

Efeitos adversos dos tratamentos para Mieloma Múltiplo: tudo o que precisa saber

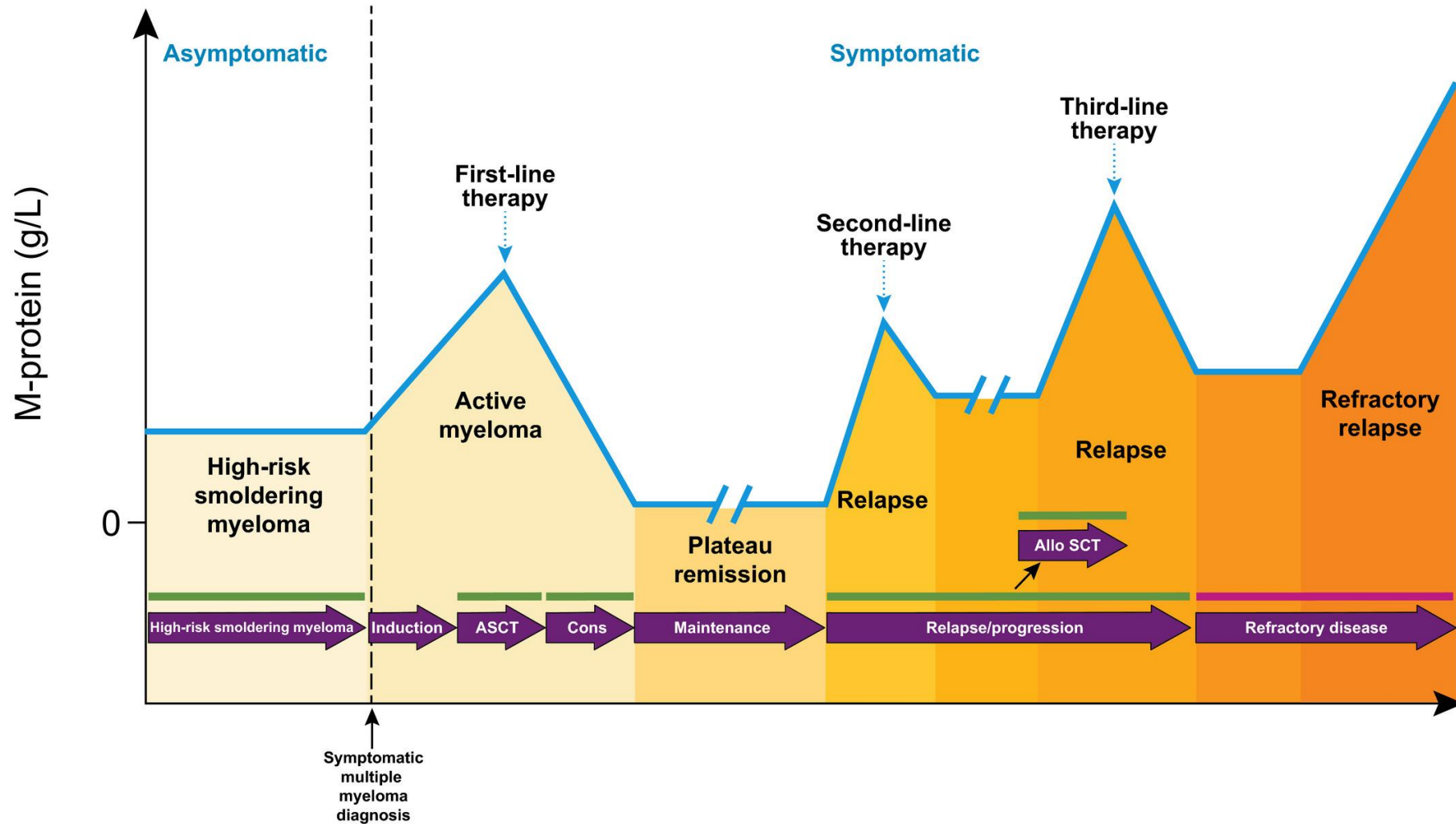
José Guilherme Freitas
Assistente Hospitalar Hematologia Clínica
ULS Braga
23 Março 2024



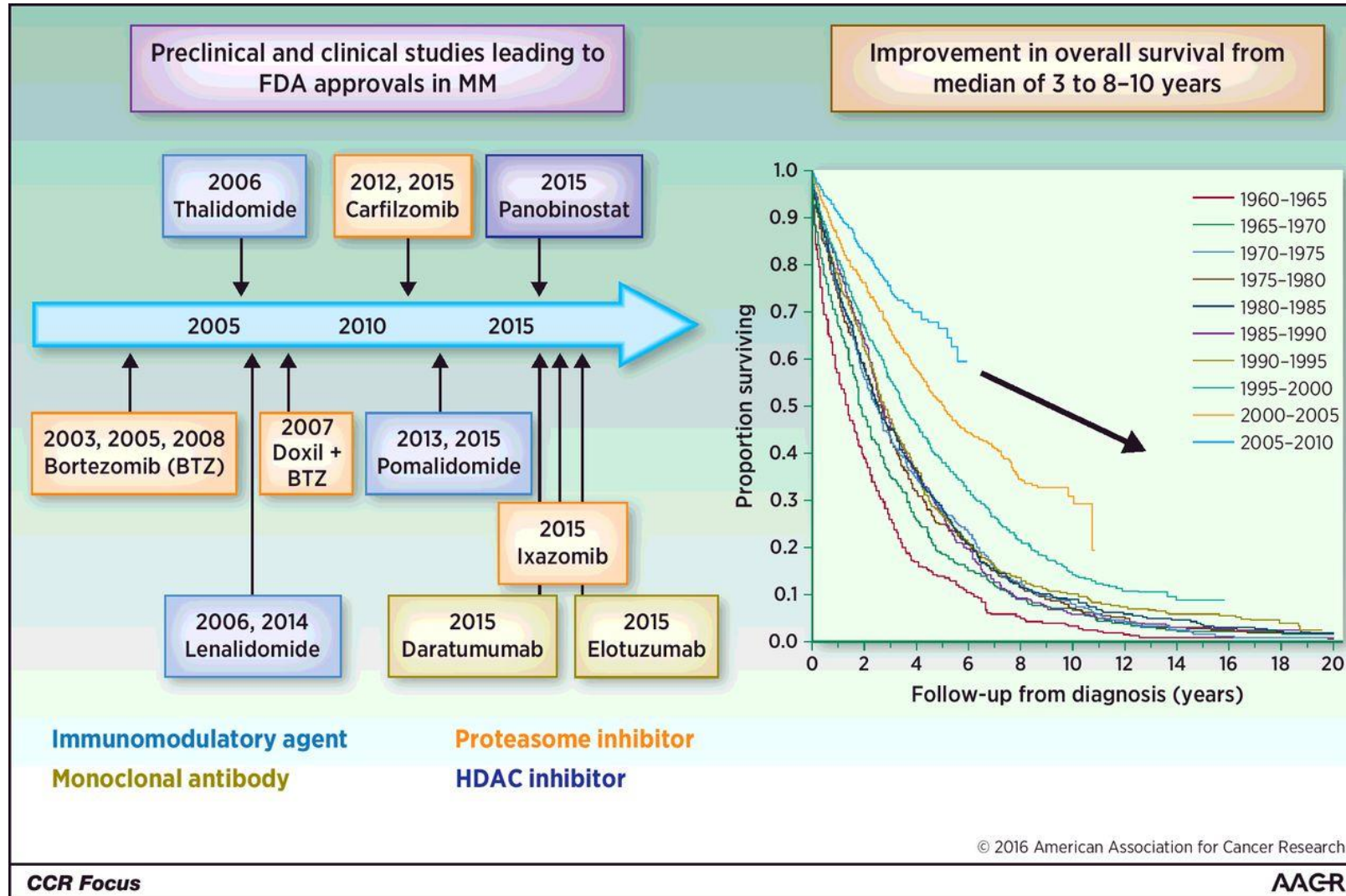
Índice

- O que é o Mieloma e os princípios do tratamento
- Toxicidade farmacológica no tratamento do MM
 - IMiDs: Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida
 - PIs: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
 - Anticorpos monoclonais: Daratumumab
 - Imunoterapia: Bi-específicos e CAR-T
 - Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos
 - Terapêutica adjuvante: Dexametasona, ácido zoledrónico

História natural da doença



Evolução no tratamento no Mieloma



O que é o Mieloma e quais os critérios de diagnóstico

- Doença maligna de um tipo de células que existem na medula óssea, os plasmócitos
- Os plasmócitos produzem os anticorpos (imunoglobulinas), que nos defendem das infeções. No MM há uma transformação maligna que leva à proliferação desordenada de um grupo desses plasmócitos que produzirá um determinado tipo de imunoglobulinas em excesso (a proteína monoclonal ou proteína M)



Criterion	Definition
Sixty percent	Plasma cell infiltration in bone marrow
Light chains	Quotient involved: uninvolved > 100
MRI	> focal bone lesion
Calcium	Hypercalcemia > 2.75 mmol/l or > 0.25 mmol/l above ULN
Renal insufficiency	Creatinine > 173 µmol/l or CCl < 40 ml/min
Anemia	Hb < 100.0 g/dl or > 20 g/dl below LLN
Bone lesions	≥1 osteolysis on skeletal radiography, CT or PET/CT

Objetivo do tratamento

Respostas profundas e duradoiras

Garantir a qualidade de vida

Tolerabilidade

Tratamento no MM

Recomendações do Grupo Português do Mieloma Múltiplo para Tratamento do Mieloma Múltiplo

Multiple Myeloma Treatment Guidelines by the Portuguese Group of Multiple Myeloma

Cristina JOÃO^{1,2}, Rui BERGANTIM^{3,4,5}, Joana SANTOS⁶, Celina AFONSO⁷, Paulo BERNARDO⁸, Henrique COELHO⁹, Carlos COSTA¹⁰, Graça ESTEVES¹¹, José Guilherme FREITAS¹², Rita GERVAZ¹³, Ana JORGE¹⁴, Ana MACEDO^{15,16}, Ana MONTALVÃO^{16,17}, Manuel NEVES¹⁸, Cláudia L. PEDROSA¹⁹, Susana PEREIRA¹⁹, Adriana ROQUE^{20,21}, Patrícia SEABRA¹⁹, Helena M. SILVA²², Maria P. SILVEIRA^{23,24}, Ana TOME¹⁵, Fernanda TRIGO²⁵, Ana Bela SARMENTO^{26,28}, Paulo LÚCIO¹, Catarina GERALDES^{26,28}, em representação do GRUPO PORTUGUÊS DO MIELOMA MÚLTIPLO
Acta Med Port 2023 Jul-Aug;36(7-8):517-526 • <https://doi.org/10.20344/amp.19037>

IMiDs

- Talidomida, Lenalidomida e Pomalidomida

IPs

- Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib

Imunoterapia

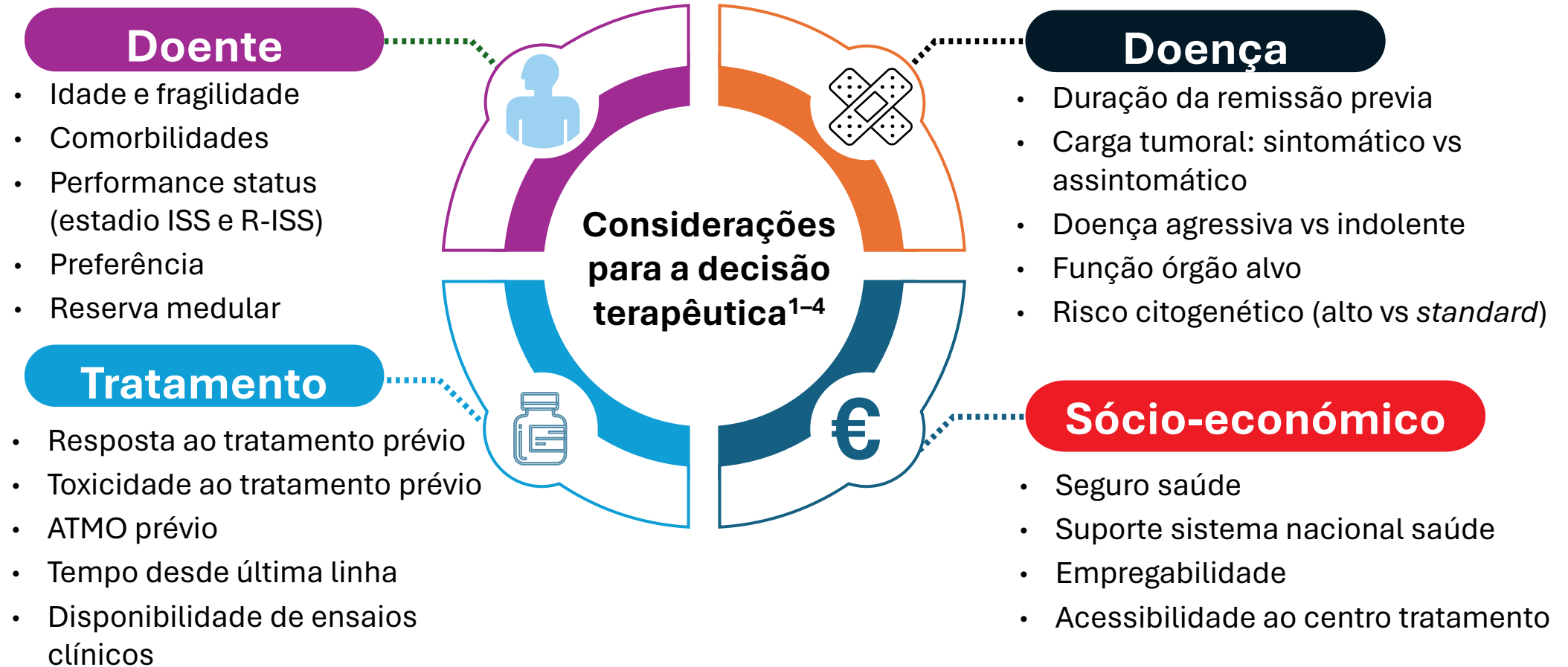
- Anticorpos monoclonais (Daratumumab, Isatuximab)
- Bi-específicos (teclistamab, erlanatamab, talquetamab)
- CAR-T

Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos

Terapêutica adjuvante

- Corticóide, bifosfonatos

Escolha do tratamento não é um processo linear



1. Nijhof I, et al. *Drugs* 2018;78:19-37.

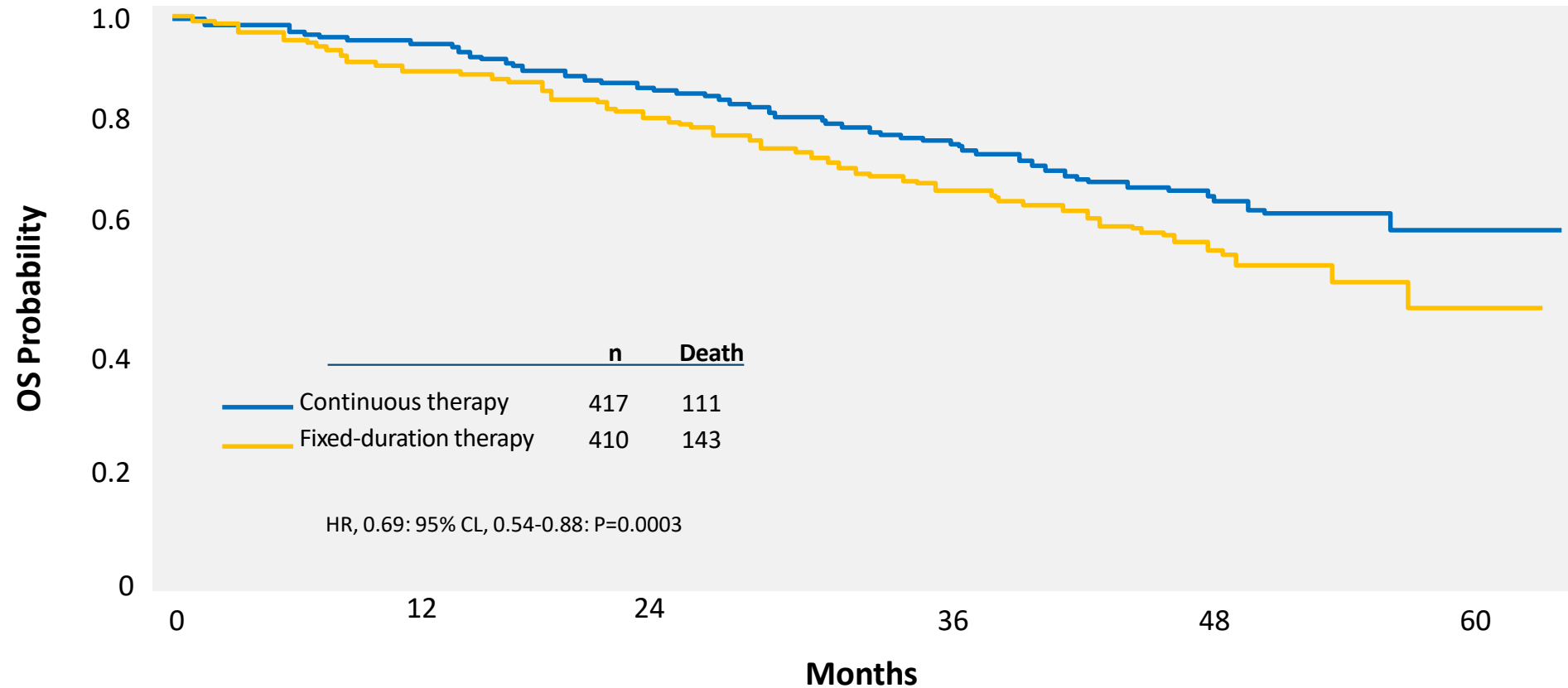
2. Orlowski R, et al. *Clin Cancer Res* 2016;22:5443-52.

3. Baz R, et al. *Support Care Cancer* 2015;23:2789-97.

4. Goodwin JA, et al. *Cancer Nurs* 2013;36:301-8.

5. Larocca A et al. *Leukemia* 2018

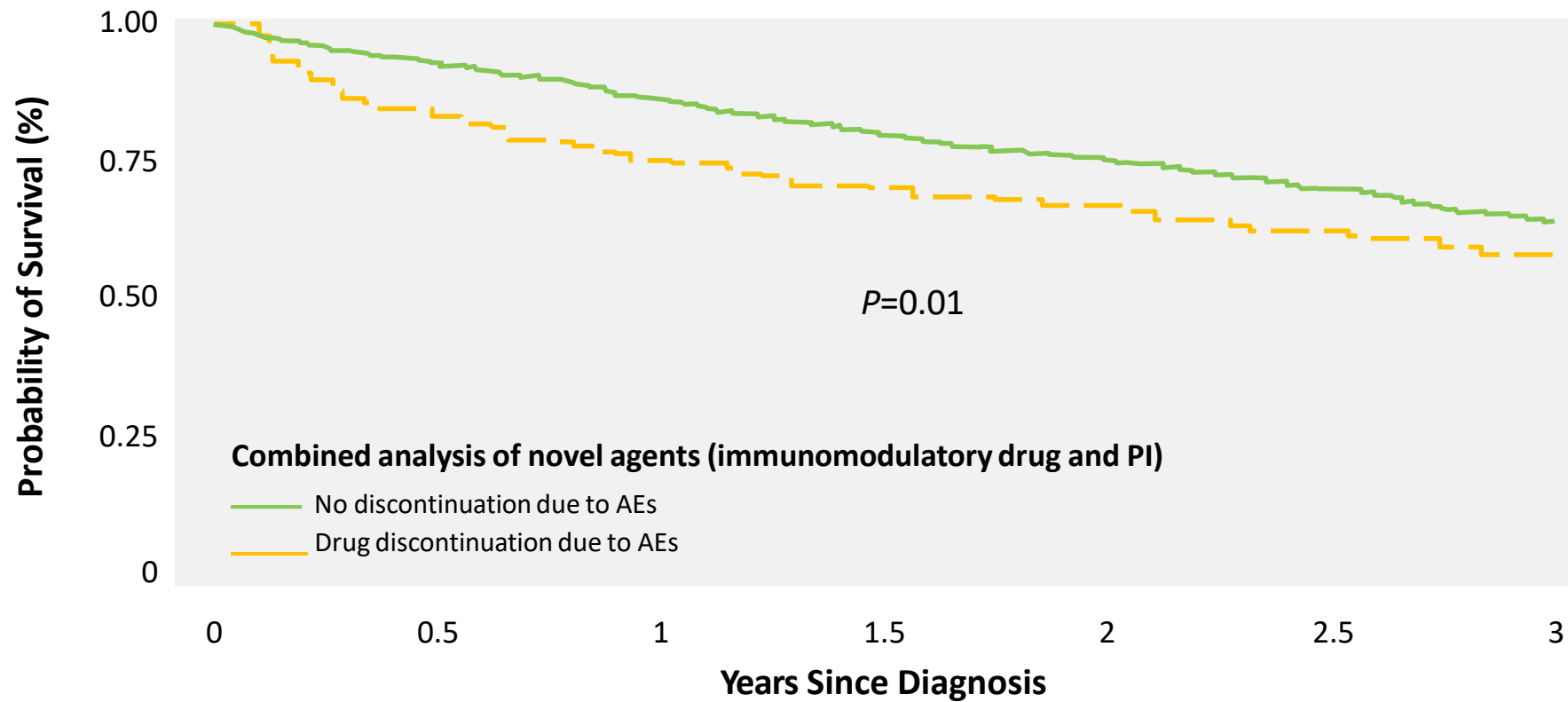
A importância do tratamento de manutenção



OS=overall survival.

Reference: 1. Palumbo, A. et al. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3459-3466.

Discontinuação do tratamento pode afetar negativamente o prognóstico



AE = adverse event; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Reference: 1. Bringhen S et al. *Haematologica*. 2013;98(6):980-987.

Motivos de descontinuação do tratamento

Doença
estável/remissão

Toxicidade

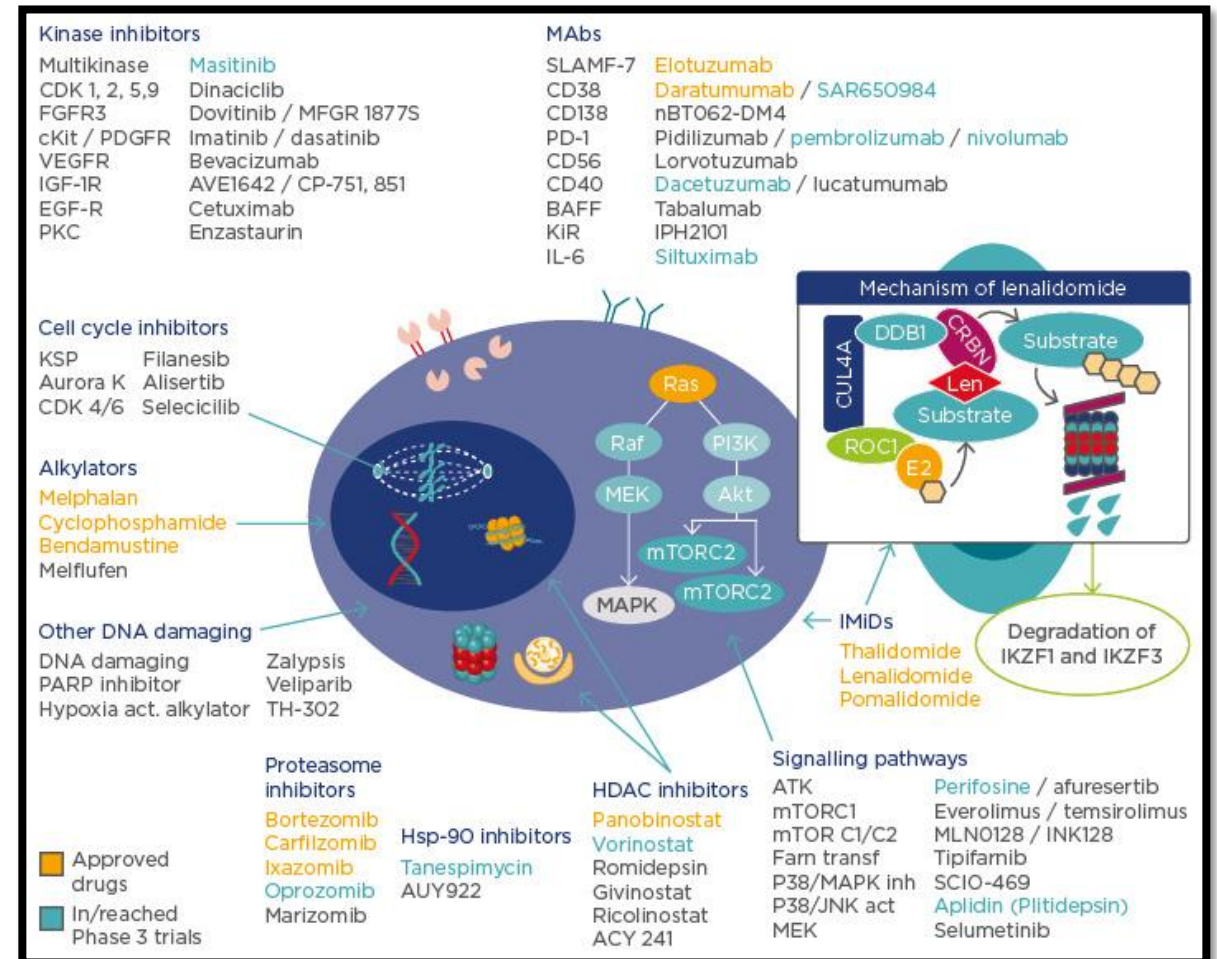
Como protocolo
de tratamento

Progressão
doença

Agravamento
*Performance
status*

Recusa do
doente

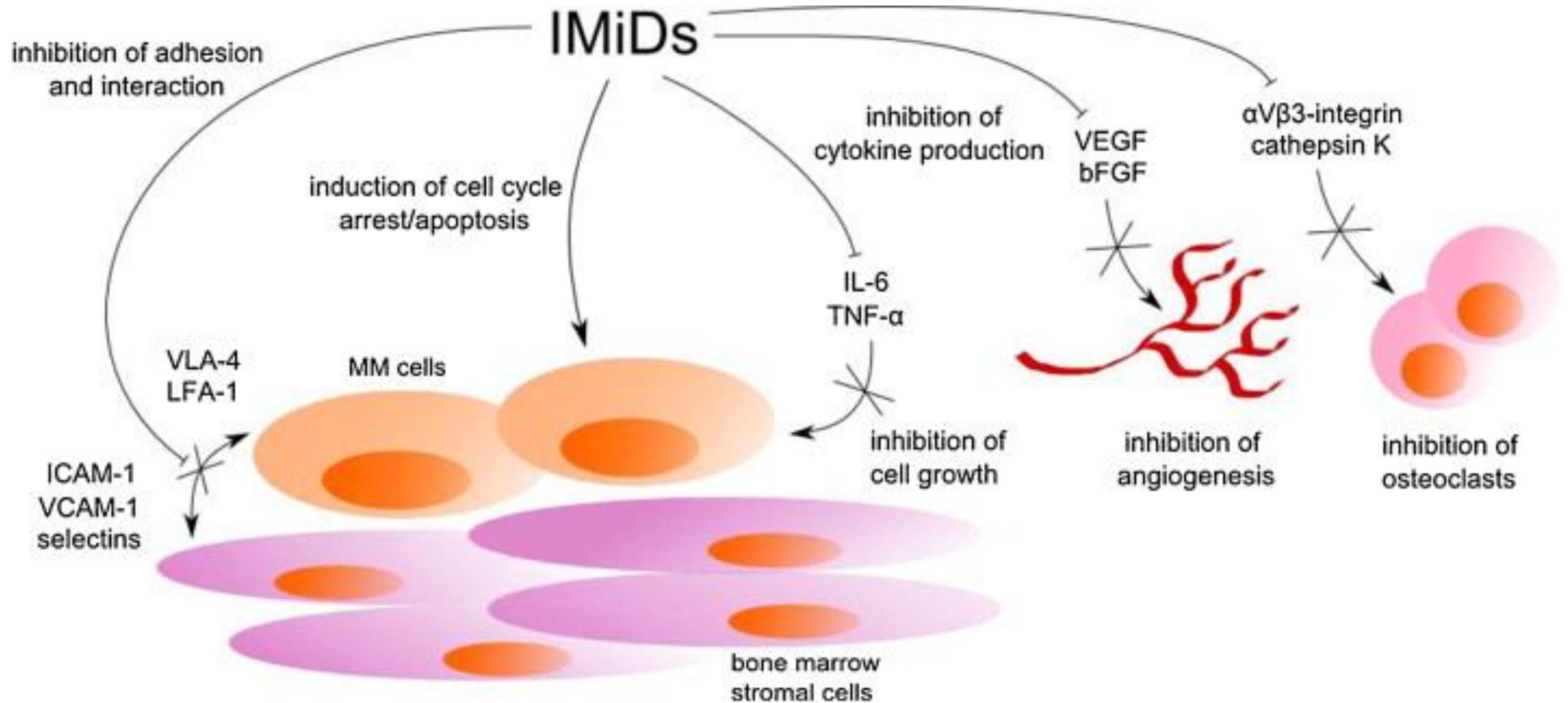
Toxicidade e gestão dos fármacos anti MM



IMiDs: immunomodulatory drugs; MABs: monoclonal antibodies; PARP: poly A ribose polymerases; HDAC: histone deacetylase; Hsp-90: heat shock protein 90; IL: interleukin; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; PDGFR: platelet-derived growth factor receptor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; IGF: insulin-like growth factor; EGF: epidermal growth factor; PD-1: programmed cell death protein 1; BAFF: B cell activating factor; KSP: kinesin spindle protein; MAPK: mitogen-activated protein kinase; MTORC: mammalian target of rapamycin complex

Adapted from Ocio EM et al.⁷⁹ and Fink EC, Ebert BL.⁸⁰

Imunomodeladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida)



Talidomida

Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Risco de trombose	23%	Aspirina; se doente de alto risco, heparina
Fadiga	80%	Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína, administrar talidomida à noite; redução de dose
Obstipação	55%	Laxantes
Rash	30%	Comum no início do tratamento. Corticóide tópico
Neuropatia periférica	55%	*** Pode ser irreversível *** Neurobion, gabapentina, pregabalina, acunpultura?



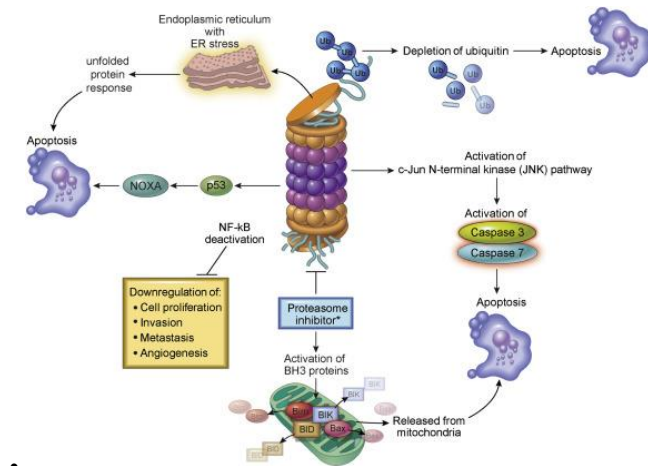
Lenalidomida

Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Citopenias (++ neutropenia)	40%	Transfusões, G-CSF, eritropoietina
Aumento risco trombose	22%	Aspirina; se alto risco, heparina
Fadiga	32%	Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose
Cãimbras	21%	Magnésio
Diarreia	46%	Loperamida; colestiramina
Rash	28%	Comum no início do tratamento. Corticóide tópico
Fibrilhação atrial	7%	**alto índice de suspeição; abordagem conforme standard of care

Pomalidomida

Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Citopenias (++) neutropenia)	50%	Transfusões, G-CSF, eritropoietina
Aumento risco trombose	8%	Aspirina; se alto risco, heparina
Fadiga e astenia	55%	Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose
Dispneia	35%	Reavaliar outras causas de dispneia (patológica cardíaca, pulmonar, infecções...)
Infeções (urinária/respiratória)	23%	Tratar de acordo com a clínica
Tonturas/confusão	20%	

Bortezomib: Inibidor proteossoma

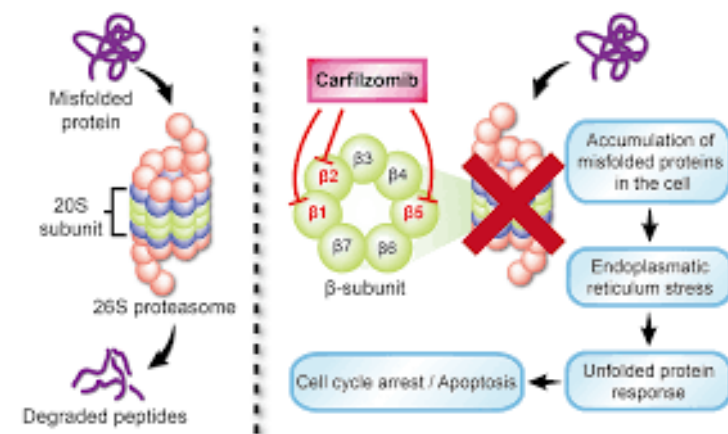


Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Trombocitopenia	50%	Transfusões, ajuste dose
Neuropatia periférica	46%	Mudar para administração subcutânea; redução dose; tratamento suporte (neurobion, gabapentina, pregabalina)
Fadiga e astenia	25%	
Aumento risco infecção Herpes	11%	
Diarreia	35%	



Carfilzomib

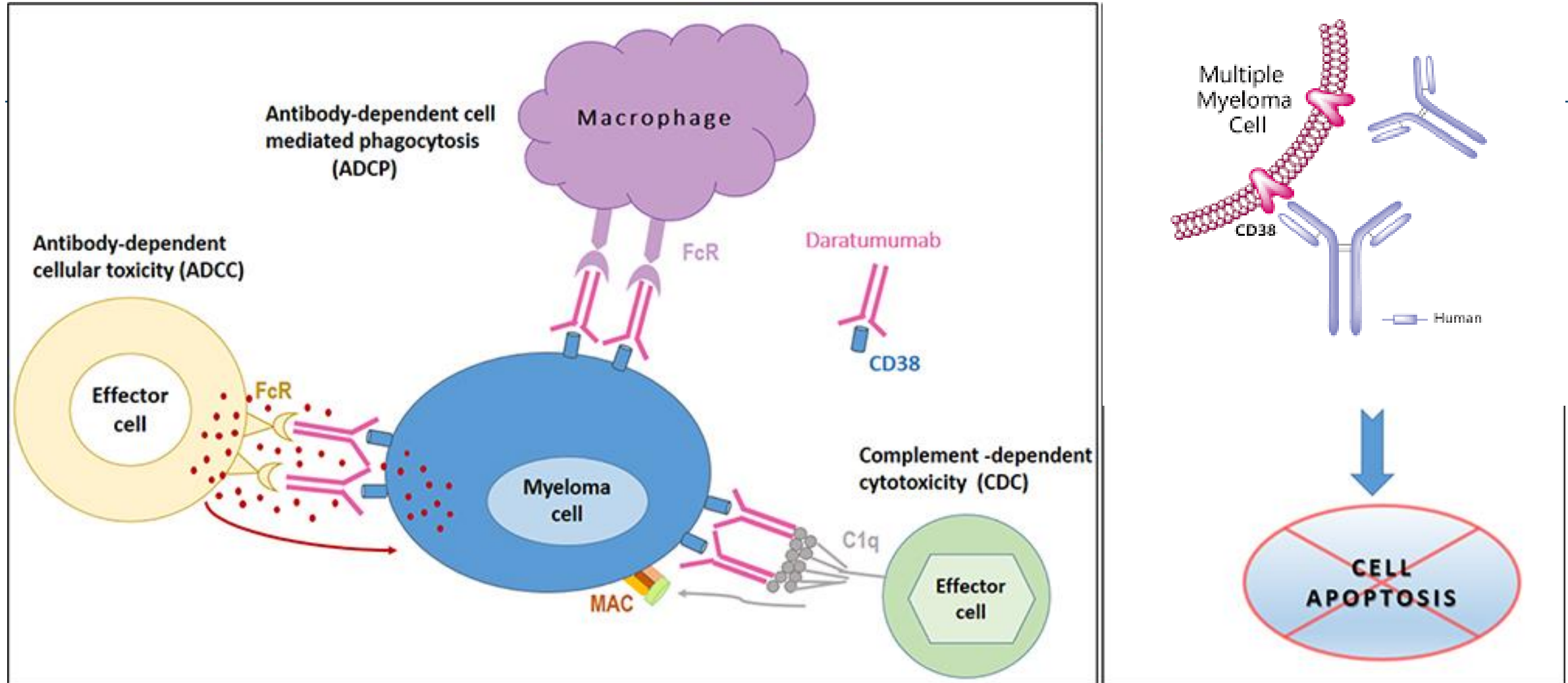
Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Anemia	47%	Transfusões; redução dose
Fadiga	56%	Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína; redução de dose
Infeção trato urinário	28%	Tratamento de acordo
Diarreia	33%	Imodium, antibiótico (se suspeita de infeção)
Febre	30%	Antipiréticos; excluir infeção
Hipertensão pulmonar	2%	Suspender fármaco
Hipertensão	18-30%	Antihipertensores
Insuficiência cardíaca	12%	



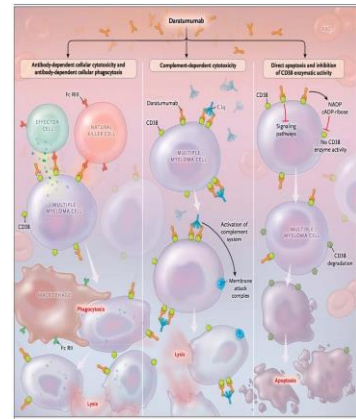
Ixazomib: Inibidor proteassoma oral

Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Trombocitopenia	78%	= bortezomib
Infeção trato urinário	19%	
Diarreia	42%	Imodium, probiótico
Obstipação	34%	Laxantes
Náuseas e vômitos	22%	Pré-medicação
Rash	19%	Emolientes tópicos; CCT tópico

Daratumumab: Anticorpo monoclonal Anti-CD38



Daratumumab: Anticorpo monoclonal Anti-CD38



Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Nasofaringite	17%	Aumentar tempo perfusão; anti-histamínicos, CCT, pré-medicação
Tosse	20%	Anti-tússicos; montelucaste
Fadiga	39%	Exercício, diminuir carbo-hidratos, cafeína
Diarreia	16%	Imodium
Obstipação	15%	Laxantes
Febre	21%	Antipiréticos, excluir infecção
Linfopenia	72%	Profilaxia antivírica

Biespecíficos e terapêutica CAR-T

Síndrome
libertação
citocinas

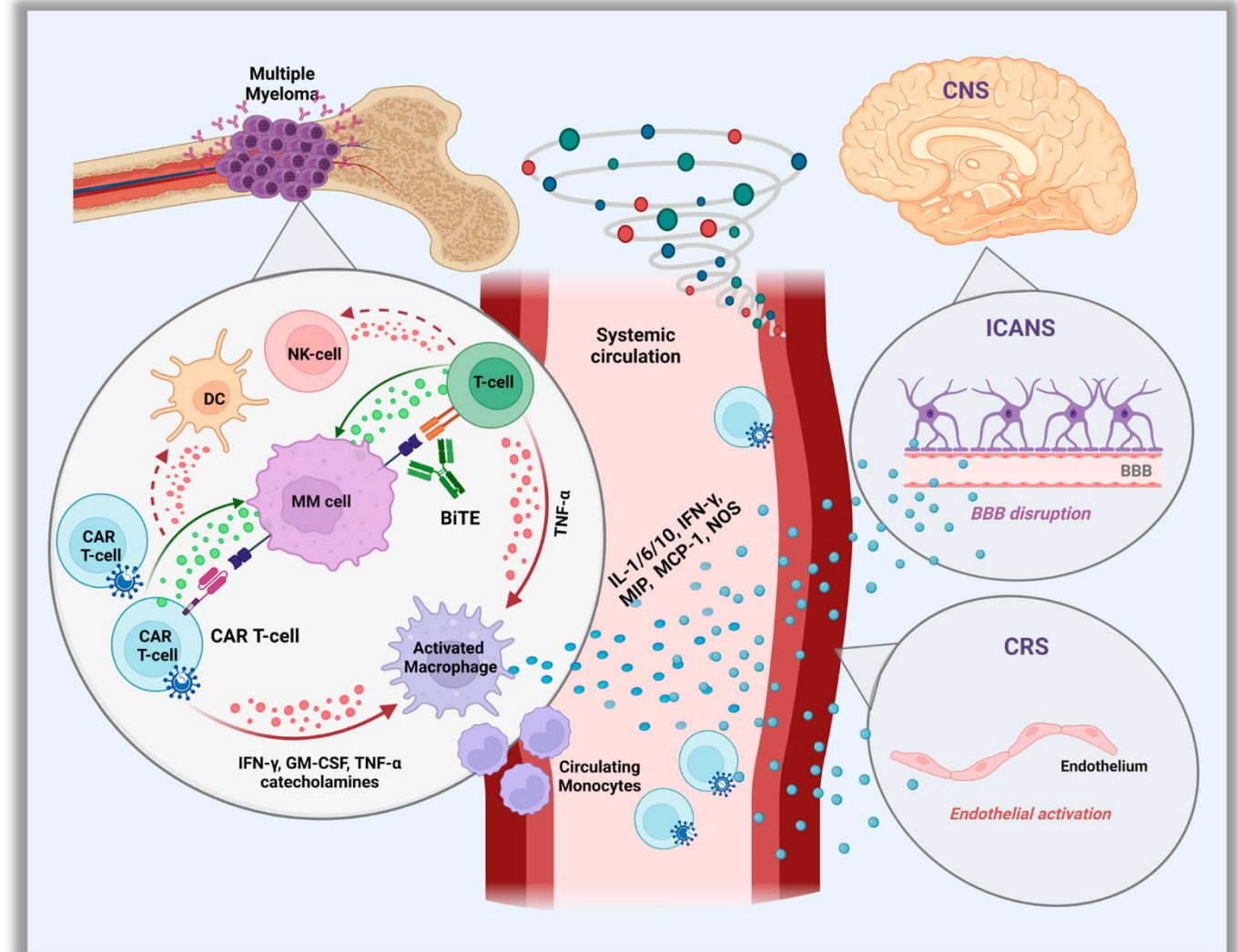
Neurotoxicidade
(ICANS)

Citopenias

Infeções

Alterações
cutâneas e leitos
ungueais

Disgeusia



Transplante autólogo progenitores hematopoiéticos



Efeito secundário	Frequência	Tratamento/orientação
Fadiga	100%	Melhoria progressiva
Mucosite	75%	Analgesia; alimentação adequada; antibiótico; cuidados tópicos
Mialgias/artralgias	50%	Anti-inflamatório
Diminuição apetite	75%	Melhoria progressiva ao longo do tempo
Hipogamaglobulinémia	100%	IVIG (se infecções frequentes)

Dexametasona



Efeitos secundários

Hiperatividade/Insônia

Retenção fluidos

Hiperglicemia

Aumento risco infecção

Miopatia muscular

Cataratas

Tratamento/orientação

Benzodiazepinas; reduzir dose dexametasona

Diuréticos, limitar ingestão sal

Limitar carboidratos nos dias de dexametasona

Antibioterapia profilática (bactrim, dapsona, etc.)

Exercício

*** Incidência ~ 10% aos 2 anos de tratamento

Ácido zoledrónico: Bifosfonato

Efeitos secundários

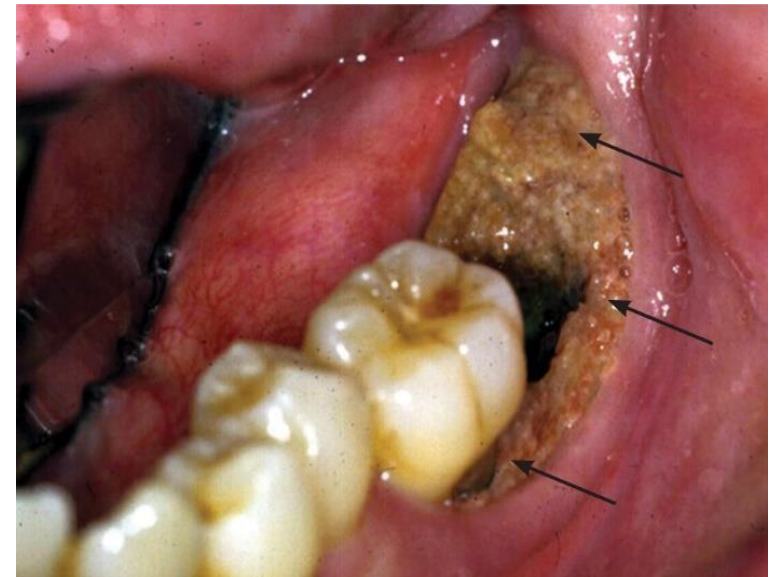
Toxicidade renal

Osteonecrose da mandíbula

Tratamento/orientação

Ajustar a dose e tempo perfusão

Avaliação por estomatologia; cuidados dentários; suspender ácido zoledrónico





Dúvidas?

Obrigado