

Análise do protocolo VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) no tratamento do mieloma múltiplo

Analysis of the VCD protocol (bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone) in the treatment of multiple myeloma

Análisis del protocolo VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) en el tratamiento del mieloma múltiple

Recebido: 13/11/2023 | Revisado: 24/11/2023 | Aceitado: 25/11/2023 | Publicado: 28/11/2023

Fernando Brumann da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9849-911X>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: brumannnando@gmail.com

Johann Balogh Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6259-7172>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: johannbalogh@hotmail.com

Luana Aguiar Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0349-2599>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: luanaaguiar.vieira@outlook.com

Leandro Giorgetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: leandro.giorgetti@ulife.com.br

Resumo

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer incurável que afeta as células plasmáticas e representa o segundo tipo mais comum de câncer sanguíneo. Fatores de risco, como exposição a substâncias como benzeno, pesticidas e radiação, têm sido associados ao desenvolvimento do MM. Em 2020, a Organização Mundial da Saúde registrou 176.404 novos casos de MM em todo o mundo, com 117.077 mortes relacionadas à doença. No Brasil, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos entre 2013 e 2019. O diagnóstico do MM é baseado na presença de imunoglobulinas monoclonais, células plasmáticas anormais na medula óssea e danos em órgãos-alvo. O tratamento do mieloma múltiplo é complexo e muitas vezes envolve uma combinação de abordagens, incluindo quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e, em certos casos, transplante de células-tronco hematopoiéticas. A terapia de indução com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD) é frequentemente utilizada e tem demonstrado resultados rápidos e eficazes. Vale ressaltar que o VCD é disponibilizado de forma gratuita no Sistema Único de Saúde (SUS). O bortezomibe, um inibidor de proteassoma, é um componente essencial do tratamento, mas foi incluído na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) apenas em 2021, diferente dos outros componentes que fazem parte da relação nacional de medicamentos essenciais (Rename) desde sua primeira edição em 2001. Essa revisão bibliográfica tem como objetivo aprofundar a complexidade e eficácia da terapia VCD no tratamento do MM disponibilizada pelo SUS. O tratamento do mieloma múltiplo é multifacetado, visando controlar a doença, aliviar sintomas, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência dos pacientes, representando um desafio importante na área da oncologia.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; Bortezomibe; Ciclofosfamida; Dexametasona; Sistema único de saúde.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is an incurable cancer that affects plasma cells and represents the second most common type of blood cancer. Risk factors, such as exposure to substances like benzene, pesticides, and radiation, have been associated with the development of MM. In 2020, the World Health Organization recorded 176,404 new cases of MM worldwide, with 117,077 deaths related to the disease. In Brazil, approximately 2,600 cases were diagnosed between 2013 and 2019. The diagnosis of MM is based on the presence of monoclonal immunoglobulins, abnormal plasma cells in the bone marrow, and damage to target organs. The treatment of multiple myeloma is complex and often involves a combination of approaches, including chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, and, in certain cases, hematopoietic stem cell transplantation. Induction therapy with Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) is often used and has shown rapid and effective results. It is worth noting that VCD is supplied free of charge within the Unified

Health System (SUS). Bortezomib, a proteasome inhibitor, is an essential part of the treatment but was included in the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) only in 2021, unlike the other components that have been part of the National List of Essential Medicines (Rename) since its first edition in 2001. This literature review aims to deepen the complexity and effectiveness of VCD therapy in the treatment of MM provided by SUS. The treatment of multiple myeloma is multifaceted, aiming to control the disease, alleviate symptoms, improve the quality of life, and extend the survival of patients, representing a significant challenge in the field of oncology.

Keywords: Multiple myeloma; Bortezomib; Cyclophosphamide; Dexamethasone; Brazilian unified health system.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer incurable que afecta a las células plasmáticas y representa el segundo tipo más común de cáncer sanguíneo. Factores de riesgo, como la exposición a sustancias como el benceno, pesticidas y radiación, se han asociado con el desarrollo del MM. En 2020, la Organización Mundial de la Salud registró 176,404 casos nuevos de MM en todo el mundo, con 117,077 muertes relacionadas con la enfermedad. En Brasil, se diagnosticaron aproximadamente 2,600 casos entre 2013 y 2019. El diagnóstico del MM se basa en la presencia de inmunoglobulinas monoclonales, células plasmáticas anormales en la médula ósea y daño en órganos objetivos. El tratamiento del mieloma múltiple es complejo y a menudo implica una combinación de enfoques, incluyendo quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y, en ciertos casos, trasplante de células madre hematopoyéticas. La terapia de inducción con Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD) se utiliza con frecuencia y ha demostrado resultados rápidos y efectivos. Cabe destacar que el VCD se proporciona de forma gratuita dentro del Sistema Único de Salud (SUS). El Bortezomib, un inhibidor del proteasoma, es un componente esencial del tratamiento, pero se incluyó en la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC) solo en 2021, a diferencia de los otros componentes que forman parte de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (Rename) desde su primera edición en 2001. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo profundizar la complejidad y eficacia de la terapia VCD en el tratamiento del MM proporcionada por el SUS. El tratamiento del mieloma múltiple es multifacético, con el objetivo de controlar la enfermedad, aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los pacientes, lo que representa un desafío importante en el campo de la oncología.

Palabras clave: Mieloma múltiple; Bortezomib; Ciclofosfamida; Dexametasona; Sistema único de salud brasileño.

1. Introdução

O mieloma múltiple (MM) é um tumor maligno incurável das células plasmáticas, sendo classificado como o segundo câncer de sangue mais comum depois das células não plasmáticas (Hodgkin). As células plasmáticas são responsáveis pela produção de anticorpos e são essenciais para manter a imunidade. Normalmente, os linfócitos B são encontrados na medula óssea, mas podem ser encontrados em qualquer parte do corpo onde haja uma reação (Gonçalves, 2023; Grade, 2022; Shea et al., 2017; Higgins et al., 2021).

O acúmulo dessas imunoglobulinas não funcionantes juntamente com a interação das células plasmáticas anômalas, com outras células normais da linhagem hematopoiética e células da medula óssea, desencadeiam uma série de alterações, como anemia, lesões ósseas, infecções, hipercalcemia, insuficiência renal, entre outras. Um dos principais fatores agravantes do mieloma múltiple é o envolvimento ósseo através de lesões líticas, produzindo grande desconforto e dor intensa, interferindo na qualidade de vida de um indivíduo. A causa deste cancro não é totalmente compreendida pela literatura, mas alguns estudos relatam que a exposição ao benzeno, pesticidas, herbicidas e radiação pode estar ligada ao desenvolvimento da doença, porém a quantidade dos casos decorrentes desta exposição permanece raros (Gonçalves, 2023).

Segundo a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, foram diagnosticados 176.404 novos casos e 117.077 mortes em pacientes masculinos e femininos. A taxa de incidência global no mesmo ano foi de 1,8 casos/100 por 1.000 habitantes, a taxa de mortalidade global é de 1,1 por 100.000 habitantes. Na América do Sul, a taxa de incidência é de 2,0 casos por 100 mil habitantes e a taxa de mortalidade é de 1,5 casos por 100.000 habitantes (homens e mulheres). No Brasil, dados do Painel Oncologia Brasil mostraram que entre 2013 e 2019 foram diagnosticados aproximadamente 2.600 casos de MM. Estima-se que ocorram 1,24 casos por 100.000 habitantes por ano, tanto para homens como para mulheres (Grade, 2022).

Os principais fatores de risco para MM são idade, sexo, raça e histórico familiar. Em termos de idade, apenas 15% dos

diagnósticos foram feitos em pessoas com menos de 55 anos; Mais de 60% dos diagnósticos ocorrem em adultos com mais de 65 anos de idade. A incidência de MM é 1,5 vezes mais comum entre homens do que mulheres, além de ser duas vezes mais comum entre afro-americanos do que os caucasianos, enquanto aqueles nascidos na Ásia e nas ilhas do Pacífico Sul estão em risco menor. Existe também uma forte associação de risco entre parentes de primeiro grau, principalmente homens e afro-americanos (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Algumas condições clínicas também estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de MM, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), plasmocitoma solitário e à espreita MM. Indivíduos com GMSI apresentam nível de proteína M superior a 1,5 g/dL e cadeias leves livres, levando a um risco aumentado de 20% a 30% de desenvolvimento de MM ativo 20 anos depois (Brasil. Ministério da Saúde, 2014; Durak et al., 2011). O plasmocitoma solitário, especialmente o plasmocitoma ósseo, apresenta risco caso a taxa de progressão para MM for superior à do plasmocitoma extramedular (35% vs. 7%, respectivamente) dentro do período de dois anos (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

O diagnóstico de mieloma múltiplo requer a presença de imunoglobulinas monoclonais, com infiltração medular de células plasmáticas anormais no soro e/ou urina e a presença de danos em órgãos alvo, envolvido na apoptose, ciclo celular e angiogênese. Em células plasmáticas de pacientes com doença gama monoclonal, a metilação de genes associados a estes mecanismos não é totalmente compreendida, portanto, há necessidade de identificar novos biomarcadores de diagnósticos e prognósticos que sejam relevantes para a patogênese da gamopatia monoclonal e a progressão da gamopatia de anticorpos monoclonais de significado incerto no mieloma múltiplo.

De acordo com o Ministério da Saúde, o fluxo de diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo começa com a identificação de sintomas como fadiga, perda de peso, infecções recorrentes, dispneia, náusea, vômito, sangramento e compressão medular. Dor óssea, lesão osteolítica e fratura patológica também são indicativos da doença. Alterações laboratoriais como hipercalcemia, falência renal, proteínas totais elevadas e proteinemia monoclonal são sinais adicionais (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Para confirmar o diagnóstico, são realizados exames como hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteínas totais, albumina, cálcio, urina, eletroforese sérica e urinária com imunofixação, dosagem de imunoglobulinas, dosagem de cadeias leves livres e lactato desidrogenase. Beta-2 microglobulina, proteína-C reativa, velocidade de hemossedimentação e proteinúria de 24 horas também são avaliadas. Mielograma e imunofenotipagem por FISH são realizados para uma análise mais detalhada. Exames adicionais incluem tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico, glicemia e viscosidade sérica (se proteína-M > 5 g/dL) (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Imagens de ressonância magnética nuclear e tomografia computadorizada incluindo coluna, tórax e pelve são realizadas para uma visão mais completa da extensão da doença. Pacientes com idade igual ou inferior a 75 anos, bilirrubina total até 2 mg/dL, creatinina sérica até 2,5 mg/dL, capacidade funcional 0, 1 ou 2 (Escala Zubrod) e função cardíaca preservada (NYHA classe funcional I ou II) são considerados para o tratamento (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

A terapia de indução chamada de VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) é utilizada para o tratamento do Mieloma Múltiplo por apresentar rápidos resultados. De tal maneira, cada vez mais pacientes diagnosticados com a doença estão obtendo remissão por maior tempo, aumentando as chances de uma possível cura da patologia. O sucesso do tratamento pode depender do uso de combinações e tratamentos eficazes de medicamentos nos pacientes com estágios iniciais da doença, como mieloma múltiplo assintomático (Alves, 2017).

Sendo assim, é fundamental valorizar o conhecimento sobre tratamentos de doenças raras, especialmente quando se trata do sistema de saúde pública no Brasil, muitas vezes subestimado pelos próprios beneficiários. Ao lançar luz sobre a possibilidade de tratamento com drogas de primeira linha disponibilizadas no SUS, estamos não apenas promovendo a

conscientização, mas também destacando a importância de um sistema que se dedica a abranger condições médicas menos frequentes. Visto isso, justifica-se a realização deste trabalho com objetivo de apresentar a complexidade e eficácia da terapia medicamentosa por indução VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) no tratamento de Mieloma Múltiplo disponibilizada de forma gratuita a todos os cidadãos brasileiros por meio do Sistema Único de Saúde.

2. Metodologia

A metodologia empregada neste estudo consiste em realizar uma revisão narrativa de literatura, conforme sugerido por Rother, E.T (2007), caracterizando-se como um estudo amplo que possibilita a aquisição e atualização de conhecimentos sobre uma temática específica de maneira qualitativa, influenciada pela interpretação e análise crítica do autor. Para conduzir essa revisão, foram conduzidas pesquisas em diversas bases de dados científicas, incluindo National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e EBSCO Information Services, além da consulta a livros e periódicos relevantes. A busca abrangeu materiais publicados em português, inglês e espanhol, utilizando termos-chave específicos como Mieloma múltiplo; Bortezomibe; Ciclofosfamida; Dexametasona; Sistema Único de Saúde.

Os critérios de seleção para incluir os autores mencionados neste trabalho foram rigorosos, levando em consideração a relevância dos trabalhos para o tema abordado, a qualidade científica das fontes e a atualidade das publicações. A análise envolveu a avaliação de títulos e uma breve leitura dos resumos para assegurar a seleção apropriada das fontes. O período considerado para a inclusão das fontes bibliográficas foi de até dez anos, exceto para trabalhos clássicos relevantes, com o objetivo de garantir a atualidade e pertinência das informações apresentadas.

Com base na análise e síntese dos dados coletados, foi elaborada uma conclusão para o estudo, destacando as principais descobertas e considerações relevantes. Além disso, foi compilada uma lista de referências bibliográficas conforme as normas da American Psychological Association (APA), respeitando a limitação de laudos do trabalho. Assim, a metodologia adotada atende aos requisitos da APA, proporcionando uma base sólida para a compreensão e discussão do tema proposto, especialmente no contexto do tratamento do mieloma múltiplo com o protocolo VCD.

3. Resultados e Discussão

3.1 Mieloma múltiplo

O MM é uma neoplasia progressiva de linfócitos B maduros, caracterizada por proliferação clonal de células plasmáticas e síntese anormal de Igs monoclonais em BM (Alves, 2017). Pertence a um espectro de doenças chamadas discrasias. As células plasmáticas são também conhecidas como doença de Culler, mieloma de células plasmáticas, mielomatose e plasmocitoma (quando extramedular) (Gole et al., 2014).

O MM é uma doença lentamente progressiva que pode levar de 10 a 15 anos para se desenvolver. Seu início é insidioso e, uma vez diagnosticado, na grande maioria dos casos, já se encontra em estágio avançado. Atualmente não há cura para a patologia, todavia, é possível alcançar uma boa qualidade de vida e controlar a doença através de tratamentos alternativos, caso o diagnóstico seja feito precocemente e o paciente siga um regime de tratamento eficiente (Alves, 2017).

Segundo a pesquisa desenvolvida por Vasconcelos (2021), o MM compreende em uma doença associada à velhice, tendo em vista que mais do que 80% dos casos ocorrem em pessoas com mais de 40 anos. Contudo, a maioria dos estudos asseguram que grande parte dos casos estão associados à idosos com 65 anos de idade em média.

As células plasmáticas malignas são encontradas principalmente na medula óssea, no entanto, com a progressão da doença, tais células podem ser encontradas também no sangue periférico e em outros locais, como tecidos moles e órgãos. Na

maioria dos pacientes, o MM é caracterizado pela secreção de Ig monoclonal intacta, também conhecida como proteína M. Esta proteína é produzida por células plasmáticas malignas. No entanto, em aproximadamente 15-20% dos casos, as células MM secretam apenas cadeias leves livres monoclonais e em menos de 3% dos casos, estas células não secretam nenhuma proteína monoclonal (Vasconcelos, 2021). No MM, a proliferação anormal de células plasmáticas leva à produção de anticorpos imaturos, defeituosos e sem qualquer funcionalidade no sistema imunológico, que ocupa espaço na medula óssea e interfere nos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (Gole et al., 2014).

Normalmente, as células plasmáticas constituem apenas uma pequena proporção do número total de células. Em cerca de menos de 5% dos casos de MM, é identificado um crescimento descontrolado de células BM. Essas células se originam de tumores intramedulares ou extramedulares. As células plasmáticas malignas produzem Igs monoclonais, que são todas derivadas de uma única célula cancerosa. Os Igs produzem uma variedade de citocinas que estimulam células do microambiente medular e ativam os osteoclastos, resultando em alterações no sistema esquelético, típico desta doença (Gole et al., 2014).

Embora a maioria dos casos de MM se desenvolva a partir de estágios prodrômicos GM, em um pequeno grupo de pacientes, geralmente com menos de 30 anos é identificado um surgimento de novo mieloma, caracterizado pela ausência deste estágio prodrômico (Sandy et al., 2015). As manifestações clínicas do MM são diversas, incluindo a formação de massa tumoral, produção de Ig monoclonal e diminuição da produção de Ig celular mesmo com níveis plasmáticos normais, resultando em hipogamaglobulinemia, comprometimento da hematopoiese, doença óssea osteolítica, hipercalcemia, insuficiência renal e aparição de anticorpos monoclonais no soro ou na urina (Shea et al., 2017).

Os sintomas do MM são causados pelo impacto da massa tumoral (compressão da medula espinhal), momento em que as citocinas são produzidas diretamente por células plasmáticas malignas ou indiretamente por respostas da medula óssea e dos osteócitos à adesão e deposição de células tumorais, formando tecidos de cadeias leves de Ig, levando a doenças como a amiloidose e a deposição de cadeia leve (Whiting, 2011).

À medida que os biomarcadores se tornam conhecidos, os pacientes podem ser identificados como alto risco de progressão para doença ativa ou mieloma múltiplo sintomático que requer tratamento. Os critérios diagnósticos foram revisados muitas vezes, permitindo que os pacientes deem início ao tratamento o mais cedo possível. Na última década, a compreensão das culturas geneticamente modificadas mudou exponencialmente, incluindo uma melhor compreensão da biologia por trás das doenças e a introdução de opções de tratamento e combinações de medicamentos mais eficazes. (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

A utilização da tecnologia genômica está proporcionando uma melhor compreensão das anomalias genéticas inerentes ao MM, assegurando que esta doença não é uma patologia única, mas um grupo de patologias que compartilham pontos comuns como a prevalência e a taxa de sobrevivência do paciente muito em decorrência de melhores técnicas de diagnóstico, o uso generalizado de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACEH) e o desenvolvimento de novas categorias terapêuticas (Alves, 2017).

Na prática clínica, o MM é diagnosticado quando ao menos dois dos seguintes três critérios são atendidos: lesões ósseas; presença de imunoglobulina monoclonal (proteína M) no soro ou na urina; excesso de células plasmáticas no corpo, mais precisamente na medula óssea. Os sintomas experimentados pelos pacientes incluem: dor óssea, fratura ou infecção, hipercalcemia (devido à destruição óssea), insuficiência renal devido a depósitos em cadeia de células monoclonais nos ductos coletores, alta viscosidade do sangue e anemia. No entanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos, de forma a descobrirem a doença acidentalmente durante a realização de um check-up, e, assim, os exames laboratoriais revelarem anemia e hipoalbuminemia

O diagnóstico da doença é possível através de exames por imagem, raios X, tomografia computadorizada e ressonância magnética. De um modo geral, a realização do exame de imagem inicial tem obtido resultados satisfatórios em estudos de MM,

atingindo o percentual de cerca de 75% dos casos de pacientes. Os achados descritos incluem plasmocitoma (lesão solitária que afeta principalmente a coluna, pele, crânio e costelas), mielomatose (envolvimento difuso dos ossos, manifestando-se geralmente como lesões de formato oval uniformes, que podem ser reunidos para formar grandes áreas de destruição, osteopenia difusa e lesões esclerosantes). Através de uma tomografia computadorizada é possível identificar osteolíticas perfuradas e lesões expansivas, que estão associadas a massas de tecidos moles, osteopenia difusa, fraturas e osteosclerose. A ressonância magnética possibilita visualizar diretamente tumores na coluna vertebral, o que permite a determinação precisa da gravidade da doença e monitoramento da evolução do tratamento (Sucro et al., 2009).

3.2 Tratamento do Mieloma Múltiplo

De acordo com o estudo de Vigolo (2015), os principais objetivos do tratamento do mieloma múltiplo são controlar a proliferação das células cancerígenas, reduzir os sintomas e complicações associados à doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prolongar a sobrevida. Existem diversos esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento do MM, incluindo a quimioterapia de indução, seguida da quimioterapia em altas doses e do Transplante de Células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, que continua sendo o tratamento padrão para essa doença. Alguns estudos de fase II sugerem o uso de esquemas com três medicamentos na etapa de indução e geralmente, são utilizadas quatro classes de fármacos: corticosteroides, agentes alquilantes, imunomoduladores e inibidores de proteassoma. Os inibidores de proteassoma, como o bortezomibe e os imunomoduladores, como a talidomida, são medicamentos mais recentes e representam grandes avanços clínicos no tratamento do MM.

Ao final da pesquisa desenvolvida por Vigolo (2015), foi observado que não houve diferença significativa entre os grupos tratados com CTD (esquema terapêutico que combina os medicamentos ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) e VCD (esquema terapêutico que combina os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) em relação à idade, sexo, comorbidades e estágio da doença. No entanto, a taxa de resposta global (TRG) foi significativamente maior no grupo tratado com VCD (71,4%) em comparação com o grupo tratado com CTD (36,0%). Além disso, a taxa de resposta completa (TRC) também foi maior no grupo VCD (57,1%) em comparação com o grupo CTD (16,7%). Os autores concluíram que o esquema VCD pode ser uma opção terapêutica mais eficaz para pacientes com mieloma múltiplo, especialmente aqueles que apresentam doença avançada ou refratária a outros tratamentos. No entanto, são necessários estudos adicionais para confirmar esses resultados e avaliar a segurança e a tolerabilidade desses esquemas terapêuticos.

Em seu estudo, os autores Gonçalves et al. (2013) não mencionam nenhum tratamento que seja mais eficiente para o MM. Para eles, o tratamento da referida doença pode variar de acordo com o estágio e as características individuais do paciente. Geralmente, é uma combinação de quimioterapia, imunoterapia, radioterapia e/ou transplante de células-tronco. O propósito do tratamento consiste em gerenciar a enfermidade, reduzir os sintomas e aprimorar a qualidade de vida do indivíduo. É importante que o tratamento seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas, oncologistas, enfermeiros e outros profissionais de saúde.

Segundo a estudiosa Alves (2017), as taxas de resposta à indução inicial com terapias modernas contendo inibidores de proteassoma e imunomoduladores fizeram dessa abordagem o padrão global para o tratamento inicial. A autora mostra-se esperançosa com o surgimento de novos agentes terapêuticos aprovados para o MM nos últimos anos, assegurando que um dos principais fatores para o declínio da mortalidade tem sido a adoção do TACEH, compreendido como principal suporte da terapia há mais de 20 anos. Todavia, a maioria dos pacientes recidivavam após o transplante e as descobertas atuais concentraram-se na sobrevivência livre de progressão através de terapias de consolidação após TACEH.

De acordo com as informações contidas em um material do próprio Ministério da Saúde, no tratamento do Plasmocitoma Solitário Ósseo (PSO), cerca de 80% dos casos são controlados eficazmente com radioterapia local. No entanto, o risco de

progressão da doença varia entre 40% e 60%. Em situações de Mieloma Múltiplo Latente, pacientes com baixa carga tumoral (menos de 60% de plasmocitose medular) podem ser acompanhados clinicamente sem a necessidade de tratamento imediato. Como alternativa, podem receber tratamento preventivo com medicamentos imunomodulatórios (como a talidomida, 200 mg/dia) e inibidores da osteólise mensalmente para retardar a progressão da doença e adiar a necessidade de terapia antineoplásica (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Pacientes com Mieloma Múltiplo Sintomático devem começar o tratamento antineoplásico assim que o diagnóstico for confirmado. É importante lembrar que em idosos e em pacientes com várias comorbidades, a tolerância ao tratamento é menor, exigindo ajustes de dose para minimizar os efeitos colaterais tóxicos e evitar interrupções prematuras que podem comprometer a eficácia do tratamento (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

O artigo de Cowan (2022) mostra-se otimista com relação a sobrevida dos pacientes após o diagnóstico de MM analisando dados de um estudo que acompanhou 1.000 pacientes entre 2007 e 2016, que foram submetidos a tratamento com RVd (lenalidomida, bortezomibe e dexametasona), este estudo revelou uma sobrevida global média de 126,6 meses (Joseph et al., 2020). Este dado pode ser considerado uma grande evolução no tratamento da doença visto que antes do ano 2000, a sobrevida média dos pacientes após o diagnóstico era de 30 meses (Bergsagel, 1989).

Pacientes elegíveis para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) devem passar por três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica para reduzir a carga tumoral, sem o uso de melfalano. Isso é seguido pela coleta de células-tronco hematopoiéticas e um regime de quimioterapia em alta dose seguido pelo TCTH (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Existem diferentes esquemas de quimioterapia de primeira linha que podem ser indicados, dependendo da elegibilidade para TCTH. Para aqueles que não são candidatos ao transplante, há opções que incluem monoterapia com dexametasona, talidomida ou bortezomibe, bem como combinações como melfalano e prednisona, talidomida e dexametasona, bortezomibe e dexametasona, entre outros (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

O principal objetivo do TCTH é melhorar a resposta terapêutica obtida com a quimioterapia de primeira linha. A qualidade da resposta alcançada com a quimioterapia está significativamente associada à sobrevida livre de eventos e à sobrevida global, com pacientes que alcançam uma resposta completa antes do TCTH apresentando melhores resultados em relação aos pacientes com resposta parcial (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Em material mais recente, dessa vez do ano de 2022, o Ministério da Saúde assegura que os procedimentos de radioterapia do Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo incluem a radioterapia de plasmocitoma, mieloma e metástases em outras localizações (Código: 03.04.01.053-7) (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Além disso, os procedimentos de tratamento sistêmico do SUS para esses pacientes incluem a quimioterapia de mieloma múltiplo - 1ª linha (Código: 03.04.03.025-2), quimioterapia de mieloma múltiplo - 2ª linha (Código: 03.04.03.026-0) e inibidor da osteólise (Código: 03.04.08.007-1). A decisão de realizar o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) deve seguir as diretrizes do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e levar em consideração as idades mínimas e máximas estabelecidas para esses procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

No caso de TCTH alogênico não aparentado, é necessário que todos os possíveis receptores estejam registrados no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos (REREME/INCA/MS). Além disso, é necessário seguir as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes para obter autorização e realizar o transplante (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Os pacientes que passam por TCTH em hospitais transplantadores devem continuar sendo assistidos e acompanhados nesses hospitais. Quanto aos demais pacientes transplantados, após receberem alta do hospital transplantador, devem ser encaminhados de volta aos seus hospitais de origem para garantir a continuidade da assistência e acompanhamento. É crucial

manter uma comunicação eficaz entre os hospitais, garantindo que o hospital solicitante tenha acesso à orientação do hospital transplantador e que este último esteja atualizado sobre a evolução dos pacientes transplantados (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

4. Análise de Protocolo

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foi escolhido como a base para os protocolos utilizados neste estudo porque é amplamente utilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O PCDT fornece diretrizes confiáveis e baseadas em evidências para o tratamento de várias condições, incluindo a escolha de medicamentos. No entanto, é importante notar que a discussão nesta revisão será conduzida de acordo com os dados dos artigos científicos revisados. Esses artigos fornecem informações adicionais e atualizadas que podem apoiar ou desafiar as decisões de tratamento baseadas no PCDT. Portanto, a combinação do PCDT e dos artigos revisados permite uma análise abrangente e bem fundamentada das opções de tratamento.

O mieloma múltiplo (MM) é frequentemente tratado com uma combinação de medicamentos, uma das quais é conhecida como VCD. Esta combinação inclui bortezomibe (Velcade), ciclofosfamida e dexametasona.

O bortezomibe, também conhecido como Velcade, é um inibidor de proteassoma que bloqueia as proteassomas nas células que, em mamíferos, atua como inibidor reversível da quimiotripsina no proteassoma 26S, desempenhando um papel crucial na regulação das concentrações intracelulares de proteínas específicas. Este complexo proteico, o proteassoma 26S, tem a importante tarefa de degradar proteínas marcadas com ubiquitina, desempenhando um papel essencial na manutenção da homeostase intracelular. Quando o bortezomibe inibe o proteassoma 26S, interrompe a proteólise direcionada, afetando as vias de sinalização intracelular. Essa perturbação nos mecanismos de homeostase normais pode resultar na morte celular. Experimentos evidenciam a citotoxicidade do bortezomibe em diversas linhagens celulares neoplásicas *in vitro* e sua habilidade de retardar o crescimento tumoral *in vivo*. Estudos *in vitro* indicam que o bortezomibe é predominantemente metabolizado por oxidação, através de isoenzimas. (ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023). O bortezomibe a princípio foi aprovado para uso em mieloma múltiplo recidivante ou refratário e é agora amplamente utilizado no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo. Acredita-se que este agente exerça seus principais efeitos citotóxicos através de inibição do proteassoma 26S, o que resulta em regulação negativa da via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Foi demonstrado que a inibição do NF- κ B restaura a quimiossensibilidade. Com base neste local de ação, esforços adicionais estão concentrados no desenvolvimento do bortezomibe em vários regimes combinados (Katzung et al., 2012).

A dexametasona é um corticosteroide sintético desenvolvido em 1957 junto a outros corticosteroides. Essa descoberta, à época, foi um marco na medicina dado o potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor destes compostos e a diversidade de condições médicas em que poderiam ser aplicados, como, por exemplo, certos tipos de câncer. Sua ação se dá a partir da combinação com proteínas receptoras citosólicas, causando uma ligação na cromatina presente no núcleo da célula. Ocorre então a ativação das RNA polimerases, favorecendo a transcrição de mRNA específicos para síntese de proteínas presentes nos ribossomos. Essa sequência responde pelo acesso ao controle de funções celulares que possibilitam os efeitos farmacológicos da dexametasona, dentre eles, a inibição da fosfolipase A2, que resulta na própria inibição da cascata do ácido araquidônico e, por consequência, de prostaglandinas. Sua ação também proporciona inibição dos linfócitos por meio das respostas das células B e T, onde há redução da migração e adesão de leucócitos, proporcionando uma menor liberação de citocinas no tecido inflamado (Torres, 2012). Neste contexto, a dexametasona foi incluída em protocolos de tratamento do mieloma múltiplo por conta de suas propriedades anti-inflamatórias, imunossupressoras e apoptóticas, sendo parte adjunta em um regime quimioterápico onde, muitas vezes, pode ser combinada com medicamentos imunomoduladores ou inibidores do proteassoma, como o bortezomibe (Hungria, 2007). Especificamente falando de mieloma múltiplo, a dexametasona age em diversas frentes da doença. Sua ação

anti-inflamatória age diretamente nos tecidos atingidos pelas células cancerígenas, auxiliando também no controle da dor óssea e fadiga, induz a apoptose destas células, reduz a carga tumoral do paciente, suprimindo a atividade do sistema imunológico, inclusive nas células do MM, o que diminui a produção de novas células cancerígenas. Por fim, ainda pode potencializar o efeito de outros medicamentos administrados em conjunto (Hungria, 2007).

A ciclofosfamida é um tipo de agente alquilante conhecido como oxazafosfarina, que é usado no combate a leucemias agudas, mielomas múltiplos, artrite reumatoide e vários tipos de câncer. A ciclofosfamida é um DMARD (Drogas antirreumáticas modificadoras da doença) sintético. Seu principal ativo metabólico é a mostarda fosforamida, que faz ligações cruzadas com o DNA para impedir a replicação celular. Ele suprime a função das células T e B em 30–40% (Katzung et al., 2012). Possui limitação quando usada como quimioterápico, pois pode prejudicar o tecido normal e possui efeito cardiotoxíco. Um fator importante para avaliação dos efeitos terapêuticos e tóxicos da ciclofosfamida é a necessidade de ativação metabólica pelo citocromo P450. A mostarda fosforamida e a acroleína são os dois metabólitos ativos da ciclofosfamida. Os efeitos antineoplásicos e tóxicos da ciclofosfamida estão ligados à mostarda fosforamida e à acroleína, respectivamente (Senthilkumar et al., 2006). Por ser um agente alquilante, atua ligando-se a base guanina do DNA, no átomo de nitrogênio de número 7 do anel imidazólico induzindo a inibição da replicação do DNA, levando a morte celular (Iqbal et al., 2019). É importante observar que a ciclofosfamida também pode causar danos no DNA das células normais, o que pode resultar em efeitos colaterais tóxicos, como mielossupressão (supressão da produção de células sanguíneas) e danos a órgãos saudáveis. Portanto, a administração da ciclofosfamida é cuidadosamente controlada e monitorada por profissionais de saúde.

O VCD é administrado em ciclos de tratamento. O bortezomibe é dado como uma injeção sob a pele, enquanto a dexametasona e a ciclofosfamida são tomadas em forma de comprimidos.

Estudos têm mostrado a eficácia do VCD no tratamento do mieloma múltiplo. Por exemplo, um estudo de Hungria (2007) mostrou que o VCD é preferível ao PAd (bortezomibe, doxorrubicina e dexametasona) como terapia de indução para pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo e elegíveis para transplante.

Os efeitos colaterais mais comuns do uso de bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona incluem mielossupressão, imunossupressão e infecções, toxicidade urinária e renal, cardiotoxicidade (doenças cardíacas), toxicidade pulmonar, malignidades secundárias, doença hepática veno oclusiva, genotoxicidade, efeitos na fertilidade, reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes, prejuízo na cicatrização de feridas, alopecia, náuseas, vômitos e estomatite (ciclofosfamida), catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma e exoftalmia; balanço nitrogenado negativo devido a catabolismo proteico; reação anafilactóide e candidíase orofaríngea; diminuição da contagem de linfócitos e contagem anormal de monócitos (dexametasona) (Bortezomibe, 2023).

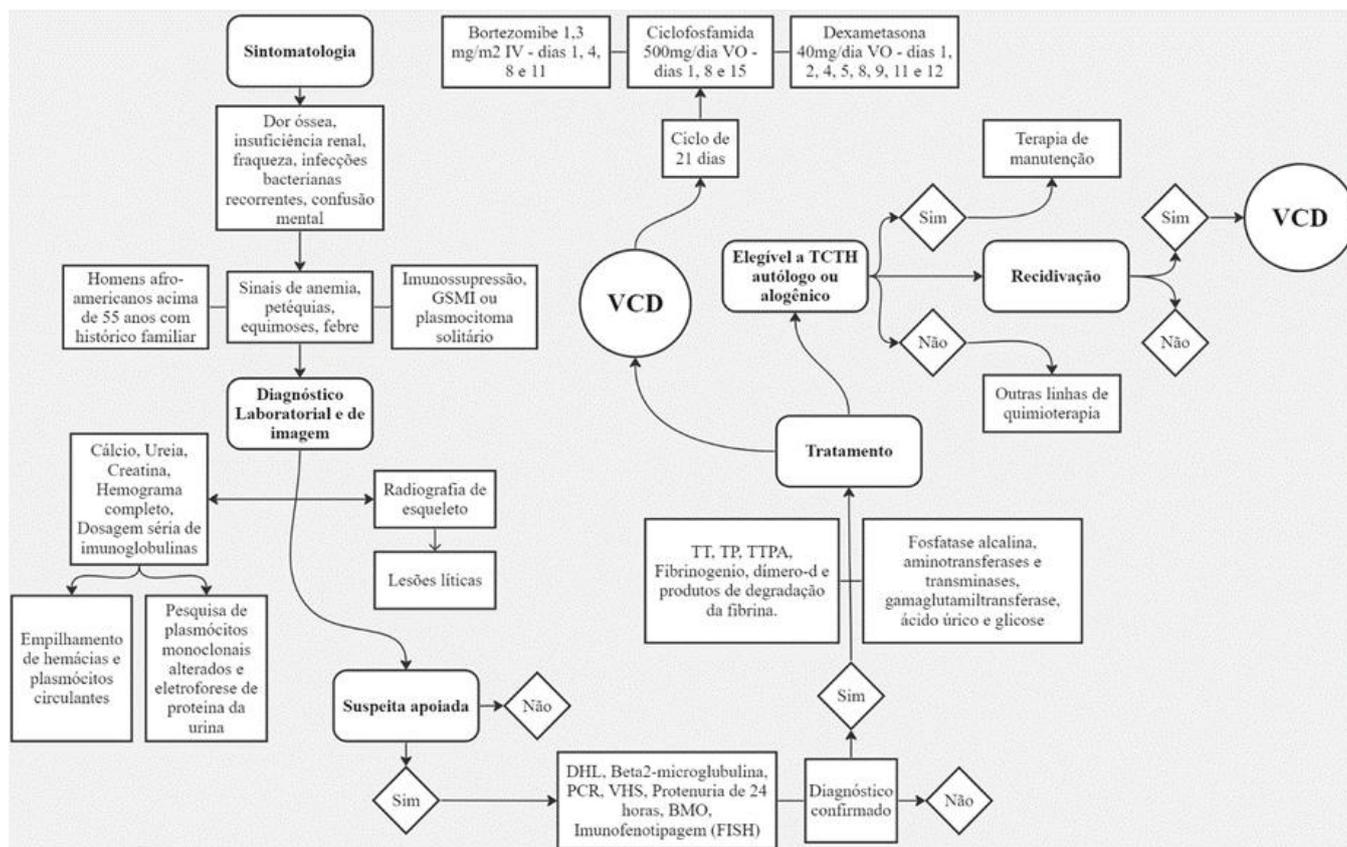
A duração do tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona pode variar dependendo do paciente e do estágio da doença. Em um estudo realizado com pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, o bortezomibe foi administrado na dose de 1,3 mg/m² em infusão intravenosa nos dias 1, 4, 8 e 11, em ciclos de 21 dias, por no máximo oito ciclos. Outro estudo menciona que a duração mediana da resposta ao tratamento é de aproximadamente 12 meses (Mota, 2022).

O esquema terapêutico VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) é eficaz em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. O protocolo VCD envolve a administração de bortezomibe (1,3 mg/m² IV) em pulso nos dias 1, 4, 8 e 11; dexametasona (40mg/dia VO) nos dias 1 e 2, 4 e 5, 8 e 9, 11 e 12; ciclofosfamida (500mg/dia VO) nos dias 1, 8 e 15. Este protocolo é aplicado a cada 21 dias por um total máximo de 9 ciclos (Mota, 2022).

O tratamento VCD é indicado para pacientes com mieloma múltiplo que são elegíveis para transplante de medula óssea. Após o tratamento de indução com o protocolo VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), os pacientes podem ser submetidos a um transplante autólogo de medula óssea como terapia de consolidação em recidivas quimiossensíveis ou como terapia de resgate se as células-tronco periféricas tiverem sido coletadas anteriormente (Carvalho, 2015).

Este artigo elucidar o protocolo VCD como uma das abordagens cruciais para o tratamento do MM. Ele abarca os primeiros sintomas, fatores de risco, etiologia, métodos diagnósticos, aplicação específica do ciclo terapêutico VCD, transplantes, terapias de manutenção e a potencial recidiva. A imagem abaixo evidencia uma representação visual clara e sequencial, incluindo seus possíveis desdobramentos, de suma importância para a compreensão do leitor sobre o curso da doença e suas abordagens terapêuticas:

Figura 1 - Organograma de diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo com o protocolo VCD.



Fonte: Autoria própria.

É compreensível o uso concomitante dos medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona para o tratamento do mieloma múltiplo pela ação conjunta desses medicamentos no combate à doença. O bortezomibe é um inibidor do proteassoma que impede o crescimento das células cancerígenas. A ciclofosfamida é um agente alquilante que danifica o DNA das células cancerígenas. A dexametasona é um corticosteroide que reduz a inflamação e modula a atividade do sistema imunológico. Juntos, esses medicamentos trabalham para matar as células cancerígenas existentes e prevenir o crescimento de novas células cancerígenas. Além disso, estudos mostraram que a combinação desses medicamentos pode resultar em uma maior taxa de resposta em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (Carvalho, 2015).

A Portaria SCTIE/MS Nº 43, datada de 25 de setembro de 2020, representa um passo significativo no âmbito da saúde pública no Brasil. Essa portaria tornou pública a decisão de incorporar o medicamento bortezomibe ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que ainda não foram submetidos a tratamentos anteriores e que são elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. A decisão foi tomada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, com base no Decreto nº 7.646 de 2011, que regula a incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde brasileiro. Os outros medicamentos que fazem parte do protocolo

VCD, ciclofosfamida e dexametasona já estão disponíveis de forma gratuita no SUS desde a primeira publicação da relação nacional de medicamentos essenciais (Rename) de abril de 2001.

5. Considerações Finais

O tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário é um desafio significativo na hematologia. A combinação de bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD) tem se mostrado uma opção terapêutica eficaz, proporcionando uma taxa de resposta maior em comparação com outros regimes de tratamento. O bortezomibe, um inibidor do proteassoma, a ciclofosfamida, um agente alquilante, e a dexametasona, um corticosteroide, trabalham juntos para matar as células cancerígenas existentes e prevenir o crescimento de novas células cancerígenas. Esta combinação de medicamentos tem demonstrado melhorar a sobrevida dos pacientes e é uma opção de tratamento promissora para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. No entanto, é importante notar que o tratamento com VCD pode estar associado a vários efeitos colaterais. Portanto, o manejo adequado dos efeitos colaterais e a monitorização cuidadosa dos pacientes são essenciais para garantir a eficácia do tratamento. Em conclusão, o regime VCD é uma opção de tratamento eficaz para o mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Mais pesquisas são necessárias para otimizar ainda mais este regime de tratamento e minimizar seus efeitos colaterais. Além disso, estudos futuros devem se concentrar em identificar biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento com VCD, a fim de personalizar ainda mais o tratamento para cada paciente.

No âmbito desafiador do tratamento do mieloma múltiplo, várias áreas despontam como alvos promissores para investigações e aprimoramentos futuros. Uma proposta pertinente seria intensificar pesquisas sobre a eficácia do protocolo VCD em distintos estágios da doença, analisando sua resposta em grupos específicos de pacientes. Além disso, a exploração de combinações terapêuticas, integrando o VCD a abordagens inovadoras como imunoterapias ou novos agentes antineoplásicos, poderia proporcionar uma compreensão mais abrangente para otimizar resultados clínicos. Investigar estratégias de manutenção pós-tratamento e identificar biomarcadores preditivos de resposta ao VCD também se apresentam como aspectos cruciais para aprimorar a gestão contínua da doença.

Estudos destinados a avaliar a eficácia a longo prazo da terapia VCD, contrastando-a com outras alternativas terapêuticas, poderiam enriquecer nossa compreensão das melhores práticas de tratamento. A análise de subgrupos de pacientes e a identificação de biomarcadores preditivos contribuem para uma abordagem mais personalizada, enquanto análises de custo-efetividade se mostram essenciais para avaliar a viabilidade financeira da terapia VCD. Adicionalmente, investigações sobre os desafios relacionados à disponibilidade de medicamentos essenciais, como o bortezomibe, podem fornecer perspectivas valiosas para o desenvolvimento de políticas de saúde mais eficientes e equitativas no enfrentamento do mieloma múltiplo. Em meio a esse panorama, destaca-se a necessidade de futuros estudos e melhorias, solidificando a base para avanços significativos no tratamento do mieloma múltiplo e na melhoria substancial da qualidade de vida dos pacientes.

Referências

Alves, M. B. (2017). Mieloma múltiplo: diagnóstico e terapêutica: presente e futuro [Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/36073>

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (s.d.). Bulário Eletrônico: Bortezomibe. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BORTEZOMIBE>

Bergsagel, D. E. (1989). Is aggressive chemotherapy more effective in the treatment of plasma cell myeloma? *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*, 25(2), 159-161. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(89\)90001-1](https://doi.org/10.1016/0277-5379(89)90001-1)

Brasil. Ministério da Saúde. (2022). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Conitec. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf

- Brasil. Ministério da Saúde. (2014). Diretrizes Metodológicas. *Sistema GRADE – Manual de Graduação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde*. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. (2020). Portaria SCTIE/MS Nº 43, de 25 de setembro de 2020. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0043_28_09_2020.html
- Brasil. Ministério da Saúde. (2022). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/relacao-nacional-de-medicamentos-essenciais>
- Carvalho, B. R. V. (2015). Protocolos de Tratamento de Doenças Hematológicas: Mieloma Múltiplo. <https://www.hemope.pe.gov.br/pdf/mieloma-m-Itiplo.pdf>
- Cowan, A. J., Green, D. J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D. G., Homberg, L. A., Tuazon, S., Gopal, A. K., & Libby, E. N. (2022). Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- Durak, B. A., Akay, O. M., Sungar, G., Bademci, G., Aslan, V., Caferler, J., Ozdemir, M., Cilingir, O., Artan, S., & Gülbas, Z. (2011). Conventional and molecular cytogenetic analyses in Turkish patients with multiple myeloma. *Turkish Journal of Hematology*, 28(3), 1-9. <https://doi.org/10.5152/tjh.2011.42>
- Gonçalves, M. J. P., Filho, R. S. V., & Peçanha, M. A. P. (2023). Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, 18(1), 38-43. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.696.vol.18.n1.2023>
- Gole, L., Lin, A., Chua, C., & Chng, W. J. (2014). Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genetics*, 207(1-2), 31-34. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.12.001>
- Grade Guidance Group. (2022). Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. <https://www.gradeworkinggroup.org/#>
- Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., & Sterne, J. A. C., (2021). Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins, J., et al. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.2 (Cap. 8, pp. 205-228).
- Hungria, V. T. M. (2007). Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29(1), 48-53. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100011>
- International Myeloma Foundation Latin America. (s.d.). *Bortezomibe*. <https://myeloma.org.br/bortezomibe/>
- Joseph, N. S., Kaufman, J. L., Dhodapkar, M. V., Hofmeister, C. C., Almaula, D. K., Heffner, L. T., Gupta, V. A., Boise, L. H., Lonial, S., & Nooka, A. K. (2020). Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(17), 1928-1937. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02515>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). Basic and Clinical Pharmacology (12th ed.). The McGraw-Hill Companies, Inc. ISBN 978-0-07-176401-8. https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/CNPM_2016/katzung-pharmacology.pdf
- Mota, T. (2022). Já ouviu falar em mieloma múltiplo refratário e recidivado? *Revista Abrale On-line*. <https://revista.abrale.org.br/saude/2022/03/ja-ouviu-falar-em-mieloma-multiplo-recidivado-e-refratrio/>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. Enferm.*
- Sandy Jr., P. A., Carvalho, H. J., Rabelo, I. B., & Velano, C. E. E. (2015). Mieloma Múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 13(3), 210-212. <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/download/155/151/>
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D., A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sucro, L. V., Silva, J. C. M. L., Gehlen, G. W., Eldin, J. F. S., Amaral, G. A., & Santana, M. A. P. (2009). Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Tratamento. *Revista Médica de Minas Gerais*, 19(1), 58-62. <https://rmmg.org/exportar-pdf/490/v19n1a10.pdf>
- Torres, R. C., Insuela, D. B. R., & Carvalho, V. F. (2012). Mecanismos Celulares e Moleculares da Ação Anti-inflamatória dos Glicocorticoides. *Corpus et Scientia*, 8(2), 36-51. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/18370>
- Whiting, P. F., Rutjes, A. W. S., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., Leeflang, M. M. G., Sterne, J. A. C., & Bossuyt, P. M. M. (2011). QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 155(8), 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>