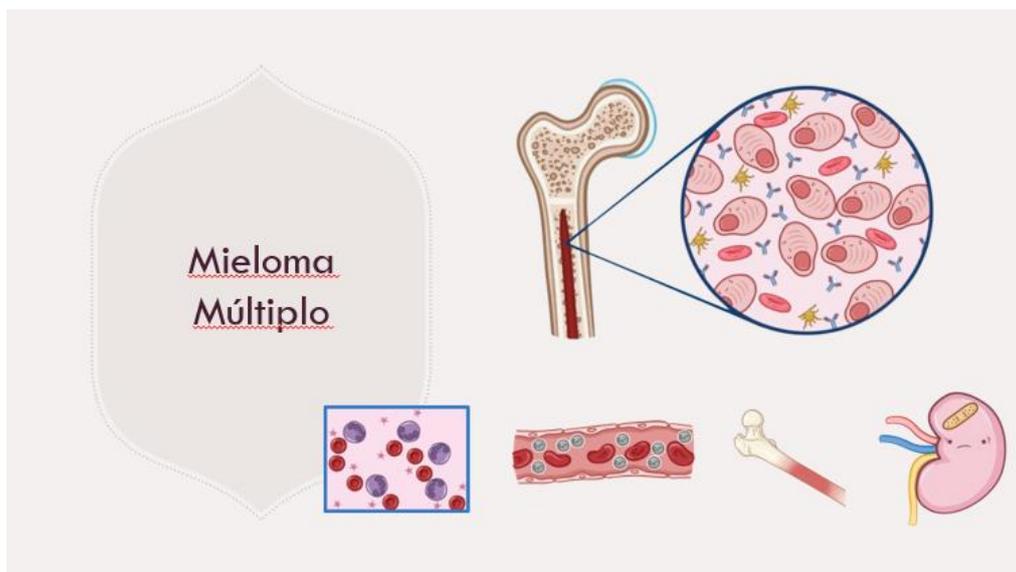


O Mieloma Múltiplo é uma doença dos plasmócitos (células maduras do nosso sistema imunitário).

Os plasmócitos são produzidos na medula óssea e estão sujeitos a um processo de maturação. No final desse processo, conseguem produzir anticorpos para nos proteger dos mais diversos ataques, nomeadamente de infeções.

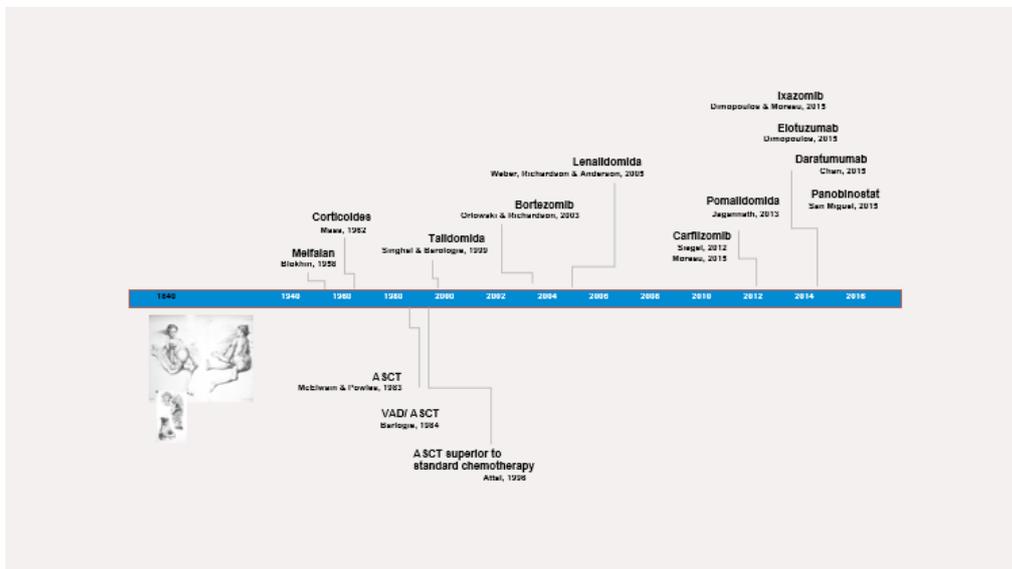
Quando existe uma alteração genética nestas células, em vez de produzirmos várias famílias de plasmócitos, que produzem anticorpos diferentes, há um só clone a prevalecer sobre todos os outros e a crescer de forma descontrolada.

No Mieloma Múltiplo há o desenvolvimento desta família de plasmócitos anormais que começam a produzir a proteína monoclonal. Esta proteína é frequentemente detetada quando os doentes são diagnosticados.



Com o desenvolvimento desta neoplasia, existem várias consequências como:

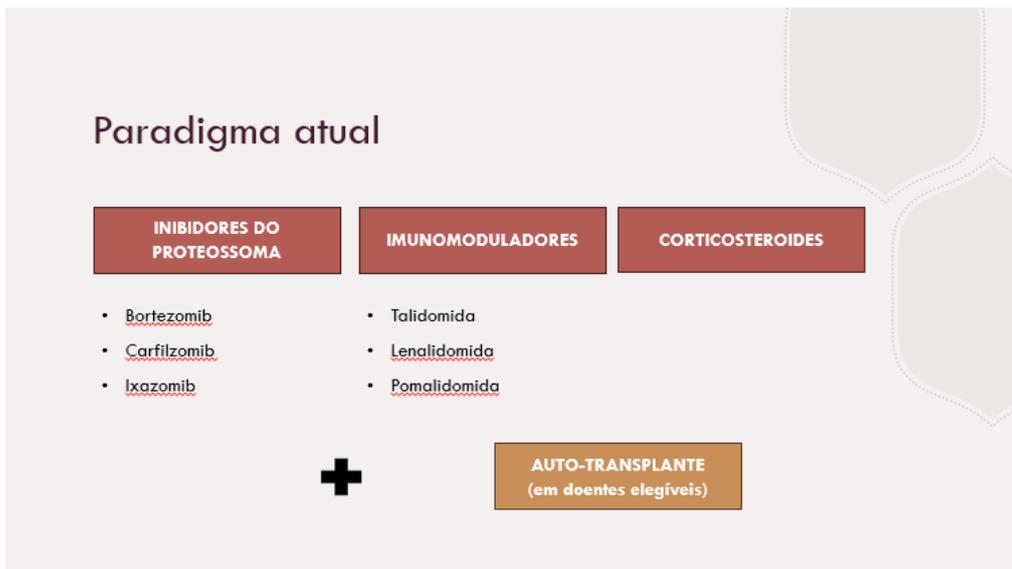
- A anemia – os plasmócitos ocupam o espaço da medula óssea e ela não consegue produzir os glóbulos vermelhos necessários.
- Dores ósseas – os plasmócitos, pelas substâncias inflamatórias que produzem, atacam o osso criando lesões líticas que deixam o osso “roído”. Por consequência há a libertação de cálcio para a circulação, que pode gerar problemas neurológicos. Adicionalmente, a pessoa pode queixar-se de dores ósseas.
- Problemas renais – devido à produção excessiva de um só tipo de anticorpos, estes são filtrados pelo rim, havendo acumulação, o que pode causar dano renal e levar a que os doentes precisem de ficar em diálise, quando acontece de uma forma grave.



A primeira doente com mieloma foi descrita em 1840.

O diagnóstico foi feito em autópsia, uma vez que era algo que não se percebia, ainda assim, observou-se que o osso estava “mole” e, ao longo do tempo, foi-se percebendo o que é que acontecia aos ossos e o que é que estava a causar esta doença. Foram então desenvolvidos vários tratamentos que conseguiam travar ligeiramente a progressão desta doença. A partir dos anos 90, surgiram novos medicamentos e atualmente, todos os anos, aparecem novos medicamentos.

Considerando que o Mieloma Múltiplo é uma doença crónica, o objetivo dos tratamentos passou a ser, ter períodos de tratamento para silenciar a doença o maior tempo possível, sabendo que eventualmente, a doença pode reaparecer. Com isto, pretende-se que os doentes passem o menor tempo possível em tratamento e nos hospitais.



Neste momento, esta é a base do nosso tratamento.

#### Inibidores de proteossoma

- O proteossoma é uma “máquina” dentro dos plasmócitos, responsável por destruir proteínas, nomeadamente estes anticorpos, porque estes na sua forma molecular, são proteínas. Com medicamentos, como o Bortezomib que é o mais utilizado, é travado esta máquina, fazendo com que o plasmócito fique cheio de anticorpos e proteínas, levando à sua destruição.

#### Imunomoduladores,

- Estes medicamentos não têm uma atividade direta no plasmócito, mas conseguem modificar o ambiente em que ele cresce, nomeadamente o ambiente vascular criando um ambiente desagradável para o plasmócito, levando à sua morte.

## Corticosteroides

- Permitem-nos fragilizar as células do sistema imunitário, neste caso, as células malignas do sistema.

Até há 1 ou 2 anos esta era a nossa base de tratamento, em conjunto com o autotransplante

O autotransplante tem como objetivo dar uma dose muito forte de quimioterapia, no caso com o melfalano erradicando o máximo de células possível do organismo para depois, colocamos novamente as células do doente para que a medula se possa reestabelecer de uma forma saudável, durante um período maior de tempo.

## O que é a Imunoterapia e terapia celular?



Começamos também a introduzir no contexto do Mieloma a imunoterapia e a terapia celular.

Todos estes fármacos que utilizamos até agora, matavam as células do Mieloma, mas não de uma maneira específica. Com a imunoterapia, à base de anticorpos e com a terapia celular, foi desenvolvida uma forma de atingir mais especificamente as células do Mieloma e tentar, desta maneira, minimizar os efeitos secundários.

## Anticorpos monoclonais

ANTI - CD38

- Daratumumab
- Ixatuximab



Os anticorpos monoclonais, neste momento já são usados em primeira linha de tratamento.

Tentamos usar os anticorpos monoclonais com o objetivo de sinalizar as células do Mieloma.

Imaginemos que as células do Mieloma têm os triângulos roxos como na imagem, aos quais chamamos CD38. O anticorpo que vamos dar ao doente, vai identificar as células que têm este marcador e avisar o nosso sistema imunitário que tem de as destruir. Esta é uma forma mais seletiva de dizermos “estas são as células que nós queremos destruir” e, utilizarmos ferramentas do nosso próprio organismo, para as destruir.

## Anticorpos monoclonais

Para quem?

- Diagnóstico de novo
- Previamente tratados
- Elegíveis ou não elegíveis para transplante

Estes fármacos estão atualmente a ser utilizados. Pessoas que sejam diagnosticadas hoje, já podem iniciar os 3 fármacos referidos anteriormente

Também podem ser usados em doentes que após um tratamento com outros fármacos e que tenham voltado a recair e, quer sejam ou não, elegíveis para transplante.

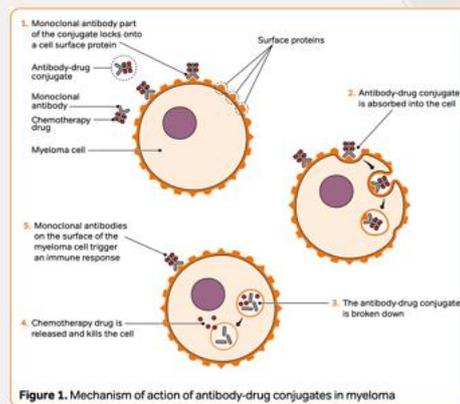
Através de estudos viu-se que este tratamento melhorou o tempo entre um primeiro e um segundo tratamento. Isto é importante, pois conseguimos silenciar mais a doença e melhorar a qualidade de vida, pois os doentes poderão passar mais tempo sem tratamento.

Temos de ter em atenção que, os Mielomas não são todos iguais e que há doentes que respondem melhor aos tratamentos e outros que não, sendo necessário utilizar outros fármacos.

## Anticorpos Conjugados

BCMA

- [Belantamab Mafodotin](#)



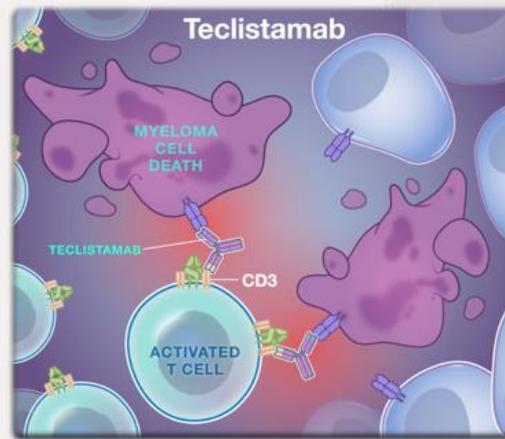
Temos também os anticorpos conjugados.

Parecido com o anterior, aqui o anticorpo vai ligar-se na mesma a uma ligação específica na célula do plasmócito, neste caso a BCNA e será absorvido pela célula libertando depois, a quimioterapia dentro da célula. Isto fornece uma terapia mais tóxica para o plasmócito em si, tentando evitar a toxicidade das quimioterapias mais antigas que afetam todo o organismo.

## **BiTES**

BCMA + CD3

- Teclistamab
- Elranatamab
- Talquetamab (GPC5D)



### **Temos também fármacos que são anticorpos bi-específicos.**

Aqui os anticorpos ligam-se à célula do mieloma e às células das defesas imunológicas (linfócitos T).

Estes fármacos têm tido bons resultados. Houve uma resposta positiva dos vários doentes, que já tinham realizado vários tratamentos anteriormente. Isso é um bom sinal, pois quer dizer que estes fármacos têm potencial, mesmo em doentes que já foram tratado com várias linhas de tratamento diferentes.

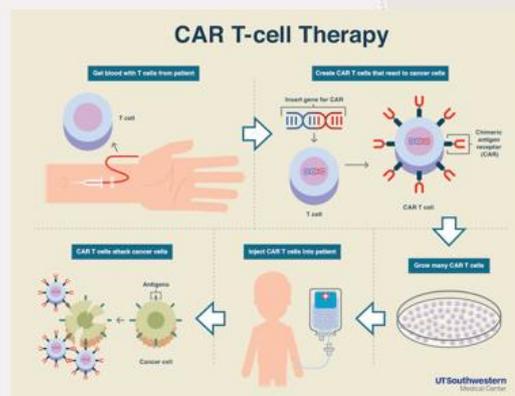
Este, é um fármaco que vai ativar o nosso sistema imunitário de forma muito específica direta, causando uma reação inflamatória muito generalizada. A primeira administração tem de ser feita em internamento pois estamos a “agitar” o nosso sistema imunitário para trabalhar em excesso o que pode gerar reações inflamatórias muito exuberantes, a que nós chamamos o síndrome de libertação de citocinas

- As citocinas são substâncias que os linfócitos T libertam para criar uma reação inflamatória e ativar todas as outras células possíveis do sistema imunitário

Este fármaco tem de ser administrado de uma forma muito controlada, de uma forma lenta para termos a certeza que não há estas reações adversas.

## **CAR-T cells**

- Ide-cel
- Cilta-cel



### **Temos também as células CAR-T.**

Este é um processo terapêutico um pouco mais complexo porque é necessário remover os linfócitos T do organismo do doente, enviar para laboratório para que sejam modificadas para expressarem aqui um recetor muito específico para as células do Mieloma. Depois estas células são multiplicadas, para fazer uma infusão com um número específico de células para cada doente.

Depois, estas células CAR-T com o recetor específico, vão atacar as células do Mieloma. Aqui, pode haver uma reação inflamatória exuberante, pelo que é necessário que seja feita em internamento.

Os resultados com as CAR-T têm sido promissores porem este processo, demora 3 a 4 semanas, e no caso de Portugal, as células, na maior parte das vezes são preparadas na Holanda, o que exige uma logística extremamente complexa e que por vezes o doente não consegue tolerar. A situação do doente pode agravar rapidamente e nem sempre pode esperar estas 4 semanas.

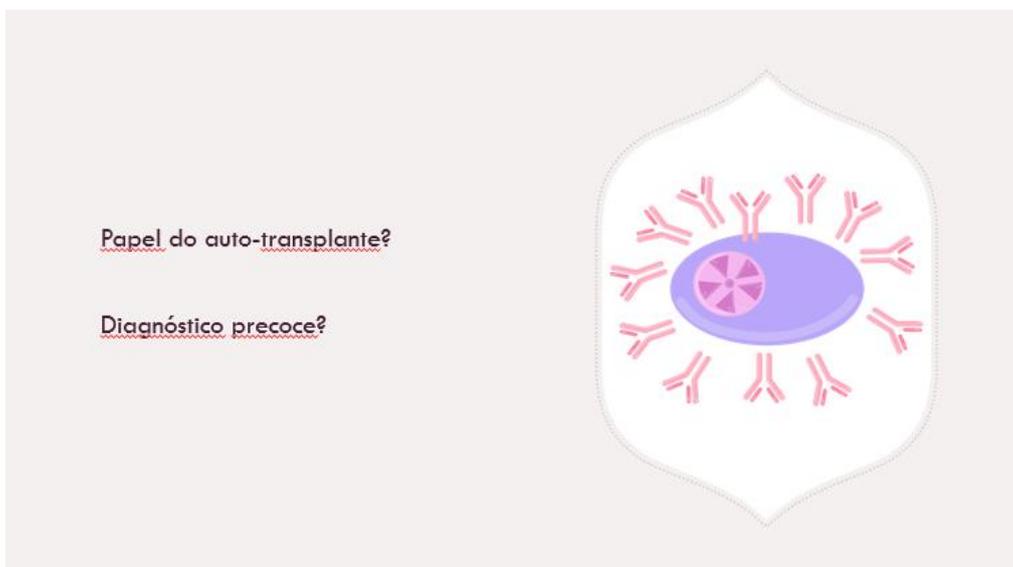
Adicionalmente se os doentes já fizeram muitos tratamentos previamente, nem sempre os linfócitos T que possuem, são bons para produzir estas células.



Ainda há várias coisas que precisamos de compreender, nomeadamente como combinar todos estes fármacos e qual a melhor combinação.

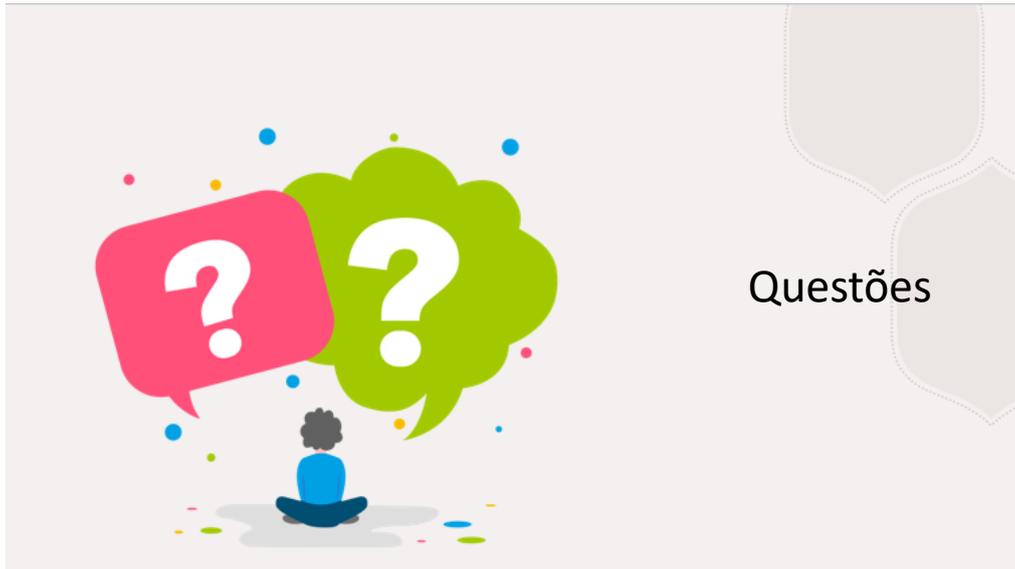
Os ensaios clínicos, são importantes para compreender mais sobre isso porque, nem sempre a combinação que em teoria poderia funcionar melhor, é a que funciona. Podemos encontrar nos ensaios, grupos específicos de doentes que têm um Mieloma com determinadas características, que podem responder bem a determinada combinação, e outros grupos que não. Isto é o que no futuro, nos vai ajudar a adequar cada vez melhor o tratamento.

Os ensaios clínicos, ajudam ainda a perceber quais destes fármacos vão conseguir avançar para linhas mais precoces, numa tentativa de num primeiro tratamento conseguirmos uma resposta muito profunda e silenciar a doença.



Outro tema que se tem vindo a discutir é o papel do autotransplante, pelo facto de se tratar de uma terapêutica bastante toxica e que necessita de internamento, o que acaba por ser um processo complicado para o doente.

Ainda assim, o autotransplante apresenta muitos bons resultados, havendo doentes que conseguem passar bastantes anos depois do transplante sem que a doença reapareça. Devido à toxicidade do tratamento, está cada vez mais a tentar, com estes novos fármacos melhores e mais fortes, eventualmente prescindir do transplante em pessoas mais frágeis e com outros problemas. Todas estas questões estão ainda a ser estudadas!



**Questão:** Quando fala em inflamatórios ou medicamento que causam situações inflamatórias, o que é que se produz no organismo de cada um, quando os medicamentos provocam reações inflamatórias? O que é isso de reações inflamatórias?

**Resposta:** Quando temos uma infeção, nós conseguimos combater-la ao criamos uma reação inflamatória. A febre, é um processo inflamatório contra o agente que nos está a agredir. Para além da febre, o nosso sistema imunológico, nomeadamente os linfócitos T que são células específicas, libertam citocinas, que são uma substância que deixam o nosso organismo em alerta, com o objetivo de combater a infeção e predispor o nosso organismo para agir em conformidade ao ataque que está a sofrer. A nossa respiração e circulação podem alterar-se por exemplo, por isso é que ficamos mais cansados ou ofegantes.

No fundo quando utilizamos o nosso sistema imunitário para nos defender de outras coisas, podemos ter esse tipo de reações. Estamos a tentar dizer ao nosso sistema imunitário que estamos sobre ataque, nomeadamente, essas reações inflamatórias que podem acontecer com alguns dos fármacos, podem levar a febres, alterações da respiração, alterações da tensão.

O próprio estado do mieloma, como altera todo o nosso sistema imunitário, deixa-o mais fragilizado, o que deixa os doentes num estado de inflamação constante. Outras doenças como as auto imunes, artrites reumatóides, são desregulações do sistema imunitário, que quando devia parar de libertar essas citocinas, não param.

No caso dos tratamentos para o Mieloma, tentamos usar isso a nossa favor. É por isso que estes fármacos tem de ser feitos de uma maneira controlada para conseguirmos através de outros medicamentos suplementares prevenir que essa reação inflamatória seja excessiva.

**Questão: A doente fez autotransplante e está medicada com Lenalidomida. A doente quer saber se os novos medicamentos que a Dra. falou, podem ter alguma utilidade para o caso dela.**

**Resposta:** O objetivo da toma de lenalidomida pós transplante é ser um medicamento forte o suficiente para atacar a doença num ponto em que ela ainda esta inextensa, ou seja, é feita num sentido de tentar manter a doença estabilizada.

O objetivo destes novos fármacos é também, podermos controlar a doença e aos poucos, indo prescindido de terapêuticas. Daí também a questão de percebermos quando damos estes fármacos se conseguimos ter 5, 6 anos, ou mais tempo, sem a doença. Assim permitirmos aos doentes viver sem tratamento o máximo de tempo possível. Esse é o objetivo e acho que também é nesse sentido que a comunidade se quer dirigir.

**Questão: Não existe outro químico para além do melfalano antes do transplante?**

**Resposta:** Noutras doenças, nós conseguimos fazer o condicionamento com outros fármacos, mas de facto aquele que se provou que é eficaz no Mieloma é o melfalano. De facto, os outros condicionamentos que existem para outras doenças, são fármacos que de todo em todo, só iam trazer toxicidade, não são fármacos que sejam maus para as células do mieloma. Já há muitos anos que se percebeu que era o melfalano era o melhor, mais toxico para o mieloma, mas sem ser destrutivo para a pessoa.

Uma coisa que também é importante percebermos é que, o doente com mieloma, tem este estado de um sistema imunitário muito debilitado e outros condicionamentos poderiam prejudicar ainda mais a situação global. Daquilo que tenho conhecimento o melfalano é único condicionamento que se usa no mieloma.

### **Mensagem final**

Acho que, as histórias que partilharam aqui são semelhantes às histórias que vejo no meu dia-a-dia e que, a verdade, é que neste momento temos de nos seguir pelo que a ciência nos diz e pelo que será mais indicado para cada caso.

A meu ver, sobre os efeitos secundários, é sempre imprevisível de saber quais os doentes que vão tolera-los melhor ou não. Ainda não está provado que doentes vão responder melhor ao melfalano associado ao autotransplante ou que doentes é que não respondem tão bem a esse tratamento. A mesma coisa com a lenalidomida e com todos estes fármacos.

Aquilo que também quero transmitir é que se está a fazer cada vez mais investigação, mais ensaios clínicos e estão a ser experimentados mais fármacos, ou seja, vamos conseguir perceber melhor, que tipo de doentes beneficiam com cada uma das coisas. Neste momento, isso ainda não está claro e sabemos que, os tratamentos que vocês estão a fazer, são todos aqueles que nós sabemos que na grande maioria funcionam bem. Mas sabemos que há sempre algumas pessoas que não vão responder, e só na 2º ou 3º linha de tratamento é que respondem como nós desejaríamos. Mas aqui a palavra é de esperança e o objetivo é melhorar cada vez mais e ajudar o máximo de doentes possível da melhor forma possível.