

A ABORDAGEM MEDICAMENTOSA EM DOENTES RENAIIS POR MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE MEDICATION APPROACH IN KIDNEY PATIENTS DUE TO MULTIPLE MYELOMA: A LITERATURE REVIEW

Pedro Paulo Augusto Carvalho de Almeida¹

João Victor de Moraes Bueno²

Karine Vieira da Rocha³

Pedro Henrique Gonçalves Neves⁴

Girley Cordeiro de Souza⁵

RESUMO: Esta revisão sistemática tem como objetivo apresentar a abordagem terapêutica utilizada no tratamento da Rim do Mieloma (RM) e as vantagens ou desvantagens. Conseqüentemente, determinar qual é mais benéfico para pacientes com Mieloma Múltiplo (MM). A *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) vão ser utilizadas como fontes de dados nessa abordagem metodológica utilizando os termos “multiple myeloma”, “Kidney Diseases” e “Drug Therapy”, além do operador booleano "and". Todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle e estudos correlacionais serão classificados. Além disso, o período de publicação de 2018 a 2023 será um pré-requisito para inclusão. Os critérios de exclusão são: artigos de revisão de literatura, resumos e metanálises. Nesta análise, contou-se que, dos 10 estudos, 4 estudos avaliaram os efeitos do Bortezomibe; 3, os efeitos do Daratumumabe; 2, os efeitos Isatuximabe; e 1, os efeitos da Talidomida em pacientes com IR em decorrência do MM. Além disso, 8 estudos são ensaios clínicos e 2 são relatos de caso. Dessas forma, foi observado como principal medicamento utilizado foi o Bortezomibe e o Daratumumabe, sendo a recuperação da função renal e redução ou ausência da necessidade de diálise em pacientes com MM em tratamento e redução a progressão da doença, com resposta duradoura, respectivamente.

Palavra-chave: Mieloma Múltiplo. Doenças Renais. Terapia Medicamentosa.

¹Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

²Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

³Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁴Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁵Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

ABSTRACT: This systematic review aims to present the therapeutic approach used in the treatment of Myeloma Kidney (RM) and the advantages or disadvantages. Consequently, to determine which is most beneficial for patients with Multiple Myeloma (MM). The Cochrane Library, the National Library of Medicine (PubMed), the Virtual Health Library (BVS) and the Directory of Open Access Journals (DOAJ) will be used as data sources in this methodological approach using the terms “multiple myeloma”, “Kidney Diseases” and “Drug Therapy”, in addition to the Boolean operator "and". All original articles, randomized or non-randomized clinical trials, case-control studies and correlational studies will be classified. Additionally, the 2018-2023 publication period will be a prerequisite for inclusion. Exclusion criteria are: literature review articles, abstracts and meta-analyses. In this analysis, it was found that, of the 10 studies, 4 studies evaluated the effects of Bortezomib; 3, the effects of daratumumab; 2, Isatuximab effects; and 1, the effects of Thalidomide in patients with IR due to MM. Furthermore, 8 studies are clinical trials and 2 are case reports. Thus, it was observed that the main medication used was Bortezomib and Daratumumab, with recovery of renal function and reduction or absence of the need for dialysis in patients with MM undergoing treatment and reduction of disease progression, with lasting response, respectively.

Keywords: Multiple Myeloma. Kidney Diseases. Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal (IR) ocorre em 20-35 % dos pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) e esse número pode aumentar para 50 % à medida que a doença progride. O grau inicial de acometimento é variável, com a maioria dos pacientes com IR moderada e níveis de creatinina abaixo de 4 mg / dL, o que possivelmente pode inverter essa tendência. A presença de MM no diagnóstico foi associada a uma alta carga tumoral, e a maioria desses pacientes apresentava doença avançada.¹

Pacientes com MM superproduzem a proteína monoclonal Bence-Jones. Essas cadeias leves são filtradas pelo glomérulo, são nefrotóxicas e em suas diversas formas (livre, tubular, amilóide) podem lesar quase todas as áreas do parênquima renal.²

Pode haver várias condições relacionadas ao IR no MM. Acredita-se que as diferenças estruturais nas cadeias leves contribuam para várias formas específicas de toxicidade renal, levando ao acúmulo e danos às membranas basais tubulares e glomerulares. As lesões tubulares são as mais usuais. que leva à obstrução focal e insuficiência renal progressiva. Durante o desenvolvimento da doença do MM, esse dano é potencializado por vários fatores, como hipercalcemia, desidratação e drogas nefrotóxicas.³

Raramente, o acúmulo de cadeias leves no glomérulo também pode causar lesão renal, a forma predominante de síndrome nefrótica exacerbada pela IR. Isso pode levar a uma doença renal obstrutiva chamada Rim do Mieloma (RM). Esta doença renal tem três componentes principais: o descolamento eosinofílico do ureter e a inflamação da fibrose intersticial se desenvolvem no ducto distal.^{2, 4}

O diagnóstico é baseado em um exame de urina (teste de ácido sulfossalicílico ou eletroforese de proteínas) ou uma biópsia renal. O achado histopatológico característico é a presença de cadeias leves eosinofílicas na luz do túbulo renal circundadas por células gigantes multinucleadas, que causam reação de corpo estranho nos túbulos distais e ductos coletores. Nesses casos, imunofluorescência e estudos microestruturais de gesso identificaram o muco de Tamm-Horsfall sintetizado por células tubulares terminais.^{3, 5}

O objetivo do tratamento é restaurar o fluxo urinário adequado. A doença renal é um importante preditor da prognose geral no MM. Pacientes tratados para doença de armazenamento de cadeia leve tubular ou glomerular têm um bom prognose. A prognose da amiloidose é ruim se os depósitos amilóides persistirem e desenvolver na maioria dos casos, todos os danos renais podem progredir para IR se não forem tratados.⁶

Os principais tratamentos do MM incluem prevenir perda com uma solução salina normal e a expansão do volume para manter um fluxo urinário elevado. Além disso, fatores incluindo hipercalcemia, hiperuricemia e uso de drogas neurotóxicas pioram a função renal precisam ser evitados ou tratados.⁷

Plasmaférese pode ser usado para se livrar de uma cadeia letal. A alcalinização da urina ajuda a alterar a carga rede na cadeia leve e reduz a interação com a rede Tamm-Horsfall, que melhora a solubilidade da cadeia leve. A colchicina diminui a secreção da mucoproteína de Tamm-Horsfall no lúmen e a interação com a cadeia leve, reduzindo a toxicidade. Inúmeras medidas são aconselhadas, contudo sua eficácia é contestada. Com isso, a pesquisa descrevendo os tratamentos mais comuns utilizados no paciente com RM e os benefícios observados com cada tratamento é extremamente útil para o médico em sua prática clínica⁸. De tal maneira, esta revisão sistemática tem como objetivo apresentar a abordagem terapêutica utilizada no

tratamento da RM e as vantagens ou desvantagens. Conseqüentemente, determinar qual é mais benéfico para pacientes com MM.

METODOLOGIA

Durante a revisão da literatura foram realizadas as seguintes etapas: definição dos sujeitos, definição dos critérios de elegibilidade, definição dos critérios de inclusão e exclusão, validação das publicações nas bases de dados, levantamento das informações achadas, revisão dos estudos encontrados, análise e relato dos resultados. De acordo com esse sistema, os critérios de inclusão e exclusão foram determinados após a busca dos autores nas páginas.

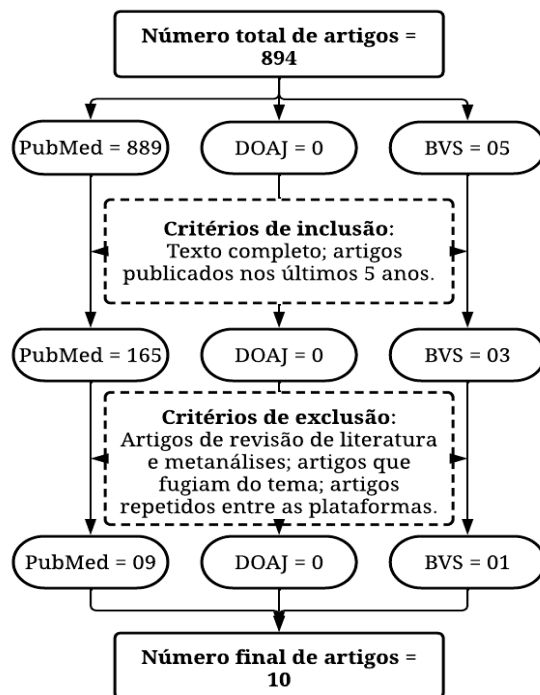
A *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) vão ser utilizadas como fontes de dados nessa abordagem metodológica deste estudo que sugere a criação de uma bibliografia de pesquisa qualitativa e descrições de personagens por meio de ampla revisão bibliográfica.

Os descritores serão usados apenas em inglês e encontrados no Descritores de Ciências Médicas (DeCS). As buscas de artigos foram ocorrerão utilizando os termos “multiple myeloma”, “Kidney Diseases” e “Drug Therapy”, além do operador booleano "and". Todos os artigos originais, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle e estudos correlacionais serão classificados. Além disso, o período de publicação de 2018 a 2023 será um pré-requisito para inclusão. Os critérios de exclusão são: artigos de revisão de literatura, resumos e metanálises.

RESULTADOS

O uso dos termos nas plataformas digitais resultou em um total de 895 artigos, estando 889 na PubMed e 5 na BVS. A busca não encontrou artigos na DOAJ. Com a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 10 artigos foram selecionada para compor os resultados deste estudo. Um fluxograma com as etapas de seleção dos estudos está demonstrado na figura 1.

Figura 1 – fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Almeida PPAC, et al.,2023.

Nesta análise, constatou-se que, dos 10 estudos, 4 estudos avaliaram os efeitos do Bortezomibe; 3, os efeitos do Daratumumabe; 2, os efeitos Isatuximabe; e 1, os efeitos da Talidomida em pacientes com IR em decorrência do MM. Além disso, 8 estudos são ensaios clínicos e 2 são relatos de caso.

Apenas 1 estudo não encontrou vantagens em sua terapia com Bortezomibe contudo seu objetivo foi encontrar vantagens adicionais e seu objetivo primário não avaliou a a terapia base com outro esquema. Ainda, o Bortezomibe se associou a recuperação da função renal e redução ou ausência da necessidade de diálise em pacientes com MM em tratamento.

Por outro lado, o Daratumumabe parece ser uma medicação capaz de reduzir a progressão da doença, com resposta duradoura. No entanto, causa intolerância por diversos sistemas do organismo. Efeitos semelhantes foram observados no Isatuximabe. Já a Talidomida é dependente de pacientes com boa função renal, sendo ela a própria causadora de IR em pacientes com MM, portanto tendo seu uso mais restrito. Observe a relação de autores e suas conclusões no quadro 1.

Quadro 1 – autores e suas vantagens e dasvantagens de terapias medicamentosas para doença renal associada ao mieloma múltiplo.

Primeiro autor e ano	Amostra	Terapia medicamentosa	Vantagens	Desvantagens
Palladini G, 2020.	28	Daratumumabe + CyBorD	Taxa de resposta hematológica robusta, com resultados duradouros.	Efeitos adversos foram observados, como intolerância gastrointestinal, neuropatia sensorial periférica, infecção do trato respiratório superior, edema, anemia e outros.
Capra M, 2022.	302	Isatuximabe + Carfilzomibe + Dexametasona	Melhora da taxa de sobrevida sem progressão da doença, além de perfil de segurança aceitável.	Os efeitos adversos variam com a progressão da IR, a depender da taxa de filtração glomerular.
Zand L, 2021.	11	Daratumumabe	Estabilização da evolução da doença e diminuição da proteinúria.	Apesar de um padrão de segurança aceitável, ainda se associou a efeitos colaterais graves.
Dimopoulos MA, 2021.	287	Isatuximabe + Pomalidomida + Dexametasona	Essa associação leva ao aumento da resposta geral, com diminuição da progressão da doença e melhora da resposta renal.	Infecções, distúrbios cardiovasculares, gastrointestinais e gerais.
Steiner N, 2021.	61	Bortezomibe + Hemodiálise de alto corte	Ótimas taxas de redução das cadeias leves livre séricas (FLCs) a longo prazo.	Não houve demonstração de benefício real na recuperação da função renal.
Mizuno S, 2022.	1	Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona	Redução de 99% das FLCs e independência da diálise.	-----
Bridoux F, 2020.	184	Bortezomibe + Dexametasona + Ciclofosfamida	-----	Não há superioridade na associação da ciclofosfamida com Bortezomibe + Dexametasona em relação a essas substâncias sozinhas.
Miki K, 2023.	1	Bortezomibe + Dexametasona	Recuperação da função renal e independência da diálise.	Efeitos colaterais leves.
Donati G, 2022.	23	Bortezomibe + Hemodiálise	Redução significativa das FLCs e recuperação da função renal.	A resposta do organismo parece se associar aos níveis de albumina do paciente.
Peña C, 2019.	154	Talidomida	Aumento da sobrevida global.	Pacientes com hipercalemia ou algum grau de insuficiência renal podem não se beneficiar.

Fonte: Almeida PPAC, et al.,2023.

DISCUSSÃO

O tratamento da nefropatia associada ao mieloma múltiplo depende do tratamento do próprio mieloma. Os pacientes com mieloma múltiplo são tratados com quimioterapia e/ou transplante de medula óssea. O transplante de medula óssea é reservado para pacientes que se move e funcionam bem e não têm doenças renais, hepáticas ou cardíacas graves.^{9,10}

Alguns cuidados são recomendados. No entanto, sua eficácia é questionável e não comprovada. Plasmaférese Você pode tentar desconectar o cabo de alimentação. A alcalinização da urina ajuda a alterar a carga na rede de cadeias leves e reduz a interação com a mucoproteína Tamm-Horsfall, tornando as cadeias leves mais solúveis. A colchicina reduz a secreção da mucoproteína Tamm-Horsfall no lúmen e reduz sua interação com as cadeias leves, reduzindo assim a toxicidade. Os diuréticos de alça devem ser suspensos para evitar a depleção de volume e o aumento dos níveis periféricos de sódio. Isso pode agravar a doença renal associada ao mieloma.¹¹

Vários fármacos têm demonstrado atividade no MM e estão disponíveis para uso clínico. Como resultado, existem inúmeros esquemas que utilizam dois ou mais desses medicamentos ativos disponíveis para o tratamento do MM em vários contextos. As principais classes incluem agentes alquilantes (Melfalano, Ciclofosfamida), corticosteroides (Dexametasona, Prednisona), drogas imunomoduladoras (Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida) e inibidores de proteassoma (Bortezomibe, Carfilzomibe, Ixazomibe).^{8,12}

O tratamento quimioterápico, em combinação com esteróides, é a base do tratamento em pacientes recém-diagnosticados. Muitos novos tratamentos foram desenvolvidos nos últimos 10 a 15 anos, incluindo Talidomida, Lenalidomida e Bortezomibe. As toxicidades dessas drogas incluem eventos tromboembólicos e neuropatia periférica. Esses regimes podem ser administrados como terapia pulsada (ou seja, repetidos em intervalos de tempo regulares), oralmente ou como injeções subcutâneas. As taxas de resposta são altas: alguns pacientes entram em remissão completa, mas a maioria entra em uma "fase de platô" com uma paraproteína mais baixa, mas estável.^{3,9,13}

Transplante de medula óssea (TCTH) é o padrão ouro no tratamento de pacientes com MM e a avaliação de sua indicação deve ser considerada precocemente

no planejamento do tratamento¹². A elegibilidade para o procedimento é regulamentada pela política nacional de transplantes e inclui pacientes com menos de 75 anos, níveis de bilirrubina direta até 2,0 mg / dl e creatinina sérica até 2,5 mg / dl, a menos que o paciente esteja em hemodialise crônica e estável; capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod, exceto na maioria dos casos acometidos por dor óssea, e função cardíaca conservada, segundo classe funcional I ou II da New York Heart Association. O TCTH alogênico não é recomendado, mas pode ser considerado para pacientes de alto risco.¹³

A repetição do TCTH autólogo geralmente não é recomendada, mas pode ser considerada em pacientes que não obtêm pelo menos uma boa resposta parcial após o transplante inicial. Para pacientes com alto risco genético ou para pacientes que recidivam 18 meses após o primeiro TCTH, o objetivo terapêutico para pacientes com MM elegíveis para TCTH é induzir resposta máxima sem limitar a toxicidade. coleção de células-tronco hematopoiéticas Pré-tratamento com altas doses de quimioterapia, TCTH autólogo e manutenção. Para a indução, o tratamento deve ser otimizado com foco no uso de uma terapia tripla consistindo de pelo menos um inibidor de proteassoma e um corticosteroide.¹²

Para inibidores específicos de proteassoma, o bortezomibe, conforme a SCTIE/MS nº 43/2020, foi incluído no escopo da Svinia para uso em combinação com outras drogas. Para tratar pacientes elegíveis recentemente diagnosticados com MM. Transplante - caule hematopoiético. O número de ciclos de indução não é especificado para pacientes elegíveis para TCTH, mas deve ser de pelo menos 3-4 ciclos. O regime de condicionamento pré-transplante recomendado é melfalano 200 mg / m² em dose única, descrito em -1. ou -2. dia, conforme protocolo institucional. A infusão de células-tronco é realizada mais tarde no dia o.¹³

A terapia de consolidação é um regime terapêutico fixo administrado após o transplante para aprofundar a resposta terapêutica. No entanto, a consolidação não deve ser considerada rotina. As indicações de tratamento nesta fase devem ser individualizadas. Pacientes submetidos ao TCTH podem receber terapia de manutenção, que consiste na administração prolongada de drogas pouco tóxicos com o objetivo de prevenir a progressão da doença. O objetivo da manutenção é aumentar o tempo de recuperação após a doença com uma boa qualidade de vida. Os

imunossupressores são indicados para uso terapêutico. A talidomida é um entorpecente imunomoduladora que pode ser utilizada no SUS , mas os efeitos colaterais associados a essa entorpecente podem limitar a duração do tratamento, e nenhum estudo demonstrou aumento da sobrevida global¹⁴.

Uso de manutenção de lenalidomida em pacientes submetidos a TCTH autólogo. Ao resumir as informações para o aprimoramento deste documento Uma comparação indireta estimada entre lenalidomida e talidomida (RR: 0,58; 95 % MICROCHIP: 0,30 a 1,11) não mostrou diferença entre as duas tecnologias em termos de sobrevida global. Em termos de sobrevida livre de propagação Uma meta-análise dos efeitos positivos da lenalidomida. o que sinaliza superioridade de 36 % sobre a talidomida (RR: 0,64; IC 95 %: 0,48–0,86). Em relação aos eventos adversos, não houve diferença na incidência de eventos adversos de grau 3 e 4 entre lenalidomida e talidomida (RR: 0,75; IC 95 %: 0,20 a 2,86).¹⁵

Para eventos adversos neurológicos incluindo neuropatia periférica As estimativas de efeitos indiretos são inconclusivas quanto à superioridade da lenalidomida (RR: 0,33; IC 95 %: 0,73–3,11). O medicamento foi avaliado pela CONITEC para esta indicação, porém, após recomendação desfavorável para inclusão, o medicamento não foi incluído no SUS para esta indicação por meio da Portaria SCTIE / MS nº. 21/2022.¹⁶

Pacientes ineligíveis para TCTH podem iniciar terapia de indução completa com imunomoduladores e inibidores de proteassoma. O bortezomibe pode ser utilizado, pois foi incorporado ao escopo do SUS para uso em combinação com outras drogas no tratamento de pacientes com MM recém-diagnosticado, não aptos para transplante de células-tronco hematopoiéticas, conforme a Portaria SCTIE / MS no 45 / 2020^{3,8}.

Dependendo da tolerabilidade desses pacientes, a dose da talidomida pode ser modificada para minimizar os eventos relacionados à toxicidade, pois a medicação deve ser mantida até a progressão da doença. O uso de lenalidomida para pacientes não aptos para TCTH já foi avaliado pela CONITEC. A combinação de bortezomibe, lenalidomida e dexametasona apresenta bons resultados em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.¹⁷

Na síntese de evidências preparada para esta atualização, a comparação entre os regimes DRc e TDc em termos de sobrevida global foi avaliada para efeitos desejados em três revisões sistemáticas, que realçaram a superioridade do regime DRc sobre TDc (HR: 0,32, 95 % IC: 0,20 a 0,52), (HR: 0,44, IC 95 %: 0,20 a 0,97) e (HR: 0,36, IC 95 %: 0,23 a 0,55). A comparação da sobrevida global entre os regimes MPR-R e MPT-T também foi avaliada mesmas revisões sistemáticas, e nenhuma delas encontrou diferença entre os dois regimes (HR: 1,08; IC 95 %: 0,90 a 1,30), (HR: 0,89; IC 95 %: 0,66 a 1,21) e (HR: 0,91; IC 95 %: 0,75 a 1,10)¹⁸.

Considerando os eventos adversos avaliados, os pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de EAs graves do que aqueles tratados com MPT-T (RR: 0,79; IC 95 %: 0,67 a 0,93). Os pacientes tratados com DRc tiveram um risco menor de eventos adversos neurológicos de grau 3 e quatro do que aqueles tratados com TDc (RR: 0,02, IC 95 %: 0, 004-0 ,12). Além disso, os pacientes tratados com MPR-R apresentaram menor risco de polineuropatia grau 3 e 4 do que aqueles tratados com MPT-T (RR: 0,13, IC 95 %: 0,05 a 0,32). Não houve diferença entre os regimes RDc versus TDc e MPR-R versus MPT-T (RR: 0,29; IC 95 %: 0,05 a 1,65, respectivamente) e (RR: 0,79; IC 95 %: 0,50 a 1,24). O medicamento foi avaliado para esta indicação pela Conitec, porém, após recomendação desfavorável para sua inclusão, o medicamento não foi incorporado ao SUS para esta indicação, conforme Portaria SCTIE / MS nº 16/2022¹⁹.

Apesar dos progressos terapêuticos nos últimos anos, o MM continua sendo uma doença incurável e quase todos os casos tornam-se refratários aos tratamentos padrão. O objetivo terapêutico dos pacientes com MM recidivante ou refratário é controlar a progressão da doença com eventos adversos aceitáveis, e manter a qualidade de vida do paciente pelo maior tempo possível. A recidiva classificada ser clínica e bioquímica isolada. Os pacientes com recidiva clínica são sintomáticos e introduzem piora da lesão de órgãos-alvo, como progressão de lesões ósseas ou surgimento de novas lesões, plasmocitomas, anemia, insuficiência renal ou hipercalemia. Nesses casos, recomenda-se o início imediato da terapia de resgate^{20,21}.

Por outro lado, a recidiva bioquímica isolada está associada a um aumento assintomático do componente monoclonal sérico. A observação cuidadosa é apropriada em pacientes com recaída lentamente progressiva que requererem monitoramento dos

sintomas e da função do órgão e avaliação freqüente dos níveis de paraproteína do mieloma. Entretanto, o tratamento pode ser considerado naqueles pacientes com alto risco citogenético, doença extramedular, recidiva após transplante ou terapia inicial ou evidência de rápido aumento nos seguintes marcadores de MM: Duplicação da componente em duas medidas consecutivas, separadas por até dois meses; Aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1 g/dL; Aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou Aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20 mg/dL e uma razão de cadeias leves livres anormal em duas medidas consecutivas separadas por até dois meses.^{22,23}

O tratamento deve ser individualizado e a seleção deve levar em consideração fatores relacionados ao paciente, como idade, comorbidades (neuropatia, insuficiência renal), status de desempenho e tendências do paciente; relacionados à doença como sua natureza (comportamento relaxado ou agressivo), duração da resposta a tratamentos anteriores, risco citogenético e características de recorrência; e relacionados ao tratamento, como os medicamentos já aplicados e a reação do paciente a eles, bem como os efeitos colaterais apresentados, o número de tratamentos, a forma de administração e a disponibilidade do medicamento^{24,25}.

Os diferentes tipos de tratamentos para MM recidivante ou refratário incluem um novo TCTH autólogo, uso repetido de drogas antimieloma previamente postas ou uso de outras drogas não postas em primeira linha^{12,21}. Até o momento, não há consenso sobre qual a melhor sequência e combinação de drogas a serem utilizadas por esses pacientes^{4,6}. No entanto, na primeira recidiva, esquemas de três medicamentos, incluindo aqueles não usados na terapia anterior, são recomendados. Os esquemas de tratamento podem incluir inibidores de proteassoma (bortezomibe), agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina), corticosteroides (dexametasona), antraciclina (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal), inibidores da topoisomerase (etoposido) e vincacrinóide. O bortezomibe está disponível no SUS para uso em combinação com outras drogas no tratamento de pacientes com MM recidivante ou refratário, conforme Portaria SCTIE / MS nº 44/2020^{23,26}.

A utilização de daratumumabe para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário já foi avaliada pela CONITEC. Na síntese de evidências, foi incluído apenas um ensaio clínico que identificou superioridade de daratumumabe +

bortezomibe + dexametasona comparado a bortezomibe + dexametasona para sobrevida livre de progressão (16,7 vs. 7,1 meses; HR: 0,31; IC de 95%: 0,31 a 0,39) (qualidade da evidência moderada), taxa de resposta geral (83,9% vs. 60,7%; $p < 0,001$), taxa de resposta completa (28,2% vs. 8,9%; $p < 0,0001$) e taxa de resposta parcial muito boa (60,9% vs. 29,2%; $p < 0,0001$).^{21,27}

A sobrevida global mediana não foi alcançada ou relatada. A qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida para pacientes em ambos os grupos ($p > 0,05$) (evidência de alta qualidade) desde o início até a conclusão. Com base nos endpoints de segurança relatados, o daratumumabe não parece aumentar o risco de descontinuação do tratamento (7,4 % com o regime de daratumumabe versus 9,3 % sem daratumumabe) (evidência de alta qualidade) ou a frequência de ocorrência de eventos adversos (98,8 % versus 95,4 %) ⁴⁹. O medicamento foi avaliado pela Conitec para esta indicação. Porém, após recomendação negativa de inclusão, este medicamento não foi incluído no SUS para esta indicação pelas normas de numeração SCTIE / MS agosto de 2022.^{25,28}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

1163

O RM é a IR mais prevalente nos portadores de MM. Dessas formas, foi observado como principal medicamento utilizado foi o Bortezomibe e o Daratumumabe, sendo a recuperação da função renal e redução ou ausência da necessidade de diálise em pacientes com MM em tratamento e redução a progressão da doença, com resposta duradoura, respectivamente. De fato, tal afirmação sobre o melhor tratamento de escolha deve ser levado em consideração as particularidades de cada paciente. Além disso, a conscientização dos profissionais responsáveis por trançar o tratamento dos portadores de RM é de total importância na terapêutica de qualidade e efetiva.

REFERÊNCIAS

- 1.PEREIRA V, et al. Assistência de enfermagem a um paciente adulto com mieloma múltiplo um relato de caso. Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, 2022;44:S245.
- 2.PRAXEDES I, et al. Perfil do prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo tratados pelo sus no município de cacoal-ro. Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, 2022;44:S240-S241.

3. BAPTISTA J, et al. Apresentação clínica ao diagnóstico de mieloma múltiplo: impacto em sobrevida e resposta ao tratamento. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, 2022;44:S632-S633.
4. ZHU W, Chen W. Tratamento baseado em Bortezomib para pacientes com mieloma múltiplo com insuficiência renal: Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. *Medicina*, 2016;95(46):e5202.
5. CHEN J, et al. Características clínicas e resultado do tratamento de pacientes idosos com mieloma múltiplo com função renal comprometida. *J Clin Lab Anal*, 2019;33(5):e22888.
6. GAVRIATOPOULOU M, et al. Tratamentos atuais para insuficiência renal por mieloma múltiplo. *Expert Opin Pharmacother*, 2016;17(16):2165-2177.
7. TORRES LL, et al. Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura. *Acervo Médico*, 2022;15:e10723.
8. BEBNOWSKA D, et al. Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(7): 3587.
9. PALLADINI G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80.
10. CAPRA M, Martin T, Moreau P, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2022;107(6):1397-1409.
11. ZAND L, Rajkumar SV, Leung N, Sethi S, El Ters M, Fervenza FC. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(5):1163-1173.
12. DIMOPOULOS MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):562-572.
13. STEINER N, Abdel Hamid A, Kronbichler A, et al. Real world analysis of high-cut-off (HCO) hemodialysis with bortezomib-based backbone therapy in patients with multiple myeloma and acute kidney injury. *J Nephrol*. 2021;34(4):1263-1270.
14. MIZUNO S, Kitayama C, Mashiko S, Sanada S. Renal recovery following daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone therapy in a patient with newly diagnosed dialysis-dependent multiple myeloma. *CEN Case Rep*. 2022;11(2):265-268.
15. BRIDOUX F, Arnulf B, Karlin L, et al. Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients With Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2647-2657.

16. MIKI K, Shimamura Y, Maeda T, et al. Successful renal recovery from multiple myeloma-associated crystalline light chain cast nephropathy and accompanying acute kidney injury with early use of bortezomib-based therapy: a case report and literature review. *CEN Case Rep.* 2023;12(1):56-62.
17. DONATI G, Zappulo F, Maietti E, et al. Early Light Chains Removal and Albumin Levels with a Double Filter-Based Extracorporeal Treatment for Acute Myeloma Kidney. *Toxins (Basel).* 2022;14(6):391.
18. PEÑA C, Valladares X, Gajardo C, et al. Prognostic impact of renal failure recovery in patients with newly diagnosed multiple mieloma. *Rev Medica Chile.* 2019;147(11):1374-1381.
19. WALLINGTON-BEDDOE CT, MYNOTT RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol,* 2021; 14(1): 151.
20. CÉSAR BN [UNIFESP. Avaliação da função renal dos pacientes com mieloma múltiplo antes e após o tratamento. 2022 [cited 2023 May 14]; Available from: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/66077>
21. LAINE R, Oliveira J, Souza M, Baida H, Assis M. LOMBALGIA COMO QUEIXA PRINCIPAL NA INVESTIGAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO - RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 14];44:S258–S259.
22. SANTOS RSBD, Silva MCD, Torres RC, et al. Mieloma múltiplo diagnosticado em paciente de um hemocentro do nordeste brasileiro: estudo de caso. *Acervo Saúde* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 14];15(2):e9733.
23. CORDEIRO M, Velloso E, Leal A, et al. MIELOMA MÚLTIPLO IGA LAMBDA DOUBLE HIT COM T(14;20); IGH/MAFB – RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [homepage on the Internet] 2021 [cited 2023 May 14];43:S206–S207.
24. MARTINS J, Assis M, Perobelli L. MIELOMA MÚLTIPLO COM DOENÇA EXTRAMEDULAR DISSEMINADA AO DIAGNÓSTICO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 14];44:S259.
25. SOUSA V, Costa T, Bastos P, et al. RELATO DE CASO: AVALIAÇÃO DE 5 CASOS DE PLASMOCITOMAS EXTRAMEDULARES AVALIADOS HOSPITAL PÚBLICO MINEIRO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 14];44:S260.
26. PATEL AB, Choi JY, Mutter WP, Weins A, Riella LV. Crystalline light chain proximal tubulopathy and podocytopathy: a case report. *Braz J Nephrol* [homepage on the Internet] 2020 [cited 2023 May 14];42(1):99-105.

27. TORRES LL, Vieira RDA, Vieira GDA, Siqueira ECD. Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura. *Acervo Médico* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 May 14];15:e10723.

28. DE SOUZA PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part II: nonspecific skin lesions/paraneoplastic diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2023 May 14];98(2):141-158.