



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6.º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA

MARÍLIA ANDREIA DA CONCEIÇÃO FERNANDES

O MIELOMA MÚLTIPLO NO IDOSO: QUE DESAFIOS?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DR. LUÍS CARLOS RITO

OUTUBRO | 2015

Resumo

O mieloma múltiplo, uma neoplasia das células plasmáticas, corresponde a 1% de todos os câncros. Espera-se que num futuro próximo a sua incidência e prevalência aumentem nos idosos, dado o aumento da esperança média de vida da população e à melhoria da sobrevivência alcançada com o uso do transplante autólogo de células estaminais e com a introdução de novos agentes terapêuticos, nomeadamente talidomida, lenalidomida e bortezomib.

Com a idade média de diagnóstico situada em torno dos 70 anos e com cerca de dois terços dos doentes a apresentarem idade superior a 65 anos, o mieloma múltiplo é uma neoplasia típica do indivíduo idoso. Apesar dos recentes avanços na terapêutica, não se tem verificado uma melhoria significativa no que concerne à sobrevivência nos indivíduos com idade superior a 70 anos, ao contrário do que se verifica nos doentes mais jovens.

O envelhecimento condiciona alterações nas diferentes funções orgânicas, que podem comprometer a eficácia e reduzir a tolerabilidade da terapêutica, afectando a morbidade e a mortalidade. Assim, justifica-se uma abordagem individualizada baseada na vulnerabilidade do indivíduo. A optimização da terapêutica deve ter como premissas a fragilidade, a comorbidade e a incapacidade do doente. A avaliação multidimensional do idoso apresenta marcada utilidade na personalização da terapêutica, possuindo valor prognóstico em termos de sobrevivência e toxicidade.

Palavras-chave

Mieloma múltiplo, Idoso, Avaliação geriátrica, Abordagem terapêutica, Terapêutica personalizada

Abstract

Multiple myeloma, a neoplastic plasma-cell disorder, accounts for 1% of all cancers. Both the incidence and prevalence of multiple myeloma in elderly patients are expected to grow in the next future due to the increase in the life expectancy of the general population and the improved survival times achieved with the use of autologous stem cell transplantation and the introduction of novel agents, such as thalidomide, lenalidomide and bortezomib.

Multiple myeloma is typical of the elderly. The mean age at diagnosis is about 70 years and approximately two-thirds of patients are older than 65 years. Despite of recent advances on therapy, there hasn't been a marked improvement in survival for patients over the age of 70. This benefit appears to be confined to the young patients.

Aging is associated with modifications in the organ functions that may decrease the clinical efficacy and the tolerability of therapy, thus affecting the morbidity and mortality. An individualized strategy based on person's vulnerability is recommended. Frailty, comorbidity and disability should be considered to optimize treatment. The comprehensive geriatric assessment is markedly useful in personalization of therapy, predicting survival and toxicity in elderly myeloma patients.

Keywords

Multiple mieloma, Elderly, Geriatric assessment, Management, Personalized therapy

Índice

Lista de quadros	v
Lista de siglas, acrónimos e abreviaturas.....	vi
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
3. Avaliação multidimensional do idoso.....	4
4. Terapêutica do mieloma múltiplo no idoso	13
4.1. Transplante autólogo de células estaminais	13
4.2. Regimes de indução	16
4.2.1. Terapêuticas contendo talidomida.....	16
4.2.2. Terapêuticas contendo lenalidomida	19
4.2.3. Terapêuticas contendo bortezomib.....	23
4.2.4. Terapêutica contendo carfilzomib	28
4.3. Regimes de manutenção.....	29
4.4. Terapêutica de suporte	33
4.4.1. Gestão de eventos adversos associados à terapêutica.....	35
5. Individualização da terapêutica no idoso.....	39
6. Considerações finais	42
Referências bibliográficas.....	43
Anexo: Geriatric Assessment in Hematology (GAH) Scale.....	49

Lista de quadros

Quadro 1: Dimensões utilizadas para o desenvolvimento da escala GAH 8

Lista de siglas, acrónimos e abreviaturas

ASCT	Transplante Autólogo de Células Estaminais
CES-D	<i>Centre for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
CMP	Carfilzomib-Melfalano-Prednisona
CRd	Ciclofosfamida-Lenalidomida-Dexametasona em baixa dose
CTD	Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona
CTDa	Regime atenuado de Ciclofosfamida-Talidomida-Dexametasona
ECOG	<i>Eastern Co-operative Oncology Group</i>
GAH	<i>Geriatric Assessment in Hematology</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
MM	Mieloma Múltiplo
MP	Melfalano-Prednisona
MPR	Melfalano-Prednisona-Lenalidomida
MPT	Melfalano-Prednisona-Talidomida
OS	Sobrevivência Global
PFS	Sobrevivência Livre de Progressão
Rd	Lenalidomida-Dexametasona em baixa dose
RD	Lenalidomida-Dexametasona em alta dose
SPMSQ	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i>
TD	Talidomida-Dexametasona
TTP	Tempo para Progressão

VCD	Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona
VD	Bortezomib-Dexametasona
VDCR	Bortezomib-Dexametasona-Ciclofosfamida-Lenalidomida
VDR	Bortezomib-Dexametasona-Lenalidomida
VES-13	<i>13-item Vulnerable Elders Survey</i>
VMP	Bortezomib-Melfalano-Prednisone
VMPT	Bortezomib-Melfalano-Prednisona-Talidomida
VP	Bortezomib-Prednisona
VT	Bortezomib-Talidomida
VTP	Bortezomib-Talidomida-Prednisona

1. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença neoplásica das células plasmáticas, caracterizada pela proliferação descontrolada destas no microambiente da medula óssea.¹⁻³ A forma sintomática distingue-se pela presença de lesões nos órgãos-alvo (critérios CRAB: hipercalcémia, disfunção renal, anemia e lesões ósseas).⁴ O MM representa cerca de 1% de todas as neoplasias e 13% das neoplasias hematológicas,⁵⁻⁷ sendo a segunda mais frequente.⁷⁻⁹ Nos países ocidentais a incidência anual, ajustada para a idade, é de 5,6 casos por 100 000 pessoas,^{3,4} estimando-se que em 2030 seja o dobro¹⁰ daquela que se regista presentemente, devido ao envelhecimento da população.^{5,11} O MM é duas a três vezes mais frequente nos afro-americanos que nos caucasianos.^{7,9} Dois terços dos casos verificam-se no sexo masculino.⁹ A idade média de diagnóstico encontra-se nos 69 anos,^{6,9} sendo que 63% dos diagnósticos⁹ e 75% das mortes¹² ocorrem em indivíduos idosos, isto é, com idade igual ou superior a 65 anos.

Sendo uma doença incurável, o principal objectivo do tratamento assenta na melhoria dos parâmetros de sobrevivência a longo prazo, como a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS), não ignorando a qualidade de vida relacionada com a saúde, muitas vezes beliscada pela própria terapêutica instituída.¹³ Nas últimas duas décadas, com o advento das estratégias terapêuticas mais eficazes e as melhorias ao nível do tratamento de suporte, assistiu-se a um aumento considerável da OS, que evoluiu de 3 para 6 anos.⁹ Ainda assim, apesar da introdução do transplante autólogo de células estaminais (ASCT) e da disponibilidade de novos agentes como a talidomida, a lenalidomida e o bortezomib,^{11,14} nos doentes mais velhos as melhorias foram mais ténues.^{6,10} Tanto os factores biológicos como os genéticos, assim como a própria idade, são insuficientes na explicação das diferenças observadas. O

envelhecimento, definido como a perda progressiva e irreversível da capacidade de adaptação do organismo às condições do meio, associa-se a uma alteração das funções orgânicas e, conseqüentemente, a modificações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, podendo reduzir a tolerabilidade da terapêutica.^{2,11} Contudo, o cerne da questão reside na profunda variabilidade inter-individual que caracteriza o envelhecimento. A avaliação multidimensional do idoso contribui para o estabelecimento de um perfil de vulnerabilidade, permitindo a personalização da terapêutica e, a longo prazo, a melhoria dos resultados de sobrevivência.

O presente artigo de revisão tem como principais objectivos identificar as diferentes estratégias existentes no tratamento do MM no idoso, bem como reconhecer os factores envolvidos na optimização do tratamento, desde a avaliação multidimensional do idoso à gestão dos eventos adversos associados à terapêutica.

2. Metodologia

Para a recolha bibliográfica necessária à elaboração do presente artigo de revisão utilizaram-se as bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *ClinicalKEY*. Esta pesquisa foi efectuada em língua inglesa com os termos "multiple myeloma", "elderly", "geriatric assessment", "management", "autologous stem-cell transplantation", "induction therapy", "novel agents", "thalidomide", "lenalidomide", "bortezomib" e "carfilzomib", "maintenance therapy", "supportive therapy" e "adverse events". A mesma restringiu-se a artigos publicados entre 01/09/2010 e 30/09/2015, escritos nos idiomas Espanhol, Inglês e Português. Foram seleccionados artigos de revisão, artigos originais, estudos controlados randomizados, meta-análises e ensaios clínicos. Ainda, nesta escolha, para além da relevância do artigo em causa, teve-se em consideração a citação por mais autores.

Na exposição dos resultados relativos a cada uma das abordagens terapêuticas estudadas foi feita referência aos seguintes parâmetros: taxas de resposta, PFS, OS e eventos adversos registados.

3. Avaliação multidimensional do idoso

A idade influencia fortemente a terapêutica a instituir no indivíduo idoso com MM. Todavia, dado que a idade cronológica nem sempre se sobrepõe à idade biológica, sobretudo na população geriátrica,^{2,15} é necessário recorrer a outras ferramentas que auxiliem na avaliação do doente por forma a otimizar a sua terapêutica e, assim, alcançar os objectivos do tratamento. A avaliação do estado funcional é também frequentemente usada como guia na selecção terapêutica, sendo concretizada na maioria das vezes através do uso da escala do *Eastern Co-operative Oncology Group* (ECOG). Contudo, a título de exemplo, constata-se que 9 a 38% dos doentes com bom estado geral (ECOG <2) são parcial ou totalmente independentes de outros no desempenho das suas actividades diárias, nomeadamente nas tarefas domésticas e nos cuidados pessoais, o que demonstra que a escala em causa não se encontra perfeitamente adaptada à população geriátrica.¹

A avaliação multidimensional do idoso começa a estabelecer-se como ferramenta necessária na procura de um tratamento mais individualizado e, por conseguinte, mais eficaz. Esta permite explorar os domínios físico, cognitivo, biológico e social da saúde, auxiliando na determinação do prognóstico dos indivíduos idosos, por vezes funcionalmente comprometidos e frágeis.^{1,16}

Os termos fragilidade, comorbilidade e incapacidade são normalmente usados indistintamente para descrever a vulnerabilidade que comumente caracteriza os indivíduos idosos. Para além da sua acção individual, existe uma evidência crescente de que as três entidades mencionadas têm um efeito cumulativo na saúde e prognóstico dos idosos, devendo ser avaliadas antes de qualquer escolha terapêutica.¹⁻³

A fragilidade pode assumir diversas formas de apresentação, não existindo um sintoma ou sinal suficiente ou essencial para o seu diagnóstico. O diagnóstico baseia-se na presença de pelos menos três dos seguintes critérios de fragilidade: fraqueza, baixa resistência, perda de peso, baixa actividade física e marcha de velocidade reduzida.¹ A fragilidade associa-se frequentemente à redução da eficácia terapêutica e ao aumento da susceptibilidade a eventos adversos e constitui um preditor independente de incapacidade, podendo ser classificada em seis graus distintos.^{1,16}

O conceito de comorbilidade aplica-se a qualquer indivíduo que apresente concomitantemente duas ou mais doenças medicamente diagnosticadas.¹ Existem diversos índices de prognóstico para os idosos que incorporam a idade ou a comorbilidade ou ambas, sendo o Índice de Comorbilidade de Charlson um dos mais frequentemente usados nos doentes com cancro. O Índice de Comorbilidade Charlson, que se encontra validado para os síndromes mielodisplásicas, integra 19 doenças, às quais é atribuído um peso, entre um e seis, de acordo com a sua severidade, sendo que a pontuação final varia de 0 a 37.^{1,3} Pode ser adaptado de modo a entrar em linha de conta com a idade avançada, adicionando-se um ponto por cada década de vida nos indivíduos com idade superior a 50 anos. Dada a sua complexidade, sublinha-se a necessidade de criação de um índice de comorbilidades mais simples para aplicação nos doentes com MM. É importante realçar que a comorbilidade se alia frequentemente ao conceito de polimedicação e a um risco aumentado de interacções medicamentosas.¹

A incapacidade pode ser definida como a dificuldade ou a dependência na realização de actividades essenciais a uma vida independente, incluindo cuidados pessoais e tarefas domésticas essenciais, bem como actividades indispensáveis à manutenção da qualidade de vida individual. Pode incluir tanto as alterações ou limitações físicas como as mentais, sendo as primeiras mais comuns no sexo feminino.

As doenças crônicas são as principais causas de incapacidade física no idoso, sendo que a comorbidade, anteriormente falada, é um forte factor de risco para mesma. A incidência da incapacidade aumenta de forma constante nos indivíduos com mais de 65 anos, podendo alcançar os 20 a 30% naqueles que têm mais de 70 anos. Esta associa-se invariavelmente a um risco acrescido de morte.¹

A vulnerabilidade associa-se ao aumento do risco de eventos adversos relacionados com a terapêutica e, conseqüentemente, à elevação da taxa de descontinuação da mesma, com repercussões na eficácia e nos resultados a longo prazo. Uma avaliação clínica cuidada incluindo a condição física e a situação clínica, sem esquecer a função dos diversos sistemas de órgãos (cardíaca, pulmonar, hepática, gastrointestinal e renal) e a presença de fragilidade e incapacidade, deve ser rotineiramente executada, de modo a identificar os doentes idosos vulneráveis e, subsequentemente, implementar um tratamento personalizado através da instituição de estratégias terapêuticas de reduzida intensidade ou reduções posológicas adequadas.^{1,4}

Podem ser usadas diferentes escalas de avaliação geriátrica por forma a estabelecer grupos distintos de doentes com MM, tendo como premissas a idade, a fragilidade, a comorbidade e a incapacidade.⁴ A maioria caracteriza-se pela complexidade e pela exigência acrescida em termos de tempo, o que pode constituir um obstáculo ao seu uso regular na prática clínica.^{12,17,18} Assim, desenvolveram-se ferramentas de rastreio como o G8, um método rápido (a sua aplicação demora cerca de 5 minutos) e abreviado para separar os doentes idosos com cancro com boa capacidade física, que poderiam receber o tratamento padrão, dos vulneráveis, que deveriam prosseguir para uma avaliação geriátrica completa por forma a alocá-los num regime de tratamento adequado. O estado nutricional é um factor significativo da pontuação, correspondendo a cerca de metade do total. A mobilidade, os problemas neuro-

psicológicos, o uso de medicação, a auto-avaliação do estado de saúde e a idade constituem as restantes componentes envolvidas, sendo que a existência de comorbilidade não é salvaguardada. A pontuação máxima é de 17 pontos, sendo que um registo igual ou inferior a 14 é considerado alterado. Apesar de carecer de poder discriminativo, o que é perceptível pelo valor preditivo negativo de 50%, o G8 constitui um preditor independente de mortalidade durante o primeiro após a inclusão.¹⁸

Recentemente foi desenhada uma nova e breve escala de avaliação geriátrica global destinada aos doentes com neoplasias hematológicas, a *Geriatric Assessment in Hematology* (GAH) (Quadro 1) (Anexo). Seleccionados por um grupo de hematologistas e médicos especialistas em geriatria, os 30 itens da escala GAH abrangem oito dimensões relevantes, individualmente validadas e uniformizadas, concretamente o número de fármacos, a velocidade da marcha, o humor, as actividades de vida diária, o estado de saúde subjectivo, a nutrição, o estado mental e as comorbilidades.¹⁷

A polifarmácia, definida como o uso de múltiplos fármacos, por vezes mais que o clinicamente indicado, apresenta uma prevalência de 13 a 92%¹⁹ nos idosos e associa-se a piores resultados prognósticos neste grupo populacional, nomeadamente fragilidade, incapacidade, mortalidade e risco aumentado de quedas, devido à ocorrência de reacções adversas e de interacções medicamentosas.¹⁹⁻²¹ Apesar de não haver concordância relativamente ao número mínimo de fármacos, pode-se rotular um doente como polimedicado quando o mesmo usa pelo menos cinco medicamentos, sendo que o limiar de desenvolvimento de eventos adversos é influenciado pela presença de comorbilidades e de outras características individuais.²⁰ A polimedicação é particularmente comum nos doentes idosos com cancro, sendo os mesmos reconhecidos como um grupo de risco, dado o efeito cumulativo das modificações funcionais e

fisiológicas inerentes ao envelhecimento, das comorbilidades e da toma de múltiplos fármacos.¹⁹

Quadro 1: Dimensões utilizadas para o desenvolvimento da escala GAH
(Adaptado: Bonanad S. *et al.*¹⁷)

Dimensão	Medição	Gama de Pontuação	Valor de corte (1 ponto)
N.º de fármacos	Contagem dos fármacos de uso corrente	Contínua	≥ 5
Velocidade da marcha	Dupla determinação da velocidade da marcha em ritmo habitual ao longo de 4 metros	Contínua	$< 0,8$ m/s
Humor	Na semana passada, sentiu-se deprimido(a)? (CES-D)	Nunca, raramente, ou ocasionalmente (não mais de 2 dias); frequentemente, a maioria do tempo ou todo o tempo (3-7 dias)	Frequentemente, a maioria do tempo ou todo o tempo (3-7 dias)
Actividades da vida diária	Tem alguma dificuldade em ...? (VES-13) Necessita de alguma ajuda na sua vida diária? Tem algum cuidador?	Sim/não	Necessita de ajuda em pelo menos uma área
Estado de saúde subjectivo	Comparando com as pessoas da sua idade, diria que a sua saúde é...? (VES-13)	Má, razoável, boa, muito boa, ou excelente	Má e razoável
Nutrição	IMC, perda de peso durante os últimos 3 meses, e stress psicológico ou doença aguda	0-10	≤ 8
Estado mental	SPMSQ	Correcto/incorrecto	≥ 3 erros
Comorbilidades	<i>Prognostic Index for 4-year Mortality in Older Adults</i>	0, para ausência; 1 ponto para DM ou IMC < 25 Kg/m ² ; 2 pontos para cancro, doença pulmonar, insuficiência cardíaca, hábitos tabágicos	≥ 3

A velocidade da marcha reflecte o estado de saúde e funcional de um indivíduo, podendo ser considerada como um potencial indicador de bem-estar entre os idosos. A sua avaliação é simples e acessível. Ainda assim, não existe consenso acerca do valor a partir do qual se considera estar na presença de um indivíduo com envelhecimento

saudável. Alguns autores defendem que uma velocidade de marcha de, aproximadamente, 0,8 m/s se associa a uma expectativa de vida mediana, tendo em conta a idade e o sexo, e, conseqüentemente, a um envelhecimento saudável. Trata-se de um preditor fidedigno de sobrevivência, podendo ser usada para estratificar o risco associado à quimioterapia.²²

O humor pode ser conspurcado por sintomas depressivos, os quais podem ser despistados usando um único item da escala do *Centre for Epidemiological Studies Depression* (CES-D). Está demonstrado que a mesma prediz a mortalidade a cinco anos em pessoas sem alterações do estado cognitivo.¹⁷

As actividades da vida diária são comumente utilizadas na prática clínica como preditoras de hospitalização e de morte nos indivíduos idosos. A Escala de Katz procura determinar a autonomia do idoso através do desempenho das actividades básicas de vida diária, como efectuar a higiene pessoal ou alimentar-se, enquanto que a Escala de Lawton & Brody recorre às actividades instrumentais de vida diária, isto é, aquelas que permitem ao indivíduo viver de forma independente na comunidade, como sejam a utilização de meios de transporte ou a gestão de assuntos financeiros. Na Escala GAH sugere-se a aplicação de três questões, sendo que uma é proveniente do instrumento de 13 itens *Vulnerable Elders Survey* (VES-13).^{17,23}

A auto-avaliação do estado geral de saúde pode ser relacionada, de forma consistente, com o estado funcional e o risco de morte de um dado indivíduo. Quanto pior a percepção do estado de saúde, maior o risco de morte, sendo que o poder preditivo é superior no sexo masculino.²⁴ O estado de saúde subjectivo pode ser também avaliado através do instrumento mencionado anteriormente na avaliação das actividades da vida diária (VES-13).¹⁷

Os défices nutricionais são comuns no decurso do envelhecimento, contribuindo de forma indelével para a morbilidade e mortalidade dos idosos. O *Mini-Nutritional Assessment* permite identificar os idosos mal nutridos ou aqueles que apresentam risco de malnutrição, sendo o questionário escolhido para avaliar a dimensão nutricional na escala GAH.^{17,23}

O *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ) foi a ferramenta seleccionada, na escala GAH, para avaliar o estado mental, o qual influencia igualmente a mortalidade e os resultados obtidos com a quimioterapia. Este questionário foi desenvolvido e validado para detectar alterações cognitivas nos idosos.¹⁷

Finalmente, a dimensão comorbilidade é aferida através do cálculo do *Prognostic Index for 4-year Mortality in Older Adults*, que averigua a presença das seguintes patologias ou factores: diabetes mellitus, cancro (excepto cancro da pele não-melanoma), patologia pulmonar, insuficiência cardíaca, índice de massa corporal (IMC) $<25 / \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e hábitos tabágicos.¹⁷

A escala GAH encontra-se psicometricamente validada e constitui uma ferramenta internamente robusta e consistente na avaliação do estado de saúde dos doentes idosos com neoplasias hematológicas, de que é exemplo o MM. A sua aplicação requer um intervalo de tempo reduzido (10 a 12 minutos), condição indispensável para o seu uso rotineiro na prática clínica. Para além disso, a curva de aprendizagem permite melhorar progressivamente o tempo dispendido na sua aplicação. Apesar de todas as vantagens que lhe são apontadas, serão necessários mais estudos para confirmar os resultados alcançados de modo a que a escala GAH seja considerada um instrumento que melhore a tomada de decisão nos doentes idosos com neoplasias hematológicas. De referir que no estudo que conduziu ao desenvolvimento deste auxiliar de decisão terapêutica foram excluídas algumas neoplasias hematológicas, como o linfoma. Tal

decisão prende-se com o facto de se tratar de uma patologia marcada por uma heterogeneidade relevante e pelo facto da idade mediana dos doentes ser inferior ao ponto de corte definido nos critérios de inclusão do presente estudo.¹⁷

Ainda no âmbito da avaliação multidimensional do idoso, é importante analisar os resultados do primeiro estudo que avaliou prospectivamente o valor preditivo da avaliação geriátrica. Neste estudo, publicado pouco tempo antes daquele que revelou a escala GAH, desenhou-se um *score* de fragilidade que combina a idade, o estado funcional e a presença de comorbilidade e varia entre zero e cinco. Oitocentos e sessenta e nove doentes idosos com MM diagnosticado de novo foram submetidos a uma avaliação geriátrica usando a Escala de Katz, a Escala de Lawton & Brody e o Índice de Comorbilidade de Charlson aquando do diagnóstico, tendo-se definido três grupos de doentes: um que congrega os doentes em forma (*score* = 0), outro que agrupa os frágeis (*score* \geq 2) e um grupo intermédio que se aloca entre os dois anteriores (*score* = 1). Os resultados de OS e PFS obtidos foram díspares entre os grupos mencionados. No primeiro grupo registou-se uma OS a 3 anos de 84% e uma PFS de 48%, que contrasta com os 57% e os 33%, respectivamente, atingidos pelo grupo de doentes frágeis. O grupo intermédio obteve 76% e 41%, de forma respectiva, nos parâmetros anteriormente mencionados. Para além do maior risco de morte e de progressão, no perfil frágil constatou-se um risco superior de eventos adversos não hematológicos e de descontinuação terapêutica, independentemente do estágio de *International Staging System*, das anomalias cromossómicas presentes ou do tipo de tratamento instituído. O grupo *The International Myeloma Working Group* (IMWG) propôs o uso deste *score* como instrumento de aferição da fragilidade no desenho de futuros ensaios clínicos, de modo a garantir uma adequada representação dos doentes idosos e permitir uma comparação mais precisa entre ensaios clínicos. Este trabalho vem comprovar que a

avaliação geriátrica deve guiar a decisão terapêutica na prática clínica diária, pela capacidade de antever a mortalidade e a toxicidade terapêutica.¹²

4. Terapêutica do mieloma múltiplo no idoso

O objectivo do tratamento no MM é o controlo da doença, atenuando ou eliminando os sintomas, e a melhoria da sobrevivência.⁷

O transplante constitui a terapêutica padrão de primeira linha nos doentes mais jovens com MM.⁷ A indicação para ASCT deve ser escrutinada individualmente, atendendo ao estado geral e à presença de complicações e/ou comorbilidades de cada idoso, e não apenas à idade cronológica.^{3,11} Nos doentes idosos com boas condições clínicas que não são elegíveis para ASCT, o tratamento baseia-se no uso de regimes terapêuticos contendo novos agentes.¹⁵ Nos doentes não candidatos a terapêutica sistémica, o controlo de sintomas e a manutenção ou melhoria da qualidade de vida restringe-se à terapêutica de suporte.³ A terapêutica de manutenção permite melhorar os resultados da terapêutica.⁵

4.1. Transplante autólogo de células estaminais

Os doentes idosos são normalmente classificados como inelegíveis para a realização de terapêutica de alta dose com melfalano (200 mg/m²) seguida de ASCT.^{1,2,4,6,11} Todavia, em doentes com mais de 65 anos que apresentam uma boa situação clínica pode-se optar pelo ASCT precedido de um regime de condicionamento de reduzida intensidade, o que ocorre comumente na prática clínica.^{4,11}

A superioridade do ASCT sobre o tratamento convencional nos idosos com MM não se encontra bem estabelecida, ao contrário do que se verifica com os doentes mais jovens, devido ao escasso número e inconsistência dos estudos existentes.¹⁰ Vários ensaios clínicos têm comparado os resultados do ASCT nos idosos com aqueles que são obtidos nos doentes mais jovens, tendo-se demonstrado que as taxas de resposta

(completa, 12-44% versus 24-48%), a PFS (mediana, 17-29 meses versus 17-45 meses) e a OS (mediana, 39-57 meses e 36-73 meses) são idênticas em ambas as faixas etárias.¹¹ Assim, conjugando os aspectos explanados, é possível inferir que o ASCT apresenta maior eficácia nos doentes idosos relativamente à terapêutica convencional.¹⁰ A OS mediana é significativamente maior nos idosos submetidos a ASCT que naqueles que não o são (56,0 meses versus 33,1 meses; $p=0,004$).¹⁰ De notar que a mortalidade associada ao transplante é idêntica tanto nos doentes idosos como naqueles que são mais jovens.¹¹

Num ensaio clínico realizado com o intuito de demarcar as diferenças entre o regime MP e o ASCT usando melfalano em dose reduzida (100 mg/m^2) como regime de condicionamento, em doentes com idades compreendidas entre 65 e 70 anos, verificou-se que o ASCT prolongou a sobrevivência livre de eventos (28 meses contra 16,4 meses; $p<0,001$) e a OS (58 meses versus 37,2 meses; $p<0,001$) relativamente ao esquema padrão, associando-se a uma toxicidade admissível. Num outro estudo, para além das terapêuticas atrás confrontadas, estabeleceu-se um paralelismo também com a combinação MPT, em doentes com idades entre os 65 e os 75 anos, tendo-se constatado que a combinação MPT apresentou uma taxa de resposta semelhante e PFS e OS superiores comparativamente com a combinação MP ou o transplante após Mel100, não existindo diferenças entre estas duas últimas opções.² Contudo, é necessário ter em consideração que tais resultados podem estar dependentes da dose de melfalano, o que não afasta o potencial papel do ASCT nos doentes idosos.¹⁰ De facto, nos doentes idosos, o melfalano em dose reduzida (100 a 140 mg/m^2) tem sido usado como regime de condicionamento prévio ao ASCT, evidenciando ser uma modalidade de tratamento segura e eficaz nos doentes idosos com idade inferior a 70 anos.¹¹

Na era dos novos agentes, o seu aparecimento motivou o estudo do seu uso em combinação com o ASCT em tandem de reduzida intensidade.²⁵ A utilização de um esquema triplo contendo bortezomib como indução, ASCT com dose reduzida de melfalano e de lenalidomida em consolidação/manutenção demonstrou ser eficaz nos doentes idosos com excelente estado geral. Num ensaio clínico de fase 2, realizado em doentes com MM diagnosticado de novo com idades situadas entre os 65 e os 75 anos, a taxa de resposta completa foi de 12% após indução, 33% após ASCT-Mel100, 48% após consolidação com lenalidomida-prednisona e 53% após manutenção com lenalidomida. Decorridos 66 meses de *follow-up*, o tempo para progressão (TTP) mediano foi de 55 meses e a PFS mediana de 48 meses, estando a disparidade entre ambos os parâmetros relacionada com as mortes devidas a eventos adversos. A OS a 5 anos foi de 63%, não se tendo alcançado a OS mediana. A trombocitopenia (91%) e a neutropenia (90%) foram os principais eventos adversos hematológicos de grau 3-4 constatados, enquanto os que as infecções (33%), a neuropatia periférica (18%), os eventos gastrointestinais (18%), a toxicidade dermatológica (10%) e o tromboembolismo (7%) lideraram os eventos não-hematológicos. A maioria dos eventos adversos ocorreu durante a indução e a fase de condicionamento-ASCT. Durante a indução, a trombocitopenia e a neutropenia ocorreram em 17% e em 10% dos doentes, de forma respectiva, percentagens estas que se elevaram para aproximadamente 90% após o condicionamento-ASCT. A incidência de neuropatia periférica manteve-se estável (16%), tanto após a indução como decorrida a fase de condicionamento-ASCT, ao invés dos eventos infecciosos que aumentaram de 17% para 29%. As infecções foram mais frequentes nos idosos com idade superior a 70 anos, assim como a mortalidade devida a eventos adversos (19% contra 4% naqueles com idade inferior à mencionada; $p=0,024$).²⁵ Assim, poderá concluir-se que a indução com bortezomib

seguida de ASCT de reduzida intensidade e consolidação/manutenção com lenalidomida é especialmente adequada nos idosos com idade inferior a 70 anos com bom estado geral e sem comorbilidades.^{11,25} De facto, uma abordagem sequencial composta por um regime de indução efectivo seguido de ASCT de baixa intensidade e a subsequente terapêutica de consolidação/manutenção, aliada ao uso dos novos fármacos, afirma-se como uma estratégia terapêutica preciosa na melhoria do prognóstico dos doentes idosos com bom estado geral.²⁵

Ainda no campo do ASCT, interessa apenas referenciar um estudo randomizado e controlado cujo objectivo foi avaliar o papel da lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd) como terapêutica de indução seguida de ASCT com uma dose reduzida de melfalano (140 mg/m²) em doentes com idade compreendida entre 60 e 75 anos elegíveis para transplante. Os resultados preliminares demonstraram ser promissores.^{2,11}

4.2. Regimes de indução

Na década de 60, o melfalano e a prednisona (MP) constituíam os fármacos de eleição no tratamento do MM no idoso, normalmente não elegível para ASCT.^{1,2,4,6,21,26,27} Para além dos bons resultados em termos de taxas de resposta e de parâmetros de sobrevivência, a combinação MP era bem tolerada pelos doentes idosos vulneráveis.¹ Todavia, a introdução de novos agentes terapêuticos, que combinem uma acentuada eficácia terapêutica associada a efeitos secundários atenuados, tem criado novos desafios no tratamento do MM.^{6,27}

4.2.1. Terapêuticas contendo talidomida

A talidomida, um agente imunomodulador, marcou a introdução de novos fármacos na terapêutica do MM. As suas propriedades anti-tumorais, constatadas no

tratamento dos doentes com MM refractário ou recidivante, levaram à realização de estudos que compararam o esquema padrão existente (MP) com o esquema MPT em idosos com MM diagnosticado de novo.⁴ A adição de talidomida à combinação MP (MPT) demonstrou aumentar a taxa de resposta global (resposta parcial 42-76% versus 28-48% e resposta parcial muito boa ou quase completa de 15-47% versus 6-8%) e a PFS (14 a 28 meses contra 10 a 19 meses).³ Relativamente à OS, numa meta-análise envolvendo 1685 doentes, constatou-se que a combinação MPT é responsável por um aumento mediano de 6,6 meses comparando com o esquema MP (39,3 meses e 32,7 meses, respectivamente), o que representa uma melhoria substancial (aproximadamente 20%) e clinicamente importante deste indicador.²⁸

Não obstante, os ganhos nos parâmetros anteriormente mencionados associam-se a uma considerável morbidade, sobretudo de natureza não-hematológica, que afecta negativamente o prognóstico. A incidência cumulativa de eventos adversos hematológicos de grau 3-4 a 2 anos foi ligeiramente superior nos doentes tratados com MPT comparando com aqueles que receberam a combinação MP (28% e 22%, respectivamente), o que demonstra o baixo risco de toxicidade hematológica causado pela talidomida. Por seu turno, no mesmo período de tempo, verificou-se que a incidência cumulativa de eventos adversos não-hematológicos foi consideravelmente maior (39% versus 17%), sendo que as infecções lideram a lista deste tipo de acontecimentos em ambos os grupos de doentes. Outros eventos adversos, mais comuns nos doentes submetidos a MPT que naqueles que foram tratados com MP, foram a neuropatia periférica/central (15% contra 3%), a trombose venosa profunda (6% versus 2%) e a toxicidade dermatológica (3% versus 1%). O estado geral constitui o principal factor de risco preditivo da toxicidade não-hematológica. A mortalidade atribuível à toxicidade farmacológica foi idêntica entre os dois esquemas avaliados. Durante os

primeiros 6 meses de tratamento deve-se apostar numa cuidadosa monitorização dos efeitos secundários decorrentes do mesmo, dado que a maioria ocorre neste intervalo de tempo (80% dos eventos adversos hematológicos de grau 3-4 e 75% dos de natureza não-hematológica grau 3-4).²⁹ O perfil de segurança terapêutica pode ser melhorado através do estabelecimento de determinadas medidas, de que são exemplo a profilaxia antibiótica e a anticoagulação.^{29,30} Apesar da sua toxicidade, o esquema triplo MPT permanece na linha da frente no tratamento de idosos aos quais é diagnosticado MM.^{2,4,6,21}

Ainda no campo das terapêuticas contendo talidomida, há a considerar o regime atenuado de ciclofosfamida-talidomida-dexametasona (CTDa). No Reino Unido, a ciclofosfamida constitui o agente alquilante preferido, ao invés do melfalano, dado que este último induz neutropenia de grau 3-4 em 16% a 48% dos casos.³ O *MRC Myeloma IX Trial* teve como objectivo comparar o regime CTDa com o MP em 849 doentes com MM recentemente diagnosticado inelegíveis para ASCT, avaliando a eficácia através da resposta, PFS e OS.³⁰ Neste ensaio clínico de fase 3 ficou demonstrado que a terapêutica com CTDa apresenta uma taxa de resposta global superior comparativamente com o esquema MP (63,8% e 32,6%; $p < 0,0001$), embora não haja diferenças significativas no que concerne à PFS (mediana, 13,0 e 12,4 meses; $p = 0,01$) e à OS (33,2 e 30,6 meses; $p = 0,24$), de forma respectiva. Estes dados apontam para um ténue benefício do regime CTDa em detrimento do MP, particularmente nos doentes com perfil citogenético favorável determinado por *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH). Relativamente aos eventos adversos, e a título de exemplo, o grupo de doentes submetido a terapêutica com CTDa apresentou com maior frequência obstipação (41,0% versus 17,9%; $p < 0,0001$), infecção (32,1% contra 26,2%; $p = 0,060$), neuropatia sensitiva (23,7% versus 5,9%; $p < 0,0001$) e eventos tromboembólicos (15,9% versus 4,7%; $p < 0,0001$),

relativamente aos doentes tratados com MP. Todavia, a incidência de citopenia foi inferior no grupo que recebeu a combinação CTDa (15,5% versus 19,8%; $p=0,11$). Os resultados do estudo em epígrafe permitem inferir que o regime CTDa apresenta benefícios na população idosa, embora a sua aplicabilidade possa ser atenuada pelo acrescido uso de novos fármacos, como a lenalidomida ou o bortezomib.³⁰

Apesar de mais eficaz que o regime MP, a associação talidomida-dexametasona (TD) não assume destaque no tratamento do MM no idoso. A elevada toxicidade, atribuída em grande medida à dexametasona em alta dose, é responsável pela acentuada taxa de descontinuação da terapêutica, mortalidade precoce e mortalidade não relacionada com a doença, sobretudo devido a infecção e eventos cardiovasculares.^{2,6}

4.2.2. Terapêuticas contendo lenalidomida

A lenalidomida, análogo da talidomida, distingue-se desta última pela maior eficácia e tolerabilidade.^{2,4,8} Este agente imunomodulador, em combinação com a dexametasona, constituía inicialmente apenas uma opção de tratamento padrão nos doentes com MM que haviam recebido pelo menos uma terapêutica prévia.^{27,31}

O ensaio clínico de fase 3 FIRST envolveu 1623 doentes e pretendeu comparar a eficácia e segurança da associação lenalidomida-dexametasona, administrada até à progressão da doença ou num número fixo de ciclos (18 ciclos), com o regime MPT, dado num número fixo de ciclos (12 ciclos) em doentes com MM diagnosticado de novo e inelegíveis para transplante.³¹ No final do estudo, constatou-se que a PFS mediana foi de 25,5 meses nos doentes submetidos ao esquema lenalidomida-dexametasona em contínuo, 20,7 meses naqueles que receberam 18 ciclos de lenalidomida-dexametasona e 21,2 meses nos tratados com MPT.³¹ A combinação lenalidomida-dexametasona em contínuo foi também superior à MPT em todos os objectivos secundários de eficácia, nomeadamente OS (a 3 anos, 70% com a combinação lenalidomida-dexametasona em

contínuo, 66% com o esquema lenalidomida-dexametasona em 18 ciclos e 62% com o esquema MPT). É importante realçar que os benefícios constatados foram registados tanto em doentes jovens como naqueles com idade superior a 75 anos, apesar de estes serem dúbios em doentes com factores de prognóstico desfavoráveis (por exemplo, perfil citogenético de alto risco ou nível elevado de lactato desidrogenase). As taxas de resposta foram superiores, e mais duráveis, com o esquema lenalidomida-dexametasona em contínuo que com o mesmo esquema em 18 ciclos ou com o MPT (75%, 73% e 62%, respectivamente; $p < 0,001$). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 foram menos frequentes com lenalidomida-dexametasona que com MPT (70% versus 80%), sendo que foram igualmente verificados menos eventos hematológicos e neurológicos (como neuropatia sensorial periférica) e um número inferior de neoplasias secundárias hematológicas. Por seu turno, as infecções de grau 3 ou 4 ocorreram com maior frequência no grupo submetido a tratamento com lenalidomida-dexametasona em contínuo (29%, contra 22% naqueles que receberam o mesmo esquema num número definido de ciclos e 17% nos que foram tratados com MPT). A incidência de eventos tromboembólicos foi também superior no grupo submetido a lenalidomida-dexametasona em contínuo (8% versus 6% em 18 ciclos e 5% com MPT). A maioria dos eventos adversos ocorre nos primeiros 18 meses, diminuindo ao longo do tempo, à excepção da frequência de infecção que se mantém estável. A longo prazo, os eventos adversos com lenalidomida-dexametasona em contínuo devem-se em grande medida aos corticóides. Assim, a administração de doses inferiores de dexametasona ou o uso de prednisona afiguram-se como estratégias a considerar, particularmente, na população geriátrica. Mencionar, ainda, que o risco de morte foi inferior comparativamente com a combinação MPT ($p = 0,02$).³¹ Assim, a terapêutica contínua com lenalidomida-

dexametasona pode ser aconselhada aos doentes idosos ou àqueles que são inelegíveis para ASCT e com MM diagnosticado de novo.^{4,31}

Um outro estudo comparou o uso de lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd) com a administração de lenalidomida e alta dose de dexametasona (RD) como regimes de indução, tanto em doentes jovens como em doentes idosos, tendo-se verificado que a combinação RD apresenta maior taxa de resposta relativamente ao esquema Rd (79% contra 68,3%, respectivamente; $p=0,008$).² Todavia, o esquema Rd associa-se a um menor número de eventos adversos e a uma taxa superior de OS (a um ano, 96% versus 87%; $p<0,001$),^{2,31} particularmente notória nos doentes com mais de 65 anos (94% com Rd versus 83% com RD),² tornando-o uma opção para os doentes idosos inelegíveis para transplante.^{2,6,21,31} A trombose venosa profunda (12% versus 26% com Rd e RD, respectivamente; $p=0,0003$), as infecções (9% versus 16%; $p=0,04$) e a fadiga (9% versus 15%; $p=0,08$) constituem os eventos adversos mais comuns.⁶ A combinação RD pode ser a preferida em doentes com insuficiência renal, hipercalcémia, dor ou compressão medular.⁶

Um estudo de fase 3, multicêntrico e randomizado, comparou o regime de indução melfalano, prednisona e lenalidomida seguido de manutenção com lenalidomida (MPR-R) com o regime melfalano-prednisona-lenalidomida (MPR) e com o regime MP, ambos sem terapêutica de manutenção, em doentes idosos com MM diagnosticado de novo. Em termos de PFS não se constatou uma diferença significativa entre o grupo tratado com MPR e aquele que recebeu a combinação padrão MP.²⁷ A taxa de resposta completa ou parcial foi superior com o regime MPR quando comparada com a correspondente usando a terapêutica com MP (68% versus 50%; $p=0,002$).²⁷ Por seu turno, a OS a 3 anos foi de 62% com MPR e 66% com MP. Durante a indução, os eventos adversos hematológicos foram os mais frequentemente reportados, sobretudo

nos doentes tratados com regimes contendo lenalidomida. A neutropenia de grau 4 ocorreu 32% e 8% dos doentes submetidos a MPR e MP, de forma respectiva, enquanto que a trombocitopenia em 12% e 4%, respectivamente. A infecção constituiu o evento não-hematológico mais comum e clinicamente significativo nos grupos tratados com lenalidomida (25%, grau 3 ou 4). A incidência de trombose venosa profunda foi a mesma (1%), tanto nos doentes submetidos a MPR como naqueles incluídos no grupo MP, sendo importante mencionar que todos os doentes que participaram no estudo receberam tromboprolifaxia com aspirina durante a indução.²⁷ A incidência a 3 anos de segundos tumores primários foi também superior nos doentes submetidos a terapêutica com MPR (7% contra 3% com MP).²⁷ Deste modo, verifica-se que a adição de lenalidomida ao MP não acarreta benefícios relevantes comparativamente com o esquema padrão.

Um estudo de fase 2 pretendeu avaliar a eficácia da combinação ciclofosfamida, lenalidomida e dexametasona em baixa dose (CRd), tanto em doentes jovens como em doentes idosos não sujeitos a qualquer tratamento previamente.³² Estimou-se uma OS aos 2 anos de 87% (IC a 95%: 78-96) e constatou-se uma PFS mediana de 28 meses (IC a 95%: 22,7-32,6). A taxa de resposta global rondou os 85%, superando a alcançada com o regime Rd. Os eventos adversos hematológicos foram os mais frequentes, com cerca de 60% dos doentes a experienciarem pelo menos um episódio de neutropenia grau 3 ou 4. A fadiga foi o evento adverso de natureza não hematológica mais comum. A tolerabilidade global do regime CRd foi excelente com mais de 80% da dose alvo de lenalidomida e ciclofosfamida a ser administrada como planeado. Assim, ficou provado que o regime CRd é efectivo e bem tolerado na terapêutica do MM, sendo adequado para tratamento de longa duração.³²

4.2.3. Terapêuticas contendo bortezomib

O bortezomib induz a inibição reversível do proteossoma⁴ e constitui um fármaco de primeira linha no tratamento do MM.

A combinação bortezomib-dexametasona (VD) constitui uma boa estratégia de tratamento de doentes idosos com MM. A PFS alcançada com o ensaio clínico de fase 2 foi de 21 meses, sendo que a OS não foi conseguida nos doentes não elegíveis para ASCT. A taxa de resposta global aproximou-se dos 90%. Relativamente à toxicidade associada, verificou-se que o regime VD tem um perfil favorável, com poucos casos de neutropenia de grau 3 a 4 e neuropatia periférica e ausência de eventos de trombose venosa profunda.⁶

O estudo VISTA (*Velcade As Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment With Melphalan and Prednisone*), que contou com a participação de 682 doentes com MM não tratados previamente e inelegíveis para a realização de transplante, comparou a eficácia e a segurança do esquema bortezomib-melfalano-prednisona (VMP) com o MP.¹⁴ A adição de bortezomib ao esquema MP demonstrou melhorias significativas, relativamente ao esquema padrão MP, no que concerne às taxas de resposta global (resposta completa, 30% versus 4%; $p < 0,001$),^{3,15} TTP (mediano, 24 meses contra 16,6 meses; $p < 0,001$)² e OS (mediana de 56,4 meses contra 43,1 meses e a 5 anos de 46,0% (IC 95% [40,3-51,8]) versus 34,4% (IC 95% [28,9-39,9])),¹⁴ inclusivamente nos doentes com idade superior a 75 anos (mediana, 50,7 versus 32,9 meses; HR 0,70).^{4,14} De notar que a OS apresenta uma relação directa com a taxa de resposta ($p = 0,0184$ quando se compara a resposta completa com a resposta quase completa e $p = 0,1173$ quando se confronta a resposta completa com a parcial).¹⁴ O risco de morte é 31% inferior seguindo o esquema VMP comparativamente com o MP ($p < 0,001$).¹⁴ O tempo para a próxima terapêutica foi mais longo com a combinação

VMP do que com MP (mediana de 30,7 meses versus 20,5 meses; $p < 0,001$). Contudo, considerando os doentes que receberam terapêuticas subsequentes, a sobrevivência desde o início da terapêutica subsequente foi semelhante entre os dois esquemas referidos (mediana de 28,1 meses e de 26,8 meses para o esquema VMP e MP, respectivamente; HR 0,914), o que sugere que o VMP não induz mais recidivas resistentes. A OS nos doentes tratados com VMP comparativamente com aqueles que receberam MP e depois foram submetidos a terapêutica de salvação com bortezomib foi de 56,4 e 45,4 meses respectivamente ($p = 0,0029$), o que evidencia a importância de fornecer um tratamento de primeira linha óptimo ao invés de reservar os novos agentes terapêuticos como terapêutica de salvação.¹⁴ Por outro lado, o ensaio clínico VISTA evidenciou que o esquema VMP apresenta maior toxicidade que o MP, possuindo uma taxa de eventos adversos de 91% e de descontinuação de 34%. As toxicidades de grau 3-4 mais frequentes foram a neutropenia (40%), a trombocitopenia (37%), a neuropatia periférica (17%) e a infecção (10%).^{2,4} A incidência de neoplasias secundárias, hematológicas e não hematológicas, foi semelhante quer com o VMP (1% e 5%), quer com o MP (1% e 3%), de forma respectiva.¹⁴ É preciso sublinhar que o período de observação foi assimétrico entre os doentes tratados com VMP e MP, visto que os primeiros permaneceram vivos durante um período mais longo.¹⁴

A redução da frequência de administração do bortezomib de duas para uma vez por semana mostrou que é melhor tolerada e não influencia negativamente a eficácia, constituindo, assim, uma alternativa válida para os idosos, particularmente para aqueles que têm entre 65 e 75 anos.^{6,15,33} A taxa de resposta completa foi de 30% e 35% ($p = 0,27$), a OS a 3 anos de 88% e 89% ($p = 0,54$) e PFS mediana de 31,7 meses e 33,1 meses e a 3 anos de 47% e 50% ($p > 0,999$) usando o esquema que incluía uma única administração por semana e aquele que compreendia uma administração bissemanal,

respectivamente.³³ A neuropatia periférica constitui a chave da toxicidade iatrogénica nos doentes com MM, conduzindo frequentemente a modificação da dose ou mesmo descontinuação da terapêutica.³³ Com a redução da frequência semanal de administração do bortezomib, a incidência de neuropatia periférica (normalmente sensitiva) reduziu de forma significativa, de 28% para 8% ($p < 0,001$), tal como se verificou com os restantes eventos adversos de grau 3-4 de origem não hematológica (51% contra 35%; $p = 0,003$).³³ A frequência de eventos adversos hematológicos foi similar entre os dois grupos de doentes (44% versus 45% nos doentes submetidos a uma ou duas administrações semanais, respectivamente; $p < 0,83$), destacando-se apenas a diminuição moderada da incidência de trombocitopenia severa (19% versus 26%; $p < 0,8$).⁴

Entre Março de 2006 e Outubro de 2008, 260 doentes idosos com MM diagnosticado de novo participaram num ensaio clínico com o intuito de comparar o esquema VMP com a combinação bortezomib-talidomida-prednisona (VTP).²⁶ A substituição do melfalano por talidomida no regime VMP não revelou ser mais eficaz que esta última combinação.^{4,26} Vinte por cento dos doentes incluídos no esquema VMP atingiram uma resposta completa, sendo que este valor foi de 28% no grupo exposto a terapêutica com VTP ($p = 0,2$). Os doentes que receberam a combinação VMP apresentaram uma PFS e uma OS ligeiramente superiores que aqueles que foram tratados com VTP. A combinação VMP associou-se a maior toxicidade hematológica, nomeadamente neutropenia (39% versus 22%; $p = 0,008$) e trombocitopenia (27% versus 12%; $p = 0,0001$) de grau 3 ou superior, bem como ao maior desenvolvimento de eventos adversos infecciosos (7% versus 1%; $p = 0,01$). Por seu turno, o esquema VTP conduziu a um número mais elevado de complicações cardíacas severas (8% versus 0%; $p = 0,001$) e de casos de neuropatia periférica (9% versus 7%; $p = 0,6$). O número de eventos

adversos graves foi inferior com o esquema VMP que com o VTP (15% versus 31%, $p=0,01$), levando a um menor taxa de descontinuação (12% versus 17%; $p=0,03$).²⁶ Deste modo, nos doentes idosos com MM a combinação VMP deve ser preferida à VTP como esquema de indução.² Tal como o esquema MPT, a combinação VMP constitui actualmente, na Europa, um dos tratamentos de escolha nos indivíduos idosos inelegíveis para transplante.^{2-6,15,26,27,33}

Num estudo de fase 3, multicêntrico e randomizado, levado a cabo em Itália, comparou-se o regime VMP com a combinação de quatro fármacos bortezomib-melfalano-prednisona-talidomida (VMPT) seguida de manutenção com bortezomib-talidomida (VMPT-VT), tendo-se constatado uma maior eficácia por parte do último esquema sobretudo nos doentes com idade compreendida entre os 65 e os 75 anos. Os doentes a quem foi aplicado o esquema VMPT-VT apresentaram uma PFS mediana superior relativamente ao esquema VMP (35,3 meses contra 24,8 meses; $p<0,001$), assim como uma OS a 5 anos (61% versus 51%; $p=0,01$). Todavia, fica por esclarecer se a superioridade constatada se deve, essencialmente, ao uso de um regime de indução composto por quatro fármacos ou ao tratamento de manutenção. Os eventos adversos de grau 3-4 foram inevitavelmente mais frequentes com o esquema quadruplo do que com o VMP, tendo-se destacado a neutropenia (38% versus 28%; $p=0,1$), a trombocitopenia (22% versus 20%; $p=0,5$), a infecção (13% versus 9%; $p=0,18$), a neuropatia periférica (11% versus 5%; $p=0,2$) e os eventos cardíacos (11% versus 5%; $p=0,2$). A descontinuação da terapêutica devido a efeitos adversos foi superior no grupo de doentes submetido a VMPT-VT relativamente ao grupo tratado com VMP (28% versus 16%; $p=0,001$). O esquema VMPT-VT constitui uma estratégia de primeira linha valorizável em doentes com boa capacidade física que não são elegíveis para

transplante.⁵ Nos dois últimos ensaios clínicos mencionados foi adotado, durante a indução, o esquema de uma administração semanal de bortezomib.^{5,26}

Os regimes de indução compostos por bortezomib e dexametasona com lenalidomida ou ciclofosfamida têm atestado uma eficácia elevada aliada a uma segurança considerável. Num estudo multicêntrico de fase 2, apelidado de EVOLUTION, procedeu-se à comparação dos regimes bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCD), bortezomib-dexametasona-lenalidomida (VDR) e bortezomib-dexametasona-ciclofosfamida-lenalidomida (VDCR) em doentes que não haviam recebido qualquer terapêutica previamente, sendo que a maioria dos participantes eram elegíveis para transplante. A taxa de resposta global foi de 75% com o regime VCD, 100% com o VCD-modificado, 85% com o VDR e 88% com o regime VDCR, sendo que a resposta completa foi de 22%, 47%, 24% e 25%, respectivamente. O regime VCD modificado difere daquele que lhe deu origem (VCD, comumente conhecido por CyBorD) apenas no número de administrações de ciclofosfamida ao longo dos ciclos de 3 semanas (dias 1, 8 e 15 com VCD-modificado versus dias 1 e 8 com VCD). Em termos de parâmetros de sobrevivência, registou-se uma PFS a um ano de 93%, 100%, 83% e 86% com os regimes VCD, VCD-modificado, VDR e VDCR, de forma respectiva, e uma OS a um ano de 92% com o regime VDCR e de 100% nos restantes grupos. Os eventos adversos reportados com maior frequência foram a neuropatia periférica, a fadiga e os distúrbios gastrointestinais. A toxicidade hematológica foi igualmente comum e fez-se representar na maior parte das ocasiões por neutropenia nas combinações contendo ciclofosfamida (de grau 3 ou superior, 10% com VDR versus 30% com VCD, 24% com VCD-modificado, 44% com VDCR). A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi mínima com o regime VCD-modificado (6% contra 12% com VCD, 19% com VDR e 21% com VDCR). Estes resultados

excluem qualquer vantagem substancial do regime VDCR comparativamente com as restantes combinações estudadas, sendo legítimo admitir que tanto o regime VCD-modificado como o VDR são apropriados na prática clínica.³⁴ Num outro estudo de fase 2, pretendeu-se avaliar os resultados da terapêutica com CyBorD a longo termo. Apesar de ter sido considerada uma posologia distinta daquela que foi usada no estudo anteriormente reportado, alcançou-se uma PFS mediana de 40,0 meses e a 5 anos de 42%. A OS a 5 anos foi de 70%, tendo atingido os 81% se avaliados somente os doentes com risco padrão.³⁵ Tais resultados explicam a ampla utilização desta combinação nos tempos actuais.

4.2.4. Terapêutica contendo carfilzomib

O carfilzomib, inicialmente utilizado em doentes com MM refractário ou recidivante, é um análogo irreversível do proteossoma mais potente e selectivo que o bortezomib cujo papel como terapêutica de primeira linha em doentes idosos com MM foi recentemente estudado num estudo de fase 1/2.^{15,36} Em combinação com o melfalano e a prednisona (CMP), verificou-se que este regime de indução tem uma actividade impressionante que resulta numa resposta anti-tumoral rápida e duradoura. Após um seguimento mediano de 22 meses, foi alcançada uma taxa de resposta global de 90% (IC 95% [77,8-96,6]), com 12% dos doentes a evidenciarem uma resposta completa. Ainda ao nível dos parâmetros de eficácia, registou-se uma PFS de 21 meses (IC 95% [18,2-23,1]) e uma OS projectada a 3 anos de 80% (IC 95% [67,8-90]). O carfilzomib possui um perfil de toxicidade favorável, apresentando uma incidência inferior de neuropatia periférica quando comparado com o bortezomib ou a talidomida. Apenas um dos 68 participantes no estudo desenvolveu neuropatia periférica de grau 3, sendo que o mesmo já havia sido previamente diagnosticado como doente diabético. De modo similar, registou-se somente um caso de trombose venosa profunda de grau 3. A

incidência de eventos adversos de grau 3-4 com o regime CMP foi de 18,4%, sendo que os eventos mais frequentes foram a neutropenia (38%), a anemia (35%) e a trombocitopenia (28%). Nenhum dos eventos de grau 3 conduziu a descontinuação da terapêutica, nem se constataram casos de segundas neoplasias primárias. Embora sejam necessários mais estudos para observar os benefícios a longo prazo, esta aparenta ser uma opção de tratamento promissora nos doentes idosos. Actualmente encontra-se a decorrer um ensaio clínico multicêntrico e de fase 3 (CLARION) que visa comparar a combinação CMP com a VMP nos doentes inelegíveis para transplante com MM recentemente diagnosticado. Este estudo, iniciado em Março de 2003, permitirá, igualmente, avaliar a segurança do CMP nos indivíduos idosos.⁷

4.3. Regimes de manutenção

Apesar dos benefícios alcançados com os regimes de indução compostos por novos agentes, nomeadamente talidomida, lenalidomida e bortezomib, a doença residual é uma constante. Assim, o desafio que se segue é a manutenção das taxas de resposta alcançadas durante a indução, ou até mesmo a sua melhoria, de modo a prolongar a PFS e, eventualmente, a OS.^{2,8}

Como já mencionado anteriormente, a propósito dos regimes de indução contendo lenalidomida, um ensaio clínico de fase 3 comparou o regime MPR-R com os regimes MPR e MP. Nesse estudo, constatou-se que a PFS mediana foi substancialmente mais longa no grupo de doentes sujeitos a tratamento com MPR-R (31 meses) que naqueles que foram submetidos a terapêutica com MPR (14 meses; $p < 0,001$) ou com MP (13 meses; $p < 0,001$). Contudo, este benefício apenas se verificou nos doentes com idade compreendida entre os 65 e os 75 anos, registando-se uma interacção significativa entre

a terapêutica e a idade ($p=0,001$).²⁷ Analisando apenas a PFS alcançada com os regimes MPR-R e MPR, constata-se que a manutenção com lenalidomida prolonga de forma significativa a PFS desde o início da fase de manutenção comparativamente com o placebo (mediana, 26 meses contra 7 meses; $p<0,001$), o que permite inferir que a lenalidomida em manutenção é a principal responsável pelos resultados obtidos. Paralelamente, atestou-se que o uso de MPR-R reduziu o risco de progressão da doença em 51% e 60% comparativamente com a administração de MPR e MP, de forma respectiva. Independentemente da idade, este valor alcançou os 66% se avaliada apenas a fase de manutenção com lenalidomida versus placebo. A taxa de resposta completa ou parcial foi igualmente superior com o regime MPR-R (77%) relativamente à verificada tanto com MPR (68%) como com MP (50%), destacando-se a taxa de resposta global de 9,9%, contra 3,3% e 3,2% dos regimes MPR e MP, respectivamente.²⁷ A combinação MPR-R alcançou também resultados mais favoráveis no que concerne à OS a 3 anos (70% com MPR-R, 62% com MPR e 66% com MP). Durante a fase de manutenção nos doentes submetidos a MPR-R, a incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 de novo ou que demonstraram um agravamento foi reduzida (0 a 6%), com a neutropenia e a trombocitopenia de grau 4 a verificarem-se em 2% e em 6% dos doentes, respectivamente. A lenalidomida administrada em manutenção associou-se a um ligeiro aumento dos casos de trombose venosa profunda (2% com MPR-R versus 1% com MPR). Os eventos adversos conduziram a descontinuação da terapêutica de manutenção em 8% dos doentes. A incidência a 3 anos de segundos tumores primários foi de 7% com MPR-R ou MPR e de 3% com MP.²⁷ Embora a presença de uma citogenética complexa possa estar envolvida,¹⁴ a lenalidomida associa-se a um maior risco de leucemia mielóide aguda e de síndromes mielodisplásicas quando administrada simultaneamente ou após o melfalano. A interação entre a lenalidomida e o melfalano

parece aumentar o potencial leucemogénico dos agentes alquilantes, que se encontra bem estabelecido.²⁷ Ainda assim, os benefícios do regime MPR-R parecem superar o risco de segundas neoplasias primárias.^{14,15,27} A terapêutica de manutenção com lenalidomida após o ASCT aumenta igualmente a PFS ou o TTP em pelo menos 50%.²⁷

O papel do bortezomib como fármaco usado em terapêutica de manutenção tem também sido extensamente estudado. O ensaio clínico GEM05MAS65, realizado em Espanha, incluiu 260 doentes idosos com MM aos quais foi administrado, em regime de manutenção, bortezomib com talidomida (VT) ou com prednisona (VP) após indução com VTP ou VMP. Concluído um *follow-up* mediano de 38 meses desde o início da fase de manutenção, verificou-se que a taxa de resposta completa aumentou de 24% (mediana obtida após indução com VMP ou VTP) para 46% com VT e 39% com VP (diferença não estatisticamente significativa), sendo que as taxas de resposta à terapêutica de manutenção não foram influenciadas pelo tratamento de indução prévio.⁸ A PFS foi ligeiramente superior nos doentes submetidos a terapêutica de manutenção com VT (39 meses contra 32 meses naqueles que receberam VP, $p=0,1$), assim como a OS (a 5 anos, 69% versus 50%; $p=0,1$).⁸ Relativamente à toxicidade, a incidência de eventos adversos de natureza hematológica foi semelhante entre os dois esquemas de manutenção, com apenas um dos doentes submetidos a VT a apresentar neutropenia de grau 3-4. Os eventos adversos não-hematológicos de grau 3-4 ocorreram mais frequentemente no grupo que recebeu VT que naquele que foi tratado com VP (17% e 5%, respectivamente; $p=0,009$), com a neuropatia periférica a encabeçar a lista dos mesmos (9% com VT contra 3% com VP). A toxicidade foi responsável pela descontinuação da terapêutica em 13% e em 9% dos doentes tratados com VT e VP, de forma respectiva, sendo os principais motivos a neuropatia periférica e os eventos cardíacos. Embora o estudo em análise não permita avaliar os benefícios individuais do

bortezomib, pode-se inferir que o fármaco apresenta eficácia pelos resultados demonstrados na melhoria da qualidade da resposta, que não podem ser atribuídos ao simples efeito da talidomida ou da prednisona pois não evidenciaram um grau de melhoria da resposta tão acentuado em ensaios clínicos anteriores.⁸

O ensaio clínico que comparou o regime VMPT-VT com o VMP, anteriormente discutido a propósito dos regimes de indução contendo bortezomib, abonou a favor do regime indução VMPT seguido de manutenção com VT nos doentes idosos, sobretudo naqueles que têm uma idade inferior a 75 anos.² Durante a fase de manutenção com VT, o surgimento ou agravamento de eventos adversos grau 3-4 foi reduzido (<5%). A neutropenia de grau 4 foi reportada em 3% dos doentes, a neuropatia periférica em 4% e os eventos cardíacos em 1% dos doentes.⁵

Para além da alteração do esquema de administração semanal e do ajuste da dose, a administração de bortezomib por via subcutânea em detrimento da via endovenosa apresenta particular interesse em terapêutica de manutenção, sem que haja diferenças estatisticamente significativas sobre a eficácia, nomeadamente em termos de taxa de resposta global, TTP ou OS.^{2,37} A incidência de eventos de grau 3 ou superior é mais elevada recorrendo à via endovenosa, a via de administração padrão (70% versus 57% com a via subcutânea), sendo a trombocitopenia, a neutropenia e a anemia os eventos mais comuns. A neuropatia periférica é significativamente menos habitual com a administração subcutânea (38% versus 53%), sendo esta bem tolerada localmente.³⁷ Assim, o bortezomib subcutâneo constitui uma opção de tratamento viável nos doentes idosos e naqueles que necessitam de terapêutica prolongada.⁴

Em suma, a manutenção com lenalidomida ou com bortezomib administrado uma vez por semana é segura e eficaz nos doentes idosos.⁴ Todavia, são necessários ensaios clínicos que determinem uma duração apropriada para a terapêutica de manutenção.²⁷

4.4. Terapêutica de suporte

A manutenção da qualidade de vida impõe desafios ao longo de todas as etapas da doença, desde o diagnóstico passando pelas fases de tratamento activo e culminando no fim da vida. Assim, percebe-se que o tratamento de suporte possui uma importância substancial e crescente na abordagem terapêutica ao indivíduo com MM.^{3,38} As complicações esqueléticas, a dor, a insuficiência renal, as infecções e a anemia constituem os principais focos da sua acção.³

Todos os doentes com MM sintomático, desde que possuam a sua função renal preservada, devem efectuar terapêutica com bifosfonatos. Está demonstrado que o clodronato de sódio, o pamidronato de sódio ou o ácido zoledrónico reduzem os eventos relacionados com o esqueleto, especificamente o surgimento de novas lesões ósseas ou de fracturas patológicas. Possuem também um papel preponderante no controlo da hipercalcémia característica do MM.^{1,38} O clodronato de sódio tem a vantagem de poder ser administrado por via oral. Todavia, o ácido zoledrónico possui benefícios demonstrados, nomeadamente em termos de OS, sobre o mesmo. Este possui ainda um menor tempo de perfusão quando comparado com o pamidronato (15 versus 30 minutos, respectivamente).³ A vitamina D e o cálcio são suplementos obrigatórios quando a escolha recai sobre o ácido zoledrónico. Na maioria das vezes, a terapêutica com bifosfonatos prolonga-se indefinidamente no tempo. Estes fármacos, sobretudo se administrados por via endovenosa, podem associar-se a osteonecrose da mandíbula, uma complicação grave e cujo risco ronda os 3,5% com ácido zoledrónico, pelo que antes do início da terapêutica todos os doentes devem realizar uma avaliação dentária. A radioterapia localizada de baixa dose apresenta elevada eficácia no controlo de lesões ósseas dolorosas isoladas, sendo que os opiáceos e os cuidados paliativos são também opções a considerar no tratamento da dor óssea. Os anti-inflamatórios não esteróides

estão proscritos devido à sua acção nefrotóxica.³⁸ Na estabilização de vértebras em risco de fractura ou nas fracturas de compressão, como prevenção da dor crónica, pode estar indicada a vertebroplastia ou a cifoplastia, embora não exista nenhum estudo até ao momento realizado no âmbito do MM.³⁸ Por vezes, a prevenção de fracturas patológicas obriga à realização de uma cirurgia ortopédica. Uma outra complicação esquelética que pode ocorrer é a compressão medular, que atinge cerca de 5% dos doentes com MM, podendo constituir um sinal de apresentação. Assim que se levante a suspeita deste diagnóstico, a terapêutica com dexametasona em alta dose deve ser instituída de imediato, reservando-se o tratamento definitivo, com radioterapia ou cirurgia, para o período que sucede a realização de exames de imagem adequados.³

A insuficiência renal, causada pela deposição de cadeias leves livres ao nível dos túbulos renais, é uma complicação comum e potencialmente grave. A hipercalcémia, a infecção e a desidratação podem potenciar o seu aparecimento, o qual requer uma acção terapêutica rápida com dexametasona em alta dose. Posteriormente, deve seleccionar-se um regime contendo bortezomib com o intuito de diminuir rapidamente a carga de cadeias leves que alcança o rim e aumentar a probabilidade de retorno a uma função renal normal.³

Os eventos infecciosos possuem uma incidência considerável nos doentes com MM, devido à presença de defeitos de imunidade. Os doentes devem ser advertidos para a necessidade de recorrerem ao serviço de urgência caso desenvolvam um quadro febril, o qual deve ser resolvido através da administração de antibioterapia de largo espectro. Encontra-se descrito que 10% dos doentes com MM morre devido a causas infecciosas nos primeiros 60 dias após o diagnóstico.³⁸

A anemia nos doentes com MM pode ser devida à doença, à disfunção renal ou ao próprio tratamento.³ As transfusões e os agentes estimuladores da eritropoiese

constituem as opções de tratamento disponíveis.^{3,38} As transfusões sanguíneas são úteis na correcção rápida da anemia moderada a severa nos doentes sintomáticos, enquanto que os agentes estimuladores da eritropoiese encontram indicação nos doentes que possuem alteração da função renal. A instituição da quimioterapia permite melhorar a anemia ligeira a moderada nos doentes que não apresentam ou manifestam poucos sintomas da doença.³⁸

Os eventos tromboembólicos podem estar também associados à própria doença ou ao síndrome de hiperviscosidade que por vezes se associa. A aspirina ou as heparinas de baixo peso molecular podem estar indicadas.^{2,38}

Não esquecer que a terapêutica de suporte envolve também a gestão adequada dos aspectos psicológicos associados à doença.³⁸

4.4.1. Gestão de eventos adversos associados à terapêutica

Os idosos são particularmente susceptíveis aos eventos adversos relacionados com o tratamento, sendo que 42 a 53% dos mesmos experienciam eventos adversos de grau 3 ou 4 nos primeiros ciclos de tratamento com novos agentes.¹ Tais eventos podem condicionar a diminuição da dose preconizada ou mesmo conduzir à suspensão do tratamento, hipotecando a eficácia terapêutica do regime seleccionado. Assim, para garantir o atingimento dos objectivos do tratamento, é necessário antecipar e agir em conformidade com os potenciais eventos adversos, assegurando sempre uma toxicidade cumulativa mínima.¹

Neste âmbito e não fugindo aos princípios que regem a terapêutica de suporte, salientam-se alguns dos principais eventos adversos, que embora não sendo exclusivos da terapêutica, associam-se frequentemente a ela.

A neutropenia aumenta o risco de infecção grave. As características do doente, a contagem absoluta basal, o estágio da doença e o tipo de quimioterapia administrada

influenciam o risco de neutropenia severa. A lenalidomida combinada com agentes alquilantes concorre para um maior risco. O factor estimulante das colónias de granulócitos pode ser usado na gestão deste evento adverso, tanto como profilaxia primária, como com objectivo curativo. O fármaco em causa apenas deve ser utilizado perante neutropenia de grau 3 ou 4. Se a neutropenia deste grau persistir, mesmo que sob terapêutica, o tratamento do MM deve ser adiado ou suspenso até que a contagem absoluta de neutrófilos recupere. Alcançado um valor de pelo menos 1 000 células/mL, o reinício da quimioterapia deve ser efectuado com doses inferiores às iniciais.³⁹

A trombocitopenia é comum tanto com os fármacos alquilantes, assim como com os novos agentes, designadamente o bortezomib e a lenalidomida. Perante um caso de trombocitopenia de grau 4, a terapêutica deve ser interrompida até que o efeito adverso em causa alcance o grau 2. Tal como com a neutropenia, a reintrodução da terapêutica para a doença de base deve salvaguardar um ajuste posológico.⁴⁰

O tromboembolismo venoso constitui uma das principais complicações registadas entre os indivíduos com MM, principalmente naqueles que são tratados com determinados agentes, nomeadamente dexametasona em alta dose, talidomida e lenalidomida.^{3,38} O risco tromboembólico não é superior quando se usa a talidomida ou a lenalidomida isoladamente. O mesmo apenas aumenta quando se combina um dos agentes anteriores com esteróides em alta dose ou com agentes citotóxicos.^{2,38} O IMWG recomenda a profilaxia com aspirina ou heparina de baixo peso molecular, de acordo com a estratificação de risco, não havendo preferência de uma em relação à outra.³ A varfarina pode estar indicada quando se usam determinados regimes.² A lenalidomida tem sido também associada ao desenvolvimento de enfarte agudo do miocárdio, particularmente naqueles indivíduos com factores de risco cardiovascular.⁴¹ Para além de uma vigilância restrita, todos os esforços devem ser canalizados com o intuito de

minimizar o impacto dos factores de risco modificáveis, tais como o tabagismo, a hipertensão e a dislipidémia. A hipotensão ortostática, frequentemente associada à terapêutica com bortezomib, pode ser abordada mediante um ajuste da terapêutica anti-hipertensiva e diurética. A re-hidratação, a administração de mineralocorticóides e os simpaticomiméticos poderão ser parte integrante da abordagem terapêutica.⁴¹

O tratamento com talidomida ou bortezomib associa-se frequentemente ao desenvolvimento de neuropatia periférica.³⁶ Esta pode apresentar-se sob a forma de neuropatia sensitiva, dor neuropática ou, menos comumente, como neuropatia motora ou autonómica. Dado que não existem medidas preventivas efectivas disponíveis e que a neuropatia é dose-dependente, a gestão deste evento adverso passa pela diminuição da dose administrada dos fármacos potencialmente envolvidos na sua origem. Como discutido anteriormente, aquando dos diferentes regimes contendo bortezomib, a redução da frequência semanal de administração deste fármaco, de duas para uma vez por semana, assim como o uso da via subcutânea conduzem a uma menor incidência deste evento adverso.^{2,36}

A pneumonia apresenta-se como a principal complicação entre os indivíduos idosos tratados com Rd, MPT ou VMP.⁴¹ O bortezomib tem sido frequentemente implicado na reactivação da infecção latente pelo vírus varicela-zoster, pelo que a profilaxia com aciclovir tem sido amplamente recomendada.³⁸ Além desta medida, e em particular nos pacientes submetidos a tratamento com bortezomib, aconselha-se também a administração profiláctica de cotrimoxazol.⁴¹ Por outro lado, a profilaxia das infecções bacterianas não está indicada.³

As náuseas, os vómitos, a diarreia e a obstipação são complicações frequentemente associadas à terapêutica com bortezomib. Estes dois últimos efeitos adversos são também relativamente frequentes entre os indivíduos tratados com

talidomida e lenalidomida. Os anti-eméticos poderão ser particularmente úteis no tratamento dos vômitos. A diarreia pode ser gerida mediante a reposição de fluidos e, eventualmente, com a administração de anti-diarreicos. Doentes que sofram de obstipação devem ingerir uma elevada quantidade de fluidos e privilegiar uma dieta rica em fibras a fim de evitar o desenvolvimento de obstipação. De acordo com resultados de estudos já mencionados, a administração de bortezomib uma vez por semana poderá contribuir para a redução dos efeitos adversos supramencionados. Na presença de eventos adversos de grau 3 ou 4, deverá optar-se pela suspensão da terapêutica com bortezomib até à resolução dos sintomas, sendo posteriormente retomada, mas com dose mais reduzida. As complicações gastrointestinais relacionadas com a talidomida e lenalidomida raramente exigem a suspensão da terapêutica.⁴¹

Numa fase mais avançada da doença, a dor surge como um efeito adverso da tratamento, e não como sintoma associado à doença em si, sendo exemplo disso a neuropatia frequentemente associada ao bortezomib ou talidomida.³⁸

Em suma, recordar que a ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 obriga à suspensão da terapêutica até que haja resolução dos mesmos. A terapêutica pode ser reiniciada no início do ciclo seguinte numa dose inferior àquela que despoletou o evento adverso.²

5. Individualização da terapêutica no idoso

Nos idosos, a tomada de decisões clínicas enfrenta particulares dificuldades e nem sempre é a mais adequada, não só devido à heterogeneidade de cada indivíduo, mais exacerbada pelo processo de envelhecimento, mas também devido ao escasso número de ensaios clínicos randomizados e controlados que incluam indivíduos provenientes da população geriátrica.^{12,16} Torna-se necessário implementar evidência científica na prática clínica, de modo a otimizar a terapêutica e alcançar os melhores resultados nos idosos, especialmente nos mais frágeis.¹⁶

Efectuada a avaliação multidimensional do idoso, a estratificação dos idosos de acordo com a intensidade terapêutica adequada aos seus factores de risco passa a ser possível, ainda que, até ao momento, de forma puramente empírica. O senso clínico aliado ao trabalho multidisciplinar, sem esquecer a vontade do doente, são fundamentais ao longo de todo o processo, desde a instituição da terapêutica até ao seguimento regular.³

Nos idosos sem factores de risco deverá ser instituída terapêutica de alta dose (regimes triplos ou ASCT), ao passo que naqueles que possuem pelo menos um factor de risco, como idade igual ou superior a 75 anos, fragilidade, comorbilidade ou incapacidade, se recomenda uma estratégia terapêutica de intensidade atenuada ou o uso de fármacos em doses reduzidas.

O tratamento padrão dos doentes idosos assenta na selecção de um regime terapêutico triplo, preferencialmente contendo bortezomib (VMP, VCD ou VRD). Naqueles que possuem uma idade inferior a 75 anos e uma boa condição física, o regime VMPT afigura-se também como uma boa opção terapêutica.⁵ Não esquecer os regimes CTDa e CRd, que também demonstram bons resultados nesta faixa etária. Caso

a via de administração oral seja um requisito a cumprir, os esquemas contendo imunomoduladores são os recomendados, de que são exemplo os regimes MPT e Rd.² A terapêutica de manutenção com lenalidomida isolada ou com VT é eficaz e segura nos doentes idosos, prolongando a PFS e a OS.² Contudo, tanto o regime MPR-R como o VMPT-VT apresentam seu maior efeito em doentes com idade compreendida entre os 65 e os 75 anos.¹⁵

Nos idosos categorizados como vulneráveis, por qualquer motivo, a abordagem terapêutica deve ser mais suave, de modo a minimizar o risco de ocorrência de eventos adversos e a descontinuação do tratamento. Assim, os regimes farmacológicos duplos, como o VD ou o Rd, deverão ser os preferenciais.^{2,12} O primeiro demonstrou ser tão eficaz como o esquema VMP nos indivíduos idosos frágeis, apresentando menor toxicidade que este último. Nos doentes idosos vulneráveis é, ainda, viável a instituição de um regime de indução suave composto por dois fármacos seguido de um tratamento mais intensivo com uma combinação tripla. Num estudo que avaliou o papel da lenalidomida e prednisona como regime de indução, seguidas de consolidação com MPR e de manutenção com lenalidomida e prednisona, constatou-se que a adoção desta estratégia conduziu a uma diminuição significativa dos eventos adversos hematológicos de grau 4 associados ao MPR, o qual se afigura como inadequado em doentes frágeis dado o seu perfil de toxicidade.^{1,2} O grupo de doentes com as características referidas pode ainda beneficiar do tratamento de suporte/paliativo, sobretudo aqueles que apresentam fragilidade pronunciada.¹²

Os doentes idosos que se localizam entre os dois grupos mencionados anteriormente, isto é, aqueles que têm uma fragilidade intermédia podem beneficiar dos regimes terapêuticos duplos ou triplos, desde que estes últimos apresentem uma intensidade atenuada.¹²

No futuro, as recomendações anteriormente estabelecidas poderão ser validadas por meio de ensaios clínicos que comparem as terapêuticas de alta dose com os esquemas ajustados.¹²

6. Considerações finais

A terapêutica personalizada, com ajustes posológicos apropriados ou modificações no esquema de tratamento, urge como forma de ponderar os benefícios e os prejuízos provenientes dos regimes terapêuticos actualmente disponíveis. Os regimes terapêuticos melhor tolerados reduzem a necessidade de descontinuação terapêutica, optimizando a eficácia do tratamento. As intervenções profilácticas atempadas aliadas à gestão célere e adequada dos eventos adversos são igualmente necessárias. A avaliação multidimensional do idoso permite descortinar parte da heterogeneidade que impera neste grupo populacional. Os idosos, mesmo que vulneráveis, deverão intervir de forma mais activa na comparação de diferentes estratégias terapêuticas individualizadas, pela inclusão em ensaios clínicos que adoptem uma ou outra forma de avaliação geriátrica. Os receios associados à aplicação das diferentes escalas em termos de dispêndio de tempo poderão ser esbatidos pela criação de uma aplicação de tecnologias de informação e comunicação. Ainda assim, é necessário salientar que o tempo dispendido em tal avaliação pode ser insignificante quando comparado com as vantagens decorrentes da redução do risco de subsequentes eventos adversos. No actual estado da arte, a simplificada escala GAH constitui já um avanço significativo nesta matéria, podendo ser considerada o ponto de partida para novas descobertas. Os resultados dos ensaios clínicos poderão guiar a elaboração de algoritmos de decisão terapêutica, viabilizando melhorias ao nível da sobrevivência e da qualidade de vida nos doentes idosos com MM. Haverá mais desafios?

Referências bibliográficas

1. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519-29.
2. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood reviews*. 2013;27(3):133-42.
3. King AJ, Gooding S, Ramasamy K. Managing multiple myeloma in the over 70s: a review. *Maturitas*. 2015;80(2):148-54.
4. Guglielmelli T, Palumbo A. Incorporating novel agents in the management of elderly myeloma patients. *Current hematologic malignancy reports*. 2013;8(4):261-9.
5. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(7):634-40.
6. Palumbo A, Cerrato C. Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(3):263-73.
7. Runcie KD, Mark TM. Novel Induction Regimens in Multiple Myeloma. *Current hematologic malignancy reports*. 2015.
8. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, Lopez de la Guia A, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012;120(13):2581-8.

9. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2014;385(9983):2197-208.
10. Wildes TM, Finney JD, Fiala M, Gao F, Vij R, Stockerl-Goldstein K. High-dose therapy and autologous stem cell transplant in older adults with multiple myeloma. 2015;50(8):1075-82.
11. Ozaki S, Shimizu K. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: past, present, and future. *BioMed research international*. 2014;2014:394792.
12. Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-74.
13. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood*. 2010;116(19):3743-50.
14. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(4):448-55.
15. Genadieva-Stavric S, Cavallo F, Palumbo A. New approaches to management of multiple myeloma. *Current treatment options in oncology*. 2014;15(2):157-70.

16. Pilotto A, Sancarlo D, Daragjati J, Panza F. Perspective: the challenge of clinical decision-making for drug treatment in older people. The role of multidimensional assessment and prognosis. *Frontiers in medicine*. 2014;1:61.
17. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Perez Persona E, Gonzalez B, Fernandez Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *Journal of geriatric oncology*. 2015;6(5):353-61.
18. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Annals of hematology*. 2014;93(6):1031-40.
19. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1249-57.
20. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2012;65(9):989-95.
21. Tuchman SA, Shapiro GR, Ershler WB, Badros A, Cohen HJ, Dispenzieri A, et al. Multiple myeloma in the very old: an IASIA conference report. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5).
22. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011;305(1):50-8.
23. Duque AS, Gruner H, Clara JG, Ermida JG, Veríssimo MT. Avaliação Geriátrica. Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

24. Moreno X, Huerta M, Albala C. [Global self-rated health and mortality in older people]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2014;28(3):246-52.
25. Gay F, Magarotto V, Crippa C, Pescosta N, Guglielmelli T, Cavallo F, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood*. 2013;122(8):1376-83.
26. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):934-41.
27. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1759-69.
28. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-47.
29. Palumbo A, Waage A, Hulin C, Beksac M, Zweegman S, Gay F, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(1):87-94.
30. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(5):1231-8.

31. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):906-17.
32. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, Stewart K, Buadi FK, Allred J, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. *American journal of hematology*. 2011;86(8):640-5.
33. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116(23):4745-53.
34. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
35. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Mikhael JR, Chen C, Trudel S, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2014;167(4):563-5.
36. Moreau P, Kolb B, Attal M, Caillot D, Benboubker L, Tiab M, et al. Phase 1/2 study of carfilzomib plus melphalan and prednisone in patients aged over 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3100-4.
37. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):431-40.

38. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British journal of haematology*. 2011;154(1):76-103.
39. Palumbo A, Blade J, Boccadoro M, Palladino C, Davies F, Dimopoulos M, et al. How to manage neutropenia in multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2012;12(1):5-11.
40. Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood reviews*. 2011;25(2):65-73.
41. Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood reviews*. 2011;25(4):181-91.

Anexo: Geriatric Assessment in Hematology

(GAH) Scale

GAH SCALE											
Functional Status											
Number of Drugs		<i>(Record the number of different drugs currently in use; must be taken continuously for more than two weeks; only consider analgesics and laxatives for more twice a week)</i>									
Gait Speed		<i>Time to walk 4 meters at normal pace(see instructions)</i>						m/sec			
Mood		<i>In the last week, did you feel depressed? (Select one)</i>									
		Never, rarely or occasionally (no more than 2 days)			Frequently, most of the time or all time (3 to 7 days)						
IADL/ADLs		Do you need any help in your daily living?		Yes/No		Do you have a caregiver?		Yes/No			
Do you have any difficulty in... (Yes/No)											
Shopping for personal items (p.e. toilet items or medicines)?		Managing money (p.e. keeping track of expenses or paying bills)?		Walking? <i>Cane or walker is admitted</i>		Doing light housework (like washing dishes, straightening up or light cleaning)?		Bathing or showering?			
Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No		
Subjective Health Status		<i>In general compared to other people of your age, would you say that your health is ... (select one)</i>									
		Excellent		Very good		Good		Fair		Poor	
Nutrition <i>(see instructions)</i>											
Weight (Kg)				Height (m)				BMI (Kg/m²)			
Have you lost any weight within the last 3 months?				Have you eaten less than usual over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?				Have you suffered psychological stress or an acute disease in the past 3 months?			
More than 3Kg				Much less				Yes			
Don't know				Somewhat less				No			
Between 1 and 3 Kg				No							
No											
Mental Status		<i>(Ask questions on this list and record all answers. All responses must be given without reference to calendar, newspaper, birth certificate or other aid to memory)</i> Answer: right/wrong									
1. What is the date of today?						Right		Wrong			
2. What date of the week is it?						Right		Wrong			
3. What is the name of this place?						Right		Wrong			
4. What is your telephone number?						Right		Wrong			
5. How old are you?						Right		Wrong			
6. When were you born?						Right		Wrong			
7. What's the name of the current President?						Right		Wrong			
8. Who was the President just before him?						Right		Wrong			
9. What are your mother's second name?						Right		Wrong			
10. Subtract 3 from 20 and keep subtracting 3 from each number all the way down.						Right		Wrong			
Comorbidity and Behaviors											
<i>Comorbidities must be registered as presence or absence. BMI will be categorized into ≥25/<25 and smoking habit as never, former or current smoker.</i>		Diabetes mellitus				Absence		Presence			
		Cancer				Absence		Presence			
		Lung disease				Absence		Presence			
		Heart failure				Absence		Presence			
		BMI				≥25		<25			
		Smoking				Never / former		Current			

GENERAL INSTRUCTION FOR COMPLETING THE GAH SCALE

This questionnaire may be administered by any professional appropriately educated or trained for this purpose. It is recommended to follow the following instructions:

1. Administer the complete questionnaire without interruptions in a relaxed atmosphere, avoiding any stimuli or noises that could alter the results.
2. Ask all questions directly to the patient. Help from a family member or caregiver will be permitted if the patient is unable to remember or respond on his/her own, except for the mental status test.
3. **Weight:** kg, with one decimal only; **Height:** m, with two decimals.
4. **Gait speed:** A flat, safe place to walk is required. Two lines set 4 meters apart are made on the ground in a space that is safe enough to be able to walk without interferences. The patient is placed at the start line and asked to walk at his/her usual pace without stopping until crossing the end line. The chronometer is started at the moment the patient's foot crosses the start line and is stopped when the patient crosses the end line. The patient is allowed to use any cane or walker that he/she normally uses. It is recommended for the evaluator to walk near the patient to ensure the patient's safety. The patient should go and come back. The time it takes the patient to cover the distance to the end line and then come back to the start line is added and divided by 2 to calculate the mean time to cover 4 meters. Gait speed expressed in m/sec is the result of dividing the 4 meters by the mean time it takes the patient to cover this distance.
5. **Mood:** Ask the patient about symptoms that can be interpreted as depressive or low mood during the last week and how many days they were felt, distinguishing between symptoms experienced or not on more than 3 days of the week.

6. Activities of daily living: Only those activities the patient has actually performed in the last month should be recorded. The mere theoretical ability to perform these activities should not be recorded. A caregiver will be understood to be a person who assists or cares for another person affected by any kind of disability, handicap or incapacity that hinders or prevents normal performance of his/her activities of daily living or social relations.

7. Subjective health status: Read the 5 responses to the patient and ask him/her to please choose only one of them.

8. Nutrition: Consider only involuntary weight loss without taking into account intentional intake reduction. Acute disease should be serious enough to require medical care, changes in treatments, or cause additional limitations. Do not consider minor conditions (upper respiratory tract infections, uncomplicated urinary tract infections, etc.).

9. Mental status: Ask the 10 questions just as they appear in the questionnaire, without using other words or helping the patient. Consider only completely correct responses. The date of birth must include the day, month and year. The President's last name is sufficient to validate the response. The series of subtractions should be completed to the end. If the patient refuses to answer any question, it will be recorded as incorrect.

10. Comorbidity and habits: Comorbid conditions should be recorded as the presence or absence of disease. BMI will be categorized in values ≥ 25 / < 25 , and smoking as never smoker and former smoker/current smoker.