




ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O MIELOMA MÚLTIPLO: UMA ANÁLISE DAS PRÁTICAS ATUAIS

 <https://doi.org/10.56238/levv15n43-056>

Data de submissão: 16/11/2024

Data de publicação: 16/12/2024

Ryan Rafael Barros de Macedo

Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Joara Predebom Flores Teixeira

Bacharel - Biomedicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Roberto Pimenta da Silva Filho

Discente - Medicina na Faculdade Medicina de Olinda – FMO

Jéssica Lavandeira Filgueiras de Sena

Discente - Medicina na Universidade de Brasília – UNB

Andres Santiago Quizhpi Lopez

Docente - Cirurgia Oral da Universidad Católica de Cuenca sede Azogues – UCACUE

Ricardo Queiroz Nascimento Neto

Bacharel - Medicina na Empresa Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão S/A - Faculdade Multivix

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos, que se acumulam na medula óssea e frequentemente produzem a proteína monoclonal M. Compreendendo 10-15% dos cânceres hematológicos, o MM apresenta um perfil heterogêneo, exigindo estratégias terapêuticas diversificadas. Este estudo revisa as práticas terapêuticas contemporâneas, enfatizando a evolução proporcionada por imunomoduladores, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais e terapias emergentes, como células CAR-T. Avanços como o transplante autólogo de células-tronco (ASCT) e a combinação de agentes terapêuticos têm prolongado a sobrevida global e melhorado o controle da doença. No entanto, desafios como toxicidade, custo elevado e heterogeneidade clínica permanecem. Abordagens personalizadas e o uso de biomarcadores emergem como promissoras, permitindo tratamentos mais eficazes e direcionados. Este trabalho sintetiza as principais inovações no manejo do MM, destacando perspectivas e desafios das práticas atuais.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Tratamento. Imunomoduladores. Inibidores de Proteassoma. Transplante de Células-Tronco.

1 INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos, que se acumulam na medula óssea e, em muitos casos, produzem uma proteína monoclonal, chamada proteína M. A infiltração de células plasmocitárias pode ocorrer em locais extramedulares e, eventualmente, alcançar o sangue periférico, especialmente durante as fases mais avançadas da doença. Essa malignidade é a segunda neoplasia hematológica mais frequentemente diagnosticada, correspondendo a cerca de 10-15% dos cânceres de sangue e 1-1,8% de todos os casos de câncer. Na Europa, a incidência de MM varia entre 4,5 e 6,0 casos por 100.000 habitantes ao ano. No contexto polonês, por exemplo, foram registrados quase 2.600 novos casos em 2016 (Fundo Nacional de Saúde (NFZ)). A média etária ao diagnóstico de MM é de 72 anos, sendo que mais de 90% dos pacientes têm mais de 50 anos, enquanto apenas 2% têm menos de 40 anos. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021)

Os avanços terapêuticos nas últimas décadas trouxeram um aumento expressivo na sobrevida dos pacientes. A sobrevida global (SG) mediana é de aproximadamente seis anos, mas essa expectativa pode variar conforme o perfil clínico do paciente e o regime terapêutico empregado. Em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco (ASCT), por exemplo, a sobrevida média pode atingir cerca de oito anos, enquanto em pacientes com idade avançada, acima dos 75 anos, a sobrevida é, em média, de cinco anos. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021; MINNIE; HILL, 2020; RAJKUMAR; KUMAR, 2020) Essa variação na expectativa de sobrevida reflete não apenas as características biológicas da doença e do paciente, mas também as inovações terapêuticas e as estratégias de manejo individualizado que têm surgido.

Os critérios para o diagnóstico de MM foram revisados em 2014, e um dos principais critérios diagnósticos é a detecção de plasmócitos que produzem a proteína M. A produção de proteína M é predominantemente associada às imunoglobulinas IgG e IgA, assim como às cadeias leves do tipo kappa e lambda, presentes em 54%, 21% e 16% dos casos, respectivamente. O MM com produção de proteína IgD monoclonal é raro, ocorrendo em menos de 2% dos pacientes, e há ainda os casos em que a proteína M não é detectada em soro ou urina. Este último grupo, classificado como MM não secretor (NS), representa cerca de 3-5% dos diagnósticos, mas avanços no diagnóstico laboratorial com o uso do teste de cadeias leves livres séricas (sFLC) ajudaram a redefinir a prevalência do MMNS, estimando que aproximadamente 2% dos pacientes com MM apresentem o subtipo verdadeiro de MM não secretor. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021; PADALA et al., 2021)

Nos últimos anos, o tratamento do MM passou por uma revolução com a introdução de novos agentes terapêuticos, que incluem imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais. Esses medicamentos têm possibilitado o desenvolvimento de regimes de combinação altamente eficazes, adaptados para perfis de pacientes específicos, como aqueles elegíveis ou

inegíveis para ASCT, bem como para os casos refratários e recidivados. (FACON; LELEU; MANIER, 2024) A combinação de terapias baseadas em imunomoduladores e inibidores de proteassoma com anticorpos monoclonais e o transplante de células-tronco têm mostrado resultados significativos em termos de resposta terapêutica e prolongamento da sobrevida, ainda que desafios como o custo elevado e a toxicidade dos tratamentos permaneçam.

Dada a complexidade do MM e as diversas abordagens terapêuticas disponíveis, este estudo visa revisar as estratégias terapêuticas atuais para o MM, enfatizando as combinações de agentes que demonstraram maior eficácia em diferentes contextos clínicos, além de discutir o impacto desses avanços na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. A revisão é baseada em uma análise aprofundada da literatura atual, com destaque para as perspectivas e desafios das terapias mais recentes e suas implicações para o manejo do MM.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica sistemática, com o objetivo de sintetizar as informações mais recentes e relevantes sobre o tema do mieloma múltiplo. A base de dados utilizada para a coleta dos artigos foi a PubMed, escolhida por sua ampla cobertura na área de saúde e biomedicina. Para a busca, foram selecionados os descritores "multiple myeloma", "treatment" e "management", a fim de identificar estudos publicados nos últimos cinco anos e assegurar a atualização das informações, permitindo uma análise alinhada com as práticas contemporâneas.

A seleção dos artigos seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão para garantir a relevância e a qualidade das informações coletadas. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024 que estivessem disponíveis na íntegra na base de dados PubMed, escritos em inglês e que abordassem o tratamento e a gestão do mieloma múltiplo como foco principal. Foram consideradas publicações do tipo artigo original, revisões de literatura, ensaios clínicos e meta-análises, desde que apresentassem resultados e discussões pertinentes às estratégias terapêuticas e ao manejo da doença.

Os critérios de exclusão envolveram artigos publicados fora do período definido, estudos que não estavam disponíveis na PubMed e trabalhos que, apesar de mencionarem o mieloma múltiplo, não focavam especificamente nas abordagens terapêuticas ou no gerenciamento da doença. Publicações que não estavam disponíveis em texto completo, artigos em línguas diferentes do inglês, duplicatas e revisões sistemáticas que incluíssem estudos já analisados foram desconsiderados.

O processo de seleção envolveu uma triagem inicial, onde todos os títulos e resumos foram analisados, assegurando a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos que passaram por essa etapa foram lidos na íntegra para uma análise minuciosa dos dados e informações.

A abordagem sistemática e criteriosa utilizada garantiu a reprodutibilidade do estudo e a transparência no processo de seleção dos artigos. Esta metodologia permitiu compilar uma revisão

abrangente e atualizada das práticas de tratamento para o mieloma múltiplo, contribuindo para a compreensão das alternativas terapêuticas e do manejo clínico desta condição.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento do MM tem avançado substancialmente nas últimas décadas, com a introdução de novos agentes terapêuticos e combinações de medicamentos que melhoraram significativamente a sobrevida dos pacientes. As principais estratégias terapêuticas para o MM envolvem o uso de agentes alquilantes, corticosteroides, medicamentos imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais. Além disso, a crescente importância da imunoterapia e a adaptação de regimes para pacientes com diferentes características clínicas, como idade e comorbidades, também têm se destacado. A seguir, detalhamos os principais tratamentos utilizados e suas implicações clínicas.

3.1 AGENTES ALQUILANTES E CORTICOSTEROIDES

Os agentes alquilantes, como melfalano e ciclofosfamida, continuam a ser utilizados no tratamento do MM, especialmente em combinação com outros fármacos. Embora esses medicamentos tenham atividade limitada isoladamente, sua eficácia aumenta quando combinados com outros agentes. Os corticosteroides, como dexametasona e prednisona, também são frequentemente usados em combinação com agentes alquilantes, imunomoduladores e inibidores de proteassoma. O regime D-VMP (daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona), por exemplo, tem mostrado bons resultados em pacientes idosos e inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (ASCT), com boas taxas de resposta e manejo eficaz das comorbidades associadas à idade avançada. (RAJKUMAR; KUMAR, 2020)

3.2 MEDICAMENTOS IMUNOMODULADORES E INIBIDORES DE PROTEASSOMA

A introdução de medicamentos imunomoduladores, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, revolucionou o tratamento do MM. Esses agentes atuam ligando-se ao cereblon e ativando a ligase E3 do cereblon, o que resulta na rápida ubiquitinação e degradação de proteínas específicas das células B, como Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3). Isso resulta em citotoxicidade direta, com ativação do sistema imunológico, antiangiogênese e inibição do fator de necrose tumoral alfa. Quando combinados com outros agentes, como dexametasona e bortezomibe, esses medicamentos demonstram taxas de resposta superiores e aumento na sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS). (RAJKUMAR; KUMAR, 2020)

Os inibidores de proteassoma, como bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe, são agentes essenciais no tratamento do MM, uma vez que eles bloqueiam a degradação de proteínas reguladoras no interior das células tumorais, resultando em morte celular. Estes agentes têm sido combinados com

medicamentos imunomoduladores em regimes como o VRd (bortezomibe, lenalidomida e dexametasona), o qual é amplamente utilizado na indução e manutenção de pacientes com MM, especialmente em pacientes com mieloma de risco padrão. O regime VRd demonstrou benefícios em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, com uma taxa de sobrevida global superior a 80% em quatro anos, independentemente da realização precoce do ASCT. (PADALA et al., 2021)

3.3 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Nos últimos anos, os anticorpos monoclonais têm se destacado no tratamento do MM. O daratumumabe e o isatuximabe são anticorpos monoclonais direcionados ao CD38, que têm mostrado ser altamente eficazes, especialmente no tratamento de MM recidivado e refratário. O daratumumabe, em particular, foi aprovado para uso em combinações com outros medicamentos, como bortezomibe e lenalidomida, melhorando significativamente a resposta terapêutica. Ensaios clínicos com o daratumumabe demonstraram um aumento na sobrevida livre de progressão em pacientes com MM recidivado, comparado a regimes anteriores como o Rd (lenalidomida e dexametasona). (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021)

Outro anticorpo monoclonal, o elotuzumab, também é eficaz no tratamento de MM, embora não mostre atividade significativa isoladamente. Ele tem sido combinado com medicamentos como lenalidomida e dexametasona, contribuindo para uma resposta terapêutica mais robusta. Embora os anticorpos monoclonais sejam eficazes, sua utilização pode ser restrita devido ao alto custo e à necessidade de monitoramento rigoroso. (RAJKUMAR; KUMAR, 2020)

3.4 TRATAMENTO DE PACIENTES INELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE

Pacientes com MM avançado ou com comorbidades significativas podem não ser candidatos a transplante autólogo de células-tronco (ASCT). Para esses pacientes, o tratamento inicial geralmente envolve regimes de combinação tripla. O regime DRd (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona) tem se mostrado particularmente eficaz, oferecendo uma alternativa viável ao regime VRd, especialmente em pacientes com comorbidades ou neuropatia grave. (FACON; LELEU; MANIER, 2024) Outros regimes, como D-VMP (daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona), também têm sido amplamente utilizados para pacientes idosos e com contraindicações ao transplante, garantindo boa resposta terapêutica.

No entanto, para pacientes com MM não secretor (MMNS), um subtipo raro de mieloma, a eficácia do tratamento não parece diferir substancialmente dos casos de MM secretor. Estudos retrospectivos indicam que os tratamentos convencionais, como quimioterapia de alta dose seguida por ASCT, podem ser eficazes, com uma sobrevida mediana que supera os 99 meses em alguns casos. Embora os dados sobre MMNS sejam limitados, a evidência disponível sugere que os pacientes com

esse subtipo respondem bem aos mesmos regimes utilizados para o MM secretor, com alguns estudos indicando uma sobrevida mais longa em pacientes com MMNS. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021)

3.5 IMUNOTERAPIA E TERAPIAS EMERGENTES

Embora a imunoterapia tenha se mostrado promissora para o tratamento do MM, sua aplicabilidade clínica ainda é limitada. A combinação de imunomoduladores com inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais e transplante autólogo de células-tronco (ASCT) representa uma abordagem estratégica crescente. A imunoterapia, por sua vez, ainda enfrenta desafios na geração de respostas duradouras e funcionais de células T antimieloma. No entanto, há um crescente interesse em iniciar a imunoterapia mais cedo, especialmente em um momento de maior aptidão das células T, com a esperança de gerar respostas mais duráveis e eficazes. (MINNIE; HILL, 2020)

Recentemente, terapias como células CAR-T (receptor quimérico de antígeno) e vacinação têm sido exploradas como estratégias complementares para restaurar o controle imunológico e proporcionar controle de longo prazo da doença. Além disso, a incorporação de desfechos imunológicos nos estudos clínicos futuros pode melhorar nossa compreensão sobre como essas terapias podem ser mais eficazmente combinadas e aplicadas no tratamento do MM. (MINNIE; HILL, 2020)

4 CONCLUSÃO

O tratamento do mieloma múltiplo (MM) evoluiu substancialmente nas últimas décadas, proporcionando aos pacientes um aumento considerável na sobrevida e uma melhoria na qualidade de vida. Este progresso deve-se, principalmente, à introdução de novas classes terapêuticas, como imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais, que, combinados com o transplante autólogo de células-tronco (ASCT), têm transformado o panorama terapêutico do MM. Para pacientes elegíveis ao ASCT, esse procedimento continua sendo a espinha dorsal do tratamento, permitindo uma sobrevida global média superior à observada em grupos não candidatos a esse tratamento. (FACON; LELEU; MANIER, 2024; PADALA et al., 2021; RAJKUMAR; KUMAR, 2020) Ainda assim, mesmo os pacientes idosos e com comorbidades que não são elegíveis ao transplante se beneficiam de regimes combinados envolvendo os novos agentes terapêuticos, alcançando sobrevidas prolongadas e melhor controle da doença.

A incorporação de anticorpos monoclonais e a possibilidade de uso sequencial de diversos tratamentos têm criado novas perspectivas para pacientes refratários e recidivados, que, anteriormente, tinham opções limitadas de tratamento e uma expectativa de sobrevida significativamente reduzida. No entanto, o manejo desses casos ainda apresenta desafios, como a necessidade de monitoramento rigoroso para prevenir e manejar toxicidades associadas aos novos tratamentos, bem como a questão



do custo elevado dessas terapias, que impacta diretamente o acesso e a sustentabilidade dos tratamentos a longo prazo. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021; MINNIE; HILL, 2020)

A heterogeneidade do MM, caracterizada por variações clínicas e moleculares, exige uma abordagem personalizada para maximizar os benefícios terapêuticos, e o uso de biomarcadores emergentes tem se mostrado promissor para guiar o tratamento com maior precisão. O diagnóstico de MM, especialmente em casos como o MM não secretor (NS), que representa um percentual pequeno dos pacientes e exige técnicas laboratoriais avançadas como o teste de cadeias leves livres séricas (sFLC), tornou-se mais preciso com as revisões nos critérios diagnósticos realizadas em 2014. (CHARLIŃSKI; JURCZYSZYN, 2021) Essas inovações diagnósticas permitiram a identificação de pacientes com subtipos raros de MM, possibilitando tratamentos mais direcionados.

Em conclusão, o tratamento do MM tornou-se um campo dinâmico e complexo, com diversas estratégias de manejo que devem ser adaptadas às características individuais de cada paciente. Os avanços no diagnóstico e no desenvolvimento de novas terapias, junto à combinação dessas abordagens, oferecem um cenário promissor para o manejo do MM, mas também colocam novos desafios clínicos e econômicos que precisam ser enfrentados. A continuidade do desenvolvimento científico e o refinamento das práticas terapêuticas são essenciais para que, em um futuro próximo, o MM possa ser tratado com eficácia ainda maior, estendendo a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.



REFERÊNCIAS

- CHARLIŃSKI, G.; JURCZYSZYN, A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 31, n. 1, p. 95–100, 12 out. 2021.
- FACON, T.; LELEU, X.; MANIER, S. How I treat multiple myeloma in geriatric patients. *Blood*, v. 143, n. 3, p. 224–232, 18 jan. 2024.
- MINNIE, S. A.; HILL, G. R. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 4, p. 1565–1575, 9 mar. 2020.
- PADALA, S. A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*, v. 9, n. 1, p. 3, 20 jan. 2021.
- RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*, v. 10, n. 9, p. 94, 28 set. 2020.