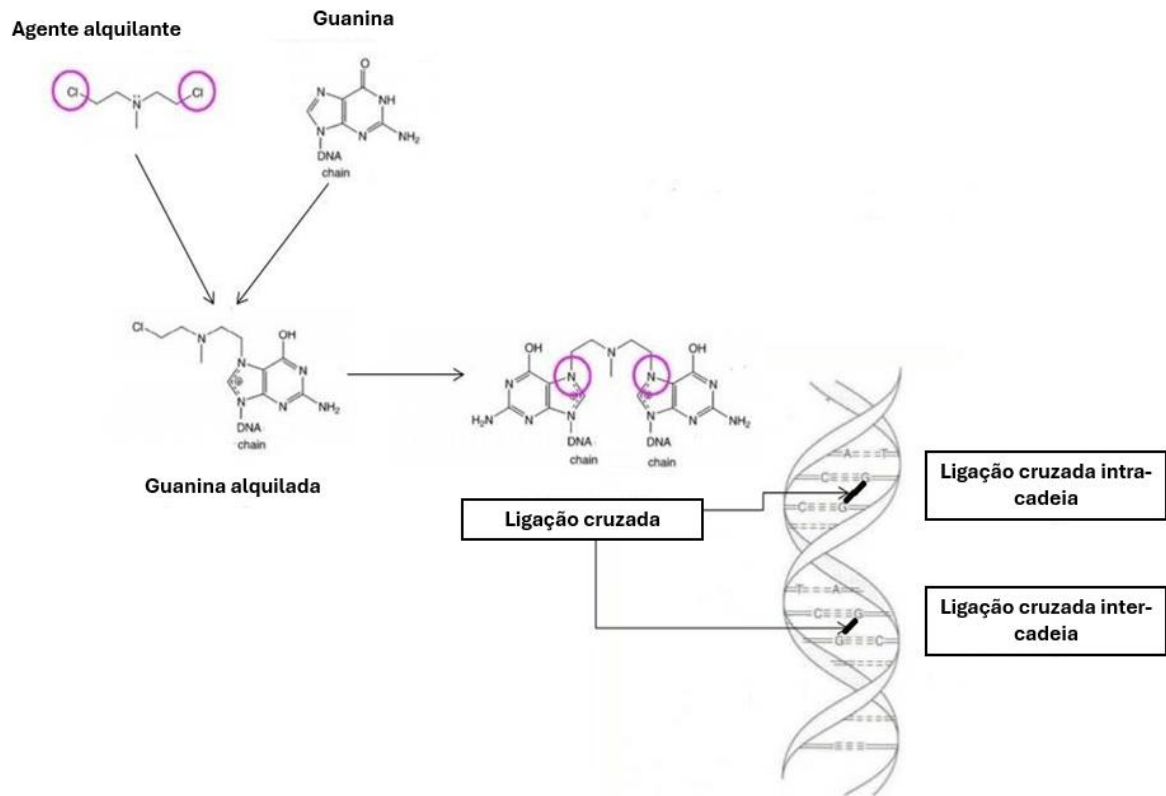


Figura 5.2 Mecanismo de ação dos agentes alquilantes. Esta classe de fármacos acrescenta grupos alquila às bases de ácido desoxirribonucleico (ADN) causando ligações cruzadas intra e inter cadeia. As ligações cruzadas impedem tanto a transcrição como a replicação. Figura adaptada de ⁽⁶⁸⁾.

5.2.3 Imunomoduladores

Os imunomoduladores, tais como a Lenalidomida, Talidomida e a Pomalidomida, têm efeitos citotóxicos, anti antigénicos e imunomoduladores ⁽³⁷⁾.

Estes fármacos têm como objetivo marcar proteínas para a ubiquitinação que serão posteriormente degradadas pelo proteossoma, ligando-se para isso a uma proteína designada de cereblon (CRBN), resultando um complexo, o complexo E3 ubiquitina ligase. Este complexo é constituído pela proteína 1 de ligação ao ADN específica para danos (*Damage-especific DNA Binding Protein 1*, DDB1), pela proteína *Cullin-4* (Cul4), pela proteína *Really Interesting Nex Gene Box -1*(ROC1) e pelo Cereblon ^(37,65).

Os imunomoduladores têm como alvo os fatores de transcrição *Ikaros Family Zinc Finger 1* e *Ikaros Family Zinc Finger 3* (IKZF3) que são cruciais na biologia linfocitária. O fator de transcrição IKZF3 é fundamental para o desenvolvimento e função das células plasmáticas, estando, por isso, envolvido no Mieloma Múltiplo. Os imunomoduladores ligam-se ao cerebón que faz parte do complexo, e este reconhece e adiciona ubiquitina aos fatores de transcrição de modo que sejam reconhecidos pelo proteossoma para serem degradados. Assim, a degradação do fator de transcrição IKZF3 leva a uma diminuição das células plasmáticas, o que afeta a progressão do Mieloma Múltiplo (figura 5.3)⁽⁶⁵⁾.

Outro alvo desta classe de fármacos é a *Casein Kinase 1 alpha* (CK1 α), uma proteína que pertence à família serina/treonina cinases. Esta proteína é altamente expressa em doentes que apresentam Mieloma Múltiplo, o que pode contribuir para a sobrevivência celular dos plasmócitos e para a progressão da doença. A degradação desta proteína, pelos imunomoduladores, causa apoptose das células e alterações na expressão de genes relacionados com o cancro, ou seja, diminui a expressão da proteína β -Catenin e da *Protein Kinase B* e aumenta a expressão de genes supressores de tumor, como o p53 e p21⁽⁶⁵⁾.

Para além da degradação de proteínas, estes fármacos ao induzirem a proteína p21 inibem a via das cinases dependente de ciclina. Ao inibirem esta via estão a inibir a proliferação das células plasmáticas. Para além disto, os imunomoduladores induzem a apoptose direta dos plasmócitos pela ativação da via de morte celular mediada pelo ligando Fas⁽⁶⁵⁾.

Os imunomoduladores inibem a atividade da *p53- Related Protein Kinase* (TP53RK), uma proteína cinase que fosforila a serina 15 da proteína p53. A fosforilação afeta o crescimento das células do Mieloma Múltiplo, podendo, assim, níveis elevados da atividade TP53RK afetar negativamente a sobrevida dos pacientes com Mieloma Múltiplo. A ligação dos IMiDs à TP53RK impede que a fosforilação ocorra e desencadeia a apoptose pela indução da proteína pró-apoptótica *BCL-2 Interacting Mediator of Cell Death* (BIM). Esta classe de fármacos reduz a capacidade das células de se disseminarem e invadirem novos tecidos, pois ao inibirem o fator de transcrição *c-Myc* impedem as metástases das células do Mieloma Múltiplo⁽⁶⁵⁾.

Os imunomoduladores restauram a homeostase imunológica através de diversos mecanismos⁽⁶⁵⁾.

- (i) Estimulação das células T: A Talidomida induz a proliferação dos linfócitos T e aumenta a secreção do interferão gama (Interferon-gamma IFN γ) e interleucina (IL)-2. A Lenalidomida induz a citotoxicidade mediada pelas células T, induz

respostas proliferativas de linfócitos T e das células dendríticas e suprime a expressão da proteína de morte celular programada-1 (PD-1).

- (ii) Aumento da citotoxicidade das células *Natural Killer* (NK): A Lenalidomida para além de aumentar a expressão do ligando Fas nas células NK, aumenta também a secreção de granzimas, melhorando a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*, ADCC).
- (iii) Inibição da formação de osteoclastos: A Lenalidomida e a Pomalidomida impedem a expressão das moléculas de adesão e alteram a relação RANK-L/osteoprotegerina, levando à inibição da produção de osteoclastos.

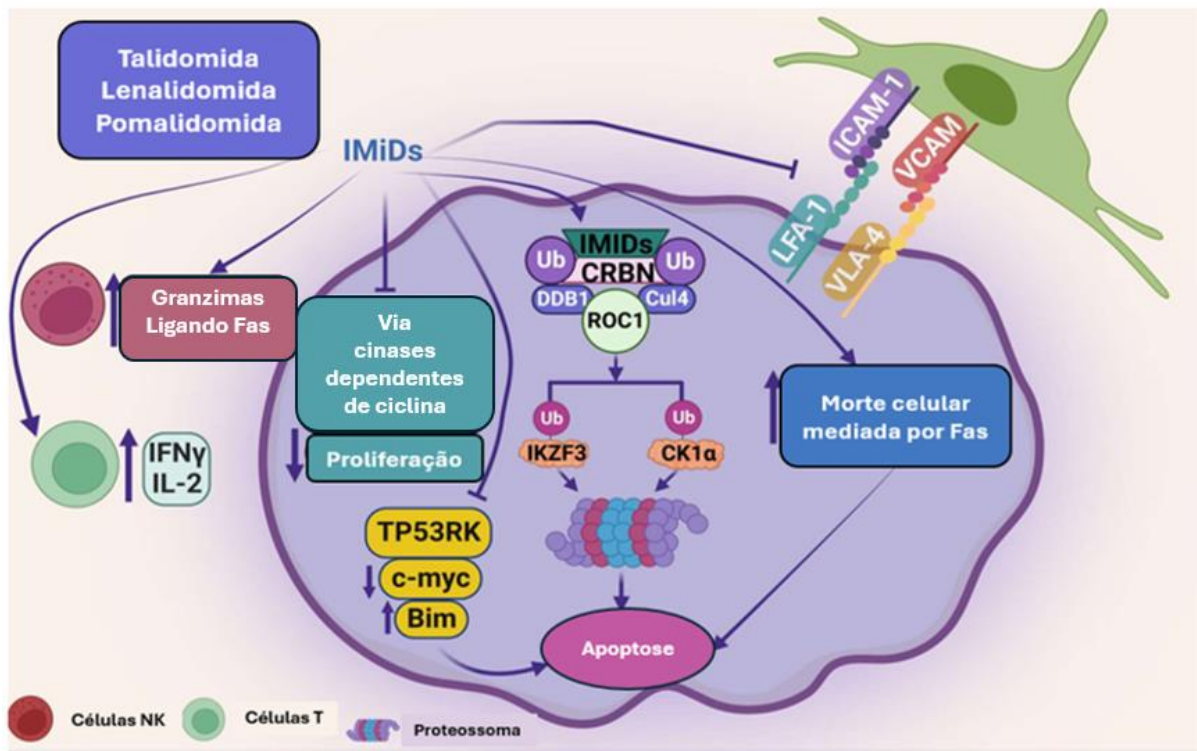


Figura 5.3 Mecanismos de ação dos imunomoduladores. Esta classe de fármacos atua através de diferentes mecanismos. Podem causar a degradação de proteínas através da ligação ao complexo E3 ubiquitina ligase, podem inibir a proliferação dos plasmócitos por inibem a via de cinases dependentes de Ciclina, podem induzir a apoptose das células plasmáticas através da ativação da via de morte celular mediada por Fas, podem causar a apoptose pela indução da proteína pró-apoptótica *BCL-2 Interacting Mediator of Cell Death* (BIM) e podem impedir as metástases das células do Mieloma Múltiplo por inibirem o fator de transcrição *c-Myc*. Para restaurar a homeostase imunológica os imunomoduladores causam a estimulação das células T, aumentam a citotoxicidade das células *Natural Killer* (NK) e inibem a formação de osteoclastos. IMiDs: Imunomoduladores (*Immunomodulatory Drugs*), CRBN: Cereblon, DDB1: Proteína 1 de ligação ao ADN específica para danos (*Demage-especific DNA Binding Protein 1*), ROC1: *Really Interesting Nex Gene Box -1*, Cul4: *Cullin-4*. Ub: Ubiquitina, IFN γ : Interferon gama (*Interferon-gamma*), *Il-2*: Interleucina 2. Figura adaptada de ⁽⁶⁵⁾.

5.2.4 Antraciclina

Este grupo, do qual faz parte a Doxorubicina, é constituído por antineoplásicos produzidos por diferentes cepas de *Streptomyces* que inibem a topoisomerase II⁽³⁷⁾.

A Doxorubicina liga-se ao ADN intercalando-se nos pares de bases que constituem as cadeias de ADN e inibe a topoisomerase II, impedindo a reparação do ADN^(37,69).

5.2.5 Inibidores do proteossoma

Os inibidores do proteossoma, nos quais se incluem o Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, inibem a atividade do proteossoma 26s que é uma enzima cuja a função é degradar proteínas ubiquitinadas⁽³⁷⁾. Como é inibido pelos inibidores do proteossoma, estas proteínas não vão ser eliminadas e vão se acumular no reticulo endoplasmático (RE). A acumulação no RE causa stress ao mesmo, induzindo apoptose dependente de stress de RE e ativação da via *jun amino-terminal Kinases* (JNKS) que faz aumentar a expressão dos ligando Fas, caspase 8 e a caspase 3. Por outro lado, em resposta ao stress, a proteína P53 pode acumular-se e ser fosforilada. A fosforilação faz aumentar a sua atividade e consequentemente promove a expressão de genes pro-apoptóticos, levando à formação da proteína *Bcl-2 Associated X* (BAX) e da *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase activator* (NOXA). A fosforilação promove também a ativação do citocromo-c e a inibição da proteína *Myeloid Cell Leukemia-1* (MCL1)⁽⁶⁵⁾ (figura 5.4).

O stress do RE para além de causar apoptose, provoca uma lesão mitocondrial devido à libertação de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS). As proteínas ubiquitinadas que não foram degradadas, causam também lesão mitocondrial⁽⁶⁵⁾.

Os IPs, como o Bortezomib, podem melhorar a resistência à morte celular mediada por adesão (*Cellular-Adhesion-Mediated Drug Resistance*, CAM-DR), pois inibem moléculas de adesão, como a VLA-4. Deste modo, estes fármacos melhoram a resistência ao tratamento do Mieloma Múltiplo por inibirem moléculas de adesão. Por outro lado, o Bortezomib inibe o fator de transcrição *Nuclear factor Kappa-Light-Chain- Enhancer of activated B Cells* (NF-κB) que,

consequentemente, diminui a IL-6, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), *c.Myc* e a Ciclina D1⁽⁶⁵⁾.

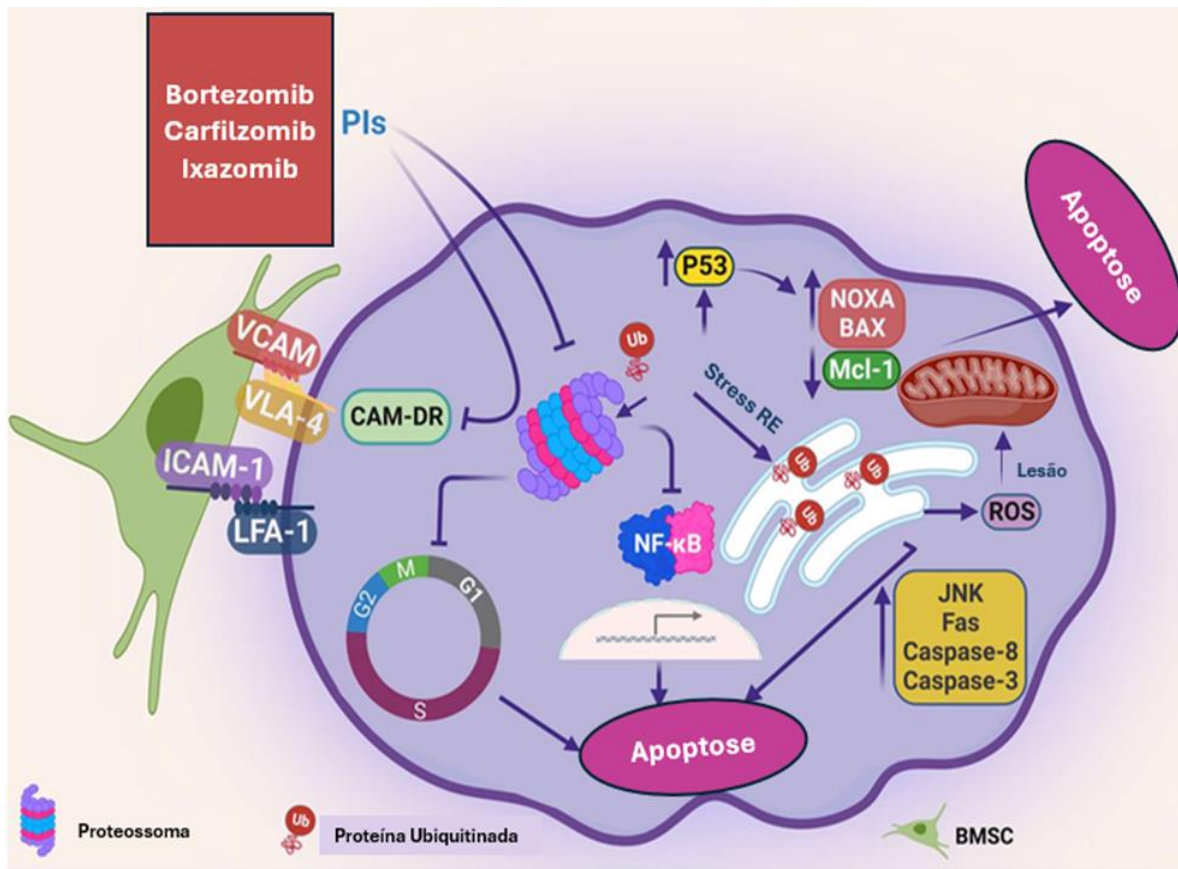


Figura 5.4 Mecanismo de ação dos inibidores do proteossoma. Os inibidores do proteossoma podem atuar através de diversos mecanismos. A principal função resulta da acumulação de proteínas ubiquitinadas no retículo endoplasmático (RE) devido a inibição do proteossoma. Esta acumulação causa stress ao RE, ativação da via *jun amino-terminal Kinases* (JNK) e fosforilação da P53 que leva à apoptose. Ao ativar a via JNK faz aumentar a expressão do ligando Fas, caspase 8 e a caspase 3. Os inibidores do proteossoma podem inibir moléculas de adesão, melhorando a resistência ao tratamento do Mieloma Múltiplo, e podem inibir o fator de transcrição *Nuclear factor Kappa-Light-Chain- Enhancer of activated B Cells* (NF-κB). CAM-DR: Resistência à morte celular mediada por adesão (*Cellular-Adhesion-Mediated Drug Resistance*), BAX: *Bcl-2 Associated X*, NOXA: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate oxidase activator*. MCL-1: *Myeloid Cell Leukemia-1*, ROS: Espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species*), UB: Ubiquitina. Adaptada de ⁽⁶⁵⁾.

5.2.6 Inibidores da Histona Desacetilase

Os níveis de Histona Desacetilase são mais elevados em doentes que apresentam Mieloma Múltiplo e estes níveis estão associados a um mau prognóstico ⁽⁶⁵⁾.

As Histonas Desacetilase (*Histone Deacetylases*, HDACs) apresentam atividade em proteínas não-histonas e em histonas ⁽⁷⁰⁾. As HDACs removem grupos acetil dos resíduos de

lisina que estão presentes nas histonas. Ao retirarem estes grupos, estas enzimas impedem a transcrição genética ⁽⁶⁵⁾.

Os inibidores das Histomas Desacetilase, como o Panobinostat, bloqueiam a função da chaperona HSP90. Estes inibidores destabilizam esta chaperona, uma vez que causam a sua acetilação, e por isso, a interação entre CXCR4 e HSP90 diminui, resultando na degradação proteossomal da proteína CXCR4, diminuindo assim os seus níveis (figura 5.5)⁽⁷⁰⁾.

A proteína *Phosphatase 3 Catalytic Subunit Alpha* é muito expressa em células da medula óssea CD138-positivas de doentes com Mieloma Múltiplo avançado, estando associados a um mau prognóstico. Esta proteína é substrato da HSP90 que é desacetilada pela Histona Desacetilase 6 (HDC6). A inibição da HDC6 por esta classe de fármacos inibe a ação da HSP90 por causa da sua acetilação. Desta forma, ocorre a degradação da proteína *Phosphatase 3 Catalytic Subunit Alpha* ⁽⁷⁰⁾.

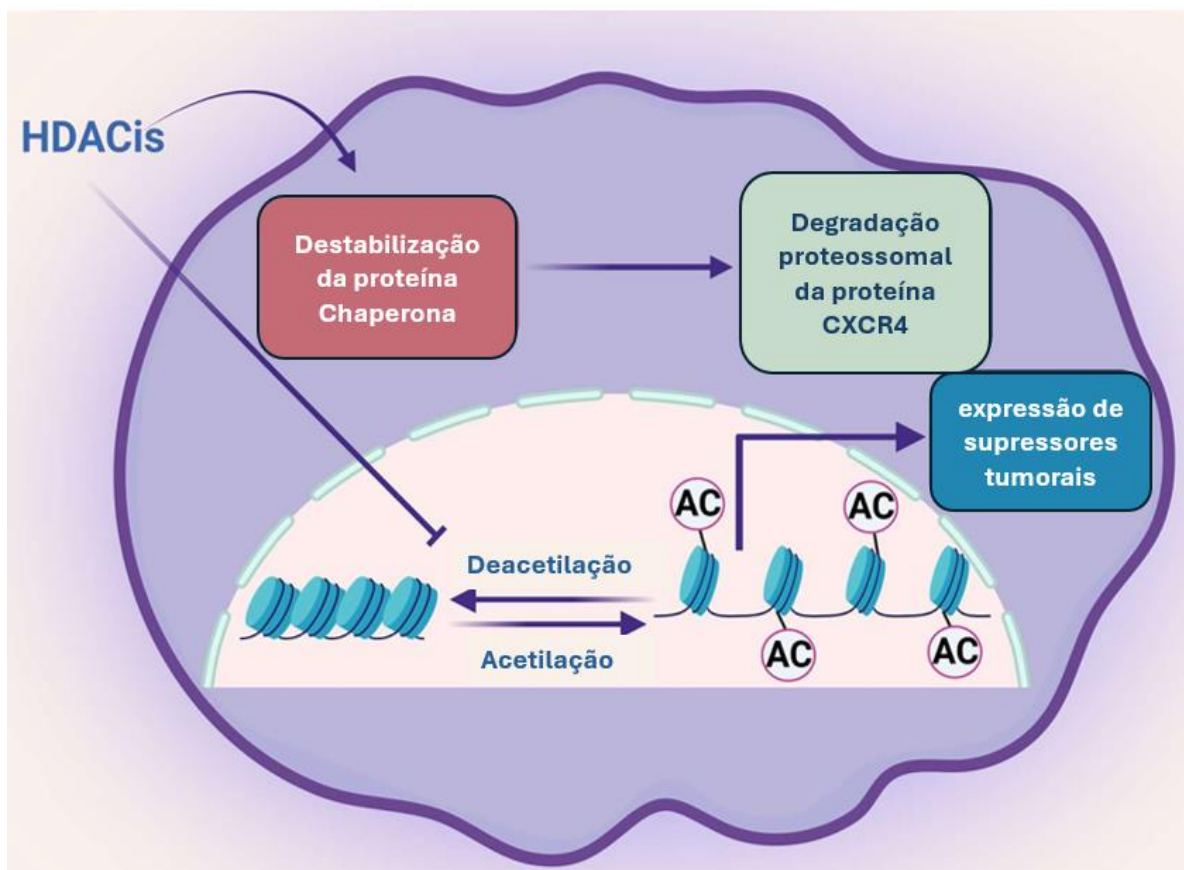


Figura 5.5 Mecanismo de ação dos inibidores da Histona Desacetilase. Esta classe de fármacos promove a acetilação das histonas pois ao inibir as Histonas Desacetilase estão a impedir que estas removam grupos acetil das histonas, promovendo a expressão de supressores tumorais. Por outro lado estes inibidores causam a destabilização da proteína chaperona que provoca a degradação proteossoma da proteína CXCR4. Adaptado de ⁽⁶⁵⁾.

5.2.7 Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais têm como objetivo atingir marcadores tumorais que estão à superfície das células tumorais ⁽⁶⁵⁾.

CD38 é uma glicoproteína transmembranar do tipo II que é expressa, em níveis baixos, em células linfoides, mieloides e tecidos não hematopoiéticos. No Mieloma Múltiplo, esta glicoproteína encontra-se bastante expressa nas células plasmáticas e, portanto, torna-se um alvo clínico, um marcador tumoral ⁽⁶⁴⁾.

O Daratumumab é anticorpo monoclonal anti-CD38, que elimina a célula tumoral através de citotoxicidade dependente de complemento (*Complement Dependent Cytotoxicity*, CDC), ADCC, fagocitose celular dependente de anticorpo (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*, ADCP). Para além disto, este anticorpo provoca morte direta programada e apoptose através de ligações cruzadas mediadas pelo recetor Fc. O Daratumumab aumenta os níveis dos linfócitos T CD4+ e CD8+ que consequentemente aumentam a resposta imune anti tumoral contra as células do Mieloma Múltiplo ⁽⁶⁴⁾.

À semelhança do Daratumumab, o Isatuximab (Isa) é um anticorpo monoclonal anti-CD38. Este anticorpo induz a internalização do CD38, porem não diminui o nível do marcador tumoral na superfície das células do Mieloma Múltiplo, ao contrário do Daratumumab. A semelhança do Daratumumab, o Isatuximab elimina as células tumorais através de CDC, ADCC, ADCP e morte celular direta programada. Este anticorpo causa apoptose independente de ligações cruzadas. A diferença entre estes anticorpos reside no facto do Isatuximab provocar mais acentuadamente ADCC e morte celular programada. Independente do nível de expressão de CD38, o Isatuximab induz ADCC mediado por células NK, ao contrário do ADCP ou do CDC que dependem de níveis elevados de CD38 ⁽⁶⁴⁾.

O Elotuzumab tem como alvo a molécula da família de ativação de sinalização linfocítica 7 (*Lymphocytic Activation Molecule Family 7*, SLAMF7) que foi aprovado em 2015 em associação com Lenalidomida e Dexametasona para o tratamento do Mieloma Múltiplo que tenham recebido três tratamentos anteriormente ⁽⁶⁵⁾.

SLAMF7 é uma glicoproteína transmembranar que está presente, em 95% dos casos de Mieloma Múltiplo, altamente expressa nas células plasmáticas. O anticorpo Elotuzumab, após se ligar ao SLAMF7, induz ADCC através do fragmento Fab e liga-se ao CD16 de células NK através da porção Fc. Deste modo, as células NK, são ativadas, libertam grânulos citotóxicos

para eliminar os plasmócitos anormais e Interferão Gama de maneira a estimularem outras células imunes. O Elotuzumab elimina também as células por ADCP e inibe a adesão das células do mieloma ⁽⁶⁵⁾.

5.2.8 Conjugado anticorpo-fármaco

O conjugado anticorpo-fármaco tem como alvo as células tumorais e foram desenvolvidos para aumentar a especificidade dos compostos citotóxicos e reduzir os seus efeitos fora do alvo, ou seja, este conjugado poupa as células normais maximizando a eficácia citotóxica e minimizando a toxicidade sistémica. O conjugado é composto por um anticorpo monoclonal, um fármaco citotóxico e um ligante que liga o anticorpo ao fármaco (figura 5.6)^(64,65).

O mecanismo de ação dos conjugados engloba 4 etapas ⁽⁶⁴⁾:

- 1- O anticorpo monoclonal liga-se a um antigénio específico que está presente na superfície das células tumorais;
- 2- Após a ligação, o complexo (anticorpo-fármaco) é internalizado pela célula tumoral (no caso do Mieloma Múltiplo são as células plasmáticas), através de endocitose;
- 3- O complexo é transportado para o lisossoma, e no seu interior o ligante é quebrado e o anticorpo e o fármaco separam-se;
- 4- O fármaco é então libertado e mata a célula tumoral.

O primeiro conjugado aprovado para o tratamento do Mieloma Múltiplo com mais de quatro linhas de tratamento foi o Belantamab Mafodotin. Este conjugado consiste num anticorpo monoclonal dirigido contra o Antígeno de Maturação das Células B (*B-Cell Maturation Antigen*, BCMA) e um fármaco inibidor da polimerização da tubulina, o MMAF ⁽⁶⁴⁾.

O Belantamab liga-se ao BCMA e o complexo sofre a internalização no interior do lisossoma, ocorrendo a separação do anticorpo e do MMAF por clivagem proteolítica. O MMAF vai induzir a apoptose da célula plasmática ⁽⁶⁴⁾.

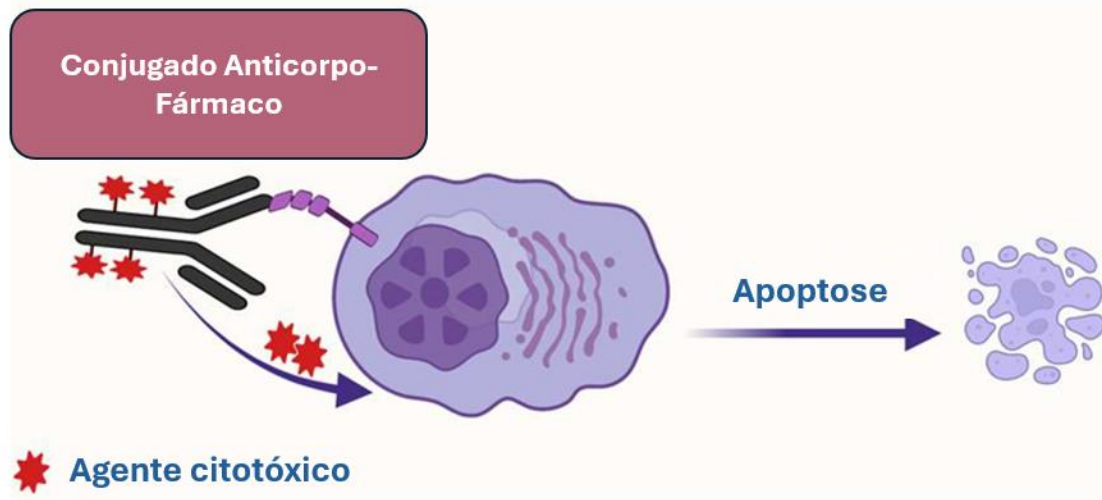


Figura 5.6 Conjugado anticorpo-fármaco. O conjugado é composto por um anticorpo que se liga ao antígeno da célula tumoral, por um agente citotóxico e por um ligante. Após a separação entre o fármaco e o anticorpo dentro do lisossoma, o fármaco induz a apoptose da célula. Adaptada de ⁽⁶⁴⁾.

5.2.9 Anticorpos Biespecíficos

Esta classe de fármacos são anticorpos monoclonais que possuem dois epitopos diferentes no mesmo antígeno, isto é, têm dois lugares de ligação para antígenos diferentes. É um anticorpo monoclonal que se liga ao mesmo tempo a dois antígenos diferentes, um liga-se ao CD3 que estão presentes nas células T e o outro liga-se a um antígeno específico tumoral que esta presente nas células tumorais, de modo a auxiliar a resposta imune, uma vez que aproxima a célula T à célula tumoral ^(64,65).

Existem dois tipos de anticorpos biespecíficos, os *bispecific therapeutic engagers* (*BITE*) e os *Duobody*. Os *BITE* são anticorpos monoclonais que apresentam dois sítios de ligação a antígenos, constituídos por fragmentos variáveis duplos de dois anticorpos diferentes que estão ligados por um ligante flexível e não têm região Fc, Os *Buobody* são anticorpos que contêm a região Fc e que derivaram da fusão de dois anticorpos diferentes, ou seja, em vez de terem cadeias leves e pesadas idênticas, como um anticorpo monoclonal tradicional, essas cadeias são diferentes pois derivam de dois anticorpos distintos ⁽⁶⁴⁾ (figura 5.7).

O fármaco Teclistamab foi o primeiro anticorpo biespecífico, mais concretamente o primeiro *Duobody*, aprovado para tratar doentes com Mieloma Múltiplo que receberam pelo

menos quatro tratamentos prévios ^(64,65). Este anticorpo biespecífico, assim como o anticorpo biespecífico Elranatamab, ligam-se ao CD3 presente em células T e ao mesmo tempo liga-se ao BCMA presente em células do Mieloma Múltiplo ⁽⁶⁵⁾. O BCMA é um recetor transmembranar que pertence a superfamília do fator de necrose tumoral 17 ⁽⁶⁴⁾. Este recetor é dos antígenos mais frequentemente utilizado no desenvolvimento de imunoterapias para o Mieloma Múltiplo, pois está muito expresso em células plasmáticas de doentes que tenham esta doença ⁽⁶⁴⁾. O Teclistamab aproxima as células do Mieloma Múltiplo às células T, criando uma sinapse imunológica, cascatas citolíticas e promovendo a estimulação de citocinas pro inflamatórias. Após a ativação das células T, irá então, ocorrer a lise das células tumorais ⁽⁶⁵⁾.

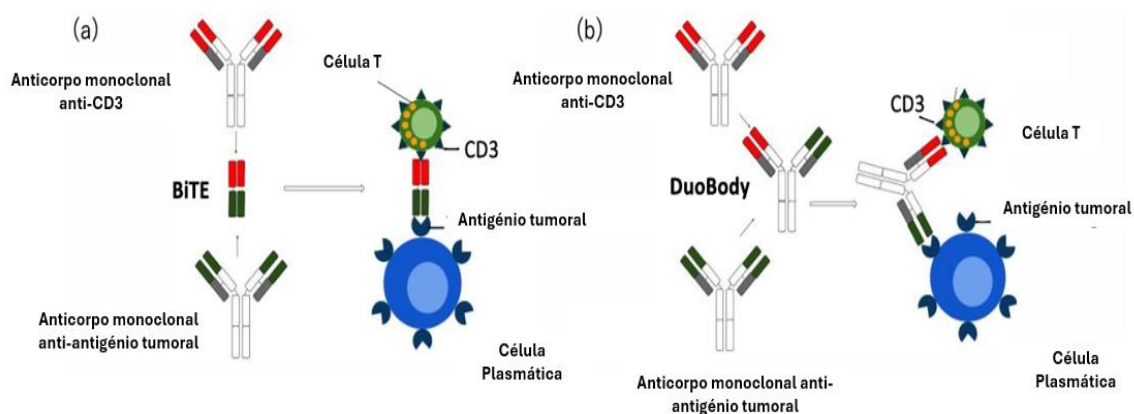


Figura 5.7 Estrutura e mecanismo de ação de anticorpos biespecíficos. Ambas as estruturas ligam-se a dois antígenos diferentes, porém o *bispecific therapeutic engager* (BITE) é uma molécula mais pequena composta apenas por fragmentos variáveis de anticorpos conectados por um ligante, enquanto que um *DuoBody* é um anticorpo completo pois é constituído por todas as regiões de um anticorpo monoclonal, incluindo a região Fc. Adaptada de ⁽⁶⁴⁾.

5.2.10 Células T e NK modificadas pelo recetor de antígeno quimérico

O tratamento com os recetores quiméricos de antígeno é um tipo de imunoterapia que junta a especificidade dos anticorpos monoclonais e a citotoxicidade dos linfócitos T ⁽⁶⁴⁾. As células CAR-T têm o objetivo de reprogramar e orientar o sistema imunológico para as células

tumorais, que são as células alvo ⁽⁶⁵⁾. O uso destes recetores para o tratamento tem demonstrado um elevado potencial para eliminar as células tumorais ⁽⁶⁴⁾.

Estes recetores são proteínas transmembranares modificadas geneticamente que tem como objetivo detetar antígenos específicos que estão presentes nas membranas celulares das células ⁽⁶⁵⁾. A modificação genética é feita *in vitro* com recurso a um vetor, lentivírus, e ocorre após a extração de células T do próprio paciente. Após a modificação genética, as células CAR são introduzidas no organismo dos pacientes de maneira a realizarem o seu objetivo que é reconhecer os antígenos presentes nas células tumorais ⁽⁶⁵⁾.

Estes recetores apresentam um domínio extracelular que reconhece os antígenos, um espaçador modificado (CD28 ou CD8) que ajuda a redirecionar as células CAR para as células alvo, um domínio de sinalização intracelular que ativa as células (engloba o domínio de ativação das células T, o CD3Zeta, um ou mais domínios co estimuladores) e um domínio transmembranar que liga o domínio extracelular ao intracelular ⁽⁶⁴⁾.

Existem quatro gerações de CAR, a primeira geração apresenta apenas o domínio de ativação CD3Zeta, a segunda geração contém o mesmo domínio de ativação, mas tem também um domínio co estimulador (CD28 ou 41BB) e a terceira geração apresenta o domínio de ativação que as outras gerações têm, mais dois domínios co estimuladores ⁽⁶⁵⁾. A quarta geração também designada de células T redirecionadas para a morte iniciada por Citocina, consiste na adição de uma citocina à segunda geração, que, quando a célula é ativada, esta citocina é libertada para provocar a morte das células tumorais ⁽⁶⁵⁾. As gerações foram desenvolvidas para melhorar as células CAR-T, uma vez que a primeira geração tinha um sinal bastante fraco para induzir atividade anti tumoral ⁽⁶⁴⁾.

Em 2014, realizou-se o primeiro ensaio clínico com células CAR-T contra o BCMA. Este tratamento começou após a administração de Ciclofosfamida e Fludarabina. Atualmente para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário, os únicos CAR-Ts aprovados são o Ciltacabtagene Autoleucel e o Idecabtagene que são anti-BCMA CAR-T⁽⁶⁵⁾.

Apesar dos anti-BCMA CAR-T serem eficazes no tratamento do Mieloma Múltiplo, apresentam alguma toxicidade como síndrome de libertação de citocinas e aplasia ⁽⁶⁵⁾. Para resolver este problema, foram eleitas as células NK em substituição das células T⁽⁶⁵⁾. Como as células CAR-NK segregam citocinas diferentes das células CAR-T, reduz a probabilidade de ocorrer a síndrome de libertação de citocinas ⁽⁶⁴⁾. As células NK apresentam uma baixa

migração para a medula óssea, então, os investigadores modificaram as células CAR-NK para expressar CXCR4, que é um recetor que facilita a migração para a medula óssea ⁽⁶⁵⁾.

As células CAR-NK podem eliminar as células tumorais através da citotoxicidade mediada pelo CAR, ou seja, as células NK destroem as células tumorais através da ativação do recetor CAR, ou podem eliminar as células tumorais com recurso a ADCC. A ADCC é independente do CAR ⁽⁶⁴⁾.

5.3 Esquemas terapêuticos do Mieloma Múltiplo

O tratamento do Mieloma Múltiplo tem aumentado significativamente, devido à diversidade de opções terapêuticas desenvolvidas, o que tem vindo a proporcionar aos doentes um aumento da sobrevivência livre de progressão e um aumento da sobrevivência global ⁽⁷¹⁾.

O tratamento desta doença passa por reduzir os danos aos órgãos-alvo, os sintomas e anular as citogenias ⁽⁷²⁾. Apesar do tratamento não proporcionar uma cura, ele tem como objetivo alcançar a doença residual mensurável negativa, que está associada a uma maior sobrevivência global ⁽⁷¹⁾. Deste modo, o tratamento deve melhorar a qualidade de vida dos pacientes proporcionando-lhes um prolongamento da sua vida ⁽⁷²⁾.

O tratamento desta neoplasia destina-se a dois grupos distintos de doentes, os elegíveis para o transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos e os não elegíveis para este transplante ⁽⁷¹⁾.

5.3.1 Pacientes elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos

O transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos pode ser realizado em ambiente hospitalar ou ambulatório e baseia-se na reconstituição da medula óssea após um tratamento intensivo de quimioterapia ^(73,74). Esta reconstituição é realizada através do uso de células hematopoiéticas do próprio paciente que vão substituir o tecido hematopoiético maligno

⁽⁷⁵⁾. Deste modo, a hematopoiese é restaurada através da infusão de um enxerto de células tronco hematopoiéticas ⁽⁷⁵⁾.

Os pacientes que têm Mieloma Múltiplo são submetidos a uma avaliação para determinar se são ou não elegíveis para o transplante ⁽⁷⁶⁾. Na avaliação tem também de se considerar a relação benefício-risco do transplante e os desejos e necessidades do doente ⁽⁷⁶⁾. A elegibilidade para o transplante é variável entre países e instituições, sendo que na Europa os pacientes têm de apresentar as seguintes características para poderem realizar o transplante ^(71,76).

- ❖ Idade inferior ou igual a 70 anos, sendo preferencial uma idade inferior a 65 anos
- ❖ Não podem apresentar comorbidades significativas (cardíacas, pulmonares, hepáticas, renais)
- ❖ *Performance Status 0-2*
- ❖ Resiliência funcional quando submetidos a tratamentos intensivos de quimioterapia de elevada dose

Caso os pacientes sejam eleitos para o transplante, eles têm duas opções para o momento da realização do transplante. O transplante autólogo de progenitores hematopoiético pode ser precoce ou tardio ⁽⁷⁴⁾. Se os doentes preferirem um TAPH precoce, realizam o transplante depois da colheita. Se os doentes preferirem realizar a TAPH tardio têm de realizar a recolha das células, armazená-las e continuar com a quimioterapia de indução seguida da manutenção. O transplante neste cenário realiza-se quando houver a primeira recaída ^(74,77).

Portanto, caso os pacientes sejam eleitos para o transplante autólogo de progenitores hematopoiético precoce têm de seguir as seguintes etapas^(31,71,74):

- 1) Quimioterapia de indução
- 2) Colheita das células-tronco
- 3) Quimioterapia preparativa/condicionamento
- 4) Transplante
- 5) Terapia de consolidação
- 6) Terapia de manutenção

A escolha entre um TAPH precoce e tardio está relacionada com a preferência do doente, com a sua idade, com a sua estratificação de risco (TAPH precoce é eleito em doentes de alto risco), com a resposta a quimioterapia de indução, com a aprovação do seguro e com os recursos das instalações que armazenam as células ⁽⁷⁴⁾.

Em relação à quimioterapia isolada, o transplante mostra algumas vantagens. O TAPH face à quimioterapia isolada apresenta uma SLP mais elevada, pouco tempo toxicidade e baixa taxa de mortalidade sem recidiva ⁽⁷⁶⁾.

1) Quimioterapia de indução

A quimioterapia de indução realiza-se antes da colheita das células tronco com o objetivo de diminuir o número de células cancerígenas na medula óssea e no sangue periférico ⁽⁷⁶⁾.

A colheita das células tronco pode ser afetada pelos fármacos utilizados na quimioterapia de indução ⁽⁷⁴⁾. Deste modo, o Melfalano não deve ser usado no tratamento de indução pois pode causar danos nas células tronco e causar mielodisplasia depois do transplante ⁽⁷⁴⁾.

Antes dos pacientes realizarem a colheita das células tronco, deve realizar 3 a 4 ciclos de tratamento de indução ⁽⁷⁷⁾. O tratamento de indução padrão tem sido realizado com três fármacos no qual se incluem o Bortezomib e Dexametasona ⁽³¹⁾. Portanto, a estes dois fármacos pode-se acrescentar Ciclofosfamida (protocolo VCD: Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona), Talidomida (T) (protocolo VTD: Bortezomib + Talidomida + Dexametasona) ou Lenalidomida (protocolo VRD: Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona)⁽⁷¹⁾. Recentemente, com a utilização dos anticorpos monoclonais no tratamento do Mieloma Múltiplo, o Daratumumab, começou também a aplicar-se não só o regime de triplete, mas também o quarteto ⁽³¹⁾.

Diversos especialistas utilizam regimes diferentes, pois não existe um único regime de indução ⁽⁷⁶⁾. Segundo as combinações aprovadas pela EMA e as financiadas em Portugal, o tratamento de indução principal/padrão é o DaraVTD (Daratumumab + Bortezomib + Talidomida + Dexametasona)⁽⁷¹⁾. O DaraVRD (Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona) também pode ser aplicado como primeira linha ⁽⁷¹⁾. Como alternativa, ou seja, caso o tratamento preferencial não seja possível de se realizar, pode-se optar por fazer um

tratamento com VTD (cuja evidência é IA), ou com VRD (com a mesma evidência) ou com VCD, porém, não é tão recomendado (evidência IIB) (figura 5.8)⁽⁷¹⁾. Caso o doente não responda ao tratamento de indução, deve passar para o tratamento de indução de segunda linha antes de realizar o TAPH. No tratamento de indução com tripletos (VTD, VRD, VCD) o número de ciclos não deve exceder mais do que seis, enquanto com quarteto DaraVTD, o número de ciclos não pode passar de quatro ⁽⁷¹⁾.

O ensaio clínico CASSIOPEIA de fase III, que compara VTD com DaraVTD, mostrou vantagem para o uso de DaraVTD com uma redução do risco de progressão e o ensaio de fase II GRIFFIN mostrou melhores resultados com DaraVRD em comparação com VRD, uma vez que a SLP para o DaraVRD foi de 95,8% enquanto que para o VRD foi de 89,8%^(31,71). Estes ensaios vieram a comprovar que o tratamento de indução apresenta melhores resultados quando o anticorpo Daratumumab está associado. Existem novos estudos que estão a decorrer que podem ser o futuro do tratamento de indução. Esses estudos englobam combinações em que há a substituição do Bortezomib pelo Carfilzomib (K) (inibidor do proteossoma de segunda geração) ou a associação do Carfilzomib com anticorpos monoclonais anti-CD38 (DaraKRD: Daratumumab + Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona ou IsaKRD: Isatuximab + Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona)⁽⁷¹⁾.

2) Colheita e armazenamento das células – tronco

Após o tratamento de indução, procede-se à colheita das células independentemente de o doente querer ou não prosseguir com o transplante ⁽⁷⁶⁾.

Antes da colheita das células recorre-se à estimulação com um fator estimulador de colónias de granulócitos ⁽⁷⁴⁾. Este fator pode ser usado isoladamente ou em associação com um inibidor do CXCR4, como o Plerixafor, que diminui a ligação das células tronco no microambiente da medula óssea, promovendo assim a sua libertação no sangue periférico. O fator estimulador das colónias de granulócitos pode também ser usado após a utilização de Ciclofosfamida, em casos em que a associação entre o fator e o CXCR4 não funcione ⁽⁷⁴⁾. Após a estimulação procede-se à recolha das células tronco por aférese do sangue periférico ⁽⁷⁴⁾.

Depois da recolha, as células são criopreservadas em dimetilsulfóxido a 5%. Quando da necessidade para o transplante, são descongeladas imediatamente antes da infusão ⁽⁷⁴⁾.

3) Regime de condicionamento

Esta regime baseia-se numa quimioterapia em doses elevadas, com o objetivo de eliminar as células tumorais antes de se introduzirem as células tronco do paciente⁽⁷⁴⁾. O regime padrão consiste em Melfalano na dose de 200 mg/m², havendo redução na dose, em função da idade e do estado renal^(31,71,74).

No caso de pacientes cuja creatina serica é superior a 2 mg/dl ou a clearance de creatinina é inferior a 30 ml/min/1.73 m², a dose de Melfalano deve ser reduzida para 140 mg/m²⁽⁷¹⁾. Nestes pacientes, uma dose de 200 mg/m² causa elevada toxicidade, como toxicidade pulmonar e mucosite⁽⁷⁴⁾.

Para os pacientes que tenham uma idade compreendida entre os 65 e os 70 anos não há uma indicação para reduzir a dose de Melfalano, embora essa dose deva ser reduzida para 140 mg/m², em doentes com 70 anos portadores de insuficiência renal⁽⁷⁴⁾.

4) Transplante

O transplante pode ser realizado 24 horas depois da realização do regime de condicionamento⁽⁷⁴⁾.

Antes de correr a infusão das células tronco hematopoéticas, os pacientes são medicados com anti-histamínicos e paracetamol de modo a evitar reações alérgicas e febre que possam decorrer durante a infusão⁽⁷⁸⁾.

Para além da administração destes fármacos, os pacientes beneficiam de uma administração intravenosa de Furosemida. A Furosemida é um diurético que é capaz de eliminar o dimetilsulfóxido (agente usado para o congelamento das células tronco) do organismo do utente, reduzindo assim possíveis efeitos indesejáveis⁽⁷⁸⁾.

Imediatamente antes da infusão, as células têm de ser descongeladas para serem administradas nos pacientes através de um cateter central. O tempo de infusão é curto comparado com o procedimento de colheita e preparação, pois pode durar menos de uma hora⁽⁷⁸⁾.

5) Terapia de consolidação

A terapêutica de consolidação é realizada com o intuito de reforçar a resposta de maneira a aumentar a hipótese de alcançar uma doença residual mensurável negativa ⁽⁷¹⁾. A consolidação pode ser realizada por duas maneiras:

- ❖ Realização de quimioterapia depois do transplante e antes da fase de manutenção ⁽⁷⁴⁾. A consolidação deve ter em conta o número de ciclos feitos na indução pois pode-se basear em dois ou três ciclos de um plano terapêutico igual ou melhor que o utilizado na fase de indução ⁽⁷¹⁾. O estudo EMN02/HO95 comprovou que um regime de consolidação com VRD melhorou a sobrevivência livre de progressão mediana comparativamente a uma inexistência de consolidação ⁽³¹⁾.
- ❖ Realização de um transplante em *tentem*. Baseia-se num segundo transplante (tandem=duplo) com realização de quimioterapia intensiva anteriormente ⁽⁷⁴⁾. Este segundo transplante deve ser realizado no máximo de seis meses depois do primeiro transplante ter sido efetuado ⁽⁷¹⁾. Estudos indicam que o transplante em *tentem* é benéfico para pacientes que apresentam citogenética de alto risco. Deste modo, recomenda-se duplo transplante a este grupo de pacientes. Aos pacientes que são refratários é recomendada a indução assim como aos pacientes que, após realizarem o primeiro transplante, não consigam atingir uma resposta positiva ⁽⁷¹⁾.

6) Terapia de manutenção

O tratamento de manutenção é a última etapa e estende-se até à recaída ⁽⁷¹⁾. A manutenção, realizada em Portugal e aprovada pela EMA realiza-se com Lenalidomida (10 mg por dia) e esta melhora a SG e a SLP ^(31,71,74). Proporciona mais 2 anos à sobrevivência livre de progressão e 2,5 anos em relação à sobrevivência global comparativamente ao placebo ⁽³¹⁾.

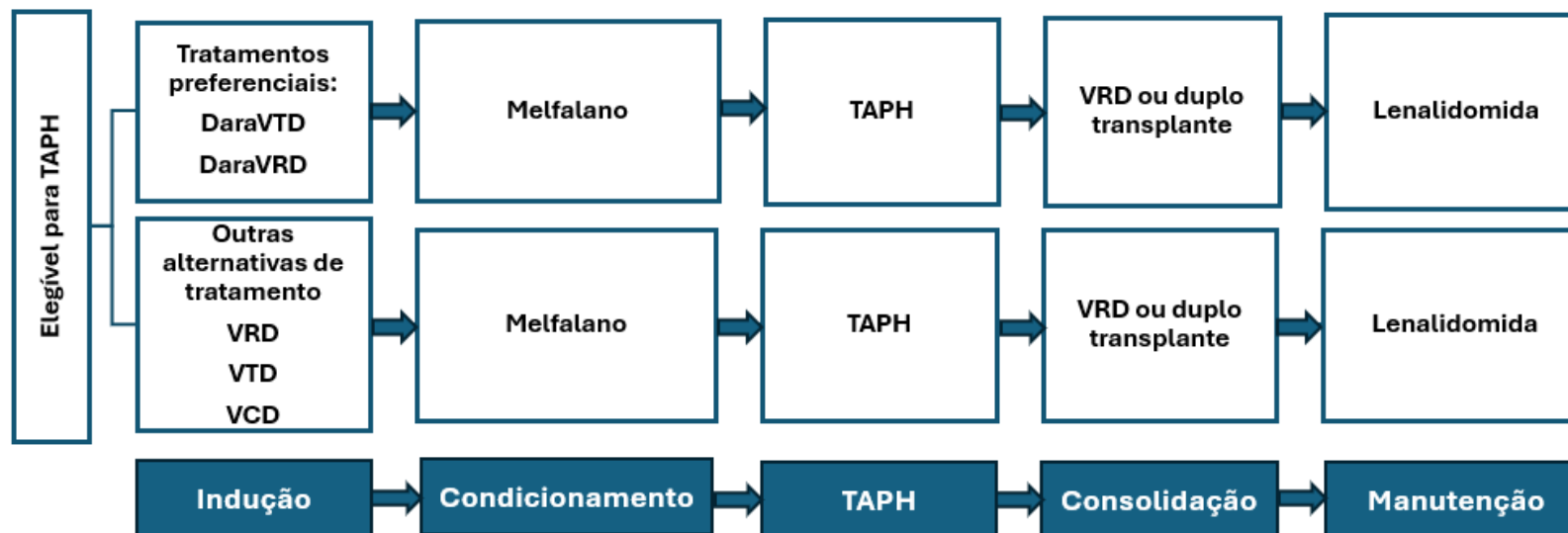


Figura 5.8 *Etapas que os pacientes elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) têm de realizar.* A indução é a primeira etapa deste processo e é comum tanto para um TAP precoce como para um TAPH tarde. Em Portugal DaraVTD (Daratumumab + Bortezomib + Talidomida + Dexametasona) e o DaraVRD (Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona) são o tratamento preferencial, enquanto os tripletos VRD (Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona), VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametasona) e VCD (Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona) são alternativas aos outros dois protocolos. Caso o paciente escolha um TAPH precoce, após a colheita das células tronco, realiza o regime de condicionamento com Melfalano na dose de 200 mg/m² para realizar de seguida o TAPH. Após o transplante, estes pacientes, seguem para a etapa de consolidação que pode ser realizada com recurso a quimioterapia com VRD ou com recurso a duplo transplante. Por fim, a última etapa corresponde a manutenção com Lenalidomida, 10 mg por dia. Portanto, estes pacientes beneficiam de 4 regimes de tratamento. No caso dos pacientes que realizam TAPH tardio, após a colheita das células, seguem com o regime de indução seguido da fase de manutenção até a primeira recaída. Nestes pacientes, quando ocorre a primeira recaída, devem realizar o TAPH ^(31,71,74).

5.3.2 Pacientes não elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos

Ao contrário do tratamento para doentes elegíveis para TAPH, o tratamento para doentes não eleitos para TAPH não inclui um regime de manutenção ⁽³¹⁾. Deste modo, os esquemas propostos inicialmente continuam a ser aplicados até ocorrer uma progressão da doente ou toxicidade excessiva ⁽³¹⁾.

Muitos estudos sugerem que para o tratamento de pacientes não elegíveis para transplante, a adição de um terceiro fármaco a um esquema de dois fármacos aumenta a SG. A adição de um quarto fármaco ao esquema, aumenta a SLP e melhora a resposta, embora proporcione um aumento de preço e de reações adversas ⁽⁷²⁾.

O esquema VMP (Bortezomib + Melfalano) e o esquema RD (Lenalidomida + Dexametasona) eram os padrões de referência na Europa para o tratamento de pacientes não eleitos para TAPH, antes de 2019 ⁽³¹⁾. Em abril de 2019, a EMA aprovou a associação VRD, ou seja, aprovou o acréscimo do Bortezomib à Lenalidomida e Dexametasona com base num estudo de fase III que comprovou que o VRD apresenta melhores resultados no que diz respeito à SLP e à SG, comparativamente à associação RD ⁽³¹⁾. Deste modo, o esquema VRD ficou aprovado para o tratamento de doentes não eleitos para TAPH ⁽³¹⁾. Apesar do esquema VRD estar aprovado pela EMA, ele não é financiado em Portugal ⁽⁷¹⁾.

Em outubro de 2019, a EMA aprovou associação DaraVMP (Daratumumab+ Bortezomib + Melfalano) e DaraRD (Daratumumab+ Lenalidomida + Dexametasona) originando dois novos protocolos ⁽³¹⁾. A aprovação da EMA baseou-se no estudo ALCYONE, que mostrou que o DaraVMP apresenta melhores resultados ao nível da SLPm e da SG do que o esquema VMP, e no estudo MAIA que demonstrou que o DaraRD tem um SLP superior comparativamente ao esquema RD ⁽³¹⁾. A união de anticorpos monoclonais anti-CD38 aos esquemas originais, melhora a SLP e SG revelando uma melhor eficácia ⁽⁷¹⁾. O DaraVMP foi aprovado para um subgrupo de pacientes não eleitos para TAPH, ou seja, foi aprovado para pacientes que não apresentam alterações citogenéticas de elevado risco ⁽⁷¹⁾. O DaraRD foi aprovado como tratamento de primeira linha para todos os pacientes não eleitos para TAPH ⁽⁷¹⁾.

Em Portugal, o Daratumumab é comparticipado como sendo o fármaco de primeira opção para o tratamento de pacientes não eleitos para TAPH ⁽⁷¹⁾. Deste modo, em Portugal, a primeira linha de tratamento para estes pacientes baseia-se na utilização de DaraRD ou o

DaraVMP e como alternativas a estes aplica-se os esquemas VRD ou VMP ou ainda o esquema RD (figura 5.9) ⁽⁷¹⁾.

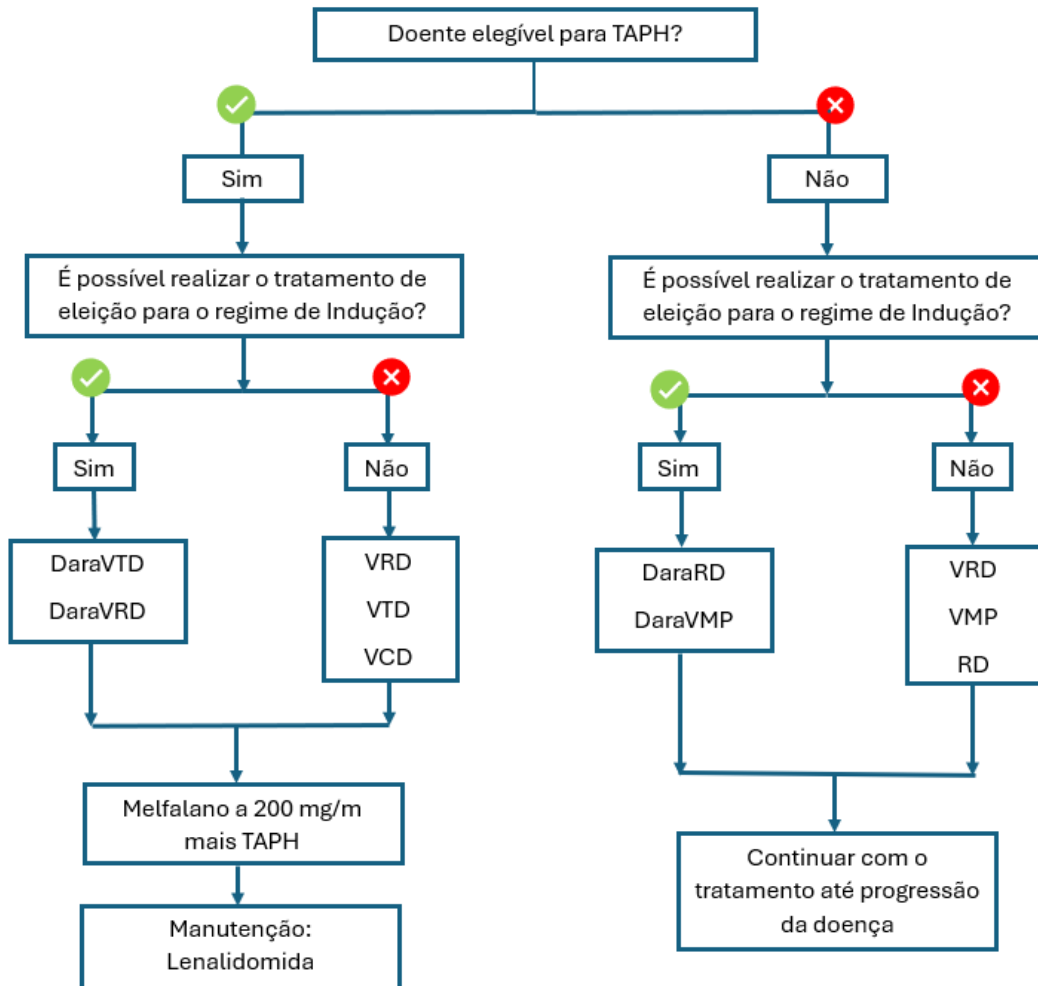


Figura 5.9 Algoritmo terapêutico para doentes elegíveis e não elegíveis para transplantes. No caso dos doentes elegíveis para transplante realizam o regime de indução preferencialmente com DaraVTD (Daratumumab + Bortezomib + Talidomida + Dexametasona) ou com DaraVRD (Daratumumab+ Bortezomib+ Lenalidomida+ Dexametasona) (caso não seja possível podem realizar o regime de indução com VRD: Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona, VTD: Bortezomib + Talidomida + Dexametasona Ou VCD: Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona) e de seguida são submetidos a um regime de condicionamento com Melfalano. Em último lugar, estes pacientes beneficiam de um regime de manutenção com Lenalidomida. No caso dos pacientes não elegíveis para transplantes, só tem um regime de tratamento que permanece em ação até ocorrer a primeira recaída. Nestes doentes, em Portugal, opta-se preferencial pela utilização do protocolo DaraRD (Daratumumab+ Lenalidomida + Dexametasona) ou DaraVMP (Daratumumab+ Bortezomib + Melfalano) como tratamento inicial. Em alternativa a estas protocolos, o paciente pode beneficiar de um tratamento com VRD, VMP (Bortezomib + Melfalano) ou RD (Lenalidomida + Dexametasona). Adaptada de ⁽⁷¹⁾.

5.3.3 Pacientes com Mieloma Múltiplo refratário

➤ **Pacientes que receberam apenas uma linha de tratamento antes: Primeira recaída**

O tratamento de segunda linha, para os pacientes refratários ao primeiro tratamento tem como objetivo principal salvar a maioria dos doentes de maneira a aumentar a SLP e a SG⁽⁷¹⁾. Este tratamento começa a ser aplicado quando existe uma regressão acelerada da doença⁽⁷¹⁾.

Como regra geral no cancro, quanto mais eficaz for um fármaco ou a sua combinação com outros, torna-se mais difícil de tratar, caso se torne resistente a estes fármacos⁽⁷⁹⁾. Para além dos imunomoduladores, dos inibidores do proteossoma e os anticorpos monoclonais anti-CD38 serem o principal pilar do tratamento de primeira linha, eles são também fundamentais para o MM refratário⁽⁷⁹⁾.

Para a escolha de segunda linha, há que considerar a vulnerabilidade do doente, as outras patologias que o paciente possa ter e as toxicidades provenientes de eventuais fármacos usados anteriormente usados⁽⁷¹⁾. No tratamento de segunda linha deve-se usar grupos terapêuticos distintos dos que foram utilizados na primeira linha, embora fármacos dentro da mesma classe possam ser utilizados em casos excecionais^(71,79).

Os pacientes que apresentam um pior prognóstico, doença extramedular, e uma SLP menor que 12 meses depois de realizarem o primeiro tratamento, devem realizar um tratamento com recurso a tripletos contendo Daratumumab, ou Pomalidomida ou Carfilzomib⁽⁷¹⁾.

Para os doentes que tiveram uma remissão inicial superior a 36 meses depois de receberam um tratamento de indução com um triplete que inclui Bortezomib, seguido por um TAPH e manutenção com Lenalidomida, o tratamento de segunda linha recomendado é a realização de um segundo TAPH⁽³¹⁾.

Para os doentes que receberam como tratamento de primeira linha uma combinação com Bortezomib sem a Daratumumab e sem Lenalidomida (VCD, VTD, VMP) e para os que são sensíveis à Lenalidomida aplicada na manutenção depois do TAPH, a segunda linha de tratamento é à base de um triplete que contenha RD^(31,71). Em Portugal, os regimes que se podem aplicar são os seguintes: KRD (Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona), IxaRD (Ixazomib+ Lenalidomida + Dexametasona), DaraRD e EloRD (Elotuzumab + Lenalidomida+

Dexametasona) ⁽⁷¹⁾. Não há evidências de resultados entre as combinações, mas todas estas apresentam melhores resultados que apenas RD ⁽³¹⁾.

O tratamento de segunda linha aprovado, em Portugal, com KD (Carfilzomib + Dexametasona) ou DaraVD (Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona), ou PomVD (Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona) ou DaraKD (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona) ou IsaKD (Isatuximab + Carfilzomib + Dexametasona) é indicado para pacientes que receberam RD sem Daratumumab como tratamento de primeira linha ou para doentes que sejam refratários à Lenalidomida como terapia de manutenção após TAPH ^(31,71). Nestes casos, a Lenalidomida deve ser substituída por um inibidor do proteossoma ou por um imunomodulador de terceira geração ⁽⁷¹⁾. O DaraKD e IsaKD podem também ser aplicados quando os pacientes deixam de responder ao Bortezomib (figura 5.10)⁽³¹⁾.

Quando o doente deixa de responder ao tratamento de primeira linha que engloba o Daratumumab (DaraVMP, DaraRD e DaraVTD) ou a combinação VRD, o tratamento de segunda linha é muito mais desafiante, pois não há dados sobre o uso de um novo com Daratumumab ⁽³¹⁾. Nestes casos, aplica-se o KRd e a combinação VenVD (Venetoclax + Bortezomib + Dexametasona) ⁽⁷¹⁾.

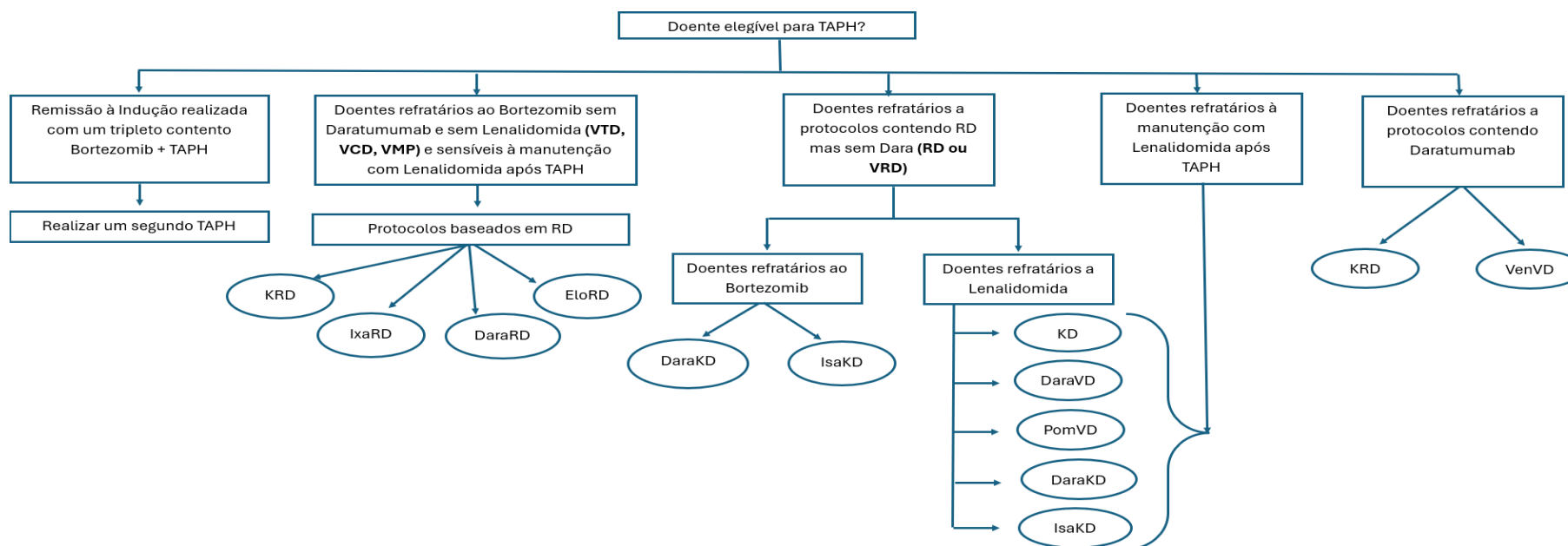


Figura 5.10 Algoritmo terapêutico de pacientes que obtiveram a primeira recaída. Para os pacientes que não responderam ao tratamento de indução com um tripeto à base de Bortezomib e ao transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) posterior é aconselhado realizarem um novo transplante. Um cenário que pode também ocorrer é quando os pacientes não respondem a combinações com Bortezomib sem Daratumumab e Lenalidomida, tais como VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametasona), VCD (Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona) e VMP (Bortezomib + Melfalano), mas são sensíveis à manutenção com Lenalidomida após TAPH. Neste cenário os pacientes devem realizar como segunda linha de tratamento protocolos que contenham Lenalidomida e Dexametasona (KRD: Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametasona, IxaRD: Ixazomib+ Lenalidomida + Dexametasona, DaraRD: Daratumumab+ Lenalidomida + Dexametasona e EloRD: Elotuzumab + Lenalidomida+ Dexametasona). O terceiro cenário corresponde a doentes que não respondem a protocolos que contenham Lenalidomida e Dexametasona, mas isentos do anticorpo monoclonal anti-CD38 (RD: Lenalidomida + Dexametasona ou VRD: Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona). Este cenário divide-se em dois, ou seja, em pacientes que não respondem ao Bortezomib e os que não respondem à Lenalidomida. Os Pacientes que não respondem ao Bortezomib devem receber um tratamento com o protocolo DaraKD (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona) ou IsaKD (Isatuximab + Carfilzomib+ Dexametasona). Os doentes que não respondem a Lenalidomida devem receber protocolos que não contenham este fármaco tais como KD (Carfilzomib + Dexametasona), DaraVD (Daratumumab + Bortezomib+ Dexametasona), PomVD (Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona), DaraKD (Daratumumab+ Carfilzomib+ Dexametasona), IsaKD. Estes protocolos também podem ser aplicados aos doentes que não respondem à manutenção com Lenalidomida depois do TAPH. Como último cenário, os pacientes refratários a DaraVMP (Daratumumab+ Bortezomib + Melfalano) DaraRD (Daratumumab+ Lenalidomida + Dexametasona) ou DaraVTD (Daratumumab+ Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona) podem receber KRD ou VenVD (Venetoclax + Bortezomib + Dexametasona) uma vez que não respondem ao tratamento com Daratumumab. Adaptada de ^(31,71).

➤ **Pacientes que receberam mais do que uma linha terapêutica anterior: segunda e posteriores recaídas**

O tratamento de doentes com Mieloma Múltiplo refratário que receberam mais do que uma linha terapêutica, está a tornar-se bastante desafiador ^(31,71). A sobrevivência global mediana para os pacientes que deixam de responder a dois inibidores de proteossoma, a dois imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38 é de 5,6 meses, apresentando assim um mau prognóstico ^(31,71).

Em Portugal, os protocolos utilizados para os doentes refratários ao Bortezomib e Lenalidomida sem terem estado expostos anteriormente a anticorpos monoclonais são DaraKD, IsaKD, DaraPD (Daratumumab + Pomalidomida+ Dexametasona) e IsaPD (Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona) ⁽⁷¹⁾. O protocolo EloPD (Elotuzumab + Pomalidomida + Dexametasona) pode ser utilizado, mas não é financiado em Portugal ⁽⁷¹⁾. Os protocolos IsaPD e EloPD também podem ser indicados para doentes que deixaram de responder a duas linhas terapêuticas anteriores com Lenalidomida e um inibidor de proteossoma ⁽³¹⁾. Os protocolos aplicados para os doentes que são refratários à Lenalidomida, mas sensíveis aos inibidores de proteossoma são exatamente os mesmos que são aplicados para os doentes refratários a Lenalidomida e ao Bortezomib com apenas a adição do protocolo DaraVD ⁽⁷¹⁾.

O tratamento do Mieloma Múltiplo refratário de classe tripla, ou seja, o tratamento para doentes que são refratários a inibidores de proteossoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais utiliza o Selinexor, um inibidor seletivo da exportação nuclear, associado a Dexametasona (SD) ou Belantamab Mafodotin, conjugado anticorpo-fármaco, tendo como alvo o antigénio de maturação de células B ^(31,71,79). É recomendado que estes pacientes participem nos ensaios clínicos, devido ao mau prognóstico que este tipo de MM oferece ⁽⁷⁹⁾.

Para o tratamento de doentes com Mieloma Múltiplo refratário, está a ser investigada a utilização de imunoterapias direcionadas para o BCMA e outros antigénios presentes na superfície das células malignas. Incluem as Células T biespecíficos (BiTes) e as células CAR-T ⁽³¹⁾.

Na figura 5.11 está representado o algoritmo terapêutico para doentes que tiveram mais do que uma recaída, em Portugal.

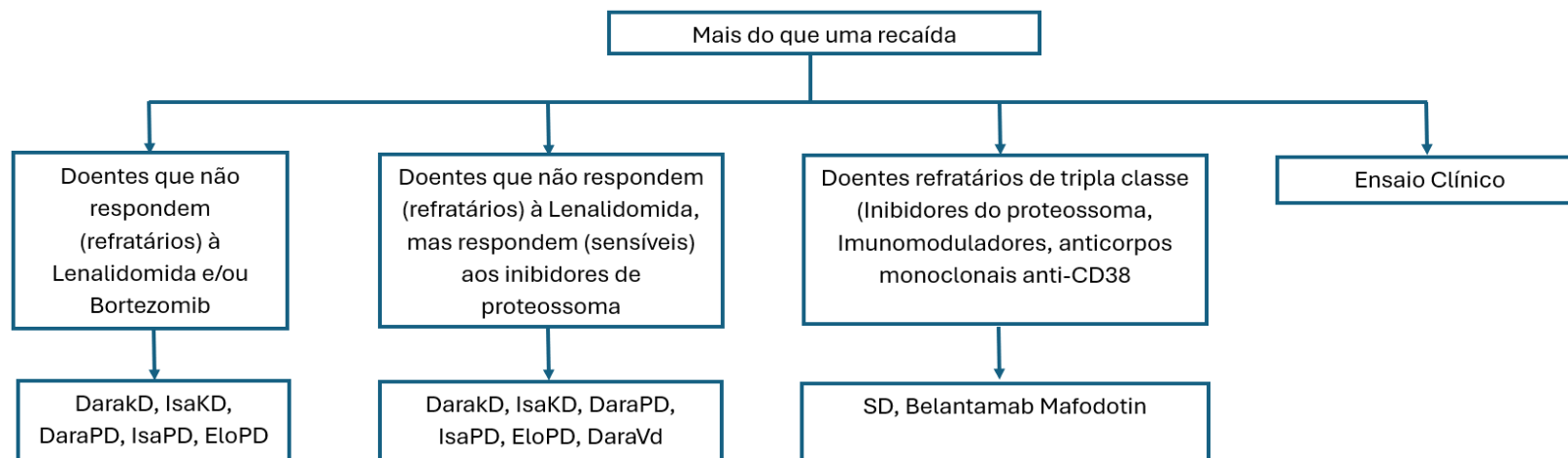


Figura 5.11 Algoritmo terapêutico para doentes que tiveram mais do que uma recaída, em Portugal. Existem 3 cenários possíveis quando ocorre a segunda recaída ou mais: Os doentes que são refratários Bortezomib e/ou à Lenalidomida (que não tiveram contacto com anticorpos monoclonais anteriormente); Doentes refratários à Lenalidomida e sensíveis aos inibidores de proteossoma; Os doentes que são refratários aos inibidores de proteossoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais (classe tripla). Para os doentes refratários ao Bortezomib e/ou à Lenalidomida é recomendado o tratamento com um dos seguintes protocolos: DaraKD (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametasona), IsaKD (Isatuximab + Carfilzomib+ Dexametasona), DaraPD (Daratumumab+ Pomalidomida+ Dexametasona), IsaPD (Isatuximab + Pomalidomida + Dexametasona), EloPD (Elotuzumab + Pomalidomida + Dexametasona). Relativamente aos pacientes refratários à Lenalidomida, mas sensíveis aos inibidores de proteossoma pode ser aplicado o protocolo DaraKD, IsaKD, DaraPD, IsaPD, EloPD ou ainda o protocolo DaraVD (Daratumumab + Bortezomib+ Dexametasona). Por fim, no último cenário, em Portugal, em pacientes de tripla classe pode ser aplicado o fármaco Selinexor associado a Dexametasona (SD) ou o Belantamab Mafodotin. É recomendado que aos pacientes destes 3 cenários participem em ensaios clínicos. Adaptada de ^(31,71).

5.4 Cuidados de suporte: Tratamentos adjuvantes

A principal causa de morte do Mieloma Múltiplo são os seus efeitos colaterais, tais como a doença óssea, as infeções e o comprometimento renal ⁽⁸⁰⁾. O tratamento a longo prazo pode desencadear diversas toxicidades, entre elas, a neuropatia periférica, trombose e fadiga ⁽⁸¹⁾. Deste modo, a qualidade de vida dos pacientes é bastante afetada por estas complicações e, portanto, o tratamento das mesmas melhora estado psicológico, físico e social do paciente ⁽⁸²⁾.

Os cuidados de suporte são fundamentais desde o diagnóstico até ao final da vida do doente e têm dois objetivos: aplicam medidas paliativas quando o doente desenvolve efeitos colaterais ou toxicidade e desenvolvem estratégias profiláticas para prevenir a gravidade dos mesmos ^(81,83). Deste modo, os cuidados de suporte são um pilar fundamental do tratamento principal de um doente com este cancro, pois em conjunto melhoram a qualidade de vida e aumentam a sobrevida ^(80,84,85).

5.4.1 Doença óssea

A dor óssea é bastante comum em pacientes com Mieloma Múltiplo ⁽⁸¹⁾. A doença óssea resulta de um desequilíbrio em entre a reabsorção óssea e a formação óssea, em que a reabsorção óssea efetuada pelos osteoclastos é superior à formação pelos osteoblastos ⁽⁸¹⁾. Portanto, os pacientes que sofrem deste desequilíbrio podem desenvolver eventos relacionados com o esqueleto: fraturas patológicas, níveis séricos elevados de cálcio (hipercalcemia) ou compressão da medula ⁽⁸¹⁾. As fraturas são bastantes frequentes, cerca de 40% dos pacientes apresentam fraturas patológicas no decorrer do primeiro ano da doença e 20% apresentam no diagnóstico (49% das fraturas são nas vértebras, 35% são no crânio, 34% são na pélvis e 33% ocorrem nas costelas)⁽⁸²⁾. Estes eventos podem ter consequências graves pois podem desencadear perda de mobilidade, comprometimento neurológico e uso de opioides com o objetivo de reduzir as dores ⁽⁸¹⁾.

Os bifosfonatos e os inibidores do RANK-L são dois tipos de fármacos indicados para este tipo de complicação, porque corrigem o desequilíbrio entre a reabsorção e formação óssea ⁽⁸¹⁾.

O bifosfonatos, que inibem a atividade osteoclástica, são os fármacos mais utilizados no tratamento da doença óssea ^(81,84). Eles inibem a enzima Farnesil Pirofosfato Sintase que irá causar alterações no citoesqueleto dos osteoclastos. Estas alterações vão fazer com que os osteoclastos não adiram ao osso tornando-os ineficazes, reduzindo assim a reabsorção óssea ⁽⁸¹⁾. Os bifosfonatos mais utilizados são o Ácido zoledrónico e o Pamidronato e respetiva escolha deve ter em conta, o estado renal, o estado do doente e os seus efeitos adversos ^(81,84). Ambos os fármacos proporcionam uma menor frequência de fraturas, de episódios relativos ao esqueleto e um maior controlo de gestão da dor ⁽⁸⁴⁾. Diversos especialistas recomendam que os bifosfonatos devem ser administrados todos os meses durante pelo menos 2 anos ⁽⁸⁴⁾. Caso um paciente não apresente doença lítica no diagnóstico, deve-se administrar os bifosfonatos de maneira a prevenir eventos relacionados com o esqueleto ⁽⁸¹⁾.

Nenhum bifosfonato apresentou uma superioridade um sobre o outro, porém o Ácido Zoledrónico apresenta vantagem prática relativamente ao Pamidornato, devido ao seu tempo de infusão difere ^(81,84). O Ácido Zoledrónico tem um tempo de infusão de 15 a 30 minutos enquanto o tempo de infusão do Pamidronato é de 90 minutos ⁽⁸¹⁾. Para os doentes que apresentam uma função renal diminuída, deve haver um ajuste de dose, pois os bifosfonados intravenosos podem desencadear toxicidade renal, como por exemplo, glomeruloesclerose segmentar focal e necrose tubular aguda ⁽⁸¹⁾. Quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml por minuto, o Ácido Zoledrónico não pode ser utilizado, ou seja, está contraindicado, embora neste caso se possa utilizar o Pamidronato numa dose reduzida, durante um período de tempo de 4h ⁽⁸¹⁾. Isto acontece porque o Ácido Zoledrónico tem como efeito adverso lesão renal aguda, sendo, o Pamidronato utilizado de forma preferencial ⁽⁸⁴⁾.

Os inibidores do RANK-L têm como objetivo ligarem-se ao ligando, de maneira que este não se ligue ao recetor ativador do fator Nuclear Kappa B (*“Receptor activator of nuclear factor- Kappa B, RANK”*) presente nos osteoclastos, pois o RANK-L é libertado pelos osteoblastos e tem a função de se ligar a este recetor com o objetivo de ativar os osteoclastos ⁽⁸¹⁾. O Denosumab é um anticorpo monoclonal inibidor do RANK-L que impede a atividade dos osteoclastos, devendo ser administrado a cada 4 semanas através de uma injeção subcutânea ⁽⁸¹⁾. Este fármaco deve ser aplicado também quando há resistência ao Ácido Zoledrónico ⁽⁸²⁾.

Relativamente à redução dos eventos relacionados com o esqueleto, o Denosumab não apresenta resultados inferiores ao Ácido Zoledrónico, embora não se possa comparar resultados com base em dosagem iguais, uma vez que as propriedades farmacológicas são

diferentes (o Ácido Zoledrónico está ligado ao osso e por isso tem uma semivida superior ao Denosumab, uma vez que este se liga a um fator solúvel)⁽⁸¹⁾. O Denosumab não está indicado como tratamento de primeira linha para prevenir doenças ósseas, devido ao seu elevado custo comparado com os bifosfonatos ^(81,84). Por outro lado, este fármaco deve ser indicado em doentes com doença renal, pois os doentes tratados com Ácido Zoledrónico apresentam o dobro dos efeitos adversos renais comparativamente com o Denosumab ⁽⁸¹⁾.

O efeito adverso mais comum dos bifosfonatos e dos inibidores do RANK-L é a osteonecrose da mandíbula ^(81,84). A osteonecrose da mandíbula caracteriza-se por um osso que sofreu necrose e não cicatriza localizado na mandíbula ⁽⁸¹⁾. Este efeito adverso pode desencadear dor mandibular, inchaço das gengivas ou úlceras ⁽⁸⁴⁾. Estes fármacos não devem ser administrados 90 dias antes de serem realizados procedimentos invasivos, tais como extrações dentárias ou cirurgias mandibulares, porque são fatores de risco para a osteonecrose da mandíbula ⁽⁸¹⁾. Caso ocorra a osteonecrose mandibular deve ser o médico em conjunto com o especialista em odontologia a decidir se o tratamento com os bifosfonatos deve ser suspenso ou não, pois não há dados robustos para a continuação ou não da sua utilização, segundo a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte ao Cancro, a Sociedade Internacional de Oncologia Oral e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica ⁽⁸⁴⁾.

No tratamento da doença óssea, os pacientes devem realizar uma suplementação à base de cálcio e vitamina D3 com o objetivo de evitar níveis baixos de cálcio associados a estes fármacos ⁽⁸¹⁾. Relativamente à dor óssea, o tratamento de primeira linha é a utilização de analgésicos em associação com o tratamento que o doente está a realizar ⁽⁸⁴⁾.

5.4.2 Neuropatia periférica

A neuropatia periférica pode surgir devida à própria doença ou à toxicidade do tratamento que o doente está a realizar ⁽⁸⁴⁾. Relativamente à doença, a neuropatia periférica surge principalmente no Mieloma Múltiplo IgM, enquanto no mieloma múltiplo IgA e IgG é pouco frequente ⁽⁸⁴⁾. No caso do Mieloma Múltiplo IgM, estes anticorpos monoclonais depositam-se na bainha de mielina situados nos neurónios periféricos ⁽⁸⁴⁾. Anteriormente, pacientes que recebiam a Talidomida como tratamento, esta desencadeava quadros de neuropatia periférica e atualmente o Bortezomib (inibidor do proteossoma) é o principal fármaco que provoca este efeito indesejável ⁽⁸¹⁾. Este fármaco vai atuar ao nível das fibras

mielinizadas e não mielinizadas provocando dor neuropática, alteração de temperatura ao nível das extremidades corporais e hiperestésias ⁽⁸¹⁾. É recomendada a administração subcutânea de Bortezomib uma vez por semana, em doentes que apresentem neuropatia periférica causada pelo fármaco, pois a neuropatia periférica está relacionada com a via e frequência de administração ^(81,84). Uma neuropatia periférica leve é mais fácil de recuperar quando há redução da dose de Bortezomib ou a sua descontinuação ⁽⁸¹⁾. A incidência de neuropatia periférica é inferior com o uso do Carfilzomib ou com Ixazomib, relativamente ao Bortezomib ⁽⁸⁴⁾.

Para pacientes que sofram de neuropatia periférica, cujos sintomas são formiguelo, dor ou parestesia, a Gabapentina pode ser opção para os contornar ⁽⁸¹⁾. Inicialmente de modo a reduzir a sonolência e as tonturas, deve-se administrar uma dose mais baixa do fármaco e posteriormente, começar a aumentar de forma gradual a dose, atingindo um máximo de 3600 mg por dia repartidas, ou seja, em doses divididas ⁽⁸¹⁾. Como opções alternativas à Gabapentina, podem ser utilizados antidepressivos como a Duloxetina ou Amitriptilina ^(81,84).

Como medida não farmacológica, os doentes devem realizar acupuntura pois alivia a dor e proporciona uma melhor qualidade de vida ⁽⁸⁶⁾. De forma a evitar ou prevenir a neuropatia periférica os doentes devem realizar uma triagem regular e receber educação sobre este tema⁽⁸¹⁾.

5.4.3 Doença Renal

A doença renal está presente em cerca de 20 a 40% dos doentes com Mieloma Múltiplo e esta associada a uma menor taxa de SG ⁽⁸⁴⁾. O Mieloma Renal é a doença renal mais comum no Mieloma Múltiplo e caracteriza-se pela obstrução dos túbulos distais devido à formação de cilindros intratubulares por parte das cadeias leves depois de serem filtradas pelo glomérulo, ou seja, ocorre a precipitação das cadeias leves livres ^(80,84,87).

O tratamento da insuficiência renal realiza-se com recurso à hidratação e ao tratamento anti tumoral de ação rápida com o objetivo de prevenir a lesão dos túbulos distais através da diminuição da carga de cadeias leves livres ^(80,84). O esquema Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona, em que o Bortezomib e a Dexametasona estão presentes em doses elevadas, é uma boa opção para pacientes com MM e doença renal, pois o Bortezomib

não prejudica os rins ⁽⁸⁴⁾. Deste modo, para pacientes com estas características, os inibidores de proteossoma são uma boa opção ⁽⁸⁰⁾.

Para além deste esquema terapêutico, 2 a 4 % dos doentes com doença renal podem vir a precisar de diálise durante um longo período de tempo ou de um transplante renal ^(82,84).

5.4.4 Cardiotoxicidade

A incidência da doença cardiovascular, que afeta drasticamente a sobrevivência dos doentes, é elevada na presença de pacientes com idade avançada, com fatores de risco (diabetes ou hipertensão), com complicações derivadas do Mieloma Múltiplo (doença renal) e que receberam tratamento com inibidores do proteossoma, mais concretamente com Carfilzomib. Ao contrário do Bortezomib e do Ixazomib, que causam menores taxas de doenças cardiovasculares, o Carfilzomib nos primeiros três meses de tratamento, pode originar doenças cardiovasculares de grau 3 ou superior ⁽⁸⁰⁾.

Nas situações em que as doenças cardiovasculares ocorrem devido à utilização de Carfilzomib, devem-se reduzir a dose do fármaco ou fazer a sua descontinuação. Paralelamente a esta medida, deve-se tratar os fatores de risco cardiovascular e identificar os pacientes que têm um risco elevado, porque implicam um maior acompanhamento ⁽⁸⁰⁾.

5.4.5 Toxicidade ocular

O fármaco Belantamab Mafodotin pode desencadear ceratopatia ou toxicidade ocular. Neste caso, é aconselhado que antes de realizar o tratamento com o anticorpo, o doente realize exames oftalmológicos e o médico realize um histórico do doente com o objetivo de encontrar problemas oculares. Para além destas medidas, os pacientes não devem usar lentes de contacto, enquanto realizam o tratamento e devem hidratar bastante os olhos com colírios que não contenham na sua composição conservantes ⁽⁸¹⁾.

5.4.6 Fadiga

A fadiga é o principal sintoma dos pacientes com Mieloma Múltiplo e resulta tanto da doença como do tratamento. Este sintoma pode ser causado pela anemia, dor, medicamentos, inatividade física, desidratação e uma alimentação pouco rigorosa ⁽⁸¹⁾.

Para analisar este sintoma deve-se realizar exames laboratoriais, físicos e psicológicos e os pacientes devem fazer atividade física para contrariar o sedentarismo. O exercício físico ajuda bastante nos sintomas do cancro e reduz o tempo de permanência no hospital depois de realizar o transplante ⁽⁸¹⁾.

5.4.7 Infecções

As infecções são bastante comuns nos doentes com Mieloma Múltiplo sendo que depois do diagnóstico, nos primeiros três meses, o risco de morte, associado à infecção é elevada ^(81,84). Nesta neoplasia, as infecções são a principal causa de morbidade e mortalidade ⁽⁸⁸⁾. A frequência das infecções, nestes doentes imunocomprometidos, é alta devido à baixa diversidade de anticorpos (diminui a imunidade celular), à utilização de corticosteroides associados ao tratamento e à neutropenia resultante do tratamento ^(81,84,89). No decorrer da doença, o paciente deve fazer profilaxia da infecção ⁽⁸⁴⁾.

❖ Herpes Zoster

A reativação do vírus latente da varicela-zoster, que está alojado na raiz dorsal e nos gânglios dos nervos cranianos, dá origem ao herpes zoster. Este vírus caracteriza-se por uma erupção cutânea, que provoca dor, em mais do que um dermatomo e, pode durar entre 2 e 4 semanas. Posteriormente os doentes podem vir a ter neuralgia pós herpética, conhecida também como dor nervosa residual persistente, durante meses a anos ⁽⁸¹⁾.

O tratamento com o fármaco Bortezomib pode aumentar a incidência do herpes zoster assim como o tratamento com o Daratumumab em monoterapia ou em associação. Para evitar a infecção por zoster, deve-se realizar profilaxia antiviral, utilizando o Aciclovir ou o Valaciclovir. O Aciclovir deve ser administrado duas vezes ao dia, por via oral, e o

Valaciclovir uma vez ao dia também por via oral. Para além destes antivirais, os pacientes devem também administrar a vacina zoster recombinante de duas doses. É recomendado que os doentes tomem os antivirais e a vacina zoster recombinante se forem tratados com inibidores do proteossoma ou anticorpos monoclonais anti-CD38 ⁽⁸¹⁾.

❖ Infecções Bacterianas

A incidência das infeções bacterianas é maior no primeiro ano após o diagnóstico e são a principal causa de morte em doentes com Mieloma Múltiplo ⁽⁸¹⁾. Para evitar as infeções bacterianas é recomendado aos pacientes o uso de profilaxia com antibióticos nos primeiros 3 meses de tratamento com Lenalidomida ou Pomalidomida, segundo a Sociedade Europeia de Oncologia Médica e a Rede Europeia do Mieloma ⁽⁸²⁾. Para a realização da profilaxia antibiótica é usado o Sulfametoxazol-Trimetoprim ou a Levofloxacina para todos os doentes recém diagnosticados. No caso do tratamento com Lenalidomida, é recomendada a utilização de Levofloxacina no primeiro mês de tratamento em vez de ser utilizado o Sulfametoxazol-Trimetoprim ou iniciar Sulfametoxazol-Trimetoprim a partir do segundo ciclo, pois quer a Lenalidomida quer o Sulfametoxazol-Trimetoprim podem originar erupções cutâneas ⁽⁸¹⁾.

Dada a baixa imunidade dos pacientes com Mieloma Múltiplo, são também recomendadas administrações intravenosas de imunoglobulina todos os meses. Estas imunoglobulinas, usadas como prevenção, têm vindo a diminuir o risco de infeções bacterianas ⁽⁸⁴⁾.

❖ Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, SARS-CoV-2)

As taxas de mortalidade por SARS-CoV-2 em pacientes com Mieloma Múltiplo ronda os 30 a 50%. A resposta dos anticorpos monoclonais nos pacientes com Mieloma Múltiplo é menor do que no resto da população, sendo bastante importante que os mesmos recebam a vacina contra o SARS-CoV-2, apesar de não haver comparações entre as vacinas de maneira a saber-se qual a mais vantajosa para o doente com MM ⁽⁸¹⁾.

5.4.8 Anemia

Durante o decorrer da doença, é comum os pacientes com Mieloma Múltiplo apresentarem anemia, onde 40% dos pacientes possuem uma hemoglobina inferior a 11 g/dl^(80,84). A anemia pode resultar de uma eritropoiese interrompida ou diminuída, devido à proliferação dos plasmócitos na medula óssea ou ao efeito mielosupressão dos fármacos aplicados no tratamento⁽⁸⁴⁾. O tratamento com o Daratumumab, ou com o Carfilzomib ou com o Selinexor aumenta a incidência da anemia⁽⁸⁰⁾.

O tratamento direcionado para a anemia associada ao Mieloma Múltiplo reside na utilização de agentes estimuladores de eritropoietina ou de transfusões de eritrócitos^(80,84). Segundo a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Sociedade Americana de Hematologia, os agentes estimuladores de eritropoietina são utilizados quando há anemia resultante de quimioterapia, correspondente a um tratamento que não apresenta cura, como é o caso do Mieloma Múltiplo⁽⁸⁴⁾. As transfusões de eritrócitos são indicadas em episódios transitórios, ou seja, em quadros agudos⁽⁸⁰⁾. Os agentes estimuladores de eritropoietina (Epoietina ou Darbepoietina Alfa) aumentam a quantidade de hemoglobina e são utilizados para reduzir as transfusões de eritrócitos. Porém, os agentes estimuladores de eritropoietina em associação com os imunomoduladores ou com a Dexametasona proporcionam episódios tromboembólicos⁽⁸⁰⁾.

5.4.9 Tromboembolismo Venoso

O Tromboembolismo Venoso é comum durante a fase inicial da doença⁽⁸¹⁾. Este sintoma pode derivar da Gamapatia Monoclonal ou do respectivo tratamento^(81,84). A taxa de incidência do Tromboembolismo venoso por ir até 33% para pacientes que recebam tratamento de imunomoduladores associados à Dexametasona em doses elevadas⁽⁸¹⁾. A tromboprolifaxia exige a estratificação dos doentes que receberam tratamento com imunomodulador (principalmente com Lenalidomida ou talidomida), com base em eventos trombóticos anteriores, história familiar com tromboembolismo venoso, presença de doença cardiovascular e renal crônica⁽⁸⁴⁾. O tratamento profilático para doentes sem fatores de risco deve ser feito com doses baixas de Aspirina, enquanto para pacientes de risco mais elevado deve ser feito com

Heparina de baixo peso molecular ou com Varfarina, sendo que a escolha é feita com base nas outras doenças do paciente ⁽⁸⁴⁾.

5.4.10 Toxicidade Gastrointestinal

As toxicidades gastrointestinais são bastante comuns nos pacientes com Mieloma Múltiplo. O tratamento com imunomoduladores ou com inibidores do proteossoma causam em 60% dos doentes náuseas, vômitos e diarreia com perda de apetite. Em situações mais graves e avançadas, as toxicidades gastrointestinais podem provocar perda de peso, diminuição dos eletrólitos e dor abdominal ⁽⁸⁰⁾.

❖ Diarreia

O regime de Bortezomib mais Lenalidomida e Dexametasona provoca uma taxa de incidência de diarreia de 20%, devido ao Bortezomib ou Lenalidomida ou aos dois em conjunto ⁽⁸¹⁾.

Primeiro, tem de se descartar a hipótese de quadros infecciosos, concretamente a presença de *Clostridium difficile*, enterovirus, entre outros. Uma vez eliminados, o tratamento de primeira linha para a diarreia é a utilização de Loperamida ou Difenoxilato mais Atropina associado à hidratação e reposição de eletrólitos ⁽⁸¹⁾. A Lenalidomida ao causar uma má absorção dos ácidos biliares pode provocar diarreia, devendo, por isso, ser administrada conjuntamente com Colesevelam e uma diminuição de ingestão de gorduras ⁽⁸⁰⁾.

❖ Náuseas e vômitos

O tratamento com Selinexor provoca bastantes náuseas e vômitos, sendo a sua incidência maior nas primeiras duas semanas. Estes sintomas podem durar até 3 semanas, se o doente não for tratado, recomendando, então, o uso de antagonistas 5-HT₃ e antagonistas do recetor de Neurocina 1. Deste modo, a profilaxia antiemética tem como objetivo proporcionar uma melhor resposta ao Selinexor e a respetiva adesão ⁽⁸⁰⁾.

❖ Obstipação

A obstipação é bastante comum nos pacientes com Mieloma Múltiplo e resulta da hipercalcemia causada pela doença óssea e pelos opioides administrados para contornar a dor de ossos e a dor neuropática. Para estas situações, é recomendado o uso de laxantes leves como o Polietilenoglicol e hidratação oral para amolecer as fezes ⁽⁸¹⁾.

5.4.11 Complicações dermatológicas

As complicações dermatológicas estão mais associadas ao tratamento, mais concretamente com a Lenalidomida. A Lenalidomida provoca erupções cutâneas, semelhantes à dermatite, que causam bastante prurido. Estas erupções cutâneas se existirem em menos de 30% da superfície corporal, é recomendado o uso de corticosteroides ou anti-histamínicos orais ⁽⁸¹⁾.

5.5 Estratégias de autocuidado dos pacientes com Mieloma Múltiplo

Dado que estão a decorrer grandes descobertas e investigações relativamente ao tratamento do Mieloma Múltiplo, houve a necessidade de os pacientes criarem estratégias de autocuidado para que estas duas medidas consigam melhorar a SG dos mesmos. Deste modo, é fundamental os pacientes realizarem intervenções no seu estilo de vida, nomeadamente ao nível do seu peso, do sono e da atividade física ⁽⁹⁰⁾.

Relativamente ao peso dos pacientes, estudos comprovam que a obesidade pode causar um impacto negativo ao nível do cancro, porque, para além de poder desencadear a doença, pode reduzir a sobrevivência dos doentes com MM ⁽⁹⁰⁾. Estudos indicam que o excesso de peso e a obesidade podem desencadear a evolução do estágio de GMSI para MM ativo ^(90,91). A combinação de fatores como o uso de corticosteroides de doses elevadas (causa uma perda de massa muscular associada ao aumento de tecido adiposo visceral, um aumento de apetite, hiperglicemia e hiperlipidemia), idade avançada e a falta de exercício físico culmina em problemas de peso presente nos pacientes com Mieloma Múltiplo ⁽⁹⁰⁾. Os pacientes com esta doença devem realizar exercício físico, reduzir a ingestão de carnes vermelhas e processadas,

fazer uma dieta à base de leguminosas e cereais integrais de forma a terem um peso saudável, segundo a Sociedade Americana do Cancro ⁽⁹⁰⁾.

Dormir é fundamental para a saúde fisiológica e mental dos doentes, mas, frequentemente, os pacientes com Mieloma Múltiplo, relatam problemas relacionados com o sono, o que culmina numa má qualidade do mesmo. Uma má higiene do sono pode resultar em doenças cardiovasculares, aumento de infeções, baixa qualidade cognitiva e principalmente, pode causar depressão e ansiedade ⁽⁹⁰⁾. A dormência, a sensação de queimaduras e a dor resultantes da neuropatia periférica, desencadeada pelo tratamento com Lenalidomida e Bortezomib, podem provocar noites mal dormidas. A dor associada à doença, a depressão e a ansiedade (que resultam do facto do Mieloma Múltiplo ser uma doença incurável) são fatores que podem contribuir para uma má qualidade do sono. Deste modo, para que os doentes possam usufruir de noites bem dormidas de maneira a recuperarem o humor, a qualidade de vida e a melhorarem a fadiga, os médicos devem incentivar os doentes a realizarem boas práticas de higiene do sono tais como: diminuir as sestas ao longo do dia, estabelecerem um horário consistente de sono, diminuir a cafeína assim como bebidas e alimentos ricos em açúcar antes de dormir, diminuir o som e a luminosidade presente no quarto, adotar métodos de relaxamento e meditação antes de dormirem e sessões de terapia direcionados para os distúrbios do sono. Por outro lado, os doentes podem também optar pelo tratamento farmacológico, usando fármacos indutores do sono, apesar dos mesmos causarem dependência ⁽⁹⁰⁾.

Existem poucos estudos e investigação sobre o impacto do exercício físico nos doentes com Mieloma Múltiplo ^(90,91). Isto acontece, porque as lesões nos ossos, as fraturas patológicas e a dor nos ossos são um conjunto de fatores que causam receio nos médicos e nos doentes para aconselharem e realizarem, respetivamente, o exercício físico ^(90,91). Por este motivo, os doentes não se sentem preparados nem incentivados para realizarem desporto no seu dia a dia, registando-se baixas taxas de atividade física e dificuldade em incluir este método como uma estratégia de autocuidado ⁽⁹⁰⁾. No entanto, apesar da investigação ser escassa, ela sugere que o exercício físico proporciona aos pacientes vantagens fisiológicas e psicológicas, melhorando a sua qualidade de vida, porque oferece uma melhor preparação física, humor, qualidade de sono, aumento na tolerância face aos horários de tratamento com transfusões e redução da angústia e ansiedade proporcionando uma estabilidade social e emocional ^(90,91). Por último, os médicos oncologistas devem ter formação para a abordagem da prática de exercício físico junto dos doentes, pois estudos indicam que, o facto dos oncologistas abordarem este

tema, aumentam a esperança e o entusiasmo dos doentes, de forma a que eles realizem mais frequentemente desporto ⁽⁹⁰⁾.

5.6 O futuro dos tratamentos do Mieloma Múltiplo

Um paciente que é diagnosticado, nos dias de hoje, com Mieloma Múltiplo tem o privilégio de ter uma variedade de opções terapêuticas, um cenário impensável no ano de 1993. Contudo, apesar dos avanços no tratamento, este cancro continua incurável e é necessário o desenvolvimento de novos tratamentos ⁽⁹²⁾.

5.6.1 Novos alvos para o tratamento com células CAR-T

Atualmente, estão aprovados pela EMA apenas dois tratamentos com células CAR-T, o Idecabtagene Vicleucel e Ciltacabtagene Autoleucel, para doentes que são refratários a três linhas de tratamento anteriores ⁽⁹²⁾. Ambos têm o mesmo alvo, o BCMA. Este antigénio corresponde a um recetor da superfamília do fator de necrose tumoral que está presente em todas as células plasmáticas, encontrando-se expresso de forma significativa em células plasmáticas malignas, quando a doença está muito avançada ^(92,93). Deste modo, o BCMA torna-se a proteína mais direcionada nos tratamentos com células CAR-T, porque através das ligações com o APRIL, e das interações com o BAFF, o BCMA provoca a sobrevivência, o desenvolvimento e a proliferação das células plasmáticas normais e malignas ^(92,94). Contudo, apesar do sucesso destes dois tratamentos, é necessário o desenvolvimento de células CAR-T direcionadas para outros alvos, uma vez que os doentes acabam por ter uma recaída devido à resistência adquirida relativamente às células CAR-T anti-BCMA. Esta resistência resulta na diminuição da expressão de BCMA nas células plasmáticas malignas, devido a episódios génicos ^(92,93).

Neste sentido, estão a ser estudados diversos alvos: o recetor acoplado à proteína G de classe C, Grupo 5, membro D (*G Proteína-Coupled Receptor Class C, Group 5, member D*, GPRC5D), SLAMF7, CD138, CD38, recetor Fc- homólogo 5 (FCRH5), CD129 e APRIL ^(92–94). O futuro do tratamento com células CAR-T é bastante atrativo devido a estes novos alvos (figura 5.12)⁽⁹³⁾.

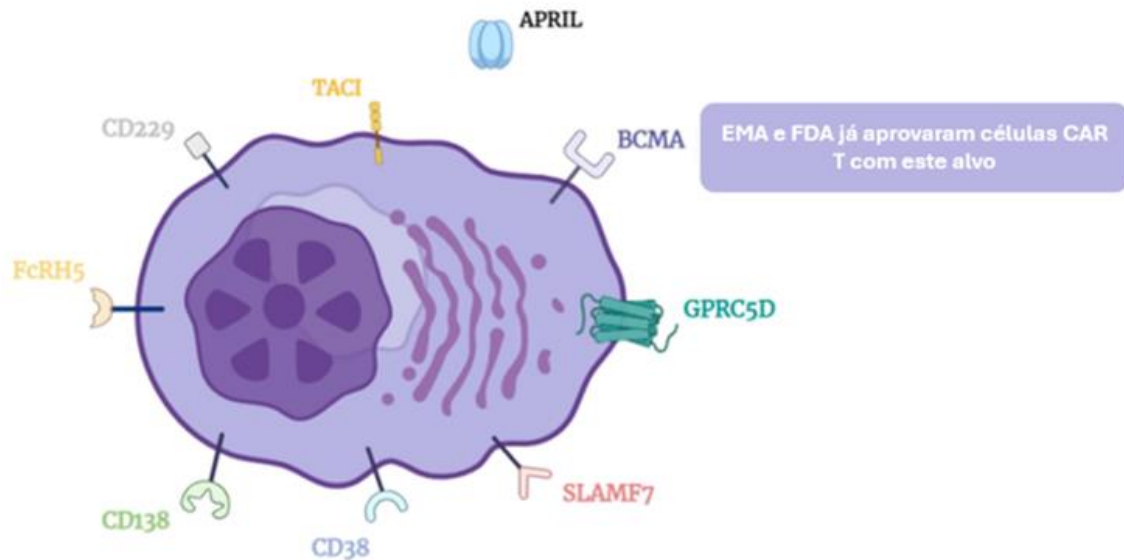


Figura 5.12 Alvos do tratamento do Mieloma Múltiplo com Células T com Recetor de Antígeno Quimérico (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR-T). BCMA: Antígeno de Maturação das Células B (B-Cell Maturation Antigen). GPRC5D: Recetor Acoplado à Proteína G de Classe C, Grupo 5, membro D (G Proteína- Coupled Receptor Class C, Group 5, member D). SLAMF7: Molécula da Família de Ativação de Sinalização Linfocítica 7 (Lymphocytic Activation Molecule Family 7). FcRH5: Recetor Fc- Homólogo 5, TACI: Transmembrane Activator and Calcium-Modulating Cyclophilin Ligand Interactor. APRIL: Ligando Indutor de Proliferação (A Proliferation- inducing Ligand) CD38, CD138, CD229. Adaptada de ⁽⁹³⁾.

❖ GPRC5D

O recetor acoplado à proteína G da classe C, membro 5 do grupo D é um alvo alternativo ao BCMA e está expresso de forma significativa na superfície das células plasmáticas ⁽⁹⁵⁾. Para além dos plasmócitos, o GPRC5D encontra-se também nos folículos pilosos e na pele, mas em menor quantidade do que nas células plasmáticas ⁽⁹⁵⁾. Estudos demonstraram que foram desenvolvidas células CAR-T anti-GPRC5D com atividade *in vitro* e *in vivo* e sem reatividade cruzada, ou seja, não afetam outros tecidos ⁽⁹³⁾. Posto isto, desenvolveram-se ensaios clínicos de fase inicial com células CAR-T anti-GPRC5G.

Em 2022 decorreu o primeiro estudo de fase 1. Os pacientes receberam MCARH109 (célula CAR-T anti- GPRC5G) constituído por um domínio que se liga ao GPRC5G e por um domínio co estimulador 4-1BB ^(93,95). Neste estudo foi descoberto que o MCARH109

desencadeia uma síndrome cerebral persistente, em que pode ocorrer fixação dos olhos num único ponto, falta de coordenação nos movimentos dos membros, problemas na marcha e distúrbios na fala (dificuldades na articulação das palavras)⁽⁹³⁾. O MCARH109 teve uma taxa de resposta objetiva de 71%, doença residual mensurável negativa de 47% e 7,8 meses de duração média de resposta^(93,95).

Recentemente, foram publicados os resultados dos ensaios de fase 1 relativamente à utilização de BMS-986393, outra célula CAR-T anti-GPRC5G (a constituição é semelhante ao MCARH109)⁽⁹³⁾. Este estudo teve uma taxa de resposta objetiva de 86% e as suas toxicidades foram as mesmas que as descritas para o MCARH109^(93,95).

Foi também relatado outro estudo com células CAR-T anti-GPRC5G, o Oricar-017^(93,95). Este estudo englobou 10 pacientes, sendo que metade deles tinham recebido tratamento com células CAR-T anti-BCMA⁽⁹⁵⁾. A taxa de resposta objetiva foi de 100% e as toxicidades foram semelhantes às anteriores, exceto o não desenvolvimento de síndrome de neurotoxicidade associada a células imunitárias efetoras e síndrome cerebral^(93,95).

Para além destes estudos, estão a decorrer ensaios com combinações terapêuticas, incluindo células CAR-T anti-GPRC5G com CAR-T anti-BCMA e células CAR-T alogénicas anti-GPRC5G com células CAR-Nk⁽⁹³⁾.

Dado os bons resultados de eficácia das células CAR-T anti-GPRC5G em ensaios de fase inicial, o GPRC5G tornou-se um alvo bastante interessante, estando próximo de alcançar a aprovação regulamentar para o Mieloma Múltiplo. Até ao momento, as células CAR-T anti-GPRC5D são as mais adiantadas no desenvolvimento⁽⁹³⁾.

❖ SLAMF7

O SLAMF7, está expresso de forma significativa nos plasmócitos malignos, sendo responsável pela sua sobrevivência⁽⁹³⁾. O SLAMF7 torna-se um alvo de estudo, pois a sua forma solúvel, que resulta da clivagem do domínio extracelular, proporciona o crescimento das células malignas do mieloma⁽⁹⁵⁾. Até ao momento, foram realizados ensaios pré-clínicos com o intuito de desenvolver células CAR-T anti-SLMF7⁽⁹³⁾. Gogishvili *et al*⁽⁹⁶⁾ desenvolveram uma célula CAR-T anti-SLMF7 constituída pela parte do anticorpo anti-SLAMF7 que se liga ao seu alvo (Elotuzumab) ligada a um domínio co-estimulador CD28⁽⁹³⁾. Apesar de conseguirem provar que estas células CAR-T conseguem eliminar as células do mieloma, foi

demonstrado que as células CAR-T anti-SLMF7 eliminam também células que contenham SLMF7 à sua superfície, como é o caso das células T, células B, células NK, células dendríticas e monócitos ⁽⁹³⁾.

Realizou-se um estudo pré-clínico em doentes com células CAR-T de duplo alvo, BCMA e SLAMF7. A taxa de resposta objetiva foi de 81% e a duração média de resposta foi de 1 ano para 56% pacientes. De momento, estão a decorrer mais ensaios com células CAR-T de duplo alvo, BCMA e SLAMF7⁽⁹³⁾.

As células CAR-T anti- SLAMF7 podem fazer parte do futuro do tratamento do Mieloma Múltiplo, apesar de não haver ainda muita seletividade entre as células saudáveis e as malignas. Este facto exige uma maior investigação ⁽⁹³⁾.

❖ CD38

O CD38 tornou-se um alvo bastante importante na última década, pois está presente na superfície das células plasmáticas. Apesar de ser expressa nestas células, CD38 encontra-se também em células T, células NK e células B ⁽⁹³⁾.

Até ao momento foram realizados estudos pré-clínicos com células CAR-T anti CD38. Estes estudos apesar de mostrarem que estas células conseguem eliminar eficazmente as células do Mieloma Múltiplo, conseguem também eliminar as células CD38 positivas. Demonstrou-se que as células CAR-T anti CD38 conseguem eliminar com sucesso as células progenitoras da hematopoiese CD34 positivas e CD38 positivas, mas não conseguem eliminar as células da linhagem hematopoiéticas ⁽⁹³⁾.

Foram elaborados ensaios de fase 1 com a combinação de células CAR-T anti- CD38 e CAR-T anti- BCMA. Mei *et al* ⁽⁹⁷⁾ realizaram uma célula CAR-T de duplo alvo com domínio anti-CD38 e anti-BCMA, mas como há a probabilidade de ocorrer toxicidade hematológica devido ao alvo CD38, elaboraram um *Single-Chain Variable Fragments* com baixa afinidade de ligação para o CD38. A taxa de resposta objetiva foi de 87% e duração média de resposta foi de 1 ano para 76% ⁽⁹³⁾. Perante os resultados destes ensaios, concluiu-se que as toxicidades e a eficácia do componente anti-CD38 das células CAR-T não são claras porque estas são elaboradas com um domínio anti-BCMA. Deste modo, será necessário elaborarem-se ensaios clínicos apenas com células CAR-T anti-CD38. Atualmente, estão a decorrer ensaios nos Estados Unidos apenas com estas células CAR-T anti- CD38 ⁽⁹³⁾.

❖ CD138

O CD138, está presente na superfície dos plasmócitos e em casos de pacientes com recidiva encontra-se expresso significativamente ^(93,94). O CD138 é muito importante para a sobrevivência dos plasmócitos, o que contribui para a progressão do mieloma ^(93,94). Deste modo o proteoglicano transmembranar CD138 torna-se um alvo promissor do Mieloma Múltiplo ^(93,94).

Direcionar o CD138 torna-se um desafio devido à libertação do mesmo por parte das células do mieloma ^(93,94). Estas células ao libertarem CD138, podem-se ligar às células CAR-T anti-CD138 e deste modo as células malignas conseguem escapar do sistema imunológico, uma vez que células CAR-T anti-CD138 não se ligam a elas, mas sim ao CD138 libertado ⁽⁹⁴⁾. De modo a contornar este problema, as células CAR-T anti-CD138 podem ser aplicadas em conjunto com outras células CAR-T com diferentes alvos, como é o caso do BCMA ^(93,94). As células CAR-T de duplo alvo contendo domínios CD138 e BCMA tornaram o tratamento mais seletivo, ou seja, não afetaram os percursos hematopoéticos e eliminaram as células plasmáticas malignas ⁽⁹³⁾.

❖ FcRH5

O recetor Fc- Homólogo 5 pertence à superfamília das imunoglobulinas (FcRH5) está muito expresso em plasmócitos e em células B maduras ^(93,95). O gene que dá origem ao FcRH5 encontra-se no cromossoma 1q e, portanto, em pacientes que têm amplificação de 1q21 vão ter níveis elevados de FcRH5. Deste modo, o FcRH5 torna-se um alvo de estudo para o tratamento do Mieloma Múltiplo ⁽⁹³⁾.

Em cenários pré-clínicos, as células CAR-T anti-FcRH5 têm capacidade para eliminar células malignas *in vitro* e em modelos de xenoinxerto de murino, incluindo células que têm níveis baixos do antígeno BCMA ^(93,95). Ainda não há ensaios clínicos com as células CAR-T anti-FcRH5 ⁽⁹³⁾.

❖ CD229

O CD229, encontra-se bastante expresso em células plasmáticas, sendo que também se encontra nas células T e em menor quantidade em células B. A falta de seletividade é uma desvantagem das células CAR-T anti- CD229 porque ocorre a destruição de linfócitos saudáveis e não modificados. De maneira a contornar este problema, Vander Mause *et al* ⁽⁹⁸⁾ desenvolveram células CAR-T anti- CD229 com um domínio anti- CD229 de baixa afinidade que permitem eliminar as células do mieloma e poupar as outras células, os linfócitos não modificados. Até ao momento ainda não ocorreram ensaios clínicos com células CAR-T anti-CD229 ⁽⁹³⁾.

❖ APRIL

APRIL liga-se ao BCMA e ao *Transmembrane Activator and Calcium- Modulating Cyclophilin Ligand Interactor* (TACI), um recetor da superfamília do fator de necrose tumoral, expresso em células plasmáticas. Deste modo, desenvolveram células CAR-T baseadas no APRIL, ou seja, desenvolveram um domínio de ligação ao alvo derivado do ligando indutor de proliferação. No entanto, num ensaio clínico de fase 1, os resultados com células CAR-T baseadas em APRIL foram um pouco aquém dos resultados provenientes de células CAR-T anti-BCMA. Para controlar este problema, desenvolveram-se células CAR-T triméricas em vez de CAR-T monoméricas baseadas em APRIL, de maneira a aproximarem as células CAR-T da estrutura natural do ligando. Estão a decorrer atualmente ensaios de células CAR-T triméricas (NCT05020444)⁽⁹³⁾.

5.6.2 Novas abordagens dos anticorpos biespecíficos

De modo a consolidar a eficácia dos tratamentos do Mieloma Múltiplo, desenvolveram-se as células CAR-T e os anticorpos biespecíficos ⁽⁹⁹⁾. Os anticorpos biespecíficos Teclistamab, Elranatamab e Talquetamab foram aprovados pela FDA no final do ano de 2023⁽⁹⁹⁾. O Teclistamab e o Elranatamab têm como alvo o BCMA e o Talquetamab têm como alvo o GPRC5D ⁽¹⁰⁰⁾. Para além dos biespecíficos aprovados, estão a ser estudados novas abordagens com esta classe de fármacos para melhorar e aprimorar o tratamento do Mieloma Múltiplo.

Essas abordagens englobam biespecíficos com capacidade co-estimulatória e os *Bridging*- BITE (B-BITE) ⁽⁹⁹⁾.

❖ Biespecíficos com capacidade co-estimulatória

Os anticorpos biespecíficos co-estimuladores têm a capacidade de se ligar ao antígeno que se encontra nas células malignas e a moléculas co-estimuladoras, como por exemplo o CD28 ou o 4-1BB. O objetivo destes anticorpos é que eles proporcionem sinais estimulatórios adicionais para além do sinal primário obtido pelo recetor das células T, de forma a haver uma ativação completa das células T ⁽⁹⁹⁾.

As células T que possuem à sua superfície o recetor de morte programa 1 (*Programmed Cell Death Protein 1*, PD-1), não são totalmente ativadas, uma vez que há interação entre o PD-1 e o ligando de morte programada 1 (*Programmed Death-Ligand 1*, PDL-1) das células cancerígenas. Os anticorpos biespecíficos co-estimuladores podem eliminar este problema, porque podem quebrar esta interação, oferecendo uma nova ligação entre o PDL-1 da célula tumoral e o CD28 ou o 4-1BB. Desta forma, originam sinais de ativação e anulam os sinais inibitórios resultantes do PD-1 com o PDL-1 (figura 5.13) ⁽⁹⁹⁾.

O futuro do tratamento do Mieloma Múltiplo pode englobar biespecíficos co-estimuladores, de forma a melhor quadro clínico do paciente ⁽⁹⁹⁾.

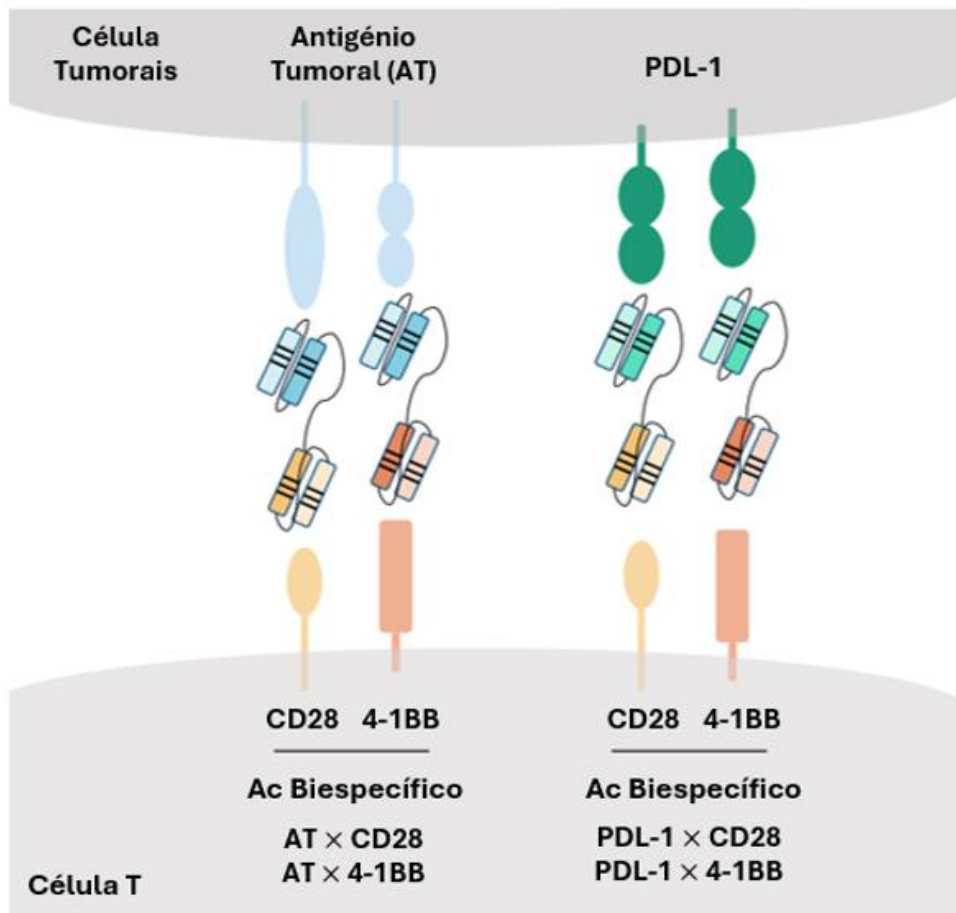


Figura 5.13 Anticorpos Biespecíficos co-estimulatórios e os seus alvos. Os anticorpos biespecíficos co-estimulatórios ligam-se ao antígeno que se encontra na superfície das células tumorais e à molécula co-estimulatória presente na célula T. Este tipo de anticorpos pode se ligar tanto a molécula co-estimulatória CD28 como à 4-1BB proporcionando assim uma ativação completa das células T. Por outro lado, para evitar a ocorrência de sinais inibidores decorrentes da ligação do ligando de morte programada 1 (*Programmed Death-Ligand 1*, PDL-1) com o receptor de morte programada 1 (*Programmed Cell Death Protein 1*, PD-1), o anticorpo biespecífico co-estimulatório liga-se ao PDL-1 presente na célula tumoral e a uma das moléculas co-estimulatórias. Adaptada de ⁽⁹⁹⁾.

❖ *Bridging- BITE*

O *Bridging-BITE* (B-BITE) surge para resolver alguns problemas dos anticorpos biespecíficos tradicionais, como por exemplo, a resistência que é adquirida por parte da célula tumoral aos mesmos (a célula deixa de expressar o antígeno alvo, o único ao qual o anticorpo específico se liga, conseguindo escapar ao sistema imunológico)⁽⁹⁹⁾.

Um B-BITE é composto por dois *Single-Chain Variable Fragments*, em que um se liga a região Fc da imunoglobulina G e o outro liga-se à proteína CD3, presente na superfície

das células T. Deste modo, o B-BITE atua como uma ponte entre os anticorpos monoclonais que se ligam às células tumorais e as células T, pois não consegue eliminar diretamente as células plasmáticas do Mieloma Múltiplo, uma vez que não se consegue ligar diretamente a essas células (figura 5.14). Assim, ao usar diversos anticorpos que se possam ligar ao B-BITE, pode ser direcionado contra diferentes antígenos presentes na célula tumoral em vez de ser direcionado contra apenas um antígeno ⁽⁹⁹⁾.

Assim podem ser utilizados mais do que um complexo anticorpo/B-BITE para ter respostas clínicas mais eficazes, em que ocorra um tratamento sequencial de complexos ⁽⁹⁹⁾.

Foi desenvolvido um estudo, elaborado com dois complexos, Daratumumab/B-BITE e Elotuzumab/B-BITE. Este estudo demonstrou que os complexos ativaram com sucesso as células T e mantiveram a reatividade das células NK, eliminando as células plasmáticas malignas *in vitro* e *in vivo*. Estes resultados foram melhores do que os resultados provenientes dos anticorpos isolados ⁽⁹⁹⁾.

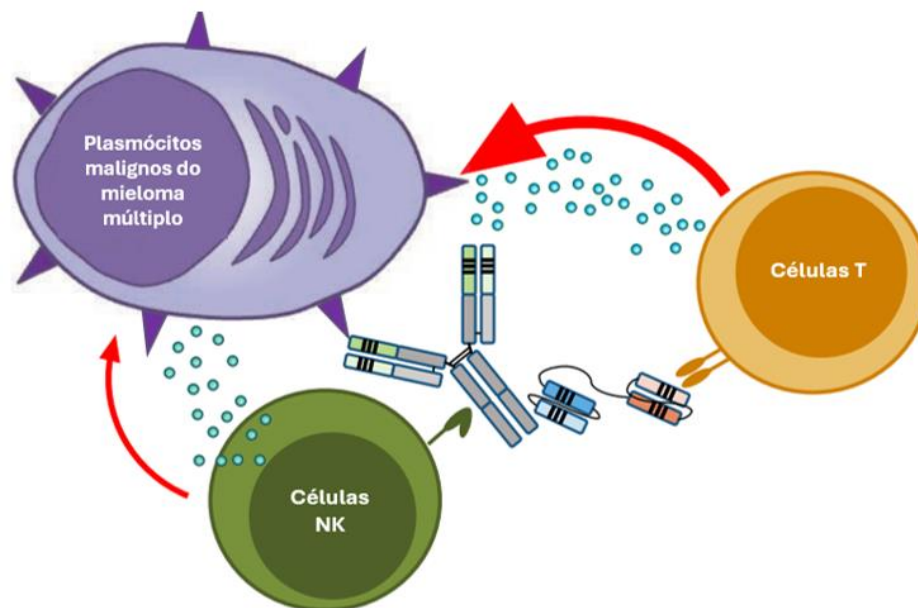


Figura 5.14 Constituição de um Bridging- BITE e o seu mecanismo de ação. B-BITE funciona como uma ponte entre o anticorpo monoclonal e a célula T. O complexo anticorpo monoclonal/B-BITE consegue ativar tanto as células T como as células *Natural Killer*, o que torna a morte dos plasmócitos malignos eficaz. Adaptada de ⁽⁹⁹⁾.

5.6.3 Tratamentos com as células *Natural Killer*

O tratamento baseado em células CAR-NK surge para resolver problemas relacionados com as células CAR-T, nomeadamente a resistência das células tumorais face às células CAR-T, a reduzida migração das mesmas para o microambiente tumoral, e, problemas microambientais, como o ambiente imunossupressor da medula óssea ⁽¹⁰¹⁾.

As células NK apresentam algumas vantagens relativamente às células CAR-T ⁽¹⁰¹⁾:

- (i) As células NK podem ser obtidas através de um doador, em vez de serem retiradas do próprio doente, como é o caso das células CAR-T autólogas.
- (ii) Estas células conseguem eliminar células tumorais sem a presença do antigénio leucocitário Humano
- (iii) Relativamente às células CAR-T, apresentam um perfil de segurança melhor, uma vez que estas células apresentam uma baixa probabilidade de causar a síndrome de libertação de citocinas, ao contrário das células CAR-T.
- (iv) O método de produção das células CAR-NK é mais económico.

Para que as células CAR-NK atuem, é necessário que seja estabelecida uma sinapse imunológica entre a ela e a células tumoral. Quando esta sinapse se forma, as células CAR-NK libertam grânulos líticos com perforina e granzima, ativando vias pro-apoptóticas na célula maligna. Por outro lado, estas células podem eliminar as células do Mieloma Múltiplo através do recetor de morte dependente de caspase (como o recetor Fas ou o recetor TNF)⁽¹⁰¹⁾.

As células CAR-NK são apenas eficazes se alcançarem o nicho tumoral, e para isso, estas possuem recetores de quimiocinas, aos quais se ligam quimiocinas expressas no microambiente tumoral. Estudos indicam que a manipulação de NK extracorpórea pode afetar a sua penetração no microambiente tumoral, devido ao baixo número de recetores de quimiocinas ⁽¹⁰¹⁾.

Para resolver a baixa penetração de NK no tecido tumoral, estão a ser desenvolvidas estratégias de engenharia para elaborarem recetores de quimiocina específicos para o tecido tumoral. O recetor de quimiocina homeostático CXCR4 foi desenvolvido para direcionar as células NK para o nicho da medula óssea, através da ligação do ligante CXCL12 (expresso na medula óssea) ⁽¹⁰¹⁾.

❖ Células CAR-NK não autólogas

O tratamento com células CAR-NK não autólogas estão a ser estudadas, como é o caso das células CAR-NK de duplo alvo, BCMA e GPRC5D ⁽⁹⁵⁾.

Atualmente, está a decorrer um ensaio clínico em que estão a ser investigadas as células CAR-NK anti CD-70 para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário. O CD-70 é uma proteína que se encontra bastante expressa em células do Mieloma Múltiplo refratário ⁽⁹⁵⁾.

Em resumo, as células CAR-NK estão a ser estudadas para reforçar a tratamento do Mieloma Múltiplo e contornar as resistências face às células CAR-T⁽⁹²⁾.

5.6.4 Tratamento com inibidores da proteína Dissulfeto Isomerase A1

As proteínas Dissulfeto Isomerases são um conjunto de enzimas que se encontram no reticulo endoplasmático, sendo que a Proteína Dissulfeto Isomerase A1 é a principal isoforma desta família e que esta bastante expressa em vários cancros, incluindo no Mieloma Múltiplo ^(95,102). Estas proteínas estão responsáveis pelo enovelamento e estabilidade estrutural dos anticorpos e de proteínas que dependem de ligações dissulfeto intramoleculares ⁽⁹⁵⁾. Os plasmócitos malignos do Mieloma Múltiplo são muito sensíveis ao descontrolo destas proteínas, pois estão sempre a produzir proteínas (anticorpos)⁽⁹⁵⁾. As proteínas mal enoveladas, que pode ser causada pela inibição destas proteínas, causa stress no RE o que pode levar a apoptose das células ⁽¹⁰²⁾.

O primeiro inibidor da Proteína Dissulfeto Isomerase A1 produzido em laboratório, foi o CCF642. Este inibidor demonstrou que consegue causar stress nos plasmócitos provocando a sua apoptose em modelos *in vitro* e *in vivo* em ensaios pré-clínicos em casos de resistência ao Bortezomib. Dada a sua baixa solubilidade, este inibidor não conseguiu avançar para ensaios clínicos ⁽¹⁰²⁾.

Posteriormente, foi desenvolvido um novo inibidor, o CCF642-34 que à semelhança do CCF642, induziu a apoptose dos plasmócitos *in vitro* e *in vivo*. A diferença entre estes dois inibidores é que este último apresentava melhores resultados em termos de solubilidade e de

seletividade. Deste modo, este fármaco poderá fazer parte dos tratamentos futuros do MM (95,102).

5.6.5 Tratamentos com inibidores da Peptidilprolil Isomerase A

A Peptidilprolil Isomerase A (ou Ciclofilina A) é uma enzima, bastante expressa em pacientes com Mieloma Múltiplo refratário ao regime de indução com Bortezomib, responsável pelo envelhecimento de proteínas. A inibição da Ciclofilina A com ciclosporina em associação com um inibidor do proteossoma revelaram que conseguem eliminar eficazmente as células tumorais. Deste modo, estudos futuros englobarão a inibição da Ciclofilina (95,102)

5.6.6 Tratamentos com inibidores do Sec61

O Sec61 é um complexo proteico que está localizado na membrana do retículo endoplasmático e tem como função importar proteínas secretoras para dentro do RE para serem dobradas e processadas. A inibição do Sec61 faz com que essas proteínas não entrem no retículo endoplasmático, ficando retidas no citosol. Deste modo, a inibição do Sec61 irá induzir uma degradação citosólica o que conduzirá à apoptose, devido a interrupção do proteostase (95).

Estudos relevaram que a combinação de um inibidor da Sec61, como a Micolactona, com um inibidor do proteossoma, induz eficazmente a apoptose em modelos pré-clínicos, uma vez que, em conjunto, causam stress ao retículo endoplasmático. Deste modo, o Sec61 torna-se um alvo promissor para o tratamento do Mieloma Múltiplo(102).

5.6.7 Tratamentos com inibidores da *Cyclin- Dependent Kinase 6* (CDK6)

A CDK6 é uma enzima que induz a progressão do ciclo celular de G1 para S através da regulação da proteína de Retinoblastoma, uma proteína supressora de tumor. Deste forma, a CDK6 é fundamental para o desenvolvimento dos cancros (95).

Estudos mostraram que, quando há recaídas depois da administração de imunomoduladores, há um aumento desta enzima como mecanismo de resistência aos mesmos, ou seja, a CDK6 diminui a sensibilidade aos imunomoduladores ^(95,102).

Estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a inibição de CDK6 com recurso ao Palbociclibe, não diminui a sensibilidade aos imunomoduladores e desencadeava um efeito sinérgico com os mesmos ⁽¹⁰²⁾. Estes dados revelam que a CDK6 pode ser um alvo promissor quando há resistência aos imunomoduladores no Mieloma Múltiplo ⁽⁹⁵⁾.

5.6.8 Tratamento com inibidores de *B Cell Lymphoma-2* (BCL-2)

A família de proteínas *B Cell Lymphoma-2* (BCL-2) consiste num conjunto de proteínas que têm a função de regular a apoptose. A proteína BCL-2 é responsável por travar ou impedir a apoptose (é uma proteína antiapoptótica) o que permite a sobrevivência dos plasmócitos malignos do Mieloma Múltiplo, nomeadamente do subtipo genético t(11;14)⁽⁹⁵⁾.

❖ Inibidor Sonrotoclax

O Sonrotoclax é um inibidor da proteína BCL-2, mais recente, que se encontra atualmente como alvo de estudo. Um estudo revelou bons resultados ao nível de segurança e eficácia para o tratamento em monoterapia com Sonrotoclax ou associação com Dexametasona ou Carfilzomib mais Dexametasona ⁽⁹⁵⁾.

❖ Inibidor Lisaftoclax

O inibidor Lisaftoclax, é outro fármaco que, atualmente, está a ser investigado nos dias de hoje. O estudo NCT04674514 está a investigar o tratamento em monoterapia com este fármaco e a sua utilização com Lenalidomida e Dexametasona. Foi desenvolvido um outro estudo (NCT04942067), onde foi estudado o Lisaftoclax em associação com outros fármacos mais concretamente a associação de Lisaftoclax com Pomalidomida e Dexametasona ou Lisaftoclax com Daratumumab, Lenalidomida e Dexametasona. A sua taxa de resposta objetiva variou entre os 60 e 100%⁽⁹⁵⁾.

A proteína Mcl-1, que faz parte da família Bcl-2, é também expressa em níveis muito elevados em doentes com Mieloma Múltiplo, estando associada a um mau prognóstico. Atualmente, existem diversos ensaios clínicos com inibidores desta proteína, como é o caso, do MIK665. Estudos revelaram que também a associação de MIK665 juntamente com um inibidor da proteína BCL-2 é uma excelente opção terapêutica ⁽⁶⁵⁾.

5.6.9 Nanotecnologia aplicada ao Mieloma Múltiplo

Graças aos novos desenvolvimentos da nanotecnologia, esta poderá ser uma das novas abordagens terapêuticas para o Mieloma Múltiplo ^(103,104).

A nanotecnologia origina estruturas em nanoescala (entre 1 a 100 nanómetros), permitindo a administração de medicamentos baseados em sistemas de nanopartículas, que atuam principalmente na medula óssea ^(103,104). Estes sistemas permitem um direcionamento seletivo dos fármacos, baixa toxicidade sistémica e uma melhor eficácia nos resultados ^(103,104). A reduzida toxicidade sistémica e a eficácia terapêutica resultam de um dos pontos fortes da nanotecnologia, o direcionamento dos fármacos. Isto acontece, porque as nanopartículas servem de transporte para fármacos ou genes, de maneira a levá-los até ao sítio do tumor de forma direta, não afetando, assim, outros tecidos e aumentando, deste modo, a concentração de fármaco no tumor. Para além destas vantagens, as nanopartículas permitem escapar ao sistema imunitário fazendo com que o fármaco circule pelo organismo durante mais tempo e proporcionam também uma libertação controlada dos fármacos. Posto isto, a nanotecnologia pode reduzir a frequência de administração de fármacos e a resistência aos mesmos. Por estes motivos, o reconhecimento pela nanotecnologia está a ser cada vez maior e tem elevadas probabilidades de mudar radicalmente o tratamento do Mieloma Múltiplo, melhorando a quadro clínico e qualidade de vida dos doentes ⁽¹⁰³⁾.

Nos últimos tempos, os estudos baseados nos sistemas nanopartículas para a administração de fármacos, no Mieloma Múltiplo, tem vindo a aumentar. Estes sistemas englobam os lipossomas, micelas, dendrímeros e nanocristais ⁽¹⁰³⁾.

Estudos demonstraram que os lipossomas (constituídos por partículas esféricas e por um núcleo aquoso rodeado de uma dupla camada de fosfolípidos) conseguem encapsular o Bortezomib resultando numa maior concentração de fármaco no nicho tumoral e num aumento

de eficácia terapêutica relativamente ao fármaco sozinho. Por outro lado, o Bortezomib lipossomal causou uma menor toxicidade a nível sistémico, pois o lipossoma dirige o fármaco até ao microambiente tumoral sem afetar outros tecidos e, portanto, não causa a neuropatia periférica que o Bortezomib costuma causar no tratamento tradicional. O Bortezomib administrado por esta via pode diminuir o desenvolvimento de resistências, uma vez que o lipossoma não é um alvo de efluxo da glicoproteína P⁽¹⁰³⁾.

Por outro lado, foram desenvolvidos estudos com base em nanopartículas de quitosana com Bortezomib. Num determinado estudo, os cientistas criaram estas nanopartículas para transportar o Bortezomib até às células malignas que apresentavam CD38. Foi então registado uma melhor libertação do fármaco no nicho tumoral, um aumento da captação por parte das células tumorais e baixa toxicidade *in vivo*. Noutro estudo, utilizaram também Bortezomib e nanopartículas de quitosona, mas desta vez direcionadas para o alvo BCMA, cujos resultados mostram que esta combinação pode melhorar o tratamento com Bortezomib no Mieloma Múltiplo⁽¹⁰³⁾.

Foi também estudada a combinação do lipossoma com Doxorrubicina. Este ensaio clínico demonstrou que a Doxorrubicina lipossomal apresenta níveis maiores de eficácia e segurança relativamente à Doxorrubicina sozinha, pois apresentou uma taxa de resposta objetiva de 31%⁽¹⁰³⁾.

Os dendrímeros (estrutura muito definida, sendo bastante ramificados e redondos) são outros sistemas de nanopartículas que podem ser indicados para o tratamento do Mieloma Múltiplo. Desenvolveu-se um estudo com recurso a dendrímeros, nomeadamente com dendrímeros de poliamidoamina constituídos com polietilenoglicol de maneira a baixar solubilidade do Bortezomib e direcioná-lo para o microambiente tumoral. Este tipo de dendrímero aumenta a solubilidade do Bortezomib mais de 68 vezes e apresenta bons parâmetros farmacocinéticos. Em ensaios pré-clínicos este sistema de nanopartículas foi usado para administrar Melfalano⁽¹⁰³⁾.

Todos estes estudos são estudos pré-clínicos, pelo que são necessários ensaios clínicos de forma para confirmar os resultados em pacientes. Os tratamentos baseados em nanotecnologia aliados as imunoterapias induzem um futuro bastante promissor para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pois a nanotecnologia preenche algumas lacunas deixadas pela imunoterapia, tais como a reduzida biodisponibilidade e a toxicidade ao nível sistémico. A nanotecnologia ao encapsular agentes imunoterapêuticos permitem contornar estes problemas,

pois protegem-nos de serem degradados (o que promove um acréscimo de estabilidade e aumento da biodisponibilidade) e direcionam-os para o microambiente tumoral ⁽¹⁰³⁾.

6. Conclusão

É de louvar a evolução dos tratamentos para o Mieloma Múltiplo ao longo de todos estes anos, pois traduz um notável progresso na medicina proporcionando novas descobertas a nível científico e tecnológico. Desde o início, a evolução terapêutica deste cancro, teve sempre como objetivo melhorar os resultados dos pacientes e ampliar as opções de tratamento dos mesmos. Mantendo sempre o foco no doente, a evolução dos tratamentos permitiu uma melhor gestão da doença e uma abordagem terapêutica mais personalizada e direcionada ao mesmo.

No século XXI, surgiu um marco histórico no tratamento do Mieloma Múltiplo, a era da Imunoterapia. Com o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais, os conjugados anticorpo-fármacos, as células CAR-T e os anticorpos biespecíficos, esta área veio revolucionar os tratamentos deste cancro e trazer uma maior esperança aos doentes com Mieloma Múltiplo, uma vez que proporciona resultados que anteriormente não eram alcançados.

Deste modo, os diversos tratamentos aprovados para o Mieloma Múltiplo vieram aumentar a sobrevivência livre de progressão dos pacientes e melhorar a sua qualidade de vida. Estes tratamentos evitam que a doença progrida e aliviam os sintomas dos pacientes permitindo que os mesmos vivam com mais tranquilidade e com menores limitações.

Porém, apesar dos avanços relacionados ao tratamento do Mieloma Múltiplo, este cancro continua incurável. Deste modo, tem vindo a existir um esforço enorme por parte da comunidade científica para fornecer aos doentes a cura para este cancro. O ritmo acelerado dos estudos que estão a ser desenvolvidos para o tratamento do Mieloma Múltiplo proporciona à doença um futuro bastante promissor e otimista, aproximando-se cada vez mais da cura.

Paralelamente aos tratamentos principais, é fundamental que o doente usufrua de tratamentos adjuvantes e adote medidas de autocuidado de forma a realizar uma melhor gestão da doença. A conciliação com os tratamentos adjuvantes permite ao paciente obter uma boa qualidade de vida uma vez que reduz os efeitos indesejáveis dos tratamentos e os sintomas relacionados com a doença. As medidas de autocuidado são muito importantes em qualquer doença, especialmente no cancro, pois proporcionam ao paciente métodos que melhoram o seu bem-estar físico e emocional.

7. Bibliografia

1. Morris E V, Edwards CM. Bone marrow adiposity and multiple myeloma. *Bone*. 2019; 118:42–6.
2. Brazel D, Kumar P, Benjamin DJ, Brem E. Eponyms in Malignant Hematology. *Cancer treat Res Commun*. 2022; 32:100594.
3. De Smedt E, Lui H, Maes K, De Veirman K, Menu E, Vanderkerken K, et al. The epigenome in multiple myeloma: Impact on tumor cell plasticity and drug response. *Front Oncol*. 2018;8:566.
4. Agnarelli A, Chevassut T, Mancini EJ. IRF4 in multiple myeloma-Biology, disease and therapeutic target. *Leuk Res*. 2018; 72:52-58.
5. Bal S, Giri S, Godby KN, Costa LJ. Revisiting the Impact of Immunoglobulin Isotypes in Multiple Myeloma. *Ann Hematol*. 2022; 101(4):825-829.
6. Soma S. Multiple Myeloma With a Rare Presentation at Preserved Uninvolved Immunoglobulins. *Cureus*. 2022; 14(5): e25513.
7. Di Giuliano F, Picchi E, Muto M, Calcagni A, Ferrazzoli V, Da Ros V, et al. Radiological imaging in multiple myeloma: review of the state-of-the-art. *Neuroradiology*. 2020; 62(8): 905-923.
8. Ouzzif Z, Eddair Y, Laassara W, El Maaroufi H, Mahtat EM. Non-Secretory Multiple Myeloma: A New Observation and Review of the Literature. *Cureus*. 2024; 16(2):54479.
9. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35:418-23.
10. Van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to multiple myeloma, a paradigm for clonal evolution of premalignant cells. *Cancer Res*. 2018; 78(10):2449-2456
11. García-Ortiz A, Rodríguez-García Y, Encinas J, Maroto-Martín E, Castellano E, Teixidó J, et al. The Role of Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma Development and Progression. *Cancers*. 2021;13(2):217
12. Kumar Sk, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17046
13. Amundarain A, Pastor F, Prósper F, Agirre X. Aptamers, a New Therapeutic Opportunity for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers*. 2022;14(21):5471.
14. Cook G, Morris CTCM. Evolution or revolution in multiple myeloma therapy and the role of the UK. *Br J Haematol*. 2020;191(4):542–551.
15. Cherry BM, Korde N, Kwok M, Roschewski M, Landgren O. Evolving therapeutic paradigms for multiple myeloma: Back to the future. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(3):451-463.
16. Esmá F, Salvini M, Troia R, Boccadoro M, Larocca A, Pautasso C. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1127–1136.

17. Solimando AG, Krebs M, Desantis V, Marziliano D, Caradonna IC, Morizio A, et al. Breaking through Multiple Myeloma: A Paradigm for a Comprehensive Tumor Ecosystem Targeting. *Biomedicines*.2023;11(7):2087.
18. Schjesvold F. Evolution of diagnostic workup and treatment for multiple myeloma 2013-2019. *Eur J Haematol*. 2020;105(4):434–448.
19. Vo MC, Lakshmi TJ, Jung SH, Cho D, Park HS, Chu TH, et al. Cellular immunotherapy in multiple myeloma. *Korean J Intern Med*. 2019; 34(5):954-965.
20. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-2972.
21. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *European J Haematol*. 2018;100(3):221-228.
22. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1035–1044.
23. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:3-23.
24. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop*.2023;58(3):361-367.
25. National Cancer Institute. Myeloma- Cancer Stat Facts [Internet]. 2024 [citado 30 de março de 2024]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
26. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021; 9(1):3.
27. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). Multiple myeloma [Internet]. 2022 [citado 30 de março de 2024]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>.
28. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). Cancer Today [Internet]. 2022 [citado 10 de abril de 2024]. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_47_0_498_499_528_56_578_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8_804_807_826&key=total&cancers=35&types=0.
29. American Cancer Society. Myeloma Cancer Statistics [Internet]. 2024 [citado 30 de março de 2024]. Disponível em: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/types/myeloma>.
30. Jevremovic D. Multiple myeloma: Pathobiology [Internet]. In:UptoDate; 2024 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-pathobiology>.
31. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309–322.
32. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049-3058.

33. Pawlyn C, Jackson GH. Physicians, paraproteins and progress: diagnosis and management of myeloma. *Br J Hosp Med*. 2019;80(2):91-98.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Myeloma Basics [Internet]. 2023 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/myeloma/about/index.html>.
35. Rafea A, van Rhee F, Al Hadidi S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2024; 29(3): 200-212.
36. Huff CA, Matsui W. Multiple myeloma cancer stem cells. *J Clin Oncol*. 2008; 26(17):2895-900.
37. Danés AF, Sotoca MG, Bafallury IM, Margall NQ, Solé MR, Perera JR, et al. Revisión De Fármacos Mieloma Múltiple: Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2022. Disponível em: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/2022/MOGmieloma_.pdf.
38. Laubach JP. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 20 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-staging-and-prognostic-studies>.
39. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*. 2020;12(2):407.
40. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2014;5:2997.
41. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP. *KUBY Immunology*. 7 ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2013.
42. Bolli N, Martinelli G, Cerchione C. The molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Rep*. 2020;12(3):9054.
43. Bong IPN, Esa E. Molecular genetic aberrations in the pathogenesis of multiple myeloma. *Asian Biomed*. 2023;17(4):152-162.
44. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm*. 2022; 3(2): e146.
45. Dunn-Walters D, Townsend C, Sinclair E, Stewart A. Immunoglobulin gene analysis as a tool for investigating human immune responses. *Immunol Rev*. 2018; 284(1):132-147.
46. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res and Treat*. 2021; 44(12):672-681.
47. Salomon-Perzyński A, Jamroziak K, Głodkowska-Mrówka E. Clonal evolution of multiple myeloma-clinical and diagnostic implications. *Diagnostics*. 2021; 11(9):1534.
48. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma. *Front Immunol*. 2019;10:1121.
49. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: Basic and clinical updates. *Int J Hematol*. 2013;97(3):313–323.

50. Lu Q, Yang D, Li H, Niu T, Tong A. Multiple myeloma: signaling pathways and targeted therapy. *Mol Biomed*. 2024; 5(1):25.
51. Soekojo CY, Chng WJ. The evolution of immune dysfunction in multiple myeloma. *Eur J of Haematol*. 2022; 109(5):415-424.
52. Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci*. 2024; 31(2):103920.
53. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364(1):32-51.
54. Hou J, Wei R, Qian J, Wang R, Fan Z, Gu C, et al. The impact of the bone marrow microenvironment on multiple myeloma (Review). *Oncol Rep*. 2019; 42(4):1272-1282.
55. Lu K, Wang W, Liu Y, Xie C, Liu J, Xing L. Advancements in microenvironment-based therapies: transforming the landscape of multiple myeloma treatment. *Front Oncol*. 2024; 14:1413494.
56. Hiasa M, Harada T, Tanaka E, Abe M. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021; 57:164-173.
57. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, Bandi PS, Varma S, Onwughalu CJ, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023; 23(5): e195-e212.
58. Laubch JP. Multiple myeloma: clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis>.
59. Vincent Rajkumar S, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. Review International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e-538-548.
60. Gkoliou G, Agathangelidis A, Karakatsoulis G, Lalayanni C, Papalexandri A, Medina A, et al. Differences in the immunoglobulin gene repertoires of IgG versus IgA multiple myeloma allude to distinct immunopathogenetic trajectories. *Front Oncol*. 2023; 13:1123029.
61. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiplo. *Med. Clín*. 2007; 129(3):104-115.
62. Shepherd K, Obeng G, Randall C, Kolodney J, Willard M. Unveiling Multiple Myeloma: Actively Bleeding Extramedullary Gastric Myelomas Lead to Diagnosis. *ACG Case Rep J*. 2024;11(7):e01449.
63. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European myeloma network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: What to use and when. *Haematologica*. 2018;103(11):1772–1784.
64. Nishida H. Rapid progress in immunotherapies for multiple myeloma: An updated comprehensive review. *Cancers*. 2021;13(11): 2712.
65. Elbezanti WO, Challagundla KB, Jonnalagadda SC, Budak-Alpdogan T, Pandey MK. Past, Present, and a Glance into the Future of Multiple Myeloma Treatment. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(3):415.

66. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, Huff CA, Jagannath S, Bhutani D, et al. Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(9):856-866.
67. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Bladé B, Cavo M, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):757-767.
68. Schjesvold F, Oriol A. Current and novel alkylators in multiple myeloma. *Cancers*. 2021; 13(10): 2465.
69. Giarretta A, Da Ros F, Mazzucato M, Pedersen MG, Visentin R. Modeling Pharmacokinetics of Doxorubicin in Multiple Myeloma Cells. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021;2021: 4374-4378.
70. Imai Y, Maru Y, Tanaka J. Action mechanisms of histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. *Cancer Sci*. 2016; 107(11):1543-1549.
71. Joao C, Bergantim R, Santos J, Afonso C, Bernardo P, Coelho H, et al. Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo. *Acta Med Port*. 2023;36(7-8):517–526.
72. Laubach JP. Multiple myeloma: Initial treatment [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-initial-treatment>.
73. Holmberg LA, Deeg HJ, Sandmaier BM. Determining eligibility for autologous hematopoietic cell transplantation [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/determining-eligibility-for-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=Determining%20eligibility%20for%20autologous%20hematopoietic%20cell%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
74. Kumar S. Multiple myeloma: Use of hematopoietic cell transplantation [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-use-of-hematopoietic-cell-transplantation?search=Multiple%20myeloma%3A%20Use%20of%20hematopoietic%20cell%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
75. Negrin RS. Hematopoietic cell transplantation (HCT): Sources of hematopoietic stem/progenitor cells [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-hct-sources-of-hematopoietic-stem-progenitor-cells?search=Hematopoietic%20cell%20transplantation%20%28HCT%29%3A%20Sources%20of%20hematopoietic%20stem%2Fprogenitor%20cells&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
76. Laubach JP. Multiple myeloma: Overview of management [Internet]. In: Uptodate; 2024 [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=Multiple%20myeloma%3A%20Overview%20of%20management>

[&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.](#)

77. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022; 97(8):1086–1107.
78. Koniarczyk HL, Ferraro C, Miceli T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.*2017; 33(3): 265-278.
79. Costa LJ, Hungria V, Mohty M, Mateos MV. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2022; 198(2): 244-256.
80. Pozzi S, Bari A, Pecherstorfer M, Vallet S. Management of adverse events and supportive therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancers.* 2021;13(19): 4978.
81. Miceli TS, Gonsalves WI, Buadi FK. Supportive care in multiple myeloma: Current practices and advances. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 29:100476.
82. Qureshi A, Tariq MJ, Shah Z, Abu Zar M, Aslam S, Rafae A, et al. Evidence-based supportive care in multiple myeloma. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(4):313–317.
83. Boland EG, Boland JW, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Holistic needs assessment in advanced, intensively treated multiple myeloma patients. *Support Care in Cancer.* 2014;22(10):2615–2620.
84. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Current Hematol Malig Rep.* 2020; 15(2):56-61.
85. Cömert M, Güneş AE, Şahin F, Saydam G. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turk J Haematol.* 2013; 30(3):234-246.
86. Lyu C, Xiao H, Yin X, Li Z, Han C, Xu R. Acupuncture in Multiple Myeloma Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *J Pain Res.* 2024;17:1571-1581.
87. Terrades NR, Senin A, Azancot MA, Gironella M, Toapanta N, Bermejo S, et al. Role of light chain clearance in the recovery of renal function in multiple myeloma: another point of view. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):1014–1021.
88. Akhmedov M, Zeynalova P, Fedenko A. Multiple myeloma and infections in the era of novel treatment modalities. *Leuk Res.*2024;143.107544.
89. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu Y Bin, Hsiao LT, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):33.
90. Shapiro YN, Peppercorn JM, Yee AJ, Branagan AR, Raje NS, Donnell EKO. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer J.*2021;11(10):172.
91. Hodge A, Sheean P, O’Connor P, Tyler K, Kerschner A, Williams A, et al. Exploring health behaviors and the feasibility of a lifestyle intervention for patients with multiple myeloma. *Support Care in Cancer.* 2022;30(12):9771–9779.
92. Gahvari Z, Brunner M, Schmidt T, Callander NS. Update on the current and future use of CAR-T to treat multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2024; 112(4): 493-503.

93. Miller K, Hashmi H, Rajeeve S. Beyond BCMA: the next wave of CAR T cell therapy in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2024; 14:1398902.
94. Sheykhhasan M, Ahmadih-Yazdi A, Vicidomini R, Poondla N, Tanzadehpanah H, Dirbaziyan A, et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther.* 2024; 31(5):667-686.
95. Lin CHT, Tariq MJ, Ullah F, Sannareddy A, Khalid F, Abbas H, et al. Current Novel Targeted Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(11): 6192.
96. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7 normal lymphocytes. *Blood.* 2017;130(26): 2838-2847.
97. Mei H, Li C, Jiang H, Zhao X, Huang Z, Jin D, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):161.
98. Mause ER Vander, Baker JM, Dietze KA, Radhakrishnan S V, Iraguha T, Omili D, et al. Systematic single amino acid affinity tuning of CD229 CAR T cells retains efficacy against multiple myeloma and eliminates on-target off-tumor toxicity. *Sci Transl Med.* 2023; 15(705):eadd7900.
99. Ochi T, Konishi T, Takenaka K. Bispecific antibodies for multiple myeloma: past, present and future. *Int J Hematol.* 2024;120(1):23–33.
100. Cantó PA, Herraiz MA, De La J, Comos R. Immunotherapy in multiple myeloma. *Med Clin.* 2024;162(10):485-493.
101. Moles MW, Erdlei H, Menzel L, Massaro M, Fiori A, Bunse M, et al. CXCR4 has a dual role in improving the efficacy of BCMA-redirected CAR-NK cells in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2024;15: 1383136.
102. Dima D, Jiang D, Singh DJ, Hasipek M, Shah HS, Ullah F, et al. Multiple Myeloma Therapy: Emerging Trends and Challenges. *Cancers.* 2022; 14(17):4082.
103. Yang M, Chen Y, Zhu L, You L, Tong H, Meng H, et al. Harnessing Nanotechnology: Emerging Strategies for Multiple Myeloma Therapy. *Biomolecules.* 2024; 14(1):83.
104. Iannazzo D, Ettari R, Giofrè S, Eid AH, Bitto A. Recent advances in nanotherapeutics for multiple myeloma. *Cancers.* 2020; 12(11):3144.