



UNIRB-CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ALAGOINHAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANDERSON DE OLIVEIRA SANTANA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DE
MIELOMAS MÚLTIPLOS: UM OLHAR DO FARMACÊUTICO CLÍNICO**

Alagoinhas - BA
2022

ANDERSON DE OLIVEIRA SANTANA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DE
MIELOMAS MULTIPLOS: UM OLHAR DO FARMACÊUTICO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do curso de Bacharelado em Farmácia do UNIRB-Centro Universitário Alagoinhas, como pré-requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. MSc. Erika Souza Vieira

Alagoinhas - BA
2022

SANTANA, Anderson de Oliveira

Interações Medicamentosas no Tratamento de Mielomas Múltiplos: Um Olhar do Farmacêutico Clínico/ Anderson de Oliveira Santana. -- Alagoíhas, 2022. 50f.

Monografia (Graduação) Curso de Bacharelado em Farmácia – Faculdade Regional de Alagoíhas - UNIRB

Orientadora: Prof^ª. MSc. Erika Souza Vieira

1. Mieloma Múltiplo. 2. Interações Medicamentosas. 3. Farmacêutico. I. Título.

CDD 615.1

ANDERSON DE OLIVEIRA SANTANA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DE MIELOMAS
MULTIPLAS: UM OLHAR DO FARMACÊUTICO CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIRB - Alagoinhas, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 18/07/2022

Banca Examinadora

Erika Souza Vieira

Orientadora

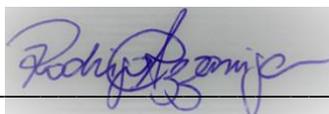


MSc. Em Biotecnologia de Produtos Bioativos pela Universidade Federal de Pernambuco.

Centro Universitário Regional do Brasil – UNIRB

Rodrigo Anselmo Cazzaniga

Avaliador

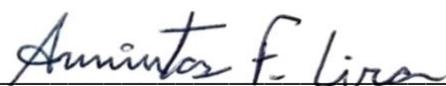


Dr. em Genética, pela FMRP USP

Centro Universitário Regional do Brasil – UNIRB

Amintas Figueirêdo Lira

Avaliador



MSc, Em Ciências da Saúde, pela UFS

Secretaria Municipal de Educação de São Cristóvão/SE

A Minha família, especialmente a minha filha Nicolle Vitória de Mello Oliveira, por ser a minha razão de viver e fonte de energia para acordar todas as manhãs e buscar por dias melhores.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por ter me ajudado e ter me amparado a chegar aqui, mesmo com tantas dificuldades que enfrentei desde o começo da graduação. A minha mãe Andreza Oliveira, que me deu todo seu amor por toda a vida. Aos meus irmãos que sempre me apoiaram e me incentivaram, principalmente a minha irmã Adriana Oliveira, obrigado por toda ajuda.

A minha esposa Iza Mello que esteve comigo desde o primeiro dia da graduação e ao meu lado nos melhores e piores anos da minha vida, sabendo por tudo que foi passado. Aos meus bons amigos que fiz durante a graduação, Mariana Rattes e Vanessa dos Santos que sempre me ajudaram de várias formas e em vários momentos da minha vida e agradeço pelas brincadeiras, choros, risadas e noites de estudo viradas.

Aos meus professores que tanto contribuíram para o meu desenvolvimento enquanto graduando à minha orientadora, Profa. MSc. Erika Souza Vieira, por ter aceitado me orientar, por todo tempo dedicado ao meu trabalho, por todo conhecimento compartilhado e pela paciência. E por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram, apoiaram e contribuíram de alguma forma para essa conquista.

"Não tema, pois eu o resgatei; eu o chamei pelo nome; você é meu. Quando você atravessar as águas, eu estarei com você; quando você atravessar os rios, eles não o encobrirão. Quando você andar através do fogo, não se queimará."

Isaias 43:2

RESUMO

Estima-se que o mieloma múltiplo afete sete a cada 100 mil pessoas no mundo, sendo considerado uma questão de saúde pública de alta relevância. A terapia inicial depende da sintomatologia apresentada pelo paciente, e neste contexto, o farmacêutico oncologista está inserido de forma direta e como peça chave no estabelecimento da melhora desses indivíduos. O objetivo elencado nesse estudo visa conhecer as principais interações apresentadas por pacientes acometidos por Mieloma Múltiplo em tratamento farmacológico, descrevendo os meios em que o farmacêutico pode intervir de modo a promover melhorias para a vida dos pacientes acometidos por essa patologia. Este trabalho é uma revisão integrativa de natureza qualitativa e exploratória, realizada a partir de pesquisa bibliográfica, sendo percorridas quatro etapas para sua construção, onde os artigos foram selecionados de forma sistematizada, e logo após se realizou uma leitura interpretativa deles, dispondo de análise textual para que os objetivos do estudo fossem respondidos. Quando se fala em PRMs as interações medicamentosas tendem a ser a mais relevante, uma vez que podem exercer um importante papel no tratamento do indivíduo, principalmente as relacionadas a antineoplásicos que devem ser previstas e estudadas pela equipe fármaco-terapêutico sob a supervisão de um profissional farmacêutico, que por sua vez deve estar havido pela busca de novos conhecimentos, de modo a transmitir confiança à equipe e pacientes. A presença do farmacêutico é de suma importância e precisa ser mais bem notada como um agente técnico e que corrobora para uma maior adesão por parte dos pacientes ao tratamento, além de promover uma diminuição de custos que ocorre ao proporcionar uma maior assertividade no tratamento, evitando sucessivas recidivas.

Palavras-chave: Mieloma Multiplo. Interações medicamentosas. Farmacêutico.

ABSTRACT

It is estimated that multiple myeloma affects seven out of every 100,000 people worldwide, and is considered a highly relevant public health issue. The initial therapy depends on the symptoms presented by the patient, and in this context, the oncologist pharmacist is directly inserted and as a key player in the establishment of the improvement of these individuals. The objective listed in this study is to know the main interactions presented by patients affected by Multiple Myeloma in pharmacological treatment, describing the means in which the pharmacist can intervene in order to promote improvements in the lives of patients affected by this pathology. This work is an integrative review of a qualitative and exploratory nature, carried out from a bibliographic research, with four stages for its construction, where the articles were selected in a systematic way, and soon after, an interpretative reading of them was carried out, providing analysis text so that the objectives of the study were answered. When talking about DRPs, drug interactions tend to be the most relevant, since they can play an important role in the treatment of the individual, especially those related to anticancer drugs, which must be planned and studied by the pharmacotherapeutic team under the supervision of a professional. pharmacist, which in turn must be driven by the search for new knowledge, in order to convey confidence to the team and patients. The presence of the pharmacist is of paramount importance and needs to be better noticed as a technical agent that contributes to greater adherence by patients to treatment, in addition to promoting a reduction in costs that occurs by providing greater assertiveness in the treatment, avoiding successive relapses.

Keywords: Multiple Myeloma. Drug interactions. Pharmaceutical.

LISTA DE SIGLAS

ABRALE	Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
CTD	Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona
DHL	Desidrogenase láctica
EMTA	Equipe multidisciplinar em terapia antineoplásica
Ig	Imunoglobulina
IL6	Interleucina-6
IM	Interações medicamentosas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IP	Inibidor de Proteassoma
IV	Intravenoso
LMC	Leucemia mieloide crônica
MM	Mieloma Múltiplo
mm	milímetros
MO	Medula óssea
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRM	Problemas Relacionados a medicamentos
RNM	Ressonância Magnética
SC	Subcutâneo
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiético
UICC	International Union Against Cancer
VCD	Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios para diagnóstico	19
Quadro 2: Principais tratamentos utilizados no mieloma múltiplo	20

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Descrição das interações medicamentosas envolvendo antineoplásicos	39
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 MIELOMAS MÚLTIPLOS (MM)	15
2.1.1 Caracterização	15
2.1.2 Epidemiologia	16
2.1.3 Diagnóstico e Sintomas	17
2.1.4 Tratamento do Mieloma Múltiplo.....	19
2.2 POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO	28
2.3 ATUAÇÃO PROFISSIONAL	30
3 METODOLOGIA	34
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

As Doenças oncológicas constituem uma epidemia silenciosa, que ao longo do tempo vem se multiplicando no Brasil e no mundo, devendo segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA (2020) chegar a registrar 625 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2020/2022, sendo, portanto, responsável por cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo, chegando a ultrapassar a marca de 15 milhões de mortes em 2021, de acordo com a International Union Against Cancer – UICC (2021).

O câncer é, portanto, um termo genérico empregado para designar uma gama de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, e pode ser definido como sendo uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é excessivo e não coordenado com aquele dos tecidos normais, e persiste da mesma maneira excessiva após a interrupção do estímulo que originou as alterações (ROBBINS & COTRAN, 2010). A característica que mais define o câncer é a rápida formação de células anormais que se desenvolvem de forma desregulada e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, sendo esse processo conhecido como metástase, e essas células podem ainda, apesar de seu crescimento burlar o sistema imunitário do indivíduo.

Nem todos os tumores são malignos, no entanto, a maioria possui potencial para se tornarem um tumor maligno. Silva (2015) elenca sete alterações da fisiologia celular que determinam o fenótipo maligno do tumor: autossuficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores do crescimento, evasão da apoptose, potencial de replicação ilimitado, angiogênese mantida, capacidade de invadir e metastatizar, defeitos no reparo do DNA. A esses tumores malignos é dado o nome de câncer.

O mieloma múltiplo (MM) não é um câncer incomum – estima-se que ele afete sete a cada 100 mil pessoas, constituindo-se, portanto, como uma questão de saúde pública de alta relevância, sobretudo para a população mais idosa e negra, grupo onde a prevalência é duas vezes maior que em brancos. Além disso, há uma maior incidência em indivíduos do sexo masculino, que apresenta sinais anteriores, mas que são facilmente confundidos com outras patologias.

Apesar de se conhecer um perfil de incidência, é necessário que a abordagem terapêutica seja individualizada e organizada para promover o maior percentual de acertos, visando à promoção da longevidade com o mínimo de complicações. A terapia inicial depende da sintomatologia apresentada pelo paciente, devendo em caso de MM indolente apenas manter a observação dos agravos, e caso haja sintomas manifestos o tratamento deve ser iniciado imediatamente, avaliando a necessidade da inserção de drogas quimioterápicas, se é elegível ao transplante de células tronco hematopoiético (TCTH) autólogo, e ainda as terapias adjuvantes a serem acrescentadas na rotina terapêutica do paciente.

Neste contexto, o farmacêutico oncologista está inserido de forma direta e como peça chave no estabelecimento da melhora desses indivíduos, pois a farmácia traz em sua essência a busca pelo cuidado e manutenção da saúde das pessoas, através de técnicas que permitem a prevenção e o correto tratamento dos mesmos. Este é, portanto, um desafio muito grande, uma vez que estes pacientes são submetidos a uma combinação de diversas classes terapêuticas que muitas vezes os deixam impotentes e intimida a maioria dos profissionais, podendo gerar um medo inconsciente e fazer com que evitem os pacientes ou os assista inadequadamente, diante disto surge a questão: Quais evidências científicas disponíveis demonstram que a atuação de farmacêuticos pode influenciar no manejo das interações medicamentosas (IM) no tratamento de mielomas múltiplos?

Fica, portanto, evidente a necessidade de um olhar humanizado, criterioso e eficiente na tratativa da clínica medicamentosa desses indivíduos, que em sua maioria já se encontram fragilizados por estarem sendo submetidos a um penoso tratamento quimioterápico e sofrem, em sua maioria, frequentemente com medo da morte, principalmente por se tratar de uma patologia que está associada à ideia de que é irreversível.

Assim sendo, essa pesquisa é importante e se justifica pela necessidade de antecipação ao agravamento dessas pessoas, sobretudo no que tange ao aparecimento de complicações derivadas do tratamento medicamentoso e hospitalar, identificando as formas possíveis de intervenção do farmacêutico no que tange a promoção do cuidado e melhoria da sua qualidade de vida, bem como o estabelecimento de melhorias econômicas ao Estado, já que quanto menos complicações tiverem menores serão as buscas pelos serviços, incidindo em menos

custos com esse paciente, que já necessitam em sua maioria de um constante uso de diversos medicamentos e terapias adjuvantes, com possíveis sequelas, fato que demanda uma assistência posterior e conseqüentemente, mais sofrimentos à pessoa e custos ao Estado.

O objetivo elencado nesse estudo visa conhecer as principais interações apresentadas por pacientes acometidos por Mieloma Múltiplo em tratamento farmacológico, descrevendo os meios em que o farmacêutico pode intervir de modo a promover melhorias para a vida dos pacientes acometidos por essa patologia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MIELOMAS MÚLTIPLOS (MM)

O Mieloma Múltiplo é uma doença, considerada uma neoplasia maligna e incurável que tem sua origem na medula óssea e acomete principalmente o esqueleto, causando diversos danos ósseos (SALEMA; CARVALHO, 2019). Vale salientar que esta é uma patologia que acomete principalmente pessoas idosas e, portanto, tende a ter seu diagnóstico tardio (CARVALHO, 2019), sendo necessário buscar meios para compreender as suas características e as melhores técnicas e cuidados, buscando avanços no tratamento dessas pessoas (NEVES, 2019).

2.1.1 Caracterização

Os plasmócitos são células que se diferenciam a partir de linfócitos B e são especializadas em produzir anticorpos. São ovoides com citoplasma basófilo e se desenvolvem nos órgãos linfoides e nos alvos da resposta imunológica, contudo em alguns casos podem se deslocar para a medula óssea e fazer com que haja secreção de anticorpos por um período relativamente longo, ainda que já tenha terminado a resposta imunitária da qual se originaram (NUTT et al., 2015).

O mieloma tem início na medula óssea, devido a uma falha celular: no momento em que os linfócitos B se diferenciam e se tornam plasmócitos, ocorre uma mutação (erro) em um ou mais de seus genes e passam a produzir plasmócitos anormais (ABRALE, 2021). O processo de diferenciação dos plasmócitos envolve alterações morfológicas para que ocorra a síntese de anticorpos e esse momento envolve uma intensa proliferação celular, podendo ocasionar diversas mutações gênicas, sendo este um importante canal de desenvolvimento de células neoplásicas malignas (BERENSON, 2019).

Essa proliferação desordenada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), que produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessas, chamada proteína M, é o principal ocasionador de Mielomas Múltiplos (MM). As

manifestações da doença surgem em consequência de infiltração nos órgãos, principalmente os ossos, de plasmócitos neoplásicos, de produção de imunoglobulinas em excesso e da supressão da imunidade humoral normal (SILVA et al, 2020).

O MM é classificado pela OMS como neoplasia de linfócitos B maduros, e produzem imunoglobulina monoclonal que invade e destrói o tecido ósseo adjacente. Plasmócitos produzem proteínas M (proteína imunoglobulina monoclonal) de forma rigorosamente equilibrada e por terem alto peso molecular, são restritas ao plasma e líquido extracelular, não sendo encontradas normalmente na urina, exceto quando existem lesões glomerulares (SOUZA, 2018).

De acordo com Berenson (2019) a proteína M produzida pelos plasmócitos malignos é IgG em cerca de 55% dos pacientes com mieloma e IgA em torno de 20%; desses pacientes, 40% também têm proteinúria de Bence Jones, que consiste em leves cadeias capa (κ) ou lambda (λ) monoclonais livres na urina. Segundo Zago e Falcão (2001) o MM é uma neoplasia proliferativa de plasmócitos na medula óssea, que na sua grande maioria produzem clones disseminados de uma imunoglobulina monoclonal.

2.1.2 Epidemiologia

O MM e seus distúrbios são desordens pouco frequentes na população e de acordo com o Observatório de Oncologia (2019), o Mieloma Múltiplo representa 1% de todas as neoplasias malignas e 10 a 15% dos cânceres hematológicos, perdendo apenas para os linfomas (COELHO et al, 2020). Trata-se de uma doença que tem baixa incidência em pessoas com menos de 35 anos e vai aumentando com a idade, até o máximo na idade de 70 a 80 anos (MANCINI, 2020; DIAS et al, 2015).

Segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS), foram registrados 3.064 óbitos por MM no Brasil no ano de 2016, sendo a maioria dos casos na região sudeste, porém os dados dessa neoplasia são escassos no Brasil, uma vez que não faz parte das estimativas anuais do INCA (GARCIA et al., 2020). A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (2020) indica que em 2018 ocorreram 159.985 novos casos e 106.105

mortes por MM, o que representa taxas de incidência e mortalidade de 1,7 /100 mil e 1,1/100 mil, respectivamente.

Um estudo de coorte retrospectivo publicado por Pinto (2017) foi desenvolvido em duas unidades de saúde do Rio de Janeiro: uma unidade de saúde pública o Hospital Federal da Lagoa (HFL) e uma unidade privada, Clínicas Oncológicas Integradas (COI) do Rio de Janeiro com 279 pacientes de 18 anos ou mais, portadores de MM, avaliados entre os anos de 2010 e 2015, indicaram que havia 53% do sexo feminino e 47% do sexo masculino, com idade mediana de 67 anos, enquanto que outro estudo realizado pelo Observatório de Oncologia no período de 2008 a 2017, com 29.168 pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o Brasil, demonstrou que o MM e os distúrbios relacionados foram mais prevalentes em pacientes do sexo masculino (52%), enquanto a raça/cor mais frequente em todos os distúrbios foi a branca (44,5%), seguida por sem informação (26%) e pela raça/cor parda (23%).

Desta forma o Brasil se constitui como integrante do grupo de países latino-americanos com uma tendência de crescimento na mortalidade de MM tanto para homens quanto para mulheres. Doenças ocasionadas por distúrbios imunológicos e hematológicos são como um desafio para os clínicos (ATAIDE et al., 2011).

2.1.3 Diagnóstico e Sintomas

A obtenção de um diagnóstico rápido da doença pode ser considerada uma estratégia bastante promissora para a promoção da saúde de portadores de MM, devendo resultar em uma melhor qualidade de vida, e até mesmo expectativa de vida, a esses indivíduos (SANDY JUNIOR et al., 2015). De acordo com Salema e Carvalho (2019), os sintomas apresentados são inespecíficos, fazendo com que o diagnóstico com base em sinais clínicos seja, muitas vezes, incorreto, se fazendo necessário, que os profissionais estejam qualificados e envidados para a obtenção de um diagnóstico adequado e em tempo hábil.

Para tal, há a necessidade de associar um olhar clínico treinado a análise de dados obtidos através de exames laboratoriais (ORMOND FILHO et al., 2017), métodos de imagem (SANT'ANNA, 2021) e a biopsia de MO (ABRALE, 2021). Na

década de 30 o desenvolvimento da eletroforese de proteínas do soro/urina e das ultracentrífugas melhoraram o diagnóstico da doença, isso porque uma das principais características obtidas em análise laboratorial do soro de paciente com mieloma múltiplo é o fracionamento eletroforético do tipo monoclonal, com a visão de uma fração muito densa, na região da gama globulina, sendo muitas vezes possível supor qual o tipo de imunoglobulina causadora do mieloma múltiplo em eletroforese de proteínas de alta resolução (MORALES, 2021).

Para fins de completude no diagnóstico podem ser realizados outros exames como função renal, eletrólitos, desidrogenase láctica (DHL), cálcio total e ionizado, albumina, beta-2- microglobulina, proteína c-reativa, dosagem das imunoglobulinas (IgG, IgA, IgE, IgD e IgM), proteinúria de 24 horas e imunofixação, eletroforese de proteínas na urina e imunofixação, radiografia, mielograma, análise citogenética e método de Fish e hemograma (GERMANO; ARAUJO, 2022).

O diagnóstico por imagem pode ser realizado por meio de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética, sendo geralmente as radiografias os exames de imagem iniciais a serem solicitados (SANT'ANNA, 2021). Por ser uma doença da medula óssea, a biópsia e o aspirado medular permitem avaliar qual o nível do dano e o grau de proliferação plasmocitária. Seu diagnóstico é confirmado quando há uma plasmocitose medular > ou igual 10% (associado ou não a uma confirmação histopatológica de plasmocitoma), e a presença de um evento definidor de doença (lesão de órgão-alvo, relação cadeia leve livre > ou igual a 100, lesão focal a Ressonância magnética (RNM) de ao menos 5 mm, plasmocitose medular maior ou igual a 60%) (RAJKUMAR et al., 2014), conforme quadro 1.

Quadro 1: Critérios para diagnóstico

Patologia	Critérios para diagnóstico
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas monoclonais séricas (não IgM) < 3g/dL e • Biópsia de medula óssea com <10% de plasmócitos e • Ausência de lesões em órgãos-alvo
Mieloma múltiplo latente	<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas monoclonais séricas (IgG ou IgA) ≥ 3g/dL ou • Proteínas monoclonais urinárias ≥ 500mg/24h e/ou • Biópsia de medula óssea com 10 a 60% de plasmócitos e • Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia de medula óssea com ≥10% de plasmócitos ou evidência de plasmocitoma ósseo ou extramedular provada por biópsia e • Presença de um ou mais eventos definidores de mieloma

Fonte: Rajkumar et al., 2016.

2.1.4 Tratamento do Mieloma Múltiplo

O MM possui diversas alterações genético-moleculares envolvidas na sua fisiopatologia, e isso naturalmente incorre em uma variedade muito grande de apresentações clínicas, além de evoluções diferentes a cada indivíduo ou etapa em que se apresenta a doença. Desta forma é também necessário que haja tratamentos adequados a essas variações (SILVA, 2022).

O tratamento do mieloma múltiplo tem evoluído muito, e inúmeras novas drogas foram aprovadas nos últimos anos em vários países, no entanto poucas foram liberadas no Brasil. Apesar das limitações impostas no Brasil, ainda assim, com os avanços da ciência, hoje existem importantes opções para o tratamento do mieloma múltiplo, que possibilitam ao paciente viver bem e com qualidade (LIMA, 2012).

Segundo a ABRALE (2022) o tratamento, seja ele farmacológico ou não, é classificado de acordo com a sua eficácia e desempenho e podem ser de variadas classes terapêuticas: Quimioterapia, Imunomoduladores, Inibidores do proteassoma, Imunoterapia, Bisfosfonatos, Transplante de células-tronco hematopoiéticas, etc. (Quadro 2).

Quadro 2: Principais tratamentos utilizados no mieloma múltiplo

Tratamento	Descrição	Aplicação	Efei. Colaterais	Exemplos
Quimioterapia	Este vem sendo a principal escolha para o tratamento dos MM, sendo utilizados diversos tipos de medicamentos de elevada potência, com o objetivo de destruir, controlar ou inibir o crescimento das células doentes.	A administração é realizada em ciclos, com um período de tratamento, seguido por um período de descanso, para permitir ao corpo um momento de recuperação. O uso de cateteres é necessário.	Os principais são: enjojo, diarreia, obstipação (intestino preso), alteração no paladar, boca seca e feridas na boca (mucosite). Em algumas situações pode ocorrer a queda de cabelo.	Dentre os principais quimioterápicos utilizados para o tratamento do Mieloma Múltiplo, estão: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida; • Cisplatina; • Doxorubicina; • Doxorubicina lipossomal; • Etoposide; • Melfalano; • Vincristina.
Imunomoduladores	São substâncias que atuam efetivamente no sistema imunológico do paciente, promovendo o aumento de resposta contra vírus, bactérias,	Geralmente por via oral.	Os efeitos colaterais mais comuns incluem dor de cabeça, diarreia, dor nas costas, tosse e alteração da função hepática e neuropatias diversas.	<ul style="list-style-type: none"> • Talidomida; • Lenalidomida; • Pomalidomida.

	fungos, dentre outros invasores.			
Inibidores do Proteassoma	É um complexo proteico que degrada proteínas, função relacionada a atividades centrais, tais como divisão, crescimento e estresse celular. São importantes, pois são eficientes em atacar mais as células doentes e Impactam menos as células saudáveis.	Geralmente por via oral.	Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas e vômitos, diarreia, constipação, inchaço nas mãos ou pés, dor nas costas, hematomas, hemorragia e neuropatia periférica.	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomibe; • Carfilzomibe; • Ixazomibe.
Imunoterapia	Visa combater o avanço do MM, fazendo com que o sistema imunológico do paciente reconheça as células doentes e as ataque. Os anticorpos monoclonais são produzidos em laboratório com o objetivo de agir em um alvo específico.	Via oral ou venosa	Os efeitos colaterais destes medicamentos podem incluir fadiga, tosse, náusea, prurido, erupção cutânea, perda de apetite, constipação, dores nas articulações e diarreia.	<ul style="list-style-type: none"> • Elotuzumabe; • Daratumumabe; • Isatuximabe.
Bisfosfonatos	São uma classe de medicamentos que previnem a diminuição da densidade mineral óssea, geralmente usados no tratamento do mieloma múltiplo,	Via oral ou venosa	Têm sido relatados efeitos colaterais sistêmicos, gastrointestinais: náuseas, vômitos, desconforto abdominal; renais: insuficiência renal; imunológicos:	<ul style="list-style-type: none"> • Alendronato; • Ibandronato; • Risedronato; • Pamidronato; • Clodronato; • Ácido Zoledrônico.

	ajudando a evitar o enfraquecimento e fraturas dos ossos		febre, mialgia, dor óssea ou articular; toxidermia e toxicidade ao sistema nervoso central (SNC).	
Transplante de células-tronco hematopoiéticas (autólogo)	As células-tronco do paciente são removidas de sua medula óssea ou sangue periférico antes do transplante. Essas células são armazenadas até o momento do transplante. Em seguida, o paciente é tratado com altas doses de quimioterapia, às vezes, com radioterapia, para destruir as células cancerígenas. Logo após, as células-tronco armazenadas são devolvidas ao paciente por via intravenosa.	Via oral (quimioterapia), venosa (retirada e devolução de células-tronco) e Radiação (radioterapia).	Imediatos: Náusea e vômito; Feridas na boca; Fadiga; Níveis baixos de plaquetas; Níveis baixos de glóbulos vermelhos; Diarreia. Longo Prazo: Infertilidade; Catarata; Disfunções sexuais e menopausa precoce; Problemas de tireoide; Lesões pulmonares ou ósseas; Outro câncer.	Esquema terapêutico com 3 drogas: • Agente Imunomodulador: Talidomida ou Lenalidomida; • Inibidor do Proteassoma: Bortezomib; • Dexametasona.

Fonte: ABRALE, 2022.

É importante que o paciente sintomático inicie o tratamento de forma imediata, principalmente se apresentarem lesões orgânicas (anemia, hipercalemia, lesões ósseas, lesão renal, hiperviscosidade, amiloidose e infecções bacterianas recorrentes). No entanto, no que diz respeito a pacientes assintomáticos não foram encontrados relatos de que a quimioterapia, ainda que iniciada precocemente,

promova melhoras significativas em relação aos não tratados (SALEMA & CARVALHO, 2019).

Além disso, o tratamento também deve ser iniciado caso a quantidade de plasmócitos dentro do osso (infiltrado de medula) esteja acima de 60% e caso o paciente possua mais de duas lesões focais na ressonância magnética. Desta forma, é interessante que a avaliação do tratamento adequado, seja feita caso-a-caso e de acordo com o tipo de MM e do estadiamento (MANCINI, 2020):

- Plasmocitoma solitário: é, na maioria das vezes, tratado com radioterapia. Se o tumor não estiver localizado no osso, pode ser removido com cirurgia. A quimioterapia é indicada se a doença estiver em progressão (LOMBARDO; MAITO; HEITZ, 2018).
- Mieloma múltiplo latente: Os pacientes com mieloma latente podem viver anos sem tratamento. Para muitos, o início precoce do tratamento não aumenta a sobrevida. Neste sentido, o paciente que está na fase latente e possui baixa carga tumoral deve permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato ou recebendo um imunomodulador como a talidomida (20 mg/dia) com objetivo de atrasar a progressão da doença (SALEMA & CARVALHO, 2019).
- Mieloma ativo (sintomático): São pacientes que apresentam a forma ativa do MM, e em grande parte das vezes, são tratados com uma combinação de dois ou três medicamentos. Esses medicamentos dependem do estado de saúde geral do paciente, incluindo a função renal, e se está prevista a realização de um transplante de células tronco (BRASIL, 2022).

De acordo com Bonetti e Schmoeller (2018) atualmente a abordagem mínima de medicamentos com atividade antimieloma está baseado no esquema com agentes imunomoduladores (Talidomida e Ciclofosfamida) associados a um glicocorticóide em doses moderadas a altas (Dexametasona). Em alguns casos os imunomoduladores podem ser substituídos por inibidores de Proteases (Bortezomib) (BRASIL, 2014).

O transplante pode ser heterogênico ou autogênico de células-tronco periféricas e é geralmente indicado para pacientes com menos de 65 anos e naqueles resistentes à quimioterapia, sendo preferidas as células mais periféricas em relação às células mais medulares, para diminuir os riscos por contaminação por células neoplásicas, que pode gerar mais adoecimento e custos com tratamentos ineficazes. O transplante autólogo é preferido em relação ao heterogênico, uma vez que esse

representa uma chance maior de recusa do material medular, além do autocusto e quantitativo de doadores disponíveis (PAUMGARTTEN, 2019).

A quimioterapia, quando analisada isoladamente, sem a intenção de realização de Transplante obtém como agentes mais utilizados o Melfalano associado à Prednisona. Esse procedimento, no entanto, apresenta ação sistêmica, apresentando como principal desvantagem o fato de que possui ação em outros canais e ligação, induzindo a destruição também de células saudáveis, e justamente por isso, após se descobrir novos e eficazes fármacos, esse procedimento passou a ser considerado de menor importância (MANCINI, 2020).

Os regimes em que são empregadas as ciclofosfamidas vêm demonstrando índices mais consistentes de respostas terapêuticas, principalmente quando associados a um Inibidor de Proteassoma e ao dexametasona, e até mesmo a um imunomodulador como, por exemplo, a talidomida (VIGOLO, 2015).

A utilização dos Imunomoduladores vem sendo aumentada ao longo dos anos na tentativa de suprimir os efeitos causados pela ausência de plasmócitos ou pela sua proliferação anormal, uma vez que agem no sistema imunológico estimulando a destruição das células doentes (MANCINI, 2020). No entanto, mesmo sabendo a eficácia que esses fármacos possuem, os seus mecanismos ainda não são claros, apesar de já serem conhecidos a um médio prazo, pois em 1997, apostando nos efeitos imunomoduladores e antiangiogênicos da talidomida, foram iniciados ensaios clínicos para tratamentos de MM refratários (BITTENCOURT et al, 2004).

De acordo com Silva (2022), atualmente são utilizados três agentes imunomoduladores no tratamento do MM:

- Talidomida: foi o primeiro representante da classe, e está associado a problemas graves no passado devido a sua teratogenicidade, no entanto no caso de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, os esquemas terapêuticos que incluem talidomida podem ser usados como primeira linha de tratamento ou nos casos refratários que não tenham recebido talidomida à época do diagnóstico (BRASIL, 2014). Entre os efeitos colaterais destacam-se: parestesias em extremidades, tonturas, sonolência, boca seca e constipação.
- Lenalidomida: Trata-se de um agente similar a Talidomida (segunda geração), e que apresenta bons resultados no tratamento do MM, sendo utilizado em combinação

com outros medicamentos principalmente o bortezomib. O Lenalidomida é utilizado em doentes recém-diagnosticados somente quando não podem ser tratados com um transplante de medula óssea, se tiver 75 anos ou mais ou tiver problemas de rins moderados a graves, mediante rigorosa avaliação médica (PAUMGARTTEN, 2019). Em pacientes com doença em fase de remissão após um transplante de células tronco ou do tratamento inicial, pode ser administrada com o objetivo de manutenção para prolongar a remissão (BRASIL, 2014).

É importante atentar para o fato de que o uso da Lenalidomida pode ocasionar diversos sinais e sintomas, que incluem contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia), podendo haver a necessidade de uma transfusão sanguínea, além do risco de infecção. A dose recomendada é de 25mg, uma vez ao dia, podendo ser ajustada a critério médico (BRASIL, 2021).

- Pomalidomida: Está também associado à Talidomida (terceira geração), sendo normalmente utilizado em pessoas cujo mieloma se agravou mesmo após terem recebido terapia farmacológica com pelo menos dois outros tipos de tratamento, incluindo os medicamentos lenalidomida e bortezomib. A pomalidomida apresenta uma atividade tumoricida direta contra o mieloma com atividades imunomoduladoras, inibindo o suporte de células do estroma necessário ao crescimento das células tumorais do mieloma múltiplo (MANCINI, 2020). O meio utilizado é a indução da apoptose das células tumorais hematopoiéticas, além de inibir a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma coesão com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo. A dose inicial recomendada de Pomalidomida é de 4mg uma vez ao dia tomado por via oral nos dias 1 a 21 em ciclos repetidos de 28 dias. A dose pode ser mantida ou modificada em consequência dos resultados clínicos e laboratoriais (BAVARESCO; MORGADO, 2017).

O proteassoma é significativamente ativo nas células do mieloma múltiplo, tendo como função decompor as proteínas nas células. Os medicamentos inibidores do proteassoma (IP) basicamente bloqueiam os complexos enzimáticos (proteassomas) nas células fazendo com que haja uma quebra dessas proteínas importantes para manter a divisão celular sob controle. Eles parecem afetar células tumorais mais do que as células normais. De acordo com estudo realizado nos Estados Unidos, por Trivella et al. (2014), desde a aprovação do fármaco bortezomib, em 2003, ficou demonstrado que moléculas capazes de inibir a atividade do

proteassoma matam as células tumorais com grande eficiência e têm efeito menor sobre as células saudáveis. Apesar de o bortezomib ser o mais conhecido, existem diversos inibidores de proteassoma, são eles (LIMA, 2012):

- Bortezomibe: é o primeiro inibidor do proteassoma terapêutico a ser testado em seres humanos. É administrado via intravenoso (IV) ou subcutâneo (SC), uma ou duas vezes por semana. Os principais efeitos colaterais costumam ser náuseas, vômitos, cansaço, diarreia, constipação, diminuição das taxas sanguíneas, febre, diminuição do apetite, hematomas, hemorragias e infecções, podendo ainda causar neuropatia periférica. Nos pacientes em que ocorre a remissão após um transplante de células tronco hematopoiético (TCTH) autólogo ou do tratamento inicial, o bortezomibe também pode ser administrado como tratamento de manutenção para prolongar a remissão (MANCINI, 2020).
- Carfilzomib: é um medicamento anticancerígeno que atua como um inibidor seletivo do proteassoma, sendo quimicamente um tetrapeptídeo epoxicetona e um análogo da epoxomicina. É administrado por via intravenosa através de perfusão de 10 minutos, geralmente em ciclos de 4 semanas (DIMOPOULOS et al., 2015), sendo na maior parte das vezes indicado para pacientes que já fizeram de um a três tratamentos prévios, em combinação com dexametasona e não responderam positivamente, ou nos casos de pacientes recidivados ou refratários que tenham recebido pelo menos duas terapias prévias que incluíssem bortezomibe e um agente imunomodulador. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, cansaço, vômitos, diarreia, febre, falta de ar, diminuição das taxas sanguíneas, hematomas, hemorragias, pneumonia, problemas cardíacos e insuficiência renal ou hepática (QUINTINO, 2014).
- Ixazomibe: trata-se de um IP borônico oral que retrai de forma potente, reversível e seletiva o proteassoma, especialmente o sítio proteolítico CT-L (β 5) do proteassoma 20S (HUNGRIA et al., 2019). Em combinação com lenalidomida e dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes adultos, que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior, sendo a dose inicial recomendada de Ixazomib é de 4 mg administrada por via oral uma vez por semana, nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após a ingestão de alimentos (BRASIL, 2022).

O ixazomibe vem sendo analisado com possibilidade de se tornar primeira linha e como agente de manutenção em dois estudos de fase 3, em que é comparando com um placebo em pacientes que alcançaram pelo menos uma resposta parcial após o TCTH autólogo (MM3) e entre os não transplantados (MM4) em pacientes que obtiveram pelo menos uma resposta parcial após a terapia de indução (BRAYER & BAZ, 2017). Os efeitos colaterais incluem náuseas e vômitos, diarreia, constipação, inchaço nas mãos ou pés, dor nas costas, hematomas, hemorragia e neuropatia periférica.

Tratamentos adjuvantes ou complementares tendem a ser empregados no cuidado do paciente com MM e vão desde o uso de imunoterapia que objetiva principalmente evitar a progressão das células tumorais, até o TCTH autólogo ou não (BRASIL, 2022). Um estudo retrospectivo realizado por Vigolo (2015) avaliou as taxas de resposta dos esquemas terapêuticos CTD (Ciclofosfamidas, Talidomida e dexametasona) e VCD (Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona) e concluiu que a incorporação do Bortezomib ao tratamento do MM tende a promover uma melhora significativa na qualidade de vida destes indivíduos.

É importante que sejam seguidos todos os critérios para definir o estágio em que o paciente se encontra e conseqüentemente a abordagem terapêutica a ser seguida. Pacientes assintomáticos (normalmente em estágio I ou II) não devem ser tratados, uma vez que não há até o momento evidências de que haja melhoras adicionais com a inclusão de quimioterapia precoce no tratamento desses pacientes. Em contrapartida caso o mieloma seja diagnosticado o tratamento deve ser iniciado imediatamente (COELHO et al., 2020), seguindo um dos protocolos clínicos que normalmente conta com a associação de um quimioterápico (sendo a Ciclofosfamida o mais comum), um imunomodulador (geralmente Talidomida) ou inibidor de proteassoma (preferencialmente o Bortezomib), associado a Dexametasona, logo os principais esquemas terapêuticos iniciais são: Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona (VCD) ou Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD), com evidências significativas que sugerem o esquema VCD apresenta uma vantagem em relação ao CTD, promovendo uma melhor qualidade de vida, principalmente para os pacientes que sofrem de doença renal (VIGOLO, 2015).

Vale lembrar que o tratamento atualmente tem caráter paliativo, uma vez que ainda não existe cura para o MM, sendo o TCTH autólogo o tratamento padrão ouro para essa patologia, além de ser amplamente indicado no começo do tratamento,

sobretudo para pacientes mais jovens e com taxa de progressão elevadas (ZAGO et al, 2013). Neste sentido, é preciso atentar para as individualidades de cada paciente e buscar tratá-los de acordo com o seu caso, podendo ser desde a mais completa ausência de tratamento até a necessidade de um Transplante de medula óssea.

2.2 POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Nos hospitais que prestam serviço de oncologia existe a necessidade da formação de uma equipe multidisciplinar em terapia antineoplásica (EMTA), e isso é preconizado pela RDC 220/04, que normatiza o funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica, e impõe um “Grupo constituído, no mínimo, de profissional farmacêutico, enfermeiro e médico especializado”, no entanto na maior parte dos serviços e dada a complexidade da doença a equipe multidisciplinar tende a ser muito maior.

É importante ter em mente que o MM representa quase 10% de todas as patologias hematológicas conhecidas, sendo ligeiramente mais frequente em homens, afrodescentes e em idosos com idade média acima dos 65 anos (SANTA'ANNA, 2019). Os sinais e sintomas desta neoplasia costumam ser confundidos com outras doenças mais comuns e isso tende a dificultar o diagnóstico e conseqüentemente a elaboração de políticas públicas efetivas (ABRALE, 2022).

Para entender como o MM se desenvolve na população é importante identificar a forma como ocorre o diagnóstico, no entanto esse dado ainda não é levantado no Brasil. De acordo com órgãos internacionais o mieloma atinge quatro a cada 100.000 pessoas e se esse número for semelhante no Brasil representaria cerca de 8.000 casos anuais (ABRALE, 2022). O fato de esses dados serem suprimidos ou de certa forma negligenciado impede que as novidades terapêuticas cheguem até os pacientes que são usuários do SUS (STEAGALL, 2022).

A Portaria Nº 708, de 6 de Agosto 2015, aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo e contém o conceito geral do mieloma múltiplo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, definindo ainda que esses critérios são de caráter nacional e devem ser utilizadas

pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. No que diz respeito aos protocolos de tratamento a ser adotado pela equipe multidisciplinar no SUS:

Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde atuais, não há uma recomendação sobre quais esquemas devem ser utilizados (CONITEC, 2021, p.6).

Apesar de não haver atualmente uma recomendação de tratamento por parte do Ministério de Saúde, a diretriz europeia tem recomendado como primeira opção o daratumumabe juntamente com a lenalidomida e dexametasona, ou então daratumumabe com o bortezomibe, melfalana e prednisona, ou bortezomibe associado à lenalidomida e dexametasona (CONITEC, 2021). Vale salientar que existe no Brasil as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento de Mieloma Múltiplo, que mesmo não sendo uma indicação, visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia (DIAS, 2021).

De acordo com a nota técnica Nº 990/2018 o Ministério da Saúde (MS) e suas secretarias:

não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (BRASIL, 2018, p.2).

Fica evidente que o objetivo do MS não é indicar o tratamento adequado e nem os fornecer diretamente e sim estabelecer critérios para que cada órgão crie seus protocolos, desde que sejam cientificamente comprovados (SAUER et al., 2018).

A atual DDT determina que o paciente ou seu responsável legal seja informado dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do mieloma múltiplo. Além disso, ficam estabelecidos os critérios para a realização do TCTH, definição dos estádios e os

critérios diagnósticos, ficando a cargo dos gestores estaduais, distritais e municipais do SUS estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos portadores da doença (BRASIL, 2021).

Recomendações baseadas em evidências vêm sendo desenvolvidas para pacientes com mieloma múltiplo que são elegíveis para transplante e aqueles que não são elegíveis e para pacientes com doença recidivante ou refratária, porém na prática a DDT não é uma regra absoluta a ser seguida no SUS, porém significa um avanço na busca pelo melhor tratamento desses pacientes (BRASIL, 2021).

Os procedimentos ofertados pelo SUS vão desde a consulta clínica e diagnóstica até o TCTH. Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são disponíveis para tratamento sistêmico de adultos com mieloma múltiplo (BRASIL, 2015):

- Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 1ª linha;
- Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 2ª linha;
- Inibidor de osteólise;
- TCTH – Mediante indução e características clínicas que favoreçam o seu emprego.

2.3 ATUAÇÃO PROFISSIONAL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO

O Farmacêutico Clínico é um profissional capacitado para notar sintomas e sinais, monitorar, praticar a terapia medicamentosa e sobre tudo fazer orientações ao paciente. O perfil do atual profissional farmacêutico perpassa a ideia de um agente de fiscalização dos demais integrantes da equipe, estando apto a trabalhar em unidade aos outros profissionais da saúde, visando efetivar o tratamento farmacoterápico (BRASIL, 2021).

No que tange a assistência farmacêutica clínica em pacientes oncológicos, essas transformações têm sido ainda mais consideráveis, sobretudo no âmbito legal, uma vez que o farmacêutico tem se mostrado indispensável na farmacoterapia desses pacientes. Nos hospitais oncológicos, o farmacêutico atua em diversas frentes do processo de utilização de medicamentos (RECH; FRANCELINO; COLACITE, 2019).

É importante frisar que a atenção do farmacêutico clínico em pacientes oncológicos é uma importante ferramenta utilizada como meio de reduzir os erros de medicação, além de promover um aumento significativo da efetividade no tratamento. Outro ponto importante associado à presença do farmacêutico na equipe clínica é a adesão ao tratamento, e isso faz com que esse paciente passe a usufruir de uma melhor qualidade de vida (SANTOS et al., 2021).

O farmacêutico possui diversas atribuições como constituinte da EMTA como, por exemplo, conciliação medicamentosa, acompanhamento farmacoterapêutico, provisão de medicamentos e materiais necessários à terapia, manipulação de medicamentos quimioterápicos, interações com as equipes multidisciplinares a fim de elucidar dúvidas, prover treinamentos etc. (BRASIL, 2021). De todas as atribuições exercidas pelo farmacêutico a manipulação de antineoplásicos é exclusiva:

Art. 1º É atribuição privativa do farmacêutico o preparo dos antineoplásicos e demais medicamentos que possam causar risco ocupacional ao manipulador (teratogenicidade, carcinogenicidade e/ou mutagenicidade) nos estabelecimentos de saúde públicos ou privados (CFF, 2012).

No entanto para que seja possível a atuação nesse segmento é preciso que o profissional esteja averbado em seu respectivo conselho de classe e atenda aos critérios estabelecidos pela Resolução CFF Nº 640/2017. Além disso é preciso buscar expertises na área e estar constantemente atualizado.

Os medicamentos utilizados para tratamento de MM tendem a ter um índice terapêutico bastante estreito, com um potencial elevado de provocar reações adversas, bem como complicações sérias e até a morte, sendo, portanto, classificados como potencialmente perigosos, demandando do farmacêutico mais atenção do que o normal de outras rotinas (SANTOS et al., 2021). A cada dia mais a presença do farmacêutico oncologista tende a ser demandada e o profissional farmacêutico, está cada vez mais conquistando seu espaço neste meio (LOBATO et al., 2019).

Além dos serviços tradicionais de um farmacêutico hospitalar, o especialista em oncologia deve possuir habilidades clínicas, podendo essa habilidade ser definida

como sendo a detecção de erros, discrepâncias ou oportunidades para melhorar o cuidado ao paciente (FERNANDES et al., 2012). A atenção farmacêutica propicia a resolução de diversos problemas relacionados a medicamentos (PRM) que geralmente ocorrem devido a reações adversas a medicamentos ou erros de medicação (EM) que acarretam mais complicações para o paciente, além de gerar mais custos ao hospital (AGUIAR et al., 2016).

As funções do farmacêutico são:

a seleção, padronização, aquisição e conservação dos medicamentos, insumos farmacêuticos e outros produtos para o estabelecimento de saúde, conferindo sempre se todos os fatores estão de acordo com as normas e exigências pelos órgãos responsáveis. Além disso, o farmacêutico também é responsável por analisar prescrições, verificando se a escolha do fármaco está correta, se é realmente a melhor opção, se faz parte dos protocolos daquele estabelecimento, confere também doses, diluentes e é responsável pela manipulação dos antineoplásicos (SANTOS et al, 2021, p.3).

Destaca-se principalmente a figura do farmacêutico clínico, que vem ganhando notoriedade por conta da publicação de muitos estudos que descrevem esses serviços e passa a ser visto como um profissional que está deixando de ter sua visão focada nos medicamentos e tende focar no cuidado ao paciente (CARVALHO, 2018). É também de responsabilidade do farmacêutico, segundo Agrizy et al. (2012), fazer visitas aos pacientes e apresentar controles referentes à manipulação, como a temperatura, por exemplo.

É importante ressaltar a necessidade de uma formação sólida e pautada na busca por um conhecimento contínuo e justamente por isso os papéis dos farmacêuticos em oncologia clínica são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, através de aconselhamento, tratamento, acompanhamento de terapia de suporte medicamentoso, educação do paciente através de programas específicos, revisão e atualização de diretrizes locais (CARVALHO, 2018).

Um dos mais importantes trabalhos desenvolvidos pelo farmacêutico é o de educação e conscientização da equipe, pacientes e familiares quanto ao uso racional de medicamentos, como demonstrado por Lihara et al. (2012) que avaliou a intervenção do farmacêutico na correta utilização de medicamentos anti-eméticos e

chegou a conclusão de que o tempo gasto em educação do paciente e monitoramento de reações adversas promoveu um melhor controle de náusea induzida pela quimioterapia, com a redução do custo para o antiemético em 16%.

3 METODOLOGIA

Este trabalho se tratou de uma revisão integrativa de natureza qualitativa e exploratória, elaborada por meios de artigos científicos, manuais do Ministério da Saúde, periódicos online, para a identificação de produções sobre o tema “Atuação do Farmacêutico na prevenção de Interações Medicamentosas no Tratamento de Mielomas Múltiplos.”, entre fevereiro de 2021 e julho de 2022. Trata-se de uma pesquisa exploratória, onde é disponibilizado um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, através da apreciação crítica e síntese da informação selecionada (OLIVEIRA, 2019).

Para tal, foram adotadas revisões de literatura de cunho científico, para melhor identificação dos artigos de maior adequação ao tema. Foram percorridas quatro etapas para sua construção, onde os artigos foram selecionados de forma sistematizada, e logo após se realizou uma leitura interpretativa dos mesmos, dispondo de análise textual para que os objetivos do estudo fossem respondidos.

Na primeira etapa houve uma delimitação com o propósito de responder a seguinte questão norteadora: Quais evidências científicas disponíveis demonstram que a atuação de farmacêuticos pode influenciar no manejo das interações medicamentosas no tratamento de mielomas múltiplos?

Na segunda etapa, foram realizadas coletas de informações a partir do mês de março até o mês de julho de 2022, buscando por artigos publicados no período de 2010 a 2021, utilizando como palavras-chave: “mielomas múltiplos”, “tratamento de mielomas múltiplos”, “papel do farmacêutico no tratamento de mieloma múltiplo”.

Na terceira etapa, definiu-se como critérios de inclusão: artigos de pesquisa que abordem sobre os processos patológicos do mieloma múltiplo, bem como sobre seus aspectos técnicos e sociais, com foco nas possíveis intervenções de farmácia, publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português e inglês, os artigos que continham os descritores e objetivos da pesquisa em sua abordagem e ideia central.

Como quarta e última etapa, foi obtida a análise dos estudos incluídos nesta pesquisa, sendo os dados coletados em periódicos científicos disponíveis nas bases de dados: Scientific Eletronic Library (SciELO), Literatura da América Latina e Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura

Médica (MEDLINE), Plataforma Sucupira e bibliotecas virtuais que apresentam periódicos científicos e pesquisas com artigos pertinentes ao tema. Dos artigos identificados, foram identificadas centenas de textos com base nos seguintes parâmetros pré-definidos: inicialmente o título do artigo, seguido da leitura do resumo onde foi avaliada a sua aplicação prática, o interesse despertado e a validade das suas conclusões. Desses, foram filtrados 68 artigos a partir dos artigos iniciais para compor o trabalho.

Para a elaboração das discussões, se tomou como base inicial a leitura crítica das ideias de cada autor, priorizando aquelas referentes ao tema pesquisado as quais foram apresentadas e discutidas conforme o método de análise explanado.

Foram excluídos os estudos que não contemplem o tema proposto e que não forem publicados no intervalo e idiomas selecionados, bem como aqueles que não possuam em sua abordagem central os descritores e objetivos desta pesquisa. Após todas essas etapas, se realizou uma leitura criteriosa para a comprovação dos pontos chaves bem como a sustentação da discussão das variáveis. Tudo isso foi realizado na condição que o tema investigado seja analisado de forma sucinta em sua complexidade e particularidades, buscando atingir os objetivos do presente estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas centenas de artigos nas bases de dados pesquisadas, sendo excluído um número elevado, pois não atendiam a proposta da pesquisa e aos critérios adotados. Após a identificação de centenas de textos, publicados em periódicos indexados, 68 foram selecionados para compor essa revisão. Os estudos possibilitaram a obtenção de conhecimento conceitual e científico sobre o MM e a discussão dos métodos de diagnóstico e tratamento, além da importância do farmacêutico no prognóstico do paciente.

O MM é uma patologia maligna originada na medula óssea, e que tem em sua característica principal o infiltrado medular e o acometimento ósseo, tais fatores levam ao desencadeamento de inúmeras manifestações clínicas que vão desde o plasmocitoma até a uma osteopenia. Sabe-se atualmente que a interleucina-6 (IL-6) que é produzida por células tumorais na medula óssea apresenta uma grande influência na ocorrência da proliferação das células mielomatosas (SANTOS; NAOUM, 2015), pois se liga a proteínas transmembrana presentes na superfície de algumas células e desencadeia a ativação da via PI3K/mTOR/p70S6K que promove a angiogênese, além disso tem ação direta sobre os inibidores das proteínas reguladoras do ciclo celular, inibindo os sinais pró-apoptóticos (BOHATCH JR. et al., 2010).

A proteína monoclonal produzida pode variar em cada paciente, no entanto a mais encontrada é IgG e a menos encontrada é a IgE, uma vez que a maior parte dos pacientes são diagnosticados tardiamente. Por outro lado, em alguns casos podem ser encontrados a presença de IGA que normalmente está associado a acometimentos ósseos e IgD que tem baixa incidência (SALEMA; CARVALO, 2019).

Todas as literaturas consultadas evidenciaram que o MM se trata de uma doença com prevalência em pessoas com idades mais avançadas e com prevalência na faixa etária entre 50 e 60 anos, e com baixa ocorrência em indivíduos com menos de 35 anos e acima dos 70. No que diz respeito ao perfil dos indivíduos acometidos a prevalência é em pessoas do sexo masculino e negro, com alta taxa de mortalidade entre esse grupo (ATAIDE et al., 2011).

Em decorrência do diagnóstico tardio, na maior parte das vezes o MM já está em estado avançado e com diversas complicações instauradas, por isso é importante que o diagnóstico seja feito o mais breve possível, de preferência quando surgirem os primeiros sintomas. O problema é que esses sintomas são inicialmente confundidos com os de outras doenças, principalmente óssea, fato que dificulta o correto

diagnóstico e conseqüentemente afeta a terapêutica desse paciente que normalmente cursa com: Lesões ósseas, Hipercalemia, insuficiência renal, plasmocitoma, amiloidose, anemia, hiperviscosidade sanguínea, infecções recorrentes, dentre outras (RAJKUMAR et al., 2016).

Assim como vem ocorrendo melhoras no diagnóstico do MM, o tratamento também vem evoluindo ao longo do tempo, inclusive no que diz respeito ao seu início que outrora era necessário aguardar, mesmo o paciente apresentando sintomas claros, enquanto que na atualidade é aconselhado o início imediato, com indução das condições adequadas para que seja realizado o TCTH autólogo que é o tratamento ouro contra o MM. Além disso, novas drogas vem sendo descobertas e isso tem possibilitado uma maior sobrevida para esses indivíduos, que passam pela quimioterapia, além de terem acesso a terapias adjuvantes que paliativamente exercem a função de promover um maior bem-estar (VIGOLO, 2015).

No entanto é impossível se construir melhorias significativas, sem o apoio dos poderes públicos que precisam fomentar novas pesquisas, além de autorizar que as novas descobertas sejam utilizadas em nosso país. No Brasil sequer existe um levantamento específico de dados referente ao MM e isso tem influenciado negativamente na aceitação da incorporação de novas tecnologias e terapêuticas no SUS que vem ficando de certa forma atrasado no que diz respeito ao uso de drogas e outros tipos de tratamentos (ABRALE, 2022).

Em relação à busca de novas terapias medicamentosas ou não, o farmacêutico tem desempenhado um papel fundamental, uma vez que seu perfil corrobora para a descoberta de novas drogas. Além disso, os cuidados farmacêuticos surgem como alternativa, buscando aprimorar os processos de utilização de medicamentos, alcançando resultados concretos e a sua presença tende a minimizar os PRMs e ainda estabelece uma maior confiança por parte do paciente que tende a ter uma maior adesão ao tratamento, evitando assim o gasto de recursos desnecessários e promovendo um ganho enorme por causa da educação prestada a pacientes, familiares e demais integrantes da equipe (LOBATO et al, 2019).

Quando se fala em PRMs estão inseridos diversos itens, no entanto as interações medicamentosas tendem a ser de longe a mais relevante, uma vez que podem exercer um importante papel no tratamento do indivíduo quando utilizada corretamente, mas também pode ocasionar danos severos a saúde do paciente.

Estima-se que 2 em cada 3 pacientes tratados em politerapia, vivenciam algum tipo de interação medicamentosas e dessas, cerca de 50% são consideradas graves, demonstrando a importância de haver uma política de controle dessas interações (FARIA et al, 2018).

Interações do tipo fármaco-fármaco são as mais comuns e tendem a ocorrer em todas as etapas do tratamento (exceto na fase indolente), por não haver atualmente indicação para a realização de terapia farmacológica nessa etapa, no entanto, há relatos de interações entre as mais diversas classes farmacológicas durante a terapia do MM ativo. Entre as IM relativas à antineoplásicos a ciclofosfamida e fluoruracila foram os que mais ocorreram, outro exemplo amplamente relatado é a interação entre tramadol (opióide) que é utilizado para alívio da dor de intensidade moderada a severa, seja aguda, subaguda ou crônica para diversos tipos patologias e ondansetrona (antiemético), indicado para o controle das náuseas e dos vômitos causados pela quimioterapia ou radioterapia e prevenção das náuseas e vômitos do pós-operatório e apresenta risco de induzir síndrome serotoninérgica (LIMA, 2022).

Alves; Tavares; Borges (2020) fizeram uma análise da atenção do farmacêutico em uma equipe multidisciplinar de saúde que cuida de pacientes oncológicos em uso de antineoplásicos por meio de pesquisa de artigos científicos e teses em bases de dados sobre a Atenção Farmacêutica na oncologia. Desta forma, concluíram que o farmacêutico deve prestar orientações adequadas quanto à terapia, cuidando do paciente para que sua qualidade de vida não fosse afetada por complicações evitáveis, em decorrência de PRM's.

Considerando a frequência de interações fármaco-fármaco, é importante destacar a relevância de ações que objetivem o cuidado ao paciente com MM, de modo a promover redução do risco de eventos adversos e à melhoria dos resultados terapêuticos (HERSH et. al, 2017).

Atualmente o esquema CTD por 4 a 6 ciclos, seguidos do TCTH autólogo tem sido mais amplamente utilizado nos hospitais que compõem a rede SUS como tratamento de primeira linha, uma vez que apresenta uma resposta satisfatória ao que se é esperado, com taxas favoráveis de remissão do MM, bem como supressão das taxas cancerígenas, de modo a favorecer o TCTH autólogo (VIVAS, 2019). No entanto, um estudo retrospectivo realizado por Vigolo (2015) sugere que o esquema terapêutico VCD apresenta taxas de remissão tumoral idênticas ou superiores ao

CTD, porém com menores índices de efeitos colaterais, bem como menores interações medicamentosas.

Apesar dos menores índices de IM encontrados no esquema VCD, a inclusão do Bortezomib (Vincristina) não elimina a presença dessas interações, que inclusive são descritas baseadas em estudos tanto *in vitro* quanto *ex vivo* em pequenos animais que demonstraram uma interação importante ao ser administrado juntamente como inibidores da CYP3A4, e, portanto, pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de bortezomibe com potentes inibidores do CYP3A4, como por exemplo, o cetoconazol e ritonavir (FERREIRA, 2015).

Vale salientar que a presença de interações medicamentosas, entre portadores de MM é bastante comum, principalmente por se tratar em sua maioria de indivíduos de idade média acima dos 60 anos e que já possuem outras comorbidades que precisam ser tratadas juntamente ao tumor mielomatoso (FARIA et al, 2019), possivelmente resultando em uma polifarmácia. No entanto no que diz respeito ao uso de fármacos antineoplásicos, é preciso atentar para os riscos e benefícios gerados por essas interações que podem em determinadas situações serem bem-vindas e até desejadas (Tabela 1)

Tabela 1: Descrição das interações medicamentosas envolvendo antineoplásicos

Interação	Efeito Clínico	Gravidade	Mecanismo	Nível de Evidência	Freq. Absoluta	Freq. Relativa
Ciclofosfamida + ondansetrona	Redução dos níveis séricos de ciclofosfamida	Moderada	Desconhecido	Razoável	16	22,9%
Fluoruracila + hidroclorotiazida	Aumento do risco de mielossupressão	Moderada	Farmacocinético	Razoável	13	18,6%
Doxorrubicina + dexametasona	Redução dos níveis séricos de doxorrubicina	Grave	Misto	Razoável	12	17,1%
Paclitaxel + sinvastatina	Alterações nos níveis séricos de paclitaxel	Moderada	Farmacocinético	Razoável	7	10,0%

Ciclofosfamida + hidroclorotiazida	Aumento dos níveis séricos de ciclofosfamida e dos riscos de mielossupressão	Grave	Farmacocinético	Bom	5	7,1%
Cisplatina + furosemida	Aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade	Grave	Farmacodinâmico	Razoável	3	4,3%
Ciclofosfamida + alopurinol	Aumento do risco de mielossupressão, náuseas e vômitos	Grave	Farmacocinético	Bom	2	2,9%
Fluoruracila + varfarina	Aumento do risco de sangramento	Grave	Farmacocinético	Excelente	2	2,9%
Ácido fólico + fenitoína	Redução da eficácia da fenitoína	Moderada	Desconhecido	Razoável	1	1,4%
Ciclofosfamida + glimepirida	Aumento do risco de hipoglicemia	Moderada	Desconhecido	Razoável	1	1,4%
Cisplatina + varfarina	Aumento dos valores da razão normatizada internacional e do risco de sangramento	Moderada	Desconhecido	Bom	1	1,4%
Claritromicina + paclitaxel	Aumento dos níveis séricos do paclitaxel	Moderada	Farmacocinético	Razoável	1	1,4%
Dexametasona + talidomida	Aumento do risco de necrólise epidérmica tóxica	Grave	Farmacocinético	Bom	1	1,4%
Doxorrubicina + paroxetina	Redução dos níveis séricos de doxorrubicina	Moderada	Farmacocinético	Razoável	1	1,4%
Fluoruracila + fenitoína	Aumento dos níveis	Moderada	Farmacocinético	Bom	1	1,4%

	séricos de fenitoína e do risco de efeitos adversos					
Gencitabina + varfarina	Aumento do risco de sangramento	Grave	Farmacocinético	Bom	1	1,4%
Leuprolide + trazodona	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT	Grave	Farmacodinâmico	Razoável	1	1,4%
Leuprolide + venlafaxina	Aumento do risco de prolongamento	Grave	Farmacodinâmico	Razoável	1	1,4%
Total					70	100%

Fonte: Faria et al., 2018 (adaptada)

A ampla faixa de atuação dos antineoplásicos permite que sejam utilizados para tratar diversos tipos de neoplasias, no entanto, como efeito indesejado pode ocorrer diversos tipos de interações e reações adversas/colaterais e essas possíveis reações devem ser previstas e estudadas pela equipe fármaco-terapêutico sob a supervisão de um profissional farmacêutico, que por sua vez deve estar havido por busca de novos conhecimentos, de modo a transmitir confiança à equipe e pacientes que a partir da presença do farmacêutico tende a ter maior adesão ao tratamento medicamentoso, além da prevenção de efeitos adversos e na qualidade de vida dos pacientes (LOBATO et al., 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças oncológicas, tem estado a décadas em evidência no mundo inteiro, e está associada a ideia do sofrimento e da morte. No que diz respeito ao Mieloma Múltiplo, trata-se de uma patologia até o momento incurável e de sobrevida baixa, com maior incidência na população negra do sexo masculino e com mais de 60 anos, podendo ser considerada como uma enfermidade da população geriátrica e de diagnóstico tardio.

Pelo fato de responder por cerca de 1% de todos os óbitos ocorridos na oncologia e pela sua capacidade de ocasionar o comprometimento de órgãos vitais, o MM precisa ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível, para que o paciente tenha uma maior sobrevida, sobretudo com mais qualidade. Atualmente o tratamento mais eficaz é o transplante de medula óssea autólogo, que vem sendo associado a uma maior perspectiva de vida destes pacientes, no entanto, tem sido mais empregado nos indivíduos com menos de 65 anos, e que tenha uma alta probabilidade de remissão, enquanto o transplante heterogênico possui diversas limitações, por isso não é utilizado com frequência.

Além do TCTH o tratamento do MM conta com medicamentos de manutenção para evitar as recidivas e de suporte para diminuir as manifestações clínicas, bem como os efeitos colaterais de algumas medicações. No entanto, o tratamento medicamentoso pode gerar um PRM que é definido como um evento ou circunstância que, ligado à farmacoterapia, pode interferir, real ou potencialmente, nos resultados esperados num determinado paciente, devendo ser avaliado pela equipe médica-farmacêutica e definido de acordo com o estágio em que se encontra a patologia.

É preciso ter em mente que os quimioterápicos, bem como os medicamentos adjuvantes não atacam somente as células cancerígenas, mas acabam afetando algumas células normais, gerando alguns efeitos colaterais que irão depender do tipo de medicamento, da dose administrada e da duração do tratamento. Além disso o uso de diferentes classes terapêutica faz com que o paciente fique mais propenso a apresentar algumas interações medicamentosas.

Interações medicamentosas no tratamento de pessoas idosas tendem a ser comuns, uma vez que em sua maioria são usuários de polifarmácia, por causa de tratamentos de diversas patologias que são comuns à senescência humana, demandando da equipe médico-farmacêutica atenção e cuidados frequentes. No entanto, quando diz respeito ao tratamento do MM, é necessário que essa atenção

seja redobrada, pois estes já tendem a estar com uma baixa imunidade e degenerações orgânicas que podem ser potencializadas por interações medicamentosas indesejadas durante o tratamento que envolve diversas classes de drogas.

O farmacêutico deve, portanto, ser altamente capacitado, técnico e humanista para promover uma maior adesão ao tratamento e amenizar os efeitos indesejados da doença. É necessário que participe ativamente da rotina do paciente, mantendo a comunicação com a equipe multidisciplinar e também com os familiares, sanando todas as dúvidas relacionadas ao tratamento medicamentoso. No entanto, mesmo com todas as atribuições e melhorias dos profissionais farmacêuticos, é preciso superar alguns desafios relacionados ao exercício da plena atenção farmacêutica, passando a ter um maior foco na clínica voltada mais diretamente ao paciente.

No que tange a esse trabalho, são necessárias mais pesquisas para abordar as lacunas identificadas e explorar de maneira mais robusta o potencial de intervenções farmacêuticas no atendimento ambulatorial e clínico de pacientes com MM. Além disso, a presença do farmacêutico precisa ser mais bem notada como um agente técnico e que corrobora para uma maior adesão por parte dos pacientes, além da diminuição de custos que ocorre ao proporcionar uma maior assertividade no tratamento, evitando sucessivas recidivas.

REFERÊNCIAS

AGRIZY, Arthur Lopes et al. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v, v. 4, n. 1, p. 6-11, 2013.

AGUIAR, Karina da Silva et al. Segurança do paciente e o valor da intervenção farmacêutica em um hospital oncológico. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 1, 2018.

ALVES, Erica Assis; TAVARES, Gabriel Guimarães; BORGES, Leonardo Luiz. Importância da atenção farmacêutica para a quimioterapia antitumoral. **REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS**, V. 6, N. 15, 2020, 10p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. **Escassez de dados sobre mieloma múltiplo prejudica elaboração de políticas públicas**. São Paulo, SP, 2022. Disponível em: < <https://www.abrale.org.br/abrale-na-midia/escassez-de-dados-sobre-mieloma-multiplo-prejudica-elaboracao-de-politicas-publicas/>>. Acesso em 19 de jun. de 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. **Saiba tudo sobre o Mieloma Múltiplo e como ele ocorre**. São Paulo, SP, 2021. Disponível em: < <https://www.abrale.org.br/doencas/mieloma-multiplo/o-que-e/#:~:text=O%20mieloma%20m%C3%BAltiplo%2C%20ou%20apenas,passam%20a%20produzir%20plasm%C3%B3citos%20anormais.>>. Acesso em 19 de jun. de 2022.

ATAÍDE, Meire Soares et al. Mieloma múltiplo. Relato de caso. **Rev. Bras. Clin. Med.** São Paulo, v. 9, n. 6, p. 459-62, 2011.

BAVARESCO, Bruna C; MORGADO, Flávio. Novas abordagens terapêuticas do mieloma múltiplo. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v.1, n.1 (2017).

BERENSON, James R. **Mieloma múltiplo: Mielomatose; mieloma dos plasmócitos**. Manual do Ministério da Saúde – MSD, Brasília, 2020..

BITTENCOURT, Rosane et al. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2004, v. 26, n. 4, pp. 245-255.

BOHATCH JR, Milton Sérgio et al. Quantificação e análise dos fatores de crescimento il-6, tgf-b, VEGF e B-FGF no sobrenadante de cultura de mieloma múltiplo. Uma correlação com o microambiente tumoral. **Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v.16, n.2, p. 105-109, jul./dez. 2010.

BRASIL. **Contribuições para a promoção do Uso Racional de Medicamentos**. Ministério da Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica, Brasília: Ministério da Saúde, 2021, 154 p.

BRASIL. **Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica para o controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário**. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2022, 104 p.

BRASIL. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. . 136p.

BRASIL. **Lenalidomida para Pacientes com Mieloma Múltiplo Inelegíveis ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. pp. 1-11.

BRASIL. **PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015**. Ministério da Saúde, Brasília, 2015, p. 25-26.

BRASIL. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. pp. 321-356.

BRASIL. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRAYER, Jason; BAZ, Rachid. O potencial do ixazomib, um inibidor de proteassoma de segunda geração, no tratamento do mieloma múltiplo. **Ther Adv Hematol**. 2017;8(7):209-20.

CALLERA, Fernando *et al*. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [online]. 2011, v. 33, n. 2.

CARVALHO, Gabriela Andrade Conrado. **Impacto das intervenções do farmacêutico clínico no cuidado de pacientes oncológicos: Uma revisão sistemática**. São Cristóvão, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Sergipe – UFS, 55p.

COELHO, Caio Santiago Ferreira *et al*. Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 11, p. e3420, 30 jul. 2020.

DIAS, Alessandra Gomes *et al*. Caracterização dos Sinais e Sintomas Clínicos do Mieloma Múltiplo e os Atuais Métodos de Diagnóstico Laboratorial. **Revista UNINGÁ Review**, Vol.21,n.1,pp.11-16 (Jan - Mar 2015).

DIAS, Giulianna Aparecida de Alencar. **Judicialização as saúde: análise dos processos judiciais do medicamento lenalidomida impetrados contra a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para tratamento de Mieloma Múltiplo**. Dissertação (Programa de pós-graduação em saúde pública) - Universidade de São Paulo – USP, 126p.

DIMOPOULOS, Meletius et al. Carfilzomibe e dexametasona versus bortezomibe e dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário (ENDEAVOR): um estudo randomizado, fase 3, aberto, multicêntrico. **The Lancet Oncol**, 2016 Jan; 17(1): p. 27-38.

FARIA, Caroline de Oliveira et al. Interações Medicamentosas na Farmacoterapia de Idosos com Câncer atendidos em um Ambulatório de Onco-Hematologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2018, v.1: 61-68pp.

FERREIRA, Rosana Cristina Spezia. **Bulário Explicativo para médicos, farmacêuticos e enfermeiros**. 2ª Ed., São Paulo: Rideel, 2015, 1056p.

GARCIA, Caroline Silva et al. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas. **Rev. Bras. de Análises Clínicas**. 2020, vol. 52, n.4.

GERMANO, Danielle Borges; ARAUJO, Helena Varela de. Aspectos clínicos e diagnóstico de Mieloma Múltiplo: A citometria de fluxo no diagnóstico e na pesquisa de doença residual mensurável. **Revista Newslab**, ed. 169, 2022, pp.26-28.

HAMERSHCLAK, Nelson. **Manual de hematologia – Programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea**. 1. ed. Barueri, SP, 2010. 531 p.

Hersh, Lauren R. et al. Polypharmacy in the Geriatric Oncology Population. **Curr Oncol Rep**. 2017;19(11):73.

IHARA, Hirotoshi. Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic. **J Eval Clin Pract**. 2012 Aug;18(4):753-60.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Brasil terá 625 mil novos casos de câncer a cada ano do triênio 2020-2022**. INCA, Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/brasil-tera-625-mil-novos-casos-de-cancer-cada-ano-do-trienio-2020-2022>> . Acesso em 12 de mai. de 2022.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. **Annual Report: 2021**. UICC, Geneva- Switzerland, 2021, 60p. Disponível em: <https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC_Annual%20Report_2021_FA_WEB.pdf>. Acesso em 07 de jan. de 2022.

KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N., ASTER, J.C. Robbins & Cotran. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. Elsevier, Rio de Janeiro, 2010. 1458p

LIMA, Renata Silva. **Manifestações dermatológicas do Mieloma Múltiplo**. Monografia: TCC, UFBA, Salvador, 2012, 43p.

LIMA, Vinicius Sepúlveda. **Eficácia da associação do tramadol aos antieméticos antagonistas do receptor da serotonina no tratamento da dor aguda pós-**

operatória: revisão sistemática e metanálise. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017, 95p.

LOBATO, Laynara César et al. Cuidados farmacêuticos no tratamento oncológico: uma revisão integrativa da literatura. **Conexão Ci.** Formiga/MG, Vol. 14, Nº 1, p.31-38, 2019.

LOMBARDO, Eduardo Madruga; MAITO, Fábio Luiz Dal Moro; HEITZ, Cláiton. Plasmocitoma solitário de mandíbula: considerações terapêuticas e prognósticas com base em um estudo sistemático de relatos de casos. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.6, pp. 790-798.

MAIOLINO, A. et al. Transplante de Células-tronco hematopoéticas nas gamopatias monoclonais. **Rev. Bras. Hematol. Hemot.** v.32, n.1, p.115-124, 2010.

MANCINI, Natália. Mieloma Múltiplo: é possível tratar. **Rev. ABRALE [online]**, 2020.

MORALES, Pedro Serrão. **Quais achados laboratoriais importam no diagnóstico de Mieloma Múltiplo?** Portal PEBMED, 2021. Disponível em: < <https://pebmed.com.br/quais-achados-laboratoriais-importam-no-diagnostico-de-mieloma-multiplo/>>. Acesso em 14 de jul. de 2022.

NEVES, Úrsula. **Novo tratamento para mieloma múltiplo é aprovado no Brasil.** Portal PEBMED, 2019. Disponível em: < <https://pebmed.com.br/novo-tratamento-para-mieloma-multiplo-e-aprovado-no-brasil/>>. Acesso em 06 de jul. de 2022.

NUTT, Stephen L. et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. **Nat Rev Immunol.** 2015;15(3):160-71.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA. **Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e Distúrbios Relacionados no Brasil.** São Paulo, 2019. Disponível em: < <https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/#:~:text=O%20Mieloma%20M%C3%BAltiplo%20e%20os,com%2070%20anos%20ou%20mais.>>. Acesso em 08 de jul. de 2022.

OLIVEIRA, Antonella Carvalho de. **Definições de Objetivo em Pesquisa Acadêmica.** Atena Editora, Ponta Grossa, 2019. Disponível em: < <https://www.atenaeditora.com.br/blog/definicoes-de-objetivo-em-pesquisa-academica/>>. Acesso em 14 de jul. de 2022.

ORMOND FILHO, Alipio Gomes et al. Critérios diagnósticos para o mieloma múltiplo. **Revista Médica Ed. 1 – 2017, 6p .**

PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. The tale of lenalidomide clinical superiority over thalidomide and regulatory and cost-effectiveness issues. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 10, pp. 3783-3792.

PINTO, Fernando Monteiro Correia. **Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de**

coorte na cidade do Rio de Janeiro. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017, 159p.

QUINTINO, Ricardo Chaves. **Inibição do Sistema Enzimático Ubiquitina Proteossoma no Tratamento do Cancro.** Monografia, Universidade de Coimbra, 2014, pp. 14-19.

RAJKUMAR, S . Vincent et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **Lancet Oncol.** 2014 Nov;15(12):e538-48.
RAJKUMAR, S. Vincente et al. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clin Proc.** 2016 Jan;91(1):101-19

RECH, Adriana Beatriz Kovalski; FRANCELLINO, Márcia Andréa Marques; COLACITE, Jean. Atuação do Farmacêutico na Oncologia - Uma Revisão de Literatura. **Revista Uningá**, 56(4), 44–55, 2019.

SALEMA, Carolina Luzes Zito; CARVALHO, Claudemir de. Diagnósticos, Tratamentos e Prognósticos do Mieloma Múltiplo. **Rev Ciên Saúde**, 2019;4(1):1-9.

SANDY, Junior PD. et al. Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.** 2015 julset;13(3):210-2.

SANT'ANA, Livia Pessoa de. **Diagnóstico de mieloma múltiplo: o papel dos exames de imagem** Portal PEBMED, 2021. Disponível em: <
<https://pebmed.com.br/diagnostico-de-mieloma-multiplo-o-papel-dos-exames-de-imagem/>>. Acesso em 14 de jul. de 2022.

SANT'ANNA, Livia Pessoa de. **Novos protocolos para mieloma múltiplo: como escolher o tratamento?** Portal PEBMED, 2019. Disponível em: <
https://pebmed.com.br/novos-protocolos-para-mieloma-multiplo-como-escolher-o-tratamento/?utm_source=artigoportal&utm_medium=copytext>. Acesso em 19 de jun. de 2022.

SANTOS, Camila Maria do Nascimento et al. Atuação e avanços do profissional farmacêutico no âmbito oncológico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, e9210915794, 2021.

SANTOS, Erivelton Pereira dos; NAOUM, Paulo Cesar. Aspectos Clínicos, Patológicos e Diagnóstico do Mieloma Múltiplo. **Ciências News**, Rio Preto, 2015, 6p.

SAUER, Aimée Bianchessi et al. **Atenção Básica à Saúde: Aproximando Teoria E Prática.** Itajaí: UNIVALI, 2018, 340p.

SILVA, Carlos Henrique de Sousa Ribeiro. **Diagnóstico e manejo de mieloma múltiplo: novas diretrizes.** Portal PEBMED, 2022. Disponível em: <
<https://pebmed.com.br/diagnostico-e-manejo-de-mieloma-multiplo-novas-diretrizes/>>. Acesso em 23 de mar. de 2022.

SILVA, Lázaro Paulino et al. Suspeita Clínica e Diagnóstico de Mieloma Múltiplo em Serviço de Emergência: Relato De Caso. **Revista de Patologia do Tocantins**, 2019; 6(4): 56-58.

SOUZA, Gisele Bezerra de. **Mieloma Múltiplo: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**. 33 p. Monografia (Pós graduação Latu senso) – Academia de ciência e tecnologia – AC&T, 2018, 33p.

STEAGALL, Merula. Escassez de dados sobre mieloma múltiplo prejudica elaboração de políticas públicas. **Jornal Folha de São Paulo**[online], São Paulo, 2022.

TRIVELLA, Daniella B.B et al. Enzyme Inhibition by Hydroamination: Design and Mechanism of a Hybrid Carmaphycin-Syringolin Enone Proteasome Inhibitor. **Rev. Chemistry & Biology**, vol. 21, ISSUE 6, P782-791, JUNE 19, 2014.

VIGOLO, Suelen. **Mieloma múltiplo : avaliação das taxas de resposta frente aos esquemas terapêuticos CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) e VCD (bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona)**. TCC, LUMI – Repositório Digital, UFRGS, 2015.

VIVAS, Yara Abrão Vasconcelos. **Sobrevida de pacientes portadores de Mieloma múltiplo submetidos ao Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas**. Dissertação (mestrado acadêmico), Universidade Federal de Juíz de Fora, 2019, 71p.

ZAGO, Antonio, M et al. **Tratado de hematologia**. São Paulo, ed.1, p.899, 2013.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO Roberto Passetto; PASQUINI Ricardo. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2001.