



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marco André Coelho Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores do proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Vaz, do Dr. Jorge Aperta e do Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marco André Coelho Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Inibidores do proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Vaz, do Dr. Jorge Aperta e do Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Marco André Coelho Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014205029, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Inibidores do proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 setembro de 2020.

Marco André Coelho Alves

(Marco André Coelho Alves)

Agradecimentos

Aos meus pais, que sempre fizeram tudo por mim, por toda a paciência e apoio que demonstraram, por todo o trabalho e sacrifício pelos quais passaram para que eu conseguisse terminar esta etapa. Obrigado do fundo do meu coração.

Aos meus avós, em especial ao meu avô Adriano e à minha avó Amélia, que mais do que o que fizeram por mim ao longo deste percurso universitário, agradeço por me terem criado e educado, sem eles certamente não seria a pessoa que sou hoje.

Aos meus tios, Martinho, Adelaide e à Andreia por sempre me terem ajudado e apoiado ao longo destes anos. A família não se escolhe, mas se pudesse escolher, certamente seriam vocês a minha escolha.

À Joana, a pessoa mais importante que levo desta etapa. Obrigado por estares sempre do meu lado, obrigado pelo apoio e paciência, obrigado por tudo.

Aos meus amigos. As histórias e momentos vividos foram tantos que custa acreditar que esta etapa está a chegar ao fim. Agradeço por estarem sempre presentes, agora, e nos momentos vindouros.

Ao meu orientador, Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvado, agradeço por me ter desafiado e incentivado, por toda a paciência e disponibilidade demonstradas ao longo desta etapa, por todas as correções e conselhos que tornaram possível a concretização deste trabalho.

À Faculdade de Farmácia e a todo o corpo docente, que sempre trabalhou em prol do crescimento e desenvolvimento de todos os estudantes, obrigado por me ajudarem a ser o farmacêutico, a pessoa que sou hoje.

A todos, o meu mais sincero obrigado!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	7
Abreviaturas	8
Introdução.....	9
Descrição do estágio.....	10
Análise SWOT.....	10
1. Pontos Fortes.....	11
2. Pontos Fracos	12
3. Oportunidades.....	13
4. Ameaças	14
Casos Clínicos	16
Considerações Finais.....	17
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	18
Abreviaturas	19
Introdução.....	20
Descrição do estágio.....	21
Análise SWOT.....	23
1. Pontos Fortes.....	23
2. Pontos Fracos	24
3. Oportunidades.....	25
4. Ameaças	26
Considerações Finais.....	27
Parte III – "Inibidores do proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo"	28
Abreviaturas	29
Resumo.....	31
Abstract.....	32
1. Introdução ao Mieloma Múltiplo.....	33
1.1. Epidemiologia.....	35
1.2. Etiologia.....	37
1.3. Fisiopatologia	38
1.4. Patogénese.....	38
1.5. Diagnóstico.....	39
1.6. Manifestações clínicas.....	40
1.7. Tratamento.....	40
2. Alterações celulares e Progressão do Mieloma Múltiplo	41
2.1. Efeitos do mieloma dentro e fora da medula óssea.....	41
2.2. Tipos de mieloma.....	42
2.3. Principais alterações genómicas no Mieloma Múltiplo	43
3. Sistema enzimático Ubiquitina Proteassoma	44
3.1. Proteassoma, estrutura e função.....	45

3.2. Mecanismo de inibição.....	47
3.3. Fármacos inibidores do proteassoma.....	48
Bortezomib (Velcade®).....	49
Carfilzomib (Kyprolis®).....	49
Ixazomib (Ninlaro®).....	49
3.4. Resistências aos fármacos inibidores do proteassoma.....	50
4. Regimes terapêuticos atualmente utilizados.....	51
4.1. Terapêutica de primeira linha.....	51
4.2. Terapia de suporte.....	53
4.3. Terapêuticas recidiva/refratária.....	54
5. Outras fármacos abrangidos pelos regimes terapêuticos.....	55
5.1. Fármacos Imunomoduladores.....	55
5.2. Anticorpos monoclonais.....	55
5.3. Corticosteroides.....	56
6. Perspetivas Futuras.....	57
7. Conclusão.....	58
8. Referências Bibliográficas.....	59

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.....	10
Tabela 2 - Análise SWOT do estágio em Farmácia Hospitalar	23
Tabela 3 - Diretrizes de classificação da doença segundo o International Myeloma Working Group (IMWG) (Adaptado de Brooks <i>et al.</i> , 2017) ⁶	35
Tabela 4 - Principais alterações genómicas no Mieloma Múltiplo	44
Tabela 5 - Características químicas e farmacológicas de diferentes inibidores de proteassoma (Adaptado de Ito <i>et al.</i> , 2020) ²⁶	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Iniciação e progressão do mieloma (Adaptado de Gao <i>et al.</i> , 2019) ⁴⁹	34
Figura 2 - Incidência e taxa de mortalidade do MM em 2018 (Adaptado de Bray <i>et al.</i> , 2018) ⁵⁰	36
Figura 3 - Taxa de incidência padronizada para a idade, por país em 2018.....	36
Figura 4 - Estrutura de uma imunoglobulina (anticorpo) (Adaptado de Durie <i>et al.</i> , 2018) ²⁰	42
Figura 5 - A estrutura catalítica central 20S e a duas subunidades reguladores denominadas 19S. (Adaptado de Shannalee <i>et al.</i> , 2016) ³¹	46
Figura 6 - Esquema da via da ubiquitina-proteassoma (UPS).....	47
Figura 7 - Efeitos moleculares da inibição do proteassoma em células de MM.....	48
Figura 8 - Esquema de resposta em pacientes recentemente diagnosticados.....	52
Figura 9 - Progressão clínica do Mieloma Múltiplo (Adaptado de Durie <i>et al.</i> , 2018) ²⁰	54

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Isabel

Estágio orientado pela Dra. Ana Margarida Costa Roque Vaz

Abreviaturas

FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FSI	Farmácia Santa Isabel
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)
UC	Universidade de Coimbra

Introdução

O estágio curricular é umas das peças fulcrais do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia pois nesta etapa os conhecimentos teóricos adquiridos são aplicados, permitindo o desenvolvimento e consolidação destes, bem como o contacto com o mercado de trabalho, a realidade profissional e com a comunidade.

A Farmácia Comunitária é a face mais notória e característica da profissão de Farmacêutico, o qual cada vez mais tem um papel essencial no Serviço Nacional de Saúde (SNS). A capacidade de excelência dos profissionais encontrados nestes locais juntamente com o elevado nível de proximidade e disponibilidade leva a que este local seja muitas vezes o único local a que os utentes recorrem, não apenas em assuntos e dúvidas relativamente ao medicamento e/ou tratamento, mas bem como a assuntos relacionados com dermocosmética, nutrição ou veterinária, demonstrando mais uma vez a capacidade e versatilidade destes profissionais.

O meu estágio foi realizado na Farmácia Santa Isabel (FSI), em Coimbra, entre 6 de janeiro e 26 de junho, num total de 648 horas, sob a orientação da Farmacêutica Dra. Ana Margarida Costa Roque Vaz e com o apoio de toda a equipa. Iniciei o estágio pelo trabalho de *backoffice*, através da receção de encomendas e armazenamento das mesmas, bem como pela criação de bases para a realização das restantes tarefas, o que se traduziu numa rápida atribuição de autonomia para a preparação de manipulados, atendimento e aconselhamento, bem como monitorização da tensão arterial e colesterol total.

Este estágio em farmácia comunitária foi o meu primeiro contacto com o mercado de trabalho, e após o fim desta experiência sei que não havia um sítio melhor por onde começar a minha carreira. O local onde a farmácia se encontra, os excelentes profissionais que exercem a sua profissão neste local, bem como o contexto da época vivida fizeram deste estágio extremamente enriquecedor, não apenas no campo de aplicação dos conhecimentos teóricos, mas como no desenvolvimento de capacidades de adaptação e resolução de problemas.

O presente relatório pretende analisar retrospectivamente esta experiência através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), onde irei realizar uma análise crítica à aplicação de todo o conhecimento teórico e experiência adquirida ao longo desta etapa.

Descrição do estágio

A FSI situa-se Avenida Sá da Bandeira em Coimbra, local privilegiado da cidade, estando a curta distância tanto da Praça da República como do Centro Histórico de Coimbra. Apresenta um horário de funcionamento das 8h às 20h de segunda-feira a sexta-feira e das 8h às 13h ao sábado, encerrando aos domingos.

Fundada em 1956 e com um edifício em perfeita harmonia com o contexto histórico e cultural na qual se insere, encontra-se desde maio de 2012 sobre a alçada da proprietária e diretora técnica Dra. Ana Baptista. A equipa é constituída por três farmacêuticos e um técnico de farmácia.

Análise SWOT

A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).

Esta análise permite uma avaliação crítica e assertiva dos fatores que influenciaram o funcionamento do estágio, através de duas abordagens complementares, uma que visa os pontos fortes e fracos (Análise Interna) e outra que visa as oportunidades e ameaças (Análise Externa).

Tabela I - Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária

Análise interna	1. Pontos Fortes	2. Pontos Fracos
	- Equipa técnica - Versatilidade - Componente veterinária	- Limitação de conhecimentos - Produtos de dermocosmética - Formações internas
Análise externa	3. Oportunidades	4. Ameaças
	- Serviços - Pilar de saúde pública	- Concorrência - Covid-19

I. Pontos Fortes

I.1. Equipa técnica

A FSI conta com uma equipa técnica muito profissional e completa, pois todos os elementos trabalham com o mesmo objetivo, o bem-estar do utente. A equipa é constituída pela Dra. Ana Baptista, proprietária e Diretora Técnica, pela Dra. Ana Margarida Vaz, Farmacêutica, pela Dra. Rita Rodrigues, Farmacêutica e pelo Sr. Rui Borges, Técnico de Farmácia. E apesar do reduzido número de elementos, o que esta equipa possui em experiência, capacidade de trabalho, inovação e adaptação, certamente compensa.

Cada elemento é capaz de desempenhar as funções essenciais ao funcionamento da farmácia, no entanto existem tarefas como a gestão da farmácia, a realização das encomendas diárias, o controlo dos psicotrópicos e benzodiazepinas ou até mesmo o controlo semanal da temperatura e humidade estavam ao cargo dum elemento definido, podendo assim rentabilizar o tempo e a eficácia na realização de cada tarefa. Ao longo deste estágio tive a oportunidade de desempenhar ou de observar a realização de cada uma destas tarefas podendo assim enriquecer-me profissionalmente.

I.2. Versatilidade

Ao longo deste estágio tive a oportunidade de desempenhar diversas funções e assim enriquecer-me profissionalmente, tanto a nível dos *Hard Skills*, como dos *Soft Skills*. Iniciei o estágio pela receção/armazenamento de encomendas, a adaptação com o funcionamento do *software* Sifarma 2000®, bem como pela interpretação de receitas eletrónicas e manuais. À medida que a minha compreensão do funcionamento destes aspetos melhorou e desenvolvi autonomia suficiente para conseguir lidar com estes em contexto real, passei a efetuar atendimento, local onde desenvolvi as minhas competências de comunicação e flexibilidade, especialmente à diversidade de clientes que passava por este local, destacando-se os estudantes, devido à proximidade com a Universidade de Coimbra, os turistas e os clientes já fidelizados, na sua maioria idosos que viviam na proximidade. Como tal era necessário personalizar o atendimento, não apenas de acordo com as necessidades do utente, mas também com a faixa etária e a capacidade de entender as indicações fornecidas por mim, ou pelo médico. Para tal tentei assimilar o nome comercial dos medicamentos associando ao princípio ativo e à indicação terapêutica do mesmo, em alguns casos, nos medicamentos mais usualmente comercializados tentei ainda saber a posologia. Para além desta vertente de atendimento mais típica dum Farmacêutico Comunitário, a qual foi essencial desde o início de março, em que foi necessário sensibilizar a população acerca dos cuidados necessários que deveriam ser tomados face à pandemia, ainda tive a oportunidade de medir a tensão arterial

ou colesterol total, local no qual era possível um maior contacto com o utente, viabilizando assim um aconselhamento mais próximo, visando sempre a promoção de hábitos de saúde. Ainda foi possível a preparação de vários medicamentos manipulados e sua ficha de produto inerente, sendo que as fórmulas magistrais, eram preparadas segundo uma receita médica que especificava o doente a quem o medicamento se destinava.

1.3. Componente veterinária

A FSI é uma referência no mundo dos medicamentos e preparações de uso veterinário, sendo procurada por clientes de todo o distrito. Para responder a tal necessidade, a farmácia dispõem duma elevada gama de produtos, tanto para animais domésticos, como cães e gatos, mas também para animais de grande porte, como bovinos, suínos e equinos. Este amplo sortido em profundidade e extensão aliado a uma equipa técnica preparada para lidar com qualquer instância ou problema neste âmbito, cria a possibilidade de fidelizar o cliente através dum serviço de excelência que visa o aconselhamento ao utente, para que as necessidades dos seus animais sejam correspondidas da forma mais eficaz e segura.

Esta característica possibilitou fomentar o meu contacto e conhecimento no âmbito dos medicamentos e produtos para uso veterinário, dispositivos médicos e nutrição animal, tanto através da formação e do apoio da equipa técnica que sempre me apoio ao longo do meu percurso, bem como através do contacto e elucidação por um colaborador da Siloal, S.A., distribuidora especializada em veterinária ou através dum médico veterinário ao dispor da farmácia através do programa Espaço Animal.

2. Pontos Fracos

2.1. Limitação de conhecimentos

Ao longo do estágio surgiram diversas dúvidas relativamente ao conhecimento da posologia e duração do tratamento. Surgiram ainda dúvidas na compreensão da letra e do processamento das receitas manuais, questões estas sempre prontamente esclarecidas pelos restantes colegas da equipa. Problemas estes que foram diminuindo ao longo do tempo, no entanto, alguns clientes, especialmente os de longa data preferiam ser atendidos pelo profissional “do costume”, o que é normal já que estes possuem mais experiência e um conhecimento mais introspetivo da situação do utente.

2.2. Produtos de dermocosmética

Devido ao público alvo da FSI não ser o típico cliente que procura produtos de dermocosmética, foram poucas as oportunidades em que pude colocar em prática tanto os conhecimentos adquiridos nas aulas como os que me foram passados pelas minha colegas. Sendo que as poucas oportunidades de aconselhamento que surgiram foi na época final do estágio, em particular no aconselhamento de protetores solares e cuidados com a exposição solar que deverão ser adotados.

2.3. Formações internas

Devido à diversidade de campos abrangidos pela profissão de Farmacêutico comunitário, e como tal, conhecimentos e versatilidade necessários, adjacientemente ao rápido crescimento e mutação desta indústria, é exigido a este profissional uma aprendizagem contínua, como tal, a formação interna geralmente lecionada por delegados de saúde é essencial. Inicialmente pude usufruir de várias formações internas, abrangendo temas tão dispares como a higiene feminina, produtos usados no combate a piolhos e lêndeas ou a suplementação veterinária para animais de companhia. No entanto estas formações foram rapidamente limitadas pela pandemia, cingindo assim a possibilidade de adquirir conhecimentos em outras áreas

3. Oportunidades

3.1. Serviços

A FSI possui mensalmente serviço de aconselhamento de nutrição humana e serviço de podologia, cada uma delas ao cargo duma especialista da área em questão. Este facto proporcionou-me o contacto com profissionais de outras áreas de saúde, bem como utentes com necessidades distintas do habitual, o que me possibilitou aprender, não apenas na adequação do atendimento pós-consulta, mas também com a familiarização com a gama de produtos adquiridos pela farmácia com vista as necessidades específicas de cada um destes utentes.

3.2. Pilar de saúde pública

Desde que a possibilidade de o vírus chegar a Portugal até ao momento que terminei o meu estágio, a corrente de informações falsas foi algo que se propagou ainda mais rápido do que o próprio vírus. Como tal, durante estes tempos foi essencial o Farmacêutico Comunitário, uma entidade disposta a esclarecer qualquer tipo de dúvidas ou a apaziguar os

ânimos, diante da incerteza gerada por esta situação de emergência sanitária e de reordenamento social. Os episódios de tentativa de açambarcamento, ou de compra de medicamentos sugeridos como potenciais curas para este vírus foram variadas. Tanto a resolução destas adversidades, como por vezes, simplesmente o apoio emocional a pessoas em condição mais debilitada, condição esta agravada pelo isolamento e pelo pânico suscitado meios de comunicação social foram uma constante após o restabelecimento do estágio. E apesar de todo o mal-estar criado por esta pandemia, denoto que a minha resiliência e capacidade de adaptação aumentaram consideravelmente, pois é perante as adversidades e dificuldades que o verdadeiro crescimento pessoal ocorre.

4. Ameaças

4.1. Concorrência

Devido à localização privilegiada da FSI, a existência de farmácias concorrentes nas imediações seria inevitável, no entanto a existência de meia dezena de concorrentes tão próximo seria um obstáculo difícil de superar e que poderia ditar o fim de algumas instituições. No entanto a capacidade de inovação e adaptação da farmácia e da direção técnica contornou o que à partida poderia ser uma ameaça incontornável, conseguindo reduzir substancialmente este fator. A exploração da vertente veterinária, pouco explorada nas restantes farmácias, bem como a criação um serviço de aconselhamento de nutrição e serviço de podologia, cada uma delas ao cargo duma especialista da área em questão, destaca esta farmácia, pela capacidade de responder a necessidades específicas. Estas novas vertentes atraem novos clientes à procura de serviços de qualidade a um preço atrativo, clientes estes fidelizados não apenas através dos serviços complementares, mas também através da simpatia e profissionalismo com que são recebidos pela equipa da FSI.

4.2. Covid-19

Os efeitos provocados pela situação pandémica atual foram sentidos em todos os sectores e por toda a comunidade. Tanto a nível económico como comunitário o impacto desta pandemia foi devastador e é provável que estes sejam agravados com a chegada iminente do inverno. Aquando do agravamento de novos casos em Portugal, os estágios foram suspensos como medida preventiva e de proteção dos estagiários. Nesta etapa a FSI desenvolveu e implementou um Plano de Contingência, de modo a proteger tanto os

colaboradores da farmácia como os utentes. Este plano abrange várias medidas, como por exemplo, a redução de horários, a implementação do atendimento através do postigo e a existência de equipas a trabalhar “em espelho”, de modo a evitar a contaminação total da equipa em caso de contaminação de um único elemento. Estas medidas foram adotadas numa fase inicial em que o objetivo era diminuir a disseminação deste novo vírus.

Após o pico de casos e estabilização da curva de crescimento de novos casos, os estágios foram restabelecidos, existindo já em vigor normas e regras de bom funcionamento da farmácia neste novo dito “normal”. A existência duma barreira de acrílicos em toda a extensão do balcão de atendimento, como a limitação da capacidade no interior da farmácia, assim como a implementação de dispensadores de soluções antissépticas e o uso obrigatório de máscara, foram algumas das medidas implementadas.

Mesmo após o recomeço dos estágios, as coisas não voltaram totalmente ao normal, a redução do número de clientes era evidente, diminuição esta devido ao encerramento da Universidade de Coimbra (UC) e inexistência de turistas, dois públicos alvos fundamentais ao funcionamento da farmácia. O medo ainda pairava no ar sendo que as ruas e os estabelecimentos estavam vazios, era esse o novo normal. Esta redução do número de clientes limitou a possibilidade de efetuar atendimentos e assim melhorar a minha capacidade de responder às necessidades da população. Para além desta redução do número de potenciais experiências de aprendizagem, a longa paragem numa fase tão primordial da minha aprendizagem, dificultou a consolidação de termos e práticas que estava ao momento a interiorizar. Como tal, os primeiros dias de regresso foram como uma recapitulação e consolidação da fase inicial. Apesar dos contratemplos causados por toda esta situação, o poder de adaptação e de entreaajuda entre os membros desta equipa é um aspeto fundamental que nunca é de mais referir.

Casos Clínicos

Caso Prático nº1

Uma jovem dirigiu-se à farmácia queixando-se duma infeção vaginal. Como a confusão entre vaginose bacteriana e candidíase é algo recorrente, iniciei por questionar acerca das características dos sintomas apresentados pela jovem. Apesar de ambas terem origem no desequilíbrio do pH e flora vaginal, os sintomas e a origem destes são completamente distintos. Como tal é necessário um tratamento diferente. Enquanto a candidíase é uma infeção causada por um fungo, *Candida albicans*, o qual provoca prurido e corrimento branco e espesso, a vaginose bacteriana é também uma infeção, mas causada por uma bactéria, *Gardnerella vaginalis*, a qual causa um corrimento acinzentado com textura granulosa, acompanhada ainda por um odor extremamente forte. Após esclarecimento das diferenças e concluindo que o caso se tratava de uma candidíase, aconselhei o uso de um antifúngico, Gino-Canesten[®]. Recomendiei ainda a aplicação de várias medidas que poderão ser adotadas para prevenir uma futura infeção, tais como, evitar a utilização de roupa íntima sintética e de vestuário muito apertado.

Caso Prático nº2

Um indivíduo com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia referindo que se encontrava novamente com diarreia e dor abdominal, solicitando algo para a resolução do seu problema. Após questionar o utente sobre a presença de febre, ou a existência de sangue e/ou pus nas fezes, a qual a resposta foi negativa, coloquei de parte a existência duma infeção como causa da diarreia. Optei por dispensar o Imodium Rapid[®], o qual tem como princípio ativo a loperamida, indicada em casos de diarreia aguda e crónica. Referenciando que pode tomar dois imediatamente e novamente um a seguir a cada dejeção, nunca superando a posologia máxima de cinco comprimidos por dia. Aconselhei ainda a toma de Dioralyte[®], o qual promove a correção da perda de líquidos e eletrólitos. Como o utente referiu que era frequente ter diarreia, aconselhei ainda a toma dum regulador da flora intestinal, Boulactis Plus[®], o qual deverá ser dissolvido em água e tomado uma vez por dia. Aconselhei ainda a ingestão de muita água e evitar bebidas com cafeína e álcool, lembrei ainda que se ao fim de dois dias não houvesse melhoria, o mais indicado seria mesmo ir a uma consulta médica.

Considerações Finais

Concluindo o estágio em farmácia comunitária tal como consta no currículo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apercebo-me da importância do papel do Farmacêutico Comunitário, fundamental na promoção de saúde pública através do esclarecimento e aconselhamento aquando da dispensa do medicamento, muitas vezes o primeiro e o único contacto dos utentes com um profissional de saúde. Para desempenhar tamanha função com o máximo de rigor e capacidade é necessário um interesse e formação contínua deste, transmitindo essas competências com a maior disponibilidade, credibilidade e simpatia possível.

Ao longo deste estágio sempre tentei responder com a máxima disponibilidade e eficácia a todas as situações e necessidades que foram surgindo, tanto pela parte dos utentes como das tarefas necessárias a realizar para o bom funcionamento da farmácia, aspetos estes, aos quais penso ter respondido adequadamente.

Aponto como um dos fatores deste sucesso a rápida integração nesta equipa, equipa esta que sempre me apoiou e ajudou em todos os momentos, desafiando-me ainda a fazer mais e melhor, facto de que apenas posso estar agradecido. Considerando cada um destes elementos mais do que um colega, mas sim um amigo.

Após esta experiência considero-me um profissional mais capaz do que era anteriormente, adquiri competências tanto a nível profissional como a nível pessoal, e tal devo aos utentes que tiveram paciência aquando do surgimento duma situação ao qual eu ainda não estava totalmente pronto para responder, mas também à excelente equipa da FSI, a todos eles o meu obrigado.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Unidade de Saúde Local da Guarda

Estágio orientado pelo Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta

Abreviaturas

AUE	Autorização de Utilização Excepcional
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNCP	Sistema Nacional de Compras Públicas
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)
ULS	Unidade de Saúde Local

Introdução

No âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) existe a possibilidade de realizar estágio curricular em outras áreas para além da Farmácia Comunitária, prática mais comum dum farmacêutico. Como tal optei pela Farmácia Hospitalar, área essencial no funcionamento dum unidade de saúde, bem como do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Aproveitando esta oportunidade para ampliar o campo de conhecimentos, bem como a aplicação destes numa realidade diferente, elegi a ULS - Unidade de Saúde Local da Guarda como local onde esta minha aprendizagem e crescimento profissional iria ter a sua fundação.

A ULS Guarda tem as suas instalações contíguas ao Hospital Sousa Martins e presta cuidados a uma das quatro zonas mais envelhecidas da Europa, como tal a sua importância nos cuidados de saúde é essencial, já que esta faixa etária requer um acompanhamento redobrado.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são tecnicamente e cientificamente autónomos, atuando sob a supervisão da administração hospitalar, tem a seu cargo a receção, gestão, controlo de *stocks* bem como a distribuição do medicamento, tanto a nível interno como a nível dos centros de saúde da área geográfica que está sobre a sua tutela, para tal, a racionalização de recursos e uma política comum de aquisição e gestão do medicamento deve ter tida sempre como por base.

Os SFH são ainda responsáveis por garantir a melhoria contínua da qualidade e segurança do circuito do medicamento tanto em contexto interno como na dispensa de medicamentos em ambulatório, serviço este dirigido por um licenciado em ciências farmacêuticas, o Dr. Jorge Aperta.

O presente relatório pretende abordar a prática desempenhada ao longo desta jornada, bem como analisar retrospectivamente esta experiência através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), onde irei realizar uma análise crítica à aplicação de todo o conhecimento teórico e experiência adquirida.

Descrição do estágio

Iniciado dia 1 de julho e com término dia 28 de agosto, tive ao longo destes dois meses a oportunidade de passar por todas as áreas de atuação dos SFH e assim adquirir uma maior noção da complexidade e da importância deste serviço. Após introdução e apresentação aos serviços abrangidos pelo Farmácia, tive a oportunidade de em cada semana estar sobre a orientação dum Farmacêutico diferente, o qual me instruí acerca das suas tarefas e domínio de responsabilidade.

Posteriormente à introdução aos medicamentos, vacinas, material de penso terapêutico e restante material existente na farmácia, etapa essencial para compreensão e desenvolvimento de autonomia para as áreas seguintes pelas quais passei. Iniciei o meu percurso pelo âmbito da distribuição da dose unitária, local onde verifiquei o processamento da medicação de várias especialidades, desde os cuidados intensivos, ao internamento Covid, passando pela ortopedia, psiquiatria e outras áreas de internamento existentes na ULS Guarda. Nesta etapa destaco os conhecimentos adquiridos em farmacocinética, tais como o doseamento de antibióticos. Função essencial devido à variabilidade interindividual na relação dose-resposta que cria a necessidade de adequar o tratamento. E apesar da intensidade do efeito farmacológico observado estar relacionado com a concentração que este alcança a nível dos recetores, existe um equilíbrio dinâmico entre a concentração neste local e a concentração a nível sistémico, viabilizando assim o doseamento como um método indireto e fiável que possibilita a otimização do tratamento, que tem o intuito de encontrar o equilíbrio entre a eficácia máxima e a toxicidade mínima. A monitorização de fármacos envolve a determinação das concentrações plasmáticas e a interpretação destas através dum método bayesiano que consiste na otimização posológica através da combinação de informação estatística (média e variância dos parâmetros farmacocinéticos da população) com os dados dos níveis séricos do doente, estando esta sujeita a alterações consoante a gravidade e/ou compromisso vital, entrando assim como fator de decisão, a experiência clínica.

Para além da unidade distribuição da dose unitária, parte fundamental e inerente a todas as especialidades de internamento, tive ainda a possibilidade de adquirir conhecimentos no que diz respeito ao processamento e realização da distribuição clássica, que assegura todos os restantes circuitos de distribuição (*stocks* pré-definidos, soros e desinfetantes). Para além destas unidades internas, os SFH são responsáveis pela distribuição individual de produtos na unidade de ambulatório e garantir os *stocks* necessários ao bom funcionamento das unidades de cuidados primários, bem como a assistência a estes. Para que exista conformidade e racionalização em todo o circuito do medicamento até à sua dispensa é necessária uma forte

gestão das compras e do serviço no seu todo, bem como a análise de consumos, necessária à execução destes.

Ao longo destes dois meses passei também pela área branca, local onde ocorre a preparação de citotóxicos e anticorpos monoclonais futuramente usados em quimioterapia. Preparação esta realizada em sala de Nível A, local indicado para operações de alto risco, em que as condições necessárias de qualificação, são alcançadas através duma câmara de fluxo de ar laminar vertical.

Realizei ainda a preparação de manipulados, local onde rapidamente ganhei autonomia ao ponto de executar a tarefa sozinho, este local foi o de mais fácil adaptação, porque ao contrário do que acontecia nas outras unidades, este local não envolvia nenhum procedimento ou competência totalmente desconhecido.

Por fim, devido à importância do Farmacêutico Hospitalar na contínua formação e assistência que tem de dar a enfermeiros e outros clínicos, realizei uma apresentação, a qual foi apresentada a toda a equipa técnica da farmácia. Recebendo autonomia para a escolha do tema, optei pela disciplina da Terapia Génica, área com grande relevância futura, podendo assim adquirir conhecimentos num campo com vasto potencial e passar estes, à restante equipa.

Análise SWOT

A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).

Esta análise permite uma avaliação crítica e assertiva dos fatores que influenciaram o funcionamento do estágio, através de duas abordagens complementares, uma que visa os pontos fortes e fracos (Análise Interna) e outra que visa as oportunidades e ameaças (Análise Externa).

Tabela 2 - Análise SWOT do Estágio em Farmácia Hospitalar

Análise interna	1. Pontos Fortes	2. Pontos Fracos
	- Amplitude - Trabalho em equipa	- Distanciamento para com o paciente - Formação de MICF
Análise externa	3. Oportunidades	4. Ameaças
	- Contacto com novas áreas - Implementação do eKanban®	- Altura do ano - Limitação no acesso ao sistema

I. Pontos Fortes

I.1. Amplitude

Devido à ampla gama de serviços e cuidados prestados na ULS Guarda, a qual presta cuidados de saúde primários, diferenciados e continuados, fiquei perante uma enorme quantidade de patologias e problemas de saúde, com os quais nunca tinha tido a oportunidade de contactar. Desde os medicamentos antineoplásicos e anticorpos monoclonais utilizados em afeições como o cancro da próstata ou do pulmão, até aos imunossuppressores seletivos usados, por exemplo, na artrite reumatoide ou artrite psoriática, foi ampla a gama de medicamentos com que pude lidar. Devido a este amplo sortido, tanto em profundidade como extensão, na qual se destaca a existência de medicamentos inovadores encontrados em poucos locais no país, os utentes desta ULS encontram aqui o melhor tratamento disponível, no entanto o elevado custo na maioria dos tratamentos, eleva a unidade de ambulatório e a unidade branca

(citotóxicos), à categoria das mais dispendiosas, tornando este conjunto responsável por aproximadamente 60% dos custos da farmácia.

1.2. Trabalho em equipa

Devido á necessidade criada pela vasta quantidade de utentes acomodados pelo serviço da ULS, a equipa dos SFH é composta por dez farmacêuticos, sete técnicos de farmácia e cinco auxiliares. Ao longo do estágio tive a oportunidade, não apenas de aprender acerca de assuntos relacionados diretamente com o serviço, mas também com a experiência pessoal e o percurso de cada um deles, enriquecendo a minha visão acerca da profissão e das perspetivas futuras desta. Pude ainda absorver cenários em que a atitude, comunicação, bem como a flexibilidade e o pensamento crítico foram essências na resolução de problemas, não apenas em ambiente interno, mas similarmente em situações que envolvia outros profissionais, como médicos ou enfermeiros.

2. Pontos Fracos

2.1. Distanciamento para com o paciente

Devido ao panorama atual relativamente ao covid-19, as visitas semanais efetuadas pelo Farmacêutico Hospitalar aos locais de serviço de especialidade, em que este tinha a possibilidade de efetuar uma avaliação e contacto direto com o paciente internado, e posteriormente, discussão da terapêutica mais adequada com o médico em questão deixou de ser realizada. A continuação da realização desta avaliação e processamento da decisão da terapêutica iria tornar o farmacêutico num possível veículo do vírus, convertendo este num fator de risco, tanto para si próprio, como para os doentes internados em estado debilitado. Apesar desta ser a decisão mais correta e lógica no contexto vivido atualmente, este facto veio comprometer a decisão e acompanhamento farmacoterapêutico, limitando a equipa multidisciplinar que geralmente efetua a escolha.

A dispensa de medicamentos através da unidade de ambulatório também passou a ser realizada através dum postigo, tentando evitar o contacto e proximidade com os utentes, desta forma o processo de consulta farmacêutica, circunstância onde se realiza o acompanhamento e esclarecimento de dúvidas junto dos utentes que levam a medicação para casa, deixou de ser desempenhada com o mesmo rigor e excelência de antes.

Deixando estas atividade de ser realizadas pelos SFH, também não tive a oportunidade de vivenciar e com elas adquirir experiência.

2.2. Formação de MICF

Ao longo do estágio por vezes senti possuir poucas bases práticas, por exemplo na preparação e utilização de citotóxicos e dispositivos médicos, bem como em conhecimentos teóricos acerca da vasta gama de medicamentos encontrados apenas em ambiente hospitalar. Considerando assim que ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tive uma formação de excelência em conteúdos e afeções mais típicas de Farmácia Comunitária, no entanto a Farmácia Hospitalar penso que ficou um pouco subavaliada ao longo do curso. Penso mesmo que deveria existir uma cadeira apenas de oncologia, condição esta cada vez mais preponderante na comunidade, bem como nos encargos sobre a despesa do SNS.

3. Oportunidades

3.1. Contacto com novas áreas

Esta experiência possibilitou-me contactar com áreas inexistentes fora dum hospital, facetas estas que eu não sabia como eram processadas antes do estágio. Para além da unidade de ambulatório e unidade branca referidas anteriormente, tive a oportunidade de verificar como se fazem as compras de medicamentos através do Sistema Nacional de Compras Públicas (SNCP), bem como Autorização de Utilização Excepcional (AUE) a qual carece de autorização prévia a conceder pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed).

Adquiri ainda conceitos básicos acerca da organização e manutenção dos registos administrativos, contabilísticos e estatísticos estabelecidos, inclusive acerca das instruções vigentes quanto à dispensa e aquisição de estupefacientes e psicotrópicos.

3.2. Implementação do eKanban®

Há vários meses que o eKanban® vêm sendo implementado e integrado na ULS Guarda pela empresa BIQ - Health Solutions, Lda. Serviço este que surge como uma solução baseada na utilização de códigos de barras que permite a gestão de todos os produtos farmacêuticos e clínicos de um hospital, desde o armazém central existente na farmácia, até aos locais de arrumo nos serviços clínicos, como armazéns avançados.

Este recurso vem proporcionar uma maior eficiência e rastreabilidade do medicamento ao longo de todo o seu circuito, bem como reduzir o desperdício e o erro humano neste

processo. Ao longo deste processo pude verificar a realização de análise de consumos para futuro estabelecimento dos valores de *stock* mínimos, bem como a gestão e a liderança necessária a todo este processo.

4. Ameaças

4.1. Altura do ano

Devido ao atraso no começo do estágio, o qual acabou por ocorrer durante o mês de julho e agosto, época tipicamente utilizada como período para desfrutar de férias. A ocorrência deste facto, levou ao aumento da carga de trabalho para os farmacêuticos que ficaram responsáveis por assumir todas as atividades. Esta sobrecarga levou à redução do tempo disponível para acompanhamento do plano de estágio. No entanto, apesar deste aumento de funções de cada um dos membros da equipa, todos e cada um deles, demonstraram sempre que possível a maior disponibilidade e paciência para me explicar e supervisionar todas as tarefas que pude desempenhar desde o princípio até ao fim do estágio, razão pela qual apenas posso estar agradecido.

4.2. Limitação no acesso ao sistema

Apesar de não se justificar que me sejam dadas credenciais de acesso ao sistema quando apenas vou fazer parte do serviço por dois meses, a necessidade de alguém para me dar acesso ao programa informático que faz a gestão da dispensa da dose unitária cada vez que era necessário fazer o processamento da medicação, limitando assim a minha autonomia, é uma questão à qual sou obrigado a reportar. No entanto esta mesma permissão foi concedida sempre que necessário, no entanto, por vezes sentia que estava a incomodar o trabalho dos restantes profissionais.

Considerações Finais

Durante o decorrer deste estágio tive a oportunidade de acompanhar e compreender as tarefas executadas por um Farmacêutico Hospitalar. Ao longo deste curto período, passei por diversas unidades dentro dos SFH, onde pude trabalhar e aprender com diversos profissionais, os quais me ajudaram a perceber o funcionamento dum farmácia hospitalar, bem como a expandir a minha compreensão acerca dos deveres e obrigações de um profissional neste meio. Concluindo que a necessidade de inovação e especialização, são cada vez mais fundamentais para reafirmar a importância do Farmacêutico em contexto hospitalar.

Concretizar o estágio na ULS Guarda foi um privilégio, tanto as instalações recentemente construídas, como a equipa, criam as condições necessárias para o bom funcionamento e tratamento de todos os utentes que usufruírem dos serviços prestados neste Hospital.

Em suma, denoto que o estágio foi extremamente positivo, desde a facilidade na integração, à possibilidade de poder contactar com pessoas mais experientes do que eu, revelou-se extremamente importante para poder compreender e refletir em vários assuntos, assuntos estes fundamentais para alguém que está prestes a entrar no mercado de trabalho. Destaco os conhecimentos adquiridos, não apenas em áreas diretamente relacionadas com os SFH e o circuito do medicamento, mas também nas bases em gestão que tive a chance de aprender. A Farmácia Hospitalar revelou-me assim novas perspetivas, que sem dúvida irão influenciar as minhas escolhas como futuro profissional.

Parte III

"Inibidores do proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo"

Monografia orientada pelo Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador

Abreviaturas

ASCT	Transplante autólogo de células estaminais (do inglês, <i>autologous stem cell transplant</i>)
CLLs	Cadeias leves livres
CRAB	Cálcio elevado; Disfunção renal; Anemia; Problemas ósseos (do inglês, <i>Calcium elevation; Renal dysfunction; Anemia; Bone disease</i>)
CSR	Recombinação de mudança de classe (do inglês, <i>Class Switch Recombination</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EPS	Eletroforese de Proteínas Séricas
Fas	Do inglês, <i>Fas cell surface death receptor</i>
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i> (do inglês, <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
IA-4	Integrina alfa-4
Ig	Imunoglobulina
IgH	Cadeia pesada das imunoglobulinas
IL-3	Interleucina-3
IL-6	Interleucina-6
IMiDs	Fármacos Imunomoduladores
IMWG	Do inglês, <i>International Myeloma Working Group</i>
IV	Via intravenosa
JNK	c-Jun N-terminal quinase (do inglês, <i>c-Jun NH2-terminal kinase</i>)
KRd	Regime terapêutico (Kyprolis [®] + Revlimid [®] e doses baixas de dexametasona)
MAPK	Do inglês, <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MAV-I	Molécula de adesão vascular I
M-CSF	Fator estimulante de colônias de macrófagos (do inglês, <i>macrophage colony-stimulating factor</i>)
MDE	Eventos capazes de definir mieloma, (do inglês, <i>myeloma-defining events</i>)
MGUS	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (do inglês, <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)

MM	Mieloma Múltiplo
MMI	Mieloma Múltiplo Indolente (do inglês, <i>Smoldering multiple myeloma</i>)
MoAbs	Anticorpos monoclonais (do inglês, <i>monoclonal antibodies</i>)
NF-kB	Fator nuclear kappa B (do inglês, <i>Nuclear Factor kappa B</i>)
NK	Do inglês, <i>Natural Killer cell</i>
PIs	Inibidores do Proteassoma (do inglês, <i>Proteasome Inhibitors</i>)
PC	Células plasmáticas clonais/Plasmócitos Clonais
PCL	Leucemia dos plasmócitos
RE	Reticulo endoplasmático
RM	Ressonância magnética
SC	Via subcutânea
SDF-1a	Do inglês, <i>Stromal cell-derived factor 1</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TNF-α/β	Fatores de Necrose Tumoral;
UPS	Via da Ubiquitina-Proteassoma (do inglês, <i>Ubiquitin/Proteasome System</i>)
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>);
VRd	Regime terapêutico (Velcade [®] + Revlimid [®] + doses baixas de dexametasona);

Resumo

Apesar do mieloma múltiplo ser uma doença rara, é a segunda neoplasia hematológica mais comum na comunidade, e a tendência é para que tanto a sua incidência como prevalência aumentem. A sua elevada complexidade e heterogeneidade tanto a nível clínico como a nível celular, refletida através de um amplo espectro de progressão, faz com que seja difícil encontrar um tratamento eficaz tanto para controlar o tumor, ou seja, a proliferação descontrolada de plasmócitos, células produtoras de anticorpos, como também em minimizar todas as alterações subjacentes que incluem comorbidades tão diversas como a anemia, disfunção renal, fragilidade óssea, entre outras.

Nas últimas décadas, a compreensão das alterações genéticas inerentes ao mieloma múltiplo, bem como o entendimento da competição clonal e da importância do microambiente tumoral abriu portas para a introdução de novos agentes terapêuticos, entre os quais se destacam os inibidores do proteassoma e fármacos imunomoduladores. Os inibidores do proteassoma, dos quais se destacam o *Bortezomib* e o *Carfilzomib*, são agentes revolucionários que rapidamente se tornaram no pilar do tratamento do mieloma múltiplo, apresentando extremo potencial para que no futuro sejam aplicados nas mais diversas patologias.

Esta monografia aborda o entendimento atual do mieloma múltiplo, bem como o funcionamento dos inibidores do proteassoma e de que forma estes se inserem na terapêutica atualmente utilizada.

Palavras-chave: neoplasia; mieloma múltiplo; inibidores do proteassoma; *Bortezomib*; *Carfilzomib*.

Abstract

Although multiple myeloma is a rare disease, is the second most common hematological cancer in the community and the tendency is for both its incidence and prevalence to increase. Its high complexity and heterogeneity both at the clinical and at the cellular level, reflected through a wide spectrum of progression, makes it difficult to find an effective treatment both to control the tumor, that is, the uncontrolled proliferation of plasma cells, antibody producers, as well as minimizing all the underlying changes that include comorbidities as diverse as anemia, renal dysfunction, bone fragility, among others.

In the last decades, the understanding of the genetic alterations inherent to multiple myeloma, as well as the understanding of clonal competition and the importance of the tumor microenvironment has opened doors for the introduction of new therapeutic agents, among which are the proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. Proteasome inhibitors, of which Bortezomib and Carfilzomib stand out, are revolutionary agents that quickly became the mainstay of the treatment of multiple myeloma, presenting extreme potential for the future to be applied in the most diverse pathologies.

This monograph addresses the current understanding of multiple myeloma, as well as the functioning of proteasome inhibitors and how they fit into the currently used therapy.

Keywords: neoplasm; multiple myeloma; proteasome inhibitors; Bortezomib; Carfilzomib.

I. Introdução ao Mieloma Múltiplo

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma discrasia maligna caracterizada pela proliferação de plasmócitos monoclonais na medula óssea, da qual resulta uma produção excessiva de uma imunoglobulina monoclonal (proteína M), a qual causa perturbação no funcionamento normal da medula óssea, bem como a invasão e destruição da área adjacente a esta.¹ Estes eventos são traduzidos em anemias e/ou diminuição do número de plaquetas, tal como na redução da função imunitária, evidenciada por níveis mínimos de imunoglobulinas e um aumento da suscetibilidade a infeções.²

O MM é uma doença geneticamente complexa que se desenvolve através dum processo de várias etapas, em que os plasmócitos atingem a anormalidade através da acumulação de várias alterações genéticas adquiridas não de forma linear mas sim de forma aleatória, fazendo com que uma das principais características desta doença seja a sua heterogeneidade, não apenas no aspeto genético mas também do ponto de vista clínico, contudo, o MM tem várias fases clínicas reconhecíveis e diferenciadas pela sintomatologia e por parâmetros bioquímicos. A primeira etapa no desenvolvimento (Figura 1) desta patologia é denominada de Gamapatia Monoclonal de Significado Incerto (MGUS), a qual poderá ser sucedida pela etapa intermédia, de Mieloma Múltiplo Indolente (MMI), e precedida pelo MM sintomático, etapa esta em que surge a sintomatologia. A possível fase final na progressão desta doença é a Leucemia dos Plasmócitos (PCL), etapa extremamente agressiva e mortal, caracterizada pela existência de plasmócitos extramedulares.³

Apesar de 3-4% da população com idade superior a 50 anos se encontrar em fase MGUS, o risco de progressão é aproximadamente de 1% por ano, enquanto um paciente em fase MMI apresenta um risco de progressão de 10% por ano⁴ (nos primeiros 5 anos, depois a uma taxa inferior), demonstrando assim, mais uma vez a heterogeneidade desta patologia. É de assinalar que nem todos os MGUS evoluem para a fase de doença sintomática em si, mas em todos os casos em que a sintomatologia no espectro de progressão da doença é alcançada, esta teve de passar pelas duas fases pré-neoplásicas existentes.⁵

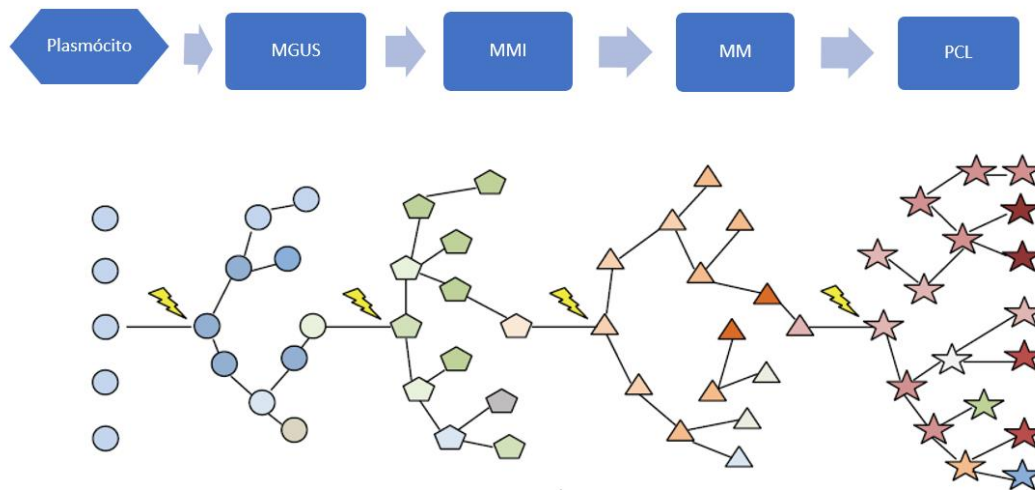


Figura I - Iniciação e progressão do mieloma. Um linfócito B sofre uma alteração genética que immortaliza a célula e inicia o processo de transição para a fase de Gamapatia Monoclonal de Significado Incerto (MGUS). Clones MGUS podem sofrer acumulação de mutações que lhe vão conferir uma vantagem competitiva. A evolução da patologia ocorre através de várias ramificações em que múltiplos sub clones tem características diferentes, tal como representado na imagem pelas diferentes formas. No fim deste processo evolutivo a proliferação clonal deixa de ser confinada ao microambiente da medula óssea e evolui rapidamente para a fase da leucemia. É de sublinhar que esta representação é uma simplificação da extrema complexidade da evolução desta patologia. (Adaptado de Gao *et al.*, 2019)⁵⁰

Até 2014, os critérios CRAB (*Calcium elevation; Renal dysfunction; Anemia; Bone disease*) eram a única base de diagnóstico do MM, critérios estes obsoletos uma vez que eles refletem uma lesão já estabelecida no órgão do paciente em questão. No entanto, nos últimos anos a evolução nos métodos de diagnóstico e tratamento trouxeram uma nova esperança no combate a esta patologia.¹ Através do estudo de pacientes com MMI, os investigadores tentavam encontrar marcadores biológicos capazes de prever o aparecimento de um ou mais critérios CRAB num intervalo de 18 a 24 meses. Após este estudo, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) criou novas diretrizes para um diagnóstico mais precoce do MM sintomático, que incluíam três novos eventos capazes de definir mieloma, *myeloma-defining events* (MDE), bastando apenas a identificação de um deles para ser aconselhado a iniciação de tratamento, na tentativa de impedir a progressão da doença e o aparecimento iminente de lesão refletida através dos critérios CRAB.⁶

Tabela 3 - Diretrizes de classificação da doença segundo o *International Myeloma Working Group* (IMWG) (Adaptado de Brooks et al.,2017) ⁶

Gamapatia Monoclonal de Significado Incerto	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente, mas < 3.0 g/dL; • Plasmócitos na medula óssea < 10%; • Sem critérios CRAB ou outros indicadores de mieloma ativo.
Mieloma Múltiplo Indolente	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente, mas > 3.0 g/dL e/ou uma quantidade de plasmócitos na medula óssea entre 10% e 60%; • Sem critérios CRAB ou outros indicadores de mieloma ativo.
Mieloma baseado nos critérios MDE	<ul style="list-style-type: none"> • > 60% de plasmócitos na medula óssea; • Rácio de cadeias leves livre superior a 100 *; • Pelo menos uma lesão focal (RMI)**.
Mieloma baseado nos critérios CRAB	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de proteína monoclonal e a presença de um ou mais dos critérios CRAB e/ou indicação de órgão danificado.
Leucemia dos Plasmócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de ≥ 20% de plasmócitos em circulação.

* uma proporção de pelo menos 100 cadeias leves livres (“malignas”) em relação às cadeias leves livres não produzidas por células de mieloma;

** Presença de mais de uma lesão focal de pelo menos 5 mm observado em imagem de ressonância magnética (RM).

1.1. Epidemiologia

O MM representa 1% de todos os câncros e cerca de 10% dos casos de neoplasias hematológicas, como tal esta é a segunda patologia hemato-oncológica com maior incidência no ocidente. Anualmente apenas nos Estados Unidos da América mais de 32000 casos são diagnosticados anualmente e aproximadamente 13000 pacientes morrem desta patologia. A sua incidência aumenta com o envelhecimento e a idade média em que o diagnóstico ocorre é por volta dos 65 anos, sendo que apenas 2% dos doentes têm menos de 40 anos. ⁷

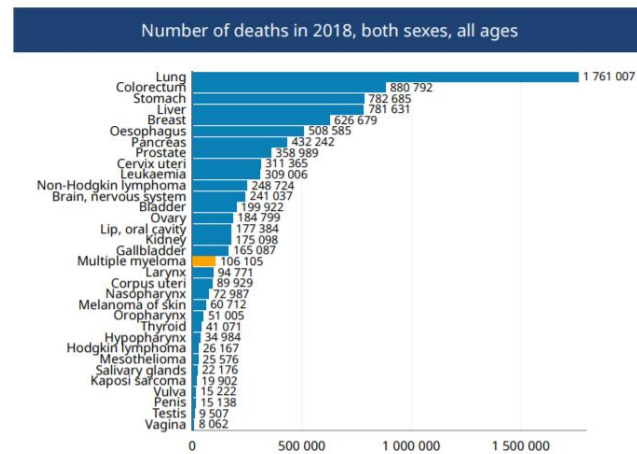
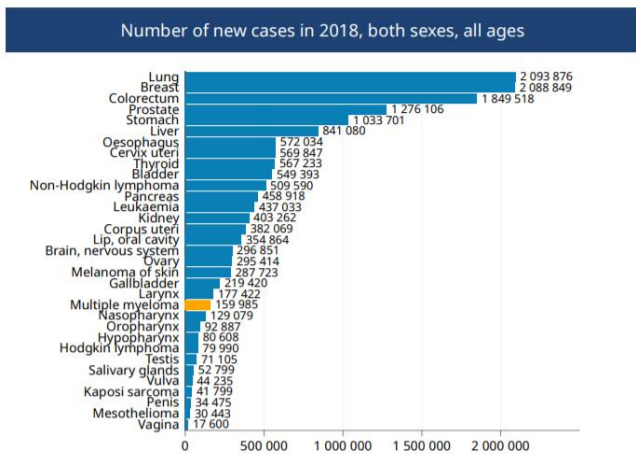


Figura 2 - Incidência e taxa de mortalidade do MM em 2018 (Adaptado de Bray et al.,2018)⁵¹

Esta doença é ligeiramente mais comum nos indivíduos de sexo masculino comparativamente com o sexo feminino, apresentado ainda uma prevalência quase duas vezes superior em indivíduos de raça negra comparativamente a indivíduos de raça caucasiana, sendo que os indivíduos asiáticos e hispânicos são os que menos padecem desta patologia. Esta disparidade racial ocorre após ajuste dos fatores de risco e socioeconômicos, o que evidencia uma maior predisposição genética na raça negra.²

Existe ainda uma maior incidência e prevalência em países desenvolvidos, como os que constituem a Europa Ocidental e a América do Norte bem como a Austrália, disparidade esta que poderá ser explicada, em parte, pela melhoria das técnicas de diagnóstico, bem como os avanços terapêuticos alcançados na última década, aliados ao aumento de esperança média de vida.²

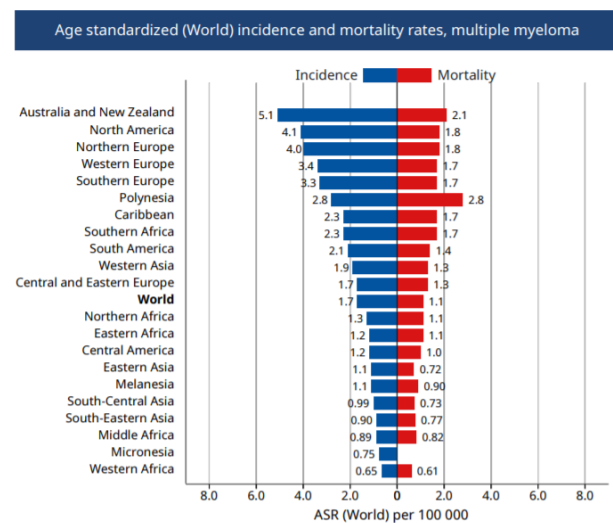
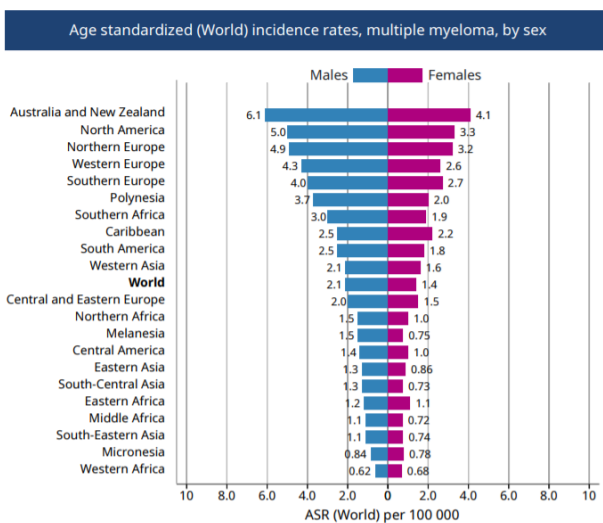


Figura 3 - Taxa de incidência padronizada para a idade, por país em 2018 (Adaptado de Bray et al.,2018)⁵¹

Devido às claras melhorias dos métodos de diagnóstico e desenvolvimento contínuo de novas formas de tratamento, não só dirigidas a esta condição, mas como às outras comorbidades, a esperança média de vida aumentou consideravelmente, este fato alienado com o maior número de casos reportados, fez com que a prevalência desta patologia tenha aumentado, especialmente nos países ditos, de desenvolvidos. ⁸ Na Suécia, a prevalência desta doença aumentou de 13,1 em cada 100 mil pessoas (em 1980), para 34,8 em cada 100 mil pessoas (em 2014). Durante este mesmo período, verificou-se um aumento de 29% para 49% da taxa de sobrevivência relativa a 5 anos. ⁸ Estudos de prevalência são fundamentais, pois fornecem uma medida de volume da doença na comunidade, e considerando que a maioria destes pacientes são idosos que padecem de outras comorbidades, as quais clinicamente criam obstáculos à escolha da terapia e aos objetivos do tratamento, estes estudos permitem assim planejar uma melhor gestão dos serviços de saúde, os quais assumem contornos progressivamente mais desafiantes².

1.2. Etiologia

A etiologia do MM continua pouco conhecida e apesar do interesse crescente nesta doença, o número limitado de pacientes e o largo espectro de desenvolvimento e progressão desta patologia dificulta o estabelecimento de um vínculo entre as causas/fatores que desencadeiam alterações nos genes que controlam direta ou indiretamente o desenvolvimento dos plasmócitos, e a malignidade adquirida nos mesmos. ⁹

Estudos incidentes sobre o impacto de comportamentos de risco, como a ingestão de álcool, o tabagismo e o sedentarismo não revelaram qualquer resultado conclusivo, no entanto a obesidade e *Diabetes Mellitus* tipo 2, duas condições que costumam estar associadas, aparecem consistentemente como um fator que eleva o risco da doença.⁹

Apesar de não ser uma doença hereditária, estão descritos vários casos na mesma família, sendo que aproximadamente 6% dos diagnósticos realizados são em doentes que possuem algum familiar próximo com MM ou em fase MGUS.¹⁰

I.3. Fisiopatologia

Os linfócitos B são parte essencial do nosso sistema imunitário, o qual é responsável pela defesa e proteção do organismo. Os plasmócitos correspondem ao resultado final da diferenciação dos linfócitos B, e são responsáveis pela produção de imunoglobulinas (anticorpos).⁶

A proliferação descontrolada de plasmócitos através de uma grande variedade de moléculas de adesão, como por exemplo, a molécula de adesão vascular 1 (MAV-1) e a integrina alfa-4 (IA-4) aderem ao estroma da medula óssea e à matriz extracelular, este evento leva à inibição da apoptose das células cancerígenas e à estimulação da libertação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, como por exemplo IL-6, IL-3, M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*), VEGF, TNF- α , TNF- β , e SDF-1 α (*stroma-derived factor 1 α*), fatores estes que estimulam a formação de novos osteoclastos, contribuindo assim para uma relação de mutualismo, em que é mantido um microambiente favorável para a proliferação dos plasmócitos neoplásicos.¹¹

I.4. Patogénese

Como referido anteriormente o MM é uma patologia extremamente heterogénea, tanto do ponto de vista clínico como a nível molecular e genético. Esta heterogeneidade intraclonal acrescenta complexidade à progressão do MM, uma vez que as alterações genéticas são adquiridas aleatoriamente e seguem diversas vias celulares, constituindo assim um obstáculo no desenvolvimento de uma terapêutica completamente eficaz, porque apesar de ser considerada como uma única doença, esta patologia é na realidade uma coleção de várias células plasmáticas/clones, citogeneticamente distintos que coexistem como parte de um equilíbrio dinâmico que compete por recursos limitados.¹² Devido a esta heterogeneidade intraclonal os estudos genómicos incidem sobre a população clonal predominante no momento da colheita da amostra, dificultando assim a realização de um perfil representativo de toda a patologia, já que os restantes clones terão certamente outro perfil fisiopatológico, desregulando outras vias e causando alterações diferentes, motivo este, que explica as resistências à terapêutica e as recidivas comuns observadas nos doentes que padecem desta patologia.¹³

As alterações genéticas que ocorrem durante a evolução de MGUS para leucemia de plasmócitos podem ser categorizadas em dois tipos de eventos que refletem duas vias diferentes de progressão da doença, uma primeira fase caracterizada por ganhos cromossómicos (hiperdiplóide) que contribuem para a imortalização do plasmócito, outra

caracterizada por alterações estruturais (não-hiperdiplóide), que envolve, na maioria dos casos, translocações de genes que codificam a cadeia pesada das imunoglobulinas (IgH), translocações estas que provocam a desregulação de oncogenes e como tal influenciam a evolução clínica desta patologia bem como a resposta à terapêutica.¹⁴

A baixa prevalência de translocações IgH e a predominância de alterações no número de cromossomas, em particular a trissomia dos cromossomas ímpares (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21) está geralmente associada a um prognóstico mais favorável.¹⁴ Estes dois tipos de eventos de progressão da doença levam, direta ou indiretamente, ao aumento de expressão de genes da ciclina D (D₁, D₂ e/ou D₃), anomalia molecular esta, precoce e crucial na desregulação da transição G1/S do ciclo celular, alterações genéticas estas seguidas inevitavelmente de instabilidade cariotípica, o que poderá iniciar um processo de cascata, o qual terminará, em mais translocações ou deleções ou mutações secundárias.¹¹

1.5. Diagnóstico

Os sintomas iniciais reportados pelos pacientes que padecem de MM são geralmente pouco específicos, e costumam estar presentes por um longo período até que medidas de avaliação sejam tomadas perante o paciente.¹⁵ Os sintomas mais comuns são o cansaço, o qual poderá ter origem numa anemia (presente em aproximadamente 75% dos pacientes) e a dor óssea, considerando que as lesões osteolíticas podem ser detetadas em aproximadamente 80% dos pacientes. Ainda é de referir a existência de hipercalcemia (em 15% dos pacientes) e a elevação dos níveis de creatinina sérica para valores superiores a 2 mg/dL (20%), como tal, na presença destes sintomas mais sugestivos, poderá ser ainda aconselhada uma análise ao sangue para possível despiste⁴.

Quando existe clinicamente a suspeita da existência de MM, o paciente deve ser testado para avaliar a presença de proteína monoclonal (M) no soro e/ou urina, pois esta é a característica crucial e mais representativa desta patologia, esta avaliação deverá ser realizada através dum combinação de vários testes, já que, a eletroforese de proteínas sérias (EPS), apresenta uma sensibilidade de apenas 82%, sensibilidade esta que aumenta para 97%, aquando da realização adjacente do teste de imunofixação (determina o tipo de Ig secretada pelos plasmócitos) e do teste *Freelite*, que quantifica o nível de cadeias leves livres (CLLs) no soro⁴. Existe uma pequena percentagem de pacientes (1-2%) que produzem pouca ou nenhuma quantidade de proteínas monoclonais, como tal, este tipo de pacientes não podem ser diagnosticados através deste método, como tal é necessário a confirmação através dum método mais invasivo, como a biópsia da medula óssea.¹¹

Como referido anteriormente, o IMWG após revisão dos critérios antigos, novas diretrizes foram criadas para um diagnóstico mais precoce do MM sintomático, revisão esta que adicionou três novos biomarcadores. A atualização destes critérios representa uma mudança no paradigma de tratamento desta doença, já que é possível um diagnóstico e a iniciação do tratamento antes que exista lesão considerável em algum órgão.¹

1.6. Manifestações clínicas

Como as duas fases pré-malignas desta patologia são assintomáticas, geralmente as manifestações acontecem numa fase mais avançada da doença, manifestando-se através do cansaço e palidez devido à anemia, sintomas geralmente pouco valorizados e atribuídos à idade.⁷ As perturbações causadas pela acumulação de plasmócitos na medula óssea, não são apenas relativas à interferência com a produção normal de eritrócitos (causa da anemia), como também com a produção de plaquetas (diminuindo a capacidade de coagulação) e leucócitos, levando ao aparecimento frequente de infeções, como a infeção urinária e pneumonia, sinal claro dum sistema imunitário debilitado.¹⁶

Devido ao excesso de proteínas monoclonais (Ig) e CLLs na corrente sanguínea, o sangue encontra-se mais espesso que o habitual, este facto aliado com a baixa quantidade de hemoglobina (proteína presente nos eritrócitos responsável pelo aporte de oxigénio) poderá levar ao aumento da tensão arterial, insuficiência cardíaca, tonturas e confusão mental.⁶

1.7. Tratamento

O primeiro e mais importante fator que se deverá avaliar perante um paciente com MM, é a necessidade de tratamento. Este como referido anteriormente, apenas é recomendado para pacientes com pelo menos um MDE ou com MM sintomático, como tal a urgência do tratamento depende precisamente das complicações já existentes. É de sublinhar que apesar das diversas formas de tratamento atualmente existentes, a extrema heterogeneidade desta doença pode levar a que um indivíduo possa viver mais de uma década após esta ser diagnosticada, como poderá sofrer uma rápida progressão repleta de resistências ao tratamento e morrer num intervalo inferior a dois anos.¹⁷

Atualmente a terapêutica recomendada para pacientes recentemente diagnosticados consiste numa associação tripla, nos Estados Unidos a associação mais usual para tratamento de primeira linha consiste na combinação de Velcade® (*bortezomib*, um inibidor do proteassoma), Revlimid® (*lenalidomide*, um fármaco imunomodulador) e doses baixas de

dexametasona. Este esquema terapêutico visa controlar a progressão da doença, reverter as manifestações a esta associada e prolongar a sobrevivência do paciente sujeitando ao mínimo de toxicidade possível.¹⁸

Após a conclusão dos vários ciclos de regime terapêutico a que o paciente é sujeito, serem concluídos, é necessário avaliar a viabilidade de realizar um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (ASCT, autologous stem cell transplant), células estas que deverão ser recolhidas do próprio paciente. Esta viabilidade depende da resposta ao tratamento, tanto a nível bioquímico como celular, bem como a aptidão do paciente para resistir, sem grandes problemas médicos subjacentes ao transplante, já que este poderá se encontrar debilitado após o regime farmacológico. Após o transplante ser realizado com sucesso é necessária uma terapêutica de manutenção, a qual vai ser discutida num próximo ponto desta monografia.⁴

Caso um regime terapêutico inicial não funcione, não implica que outro dos existentes não funcione perfeitamente bem e providencie ao paciente um alto nível de remissão, contudo não é aconselhável a rápida alteração de método de tratamento.¹⁸

2. Alterações celulares e Progressão do Mieloma Múltiplo

2.1. Efeitos do mieloma dentro e fora da medula óssea

Todas as células sanguíneas, desde os eritrócitos, leucócitos e plaquetas são produzidos na medula óssea através dum processo chamado hematopoiese, como tal, aquando da proliferação aberrante de plasmócitos monoclonais e subsequente sobreprodução de imunoglobulinas, característica do MM, este processo de hematopoiese fica comprometido levando assim a uma redução na produção de eritrócitos, tornando a anemia num sinal comum e precoce no prognóstico de mieloma.⁷

Uma medula óssea saudável consiste num processo dinâmico e equilibrado, em que a formação e destruição de osso é mantida em homeostase, em pacientes com mieloma este equilíbrio não é verificado, já que para além dos plasmócitos, são produzidas citocinas, as quais vão provocar diversas alterações, entre as quais, levam ao estímulo da destruição do osso (osteoclastos), e à inibição das células responsáveis pela formação/regeneração do osso (osteoblastos). Esta perturbação no equilíbrio resulta na libertação de cálcio para a corrente sanguínea, dores nos ossos, fraturas, lesões estas que ao nível das vértebras podem lesar os nervos motores.⁶

Os efeitos do mieloma fora da medula óssea são maioritariamente devido à produção de proteína M pelos plasmócitos, que à medida que vai aumentando extravasa da medula, chegando à circulação sanguínea, interferindo na eficiência da coagulação e causando dano em outros órgãos, como por exemplo o rim ou o tecido nervoso. Como tal o tratamento para o mieloma tem como objetivo controlar a perda de robustez do osso, o crescimento do tumor, bem como os diversos efeitos causados pela proteína M e as citocinas que esta estimula.¹⁷

2.2. Tipos de mieloma

Existem diferentes tipos de mieloma, variedades estas diferenciadas através da imunoglobulina (anticorpo) produzida pelas células de mieloma. Cada imunoglobulina é composta por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, tendo em conta ainda que existem diferentes tipos de cadeias leves e pesadas. (Figura 4)¹⁹ A tipologia do mieloma é identificada através dum método de eletroforese e imunofixação, teste este que identifica tanto o

tipo de cadeia pesada, como o tipo de cadeia leve em questão. Como as células de mieloma produzem proteínas monoclonais, ou seja, cópias idênticas entre si relativamente a um ancestral comum, como tal, as células do MM produzem apenas um tipo de imunoglobulina.²⁰

Aproximadamente 65% dos doentes padecem de mieloma produtor de IgG, enquanto que o segundo tipo de variante mais prevalente na comunidade é IgA, afetando cerca de 25% da população atingida por esta doença, enquanto que os outros três possíveis tipos de Ig produzida são relativamente raros. É ainda de sublinhar que cada um destes cinco tipos poderá existir em dois subtipos, dependendo do tipo de cadeia leve que possui, contabilizando assim um total de dez associações possíveis. Apesar do tratamento não ser diferente de acordo com o tipo de Ig produzida, e a heterogeneidade na progressão desta doença faz que cada caso seja único, alguns estudos demonstraram que mieloma com Ig kappa costuma ser mais agressivo comparativamente ao subtipo Ig Lambda.²¹

Para além da produção da Ig completa, um terço dos indivíduos que padecem desta doença produzem ainda apenas cadeias leves, as quais não se encontram ligadas a cadeias pesadas, estas cadeias leves livres são geralmente chamadas de Proteínas de Bence-Jones. Esta proteína monoclonal de cadeia leve é bem menor e mais leve comparativamente com a Ig dita

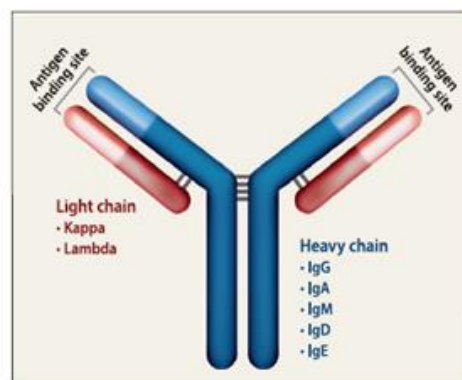


Figura 4 - Estrutura de uma imunoglobulina (anticorpo)
(Adaptado de Durie et al., 2018)²⁰

normal, como tal é possível que esta passe através dos capilares sanguíneos e chegue ao rim, local onde poderá acumular ao ponto de comprometer a função de limpeza e osmorregulação deste órgão. Dependendo da localização (a qual, para além do rim, poderá ser ainda o coração, nervos, língua, intestino, fígado, baço e vasos sanguíneo) e das características do depósito de cadeias leve em questão, uma condição poderá surgir, tipicamente denominada de amiloidose primária (amiloidose de cadeia leve).²⁰

Em situações extremamente raras, apenas 1-2% dos doentes com esta patologia, possuem células de MM que produzem pouca ou até mesmo nenhuma quantidade de proteínas monoclonais, sendo este tipo denominada de mieloma não secretor. Um estudo realizado em 2015 pela Mayo Clinic, que tinha como população de estudo 124 indivíduos com mieloma não secretor, concluiu que a sobrevivência de pacientes com este tipo é superior comparativamente com os pacientes com células secretoras.²²

2.3. Principais alterações genómicas no Mieloma Múltiplo

A caracterização citogénica do MM tem se revelado crucial para compreender e enfrentar a complexidade desta doença. Através da correlação entre alterações de determinadas sequências de DNA nas células do MM presentes na medula óssea, anormalidades estas detetadas através da técnica de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), e a progressão da doença, ou seja, o resultado clínico observado nos pacientes em questão, foi possível identificar as alterações genómicas associadas a um MM de alto risco, ou seja, mais agressivo e como tal, que necessita de um tratamento mais severo para um combate eficaz.³ Enquanto um MM de risco padrão (*standard*) está associado a fenómenos de hiperdiploidia, um MM de alto risco é geralmente caracterizado por fenómenos de deleção (perda parcial de um segmento do cromossoma), por exemplo, del(17p) e/ou del(13q14).²³

Com a progressão e desenvolvimento da doença, eventos secundários, começam a ocorrer, eventos estes dependentes dos eventos primários que os antecederam, os quais vêm provocar a desregulação de proto-oncogenes (genes celulares que quando mutados se transformam em oncogenes), os quais irão influenciar diversas vias celulares e como tal influenciar a evolução clínica.³ Por exemplo, a via MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) desempenha um papel fundamental na regulação da expressão génica, crescimento celular e sobrevivência celular, a desregulação desta via através da alteração na expressão normal dos sinais de transdução que a ativam (KRAS, NRAS ou B-RAF), os quais quando alterados se transformam em oncogenes, resultando em proliferação e sobrevivência celular excessiva, fatores determinantes na resistência à apoptose e imortalização celular.²⁴

Tabela 4 - Principais alterações genómicas no Mieloma Múltiplo (Adaptado de Manier *et al.*, 2017)³.

Evento genómico	Cromossoma/gene afetado	Frequência em pacientes com MM
Eventos primários		
Translocações	t(11;14)	15%
	t(4;14)	15%
Alteração no número de cromossomas	Hiperdiploidia, trissomia em 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21	50%
	deleção 13q14	40%
Eventos secundários		
Ganhos cromossómicos (Oncogenes)	1q	30%
	8q	15%
Perdas cromossómicas (Supressores Tumorais)	1p	30%
	16q	30%
Translocações	Que afetam o MYC	15%
Mutações somáticas	Via do MAPK: KRAS, NRAS ou B-RAF	45%
	Via do NF-κB: CYLD, TRAF3, LBT or NIK	15%

t – translocação; q – braço longo do cromossoma; p – braço curto do cromossoma.

3. Sistema enzimático Ubiquitina Proteassoma

O proteassoma é o componente central da principal via de degradação proteica, impedindo a acumulação de proteínas aberrantes, participando ainda no controlo do ciclo celular e na regulação da resposta imunitária, tornando-se assim numa peça fulcral e essencial na resposta a alterações intracelulares e extracelulares, permitindo um crescimento saudável e a sobrevivência celular.²⁵

Desde o processo de síntese até à sua degradação, as proteínas passam por inúmeros processos em que podem sofrer alterações que as fazem perder ou alterar a sua função e/ou estrutura, ou pior, pode tornar a proteína numa molécula tóxica. Estas alterações na proteostase, ou homeostase proteica, podem levar a inúmeras doenças, incluindo desordens neurodegenerativas, cancro e doenças autoimunes. A ligação entre esta homeostase e a saúde humana tem motivado nas últimas décadas uma investigação focada em desenvolver moduladores para a principal via de degradação proteica, a via da ubiquitina-proteassoma (UPS). Esta via está envolvida em diversos processos celulares, incluindo a progressão do

natural do ciclo celular, processo inflamatório, apoptose, reparação do DNA, transdução celular, contro de qualidade das proteínas e apresentação de antígeno, peça fundamental na resposta imunitária. Em concreto, o processo mais relevante em que esta via desempenha um papel de destaque, é na resposta a proteínas mal dobradas (UPR, Unfolded Protein Response) que se acumulam no retículo endoplasmático (RE), esta resposta citoprotetora leva à apoptose celular, caso o stress criado pela acumulação exacerbada não seja mitigado. A UPS também desempenha um papel na regulação do fator de transcrição NF- κ B (factor nuclear kappa B), deste modo afetando o processo inflamatório, a apoptose e a própria oncogénese.²⁶

O MM continua uma doença incurável, mas ao longo dos últimos vinte anos, a introdução de várias classes de novos fármacos, tais como Inibidores do proteassoma (PIs), anticorpos monoclonais (MoAbs), fármacos imunomoduladores (IMiDs) e os inibidores seletivos da histona desacetilase têm melhorado consideravelmente o tratamento e a longevidade dos pacientes com MM.²⁷

3.1. Proteassoma, estrutura e função

A presença desta “máquina proteolítica” dependente de ATP foi descoberta na década de 70, enquanto que a sua caracterização e do papel da ubiquitina foi desenvolvido ao longo dos 20 anos seguintes. O proteassoma é um complexo enzimático de 2,4 megadaltons, composto por múltiplas subunidades. O proteassoma 26S degrada a maioria (pelo menos 80%) das proteínas presentes no citoplasma e no núcleo da célula eucariótica, em que o substrato utilizado por este podendo ser proteínas mal dobradas, danificadas ou simplesmente proteínas que necessitam de ser degradadas para o correto funcionamento celular.²⁸ O componente central do proteassoma 26S é a “core particle” (CP) de 28 subunidades, composta por quatro anéis heptaméricos empilhados, formando assim uma forma semelhante a uma pilha de donuts, esta estrutura central é denominada de proteassoma 20S.²⁹ Enquanto os anéis de ambas as extremidades medeiam as interações entre o poro central e o ambiente celular, os dois anéis mais internos possuem a parte enzimaticamente ativa do proteassoma (apenas três das sete subunidades que compõem cada anel são ativas), e cada um destes sítios ativos possui especificidade a uma protease: β 1 possui especificidade para o tipo caspase (família de proteases baseadas em cisteína), β 2 possui especificidade para o tipo tripsina e a subunidade β 5 possui especificidade para o tipo quimotripsina. Apesar desta propensão de cada local ativo, para clivar após certo tipo de aminoácido, a proximidade das sete subunidades entre si permite a degradação processual duma ampla gama de sequências primárias de aminoácidos em

pequenos peptídeos (≈ 10 aminoácidos), pequenos peptídeos estes que poderão ser posteriormente processados e utilizados para formar antígenos ou reciclados e usados na síntese de novas proteínas.²⁶

Existem vários fatores que concedem especificidade ao proteassoma, evitando assim a degradação de proteínas necessárias à homeostase celular. Em primeiro lugar a presença dos sítios enzimaticamente ativos nos anéis mais interiores do “tubo de anéis” impede a entrada de proteínas enoveladas. Em segundo lugar, o Proteassoma 26S é auto inibido pelas cadeias N-terminais do aminoácido treonina de cada subunidade, já que este serve como recetor nucleofílico e ainda como aceitador de prótons primário na reação de clivagem da ligação peptídica da proteína em processamento. O principal componente de regulação do proteassoma 26S são as estruturas reguladoras adjacentes, as 19S, também conhecidas como PA700, que limitam ambas as extremidades do CP. Estas estruturas reguladoras consideravelmente complexas, compreendidas por 19 subunidades estequiométricas são o local por onde o substrato terá que passar em primeiro lugar, pois só após esta passagem primária, ele irá abrir o canal central do CP.³⁰

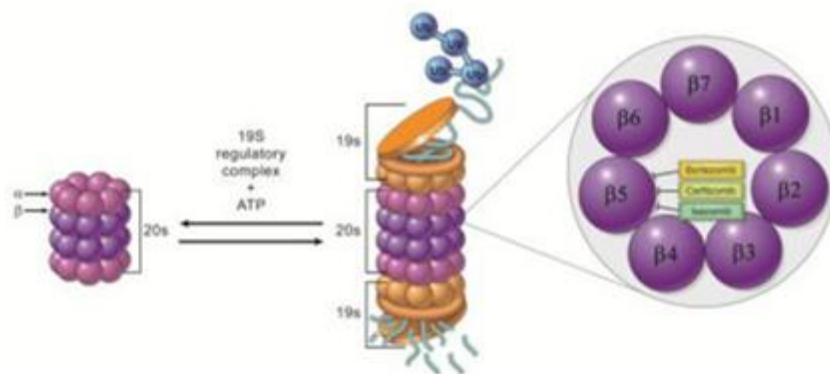


Figura 5 - A estrutura catalítica central 20S e as duas subunidades reguladoras denominadas 19S, juntam-se para formar o complexo 26S. As proteínas marcadas com ubiquitina ligam-se ao complexo 19S e são degradadas nas subunidades proteolíticas β . O *bortezomib*, *carfilzomib* e *ixazomib* inibem a subunidade $\beta 5$, inibindo assim a atividade catalítica do proteassoma. (Adaptado de Shannalee et al., 2016)³¹

Antes da degradação ocorrer, as proteínas têm de ser “marcadas” e direcionadas ao proteassoma. Uma cascata de enzimas, E1, E2 e E3 são responsáveis por essa marcação, enzimas estas que catalisam a formação de ligações isopeptídicas entre o C-terminal de uma proteína chamada ubiquitina e a cadeia lateral de lisina, sendo este o substrato “aceitador”. De uma forma extremamente simplista estas enzimas são responsáveis pela ativação e conjugação da ubiquitina, respetivamente, enquanto que as E3, que existem em grande

diversidade nas células dos mamíferos conferem especificidade para a conjugação da ubiquitina, sendo necessárias pelo menos quatro moléculas desta proteína para marcar um substrato para degradação pelo proteassoma. As cadeias de ubiquitina são frequentemente expandidas para formar cadeias de diferentes tamanhos e com ramificações em diferentes resíduos de lisina, portanto, este caminho complexo diversifica a gama de substratos possíveis e melhora a regulação das proteínas destinadas para degradação.³²

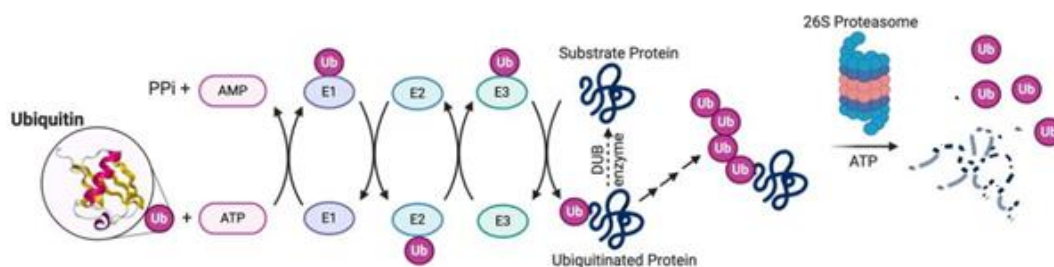


Figura 6 - Esquema da via da ubiquitina-proteassoma (UPS) (Adaptado de Sherman et al., 2020)²⁵

3.2. Mecanismo de inibição

Considerando que a UPP é a principal via de catabolismo de proteínas no núcleo e no citoplasma de células eucarióticas e tendo em conta que no MM grandes quantidades de proteínas monoclonais são secretadas, ao inibir a função do proteassoma, as proteínas mal dobradas ou desdobradas ficam acumuladas no retículo endoplasmático (RE) causando stress.²⁵ O stress do RE leva à ativação de sinais anti proliferativos, interrompendo a regulação do ciclo celular e ativando vias apoptóticas, resultando por fim, na morte celular.²³ Um estudo recente demonstrou que a inibição concomitante da atividade de $\beta 1/\beta 2$ e de $\beta 5$ provoca considerável inibição e citotoxicidade celular em células de MM. Curiosamente, dos inibidores do proteassoma atualmente disponíveis, apenas doses altas de *carfilzomib* demonstraram inibir concomitantemente $\beta 2/\beta 5$, para além de atingirem níveis mais elevados de citotoxicidade celular nas células de MM, o que levanta a possibilidade de que este fármaco seja dos mais efetivos em células resistentes a outros PIs.³¹

A inibição do proteassoma, para além de causar apoptose devido ao stress no RE, causa outros efeitos moleculares nas células do MM (Figura 7). O mecanismo clássico de ação do *Bortezomib* nas células de MM é a inibição do fator de transcrição NF- κ B, o qual é fundamental para a formação de novas células de MM. NF- κ B induz vários fatores de crescimento e angiogénese e VEGF, reguladores do ciclo celular, incluindo c-Myc (família de genes reguladores e proto oncogenes) e ciclina D1, induzindo ainda a aderência das células MM a

células estromais da medula óssea. Os PIs suprimem a atividade do NF-κB através da estabilização IκB, polipéptido este que inibe NF-κB mascarando os sinais de localização nuclear das proteínas NF-κB e mantendo-os sequestrados em estado inativo no citoplasma.²⁶

Os PIs conseguem ainda causar toxicidade celular através da indução direta da apoptose via c-Jun N-terminal quinase (JNK) e p53. A ativação do JNK leva à apoptose através da regulação positiva de Fas e ativação da caspase-8 e caspase-3. Acumulação e fosforilação de p53 através da inibição do proteassoma induz proteínas pro apoptóticas incluindo NADPH oxidase (NOXA) e a proteína X associada ao Bcl-2 (Bax), resultando em apoptose por disfunção mitocondrial, através da quebra da ligação do citocromo C à membrana e potencial desregulação da mesma. O *bortezomib* também reduz a expressão de várias moléculas de adesão celular, como o VLA-4, levando à diminuição da resistência a fármacos mediada pela adesão das células de MM.²⁶

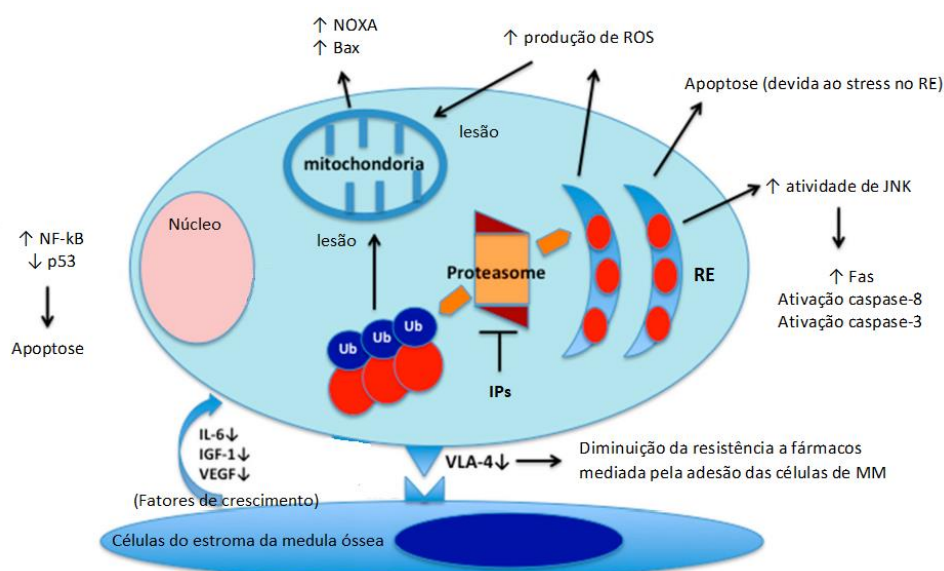


Figura 7 - Efeitos moleculares da inibição do proteassoma em células de MM (Adaptado de Ito et al., 2020)²⁶

3.3. Fármacos inibidores do proteassoma

Os fármacos mais extensivamente estudados são os que inibem a estrutura proteolítica central, sendo que três desses fármacos (*bortezomib*, *ixazomib* e *carfilzomib*) já se encontram atualmente aprovados para o tratamento de MM, bem como para o tratamento do linfoma de células do manto.⁷

Bortezomib (Velcade®)

Bortezomib foi o primeiro inibidor aprovado a ser usado clinicamente tanto em pacientes recém diagnosticados, como naqueles que padecem de mieloma recidivo/refratário. A sua introdução no tratamento do MM foi como uma lufada de ar fresco que veio trazer uma nova esperança para os indivíduos que padecem desta patologia.³³ O seu efeito inibidor do proteassoma através da ligação reversível a $\beta 5$ e em menor extensão a $\beta 1$, que leva à acumulação de proteínas pro apoptóticas, culminando na apoptose da célula maligna. Adicionalmente, através da inibição indireta da via NF-kB, este fármaco impede a ativação de inúmeros genes anti apoptóticos envolvidos na progressão do MM. *Bortezomib* inibe ainda a atividade dos osteoclastos, enquanto estimula a ação dos osteoblastos, ajudando assim na formação de osso.³⁴

Devido a todas estas características, este fármaco é atualmente um dos mais importantes usados em quimioterapia, sendo mesmo o fármaco chave em diversos regimes terapêuticos.³⁵

Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib é um inibidor de 2ª geração, atualmente aprovado no tratamento de mieloma recidivo/refratário. Este liga-se irreversivelmente a $\beta 5$, induzindo um potente efeito inibidor, levando à apoptose até mesmo em linhas celulares e amostras de pacientes resistentes a *Bortezomib*.³⁶ Devido à sua composição peptídica, este inibidor poderá ser degradado por proteases endógenas, reduzindo a sua eficiência, no entanto a atividade do proteassoma é reduzido para menos de 20%, e para a restauração da sua atividade ocorrer, é necessário ocorrer a incorporação de novas subunidades.³⁷

O uso deste fármaco encontra-se atualmente aprovado tanto em monoterapia como em associação com outros fármacos de classes diferentes.³⁶

O seu uso em pacientes recém diagnosticados apenas se encontra aprovado em alguns países, mas vários estudos já demonstraram a sua efetividade e tolerância,³³ como tal, o mais provável é que no futuro seja adotado nos restantes países.

Ixazomib (Ninlaro®)

Este fármaco é o primeiro PI de uso oral a ser aprovado, atualmente altamente seletivo e reversível, é usado no tratamento de mieloma recidivo/refratário. Tal como os outros PIs, *Ixazomib*, promove a indução de apoptose dependente de caspase, a inibe a via NF-kB e os

fatores responsáveis pela angiogênese (por exemplo, o aumento de VEGF), responsáveis pela manutenção/suporte e crescimento do tumor. Para além desta indicação, este agente também é usado com menos frequência como primeira linha de tratamento.³⁴ Este fármaco, o qual para além de apresentar um perfil farmacocinético e farmacodinâmico superior ao do *Bortezomib*, demonstrou durante um estudo pré-clínico, capacidade de causar apoptose em células resistentes ao *Bortezomib*, para além de que demonstrou atividade sinérgica anti tumoral em associação com *lenalidomide* ou dexametasona, revelando assim a sua enorme potencialidade.³⁷

Tabela 5 - Características químicas e farmacológicas de diferentes inibidores de proteassoma (Adaptado de Ito et al.,2020)²⁶

Agente	Porção ativa da estrutura molecular	Cinética da ligação	Alvo terapêutico	IC50 65 (nM)	Tempo de semivida (min)	Via de administração
<i>Bortezomib</i> (PS-341)	Boronato	Reversível	$\beta 5 > \beta 1$	5,7	110	IV ou SC
<i>Carfilzomib</i> (PR-171)	Epoxicetona	Irreversível	$\beta 5 > \beta 2 / \beta 1$	5	<30	IV
<i>Ixazomib</i> (MLN9708)	Boronato	Reversível	$\beta 5 > \beta 1$	5,9	18	Oral
<i>Marizomib</i> (NPI-0052)	β -lactona	Irreversível	$\beta 5 > \beta 2 > \beta 1$	9,1	10-15	IV ou SC
<i>Oprozomib</i> (ONX0912)	Epoxicetona	Irreversível	$\beta 5$	6-12	30-90	Oral
<i>Delanzomib</i> (CEP-18770)	Boronato	Reversível	$\beta 5 > \beta 1$	5,6	62 (horas)	Oral

SC – subcutânea; IV – Intravenosa; IC50 - metade da concentração inibitória máxima.

3.4. Resistências aos fármacos inibidores do proteassoma

A maioria dos pacientes começa por responder bem ao tratamento, mas o amplo espectro de progressão e agressividade desta doença faz com que eventualmente surjam resistências ao tratamento. Como tal, é crucial perceber os mecanismos subjacentes à resistência medicamentosa do MM, e assim poder desenvolver estratégias terapêuticas mais efetivas.³⁸

Os PIs induzem a apoptose celular através de vários mecanismos, incluindo a inibição do fator NF- κ B e ativação do p53, gene supressor tumoral, em que a perda da função resulta num estímulo para o desenvolvimento carcinogénico.³⁸

Existem diversas mutações que levam à alteração da expressão de vários genes e proteínas, sendo a mais relevante a que ocorre na subunidade β 5 do proteassoma, que é o principal alvo de atividade dos inibidores *bortezomib* e *carfilzomib*, esta encontra-se geralmente superexpressa, alteração esta causada por uma mutação no gene PSMB5. Esta mutação causa alteração do arranjo espacial do proteassoma, consequentemente afetando a ligação e a inibição pretendida com o uso destes fármacos.³⁸

4. Regimes terapêuticos atualmente utilizados

4.1. Terapêutica de primeira linha

Como referido anteriormente a primeira linha de tratamento (terapia de indução) consiste numa associação tripla, nos Estados Unidos a associação mais usual consiste na combinação de Velcade[®] (*bortezomib*), Revlimid[®] (*lenalidomide*) e doses baixas de dexametasona, este regime terapêutico é usualmente denominado por VRd.¹⁸

Cada uma destes fármacos pertencentes a classes diferentes e “atacam” o MM de maneira diferente, para além de que cada um deles potencia o efeito dos restantes, tornando este regime efetivo e bem tolerado em pacientes com MM recentemente diagnosticado.³⁹

A primeira opção no tratamento de pacientes recém diagnosticados consiste no regime VRd, contudo existem algumas exceções. Quando o paciente se encontra num estado mais debilitado, o tratamento mais aconselhado será uma associação dupla, onde será excluído o uso do inibidor do proteassoma (Velcade[®]). (*) Em pacientes de alto risco, ou seja, em que o MM é mais agressivo, o tratamento utilizado também costuma ser mais severo, alterando se o inibidor do proteassoma, ficando o regime composto por uma associação de Kyprolis[®] (*carfilzomib*), Revlimid[®] (*lenalidomide*) e doses baixas de dexametasona.²⁰

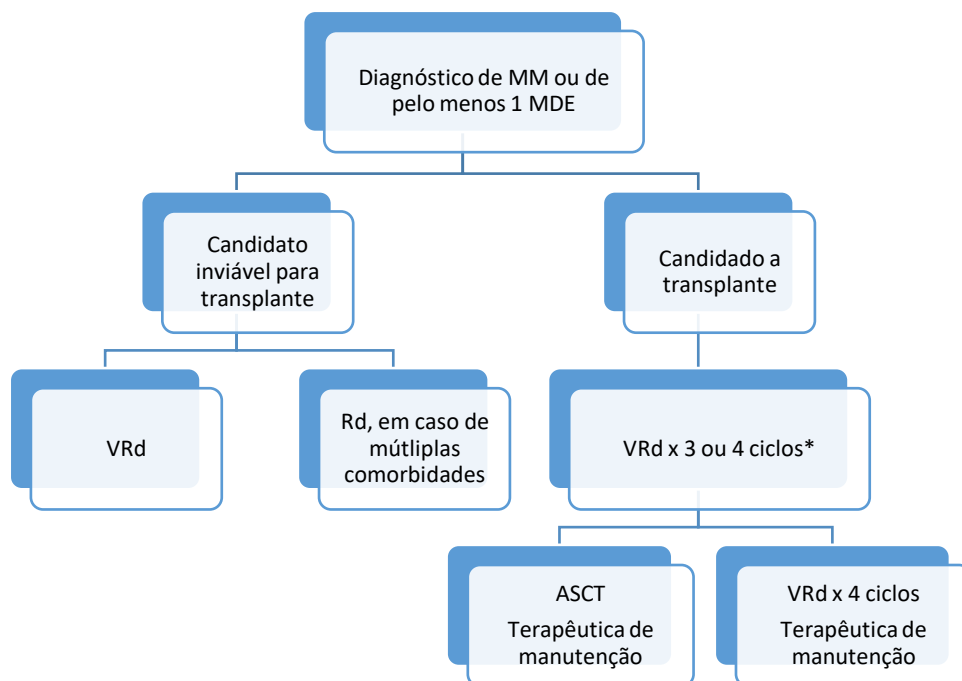


Figura 8 - Esquema de resposta em pacientes recentemente diagnosticados. (Adaptado de Brooks et al.,2017)²¹

(*)KRd - Kyprolis®, Revlimid®, e doses baixas de dexametasona;

ASCT - Transplante autólogo de células estaminais; Rd - Revlimid® e doses baixas de dexametasona;

VRd - Velcade®, Revlimid®, e doses baixas de dexametasona.

A dose padrão de cada ciclo terapêutico (21 dias) de VRd consiste na seguinte dose e cronograma:

- *Bortezomib* é administrado por via IV ou SC, numa dose equivalente a 1,3 mg/m² de massa corporal, nos dias 1, 4, 8 e 11 do ciclo;³⁹
- *Lenalidomide* é administrado oralmente, e a sua dose é de 25 mg/dia durante os primeiros 14 dias do ciclo;³⁹
- Dexametasona é administrada oralmente numa dose de 20 mg/dia, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 do ciclo.³⁹

Após a resposta máxima à terapia de indução ter sido alcançada, poderá ser aconselhada uma terapia de manutenção (usualmente usa-se *lenalidomide* em indivíduos com risco de progressão normal/padrão; e *carfilzomib* para pacientes de risco elevado/agressivo), usada para aumentar o período de remissão entre recidivas, porém a mesma não é aconselhada ou necessária em todos os pacientes.⁴⁰

A abordagem inicial, as opções terapêuticas, bem como a dosagem e o número de ciclos apresentados anteriormente são meramente indicativos, pois cada terapêutica deverá ser individualizada, ajustada ao desenvolvimento da própria discrasia, bem como à resposta do paciente.⁵

4.2. Terapia de suporte

A terapia de suporte diz respeito ao acompanhamento e tratamento das complicações associadas ao desenvolvimento da própria doença como os efeitos secundários promovidos pelo próprio tratamento. Estas complicações, às quais o tratamento é essencial para uma vida digna, incidem sobretudo sobre o tratamento das lesões ósseas (osteolíticas e fraturas), neuropatia periférica (disfunção de um ou mais nervos periféricos), a neutropenia (redução da contagem de neutrófilos no sangue) e adjacente deficiência em anticorpos, hipercalcemia e tromboembolismo venoso.¹⁵

O comprometimento da função renal é algo comum em pacientes com MM e pode ocorrer por diversos fatores, como por exemplo, a acumulação de cadeias leves livres no túbulo proximal, hipercalcemia, alguma infecção ou até como efeito adverso dum medicamento com efeitos nefrotóxicos. O tratamento recomendado é geralmente o uso de soro fisiológico intravenoso, podendo ainda aplicar-se o uso de dexametasona para reduzir a quantidade de cadeias leves livres.⁵

O uso de bifosfonatos é essencial para prevenir ou reduzir o número de lesões ósseas, por exemplo, através do uso de ácido zoledrónico é possível inibir a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e reduzir a quantidade de cálcio existente no sangue.⁴

Apesar das infeções serem a principal causa de morte em doentes que padecem desta patologia, o uso profilático recorrente de antibióticos não é recomendado, estando a sua administração reservada para situações de neutropenia prolongada e aquando da existência constante de infeções graves.¹⁵

A neuropatia periférica é caracterizada por diversos graus de distúrbios sensoriais, dor, fraqueza e atrofia muscular, pode ocorrer devido ao tratamento com *bortezomib*, podendo assim, haver a necessidade da redução da dose ou alteração do tratamento.¹⁵

4.3. Terapêuticas recidiva/refratária

A introdução de novos fármacos e esquemas de associações veio melhorar as prospeções futuras dos pacientes com MM, mas a rápido desenvolvimento da doença e o amplo espectro de heterogeneidade da doença, faz com que a progressão da doença e a resistência aos fármacos seja inevitável mesmo após dum primeiro tratamento com sucesso⁴¹.

Uma recidiva ocorre aquando o reaparecimento de sinais ou sintomas da doença após um período de remissão, recaída esta que ocorre após o término dum ciclo de tratamentos. É possível perceber a agressividade do mieloma em questão pela duração do período de remissão, estando um período mais curto associado a uma doença mais agressiva, sendo que cada período de remissão após cada vez mais curto é mais curto do que o antecessor. O mieloma refratário ocorre quando a progressão e desenvolvimento da doença ocorre apesar de existir um tratamento ativo em vigor, esta fase da doença culminará inevitavelmente no falecimento do paciente. ⁴²

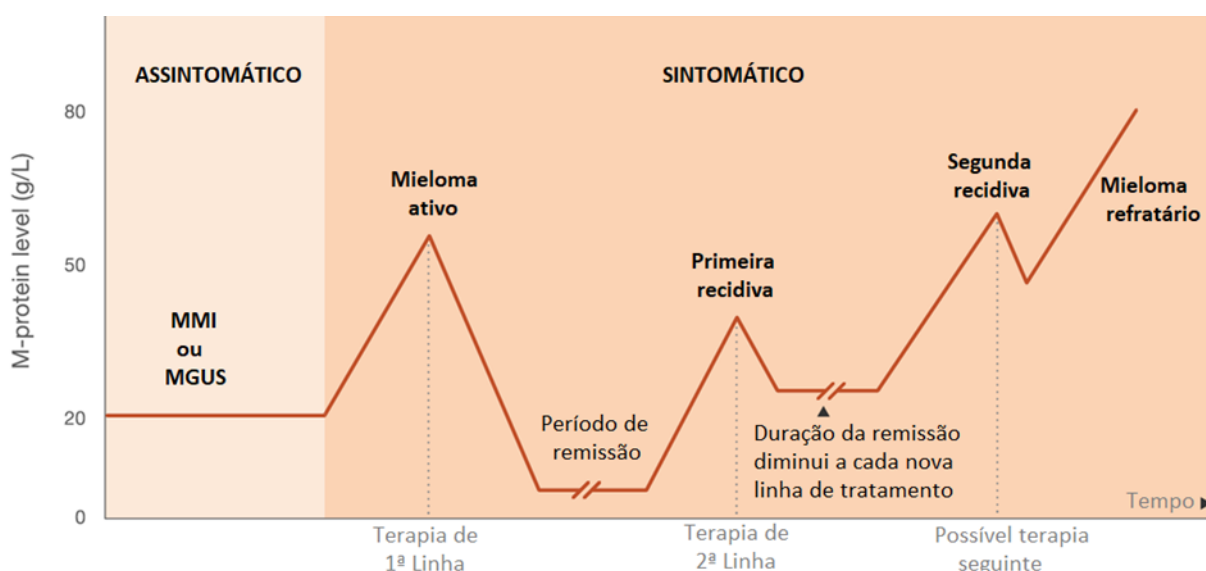


Figura 9 - Progressão clínica do Mieloma Múltiplo (Adaptado de Durie et al., 2018)²⁰

O tratamento de mieloma recidivo é complicado, pois a abordagem tomada deve ter em conta diversos fatores, como a variedade de fármacos eficazes disponíveis, a resposta à terapêutica antecessora, ao nível de agressividade da recidiva, a altura em que ocorreu a recidiva (enquanto o paciente recebia tratamento ou não) e ainda a viabilidade de realizar um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (ASCT).¹

Enquanto que para o tratamento de primeira linha, a terapêutica recomendada consiste numa associação tripla, o tratamento do mieloma recidivo/refratário geralmente consiste num regime duplo, e apesar de vários fármacos e associações já estarem aprovadas para o

tratamento desta fase da doença, uma das terapêuticas mais utilizadas consiste na associação de *pomalidomide* (imunomodulador) e doses baixas de dexametasona.¹

A escolha e a duração da terapêutica deverão ser sempre personalizadas e adaptadas de acordo com a terapêutica inicial utilizada, bem como as características do paciente e a progressão da doença, procurando sempre um equilíbrio entre o controlo efetivo da doença, diminuindo o risco de mortalidade precoce e a minimização da citotoxicidade provocada pelos fármacos utilizados.¹⁸

5. Outras fármacos abrangidos pelos regimes terapêuticos

5.1. Fármacos Imunomoduladores

Atualmente vários IMiDs, tal como *thalidomide*, *lenalidomide* e *pomalidomide* são usados no tratamento de MM. *Pomalidomide* devido à sua capacidade de atuar tanto nas células do mieloma como no microambiente da medula óssea, em particular nas células do estroma, tem a capacidade de inibir os fatores de crescimento inerentes ao MM, tanto a nível intracelular como extracelular. Exerce assim o seu efeito imunomodulador através da exacerbação da atividade das células NK (*Natural Killer cell*) e restringindo o efeito regulatório das células (linfócitos) T reguladoras, enfraquecendo assim a tolerância do sistema imunitário, aumentando assim a resposta deste.²⁷

Esta molécula é uma das que demonstrou melhor eficácia contra linhas celulares resistentes a *lenalidomide* e *bortezomib*, como tal é atualmente utilizada em associação com doses baixas de dexametasona no tratamento do mieloma recidivo/refratário.¹

5.2. Anticorpos monoclonais

Um dos aspetos mais importantes do nosso sistema imunitário é a habilidade de “relembrar” algo que já combateu no passado, e assim providenciar uma resposta mais rápida e eficaz no futuro, como tal uma nova ferramenta que surgiu no tratamento do MM foi o uso de anticorpos direcionados aos antígenos expressos nas células de MM, numa forma simplista, os anticorpos ligam-se à superfície das células cancerígenas, desencadeando uma resposta do sistema imunitário, que culmina na destruição do que houver ligado ao anticorpo.⁴³

Daratumumab (*Darzalex*®), é um anticorpo monoclonal humanizado, uma IgG1 com atividade anti CD38, glicoproteína esta expressa à superfície das células de MM, em níveis superiores às restantes células. CD38 é uma ectoenzima multifuncional, que atua como

recetor transmembranar, envolvido na adesão, ativação e proliferação de leucócitos, e ainda na regulação do fluxo intracelular de Ca^{2+} . O *Daratumumab* tem alta afinidade para esta enzima, e através da conjugação a esta, provoca a indução da apoptose das células de MM e ainda induz indiretamente atividade anti tumoral através da eliminação de CD38, o qual tem atividade imunossupressora. ⁴⁴

5.3. Corticosteroides

Há mais de 50 anos que as hormonas esteroides, dexametasona e prednisona são usados no tratamento do MM, através da ligação destes aos recetores de glucocorticoides inibindo a resposta de alguns genes, como por exemplo a anexina-I. A atividade destas hormonas traduz-se num efeito anti-inflamatório e atividade imunossupressor. ⁴⁵

6. Perspetivas Futuras

Como referido anteriormente, o regime terapêutico mais utilizado atualmente no tratamento de MM consiste numa associação tripla, entre um PI, um IMiD e doses baixas de dexametasona,⁵ contudo, a evolução que tem existido ao longo das últimas décadas no que diz respeito à compreensão do MM e ao tratamento inerente continua, e já se encontram em vigor ensaios clínicos que avaliam a associação dum quarto fármaco na tentativa de alcançar uma resposta mais efetiva.²⁶ A adição de anticorpos monoclonais ao regime triplo já demonstrou ter acrescentado poucos efeitos secundários, mas a segurança e eficácia ainda não se encontram totalmente elucidadas. Esta poderá se vir a revelar como uma adição fundamental no aumento da resposta, especialmente nos indivíduos que apresentam um diagnóstico mais desfavorável, contudo mais estudos serão necessários para compreender o total impacto desta alteração no regime terapêutico.⁴⁶

Apesar de os PIs atualmente só se encontrarem aprovados no tratamento de neoplasias hematológicas, como o MM e o linfoma do manto (neoplasia dos linfócitos B que se localizam na região do folículo linfoide, denominada de manto) , o papel fulcral do proteassoma na regulação celular faz com que este seja um potencial alvo terapêutico para outras patologias.⁵ Tendo por base o sucesso dos PIs neste género de tumores, o seu uso tem sido explorado em tumores sólidos (como o cancro do pulmão, ou cancro da mama).⁴⁷ Até agora os ensaios feitos têm revelado pouca sensibilidade do tumor em relação ao *Bortezomib*, especialmente devido a fatores farmacocinéticos e à limitada penetração do fármaco no tumor, contudo vários ensaios clínicos tentam superar estes obstáculos, essencialmente por intermédio do uso de associações com outros fármacos ou aplicação de sistemas de administração alternativos, como por exemplo através do uso de nanopartículas.⁴⁷

Encontrar o equilíbrio ideal entre inibir o proteassoma o “suficiente” e preservar a sua atividade onde esta é necessária, continuará a ser um desafio, no entanto, a pesquisa contínua e o avanço da ciência no conhecimento relativo ao proteassoma,²⁵ e a modulação da sua atividade (no futuro o combate a doenças neurodegenerativas poderá ser efetuado através da ativação do proteassoma, mas de momento estes fármacos não conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica)⁴⁸, irão levar à aprovação de novos regimes terapêuticos no MM e à aprovação de novas indicações para este tipo de fármacos.

7. Conclusão

O cancro constitui atualmente um dos maiores problemas de saúde, e como tal encontrar terapias inovadoras e eficazes é prioritário para a comunidade científica. Apesar da baixa incidência do MM, comparativamente a outros tumores, cada indivíduo têm direito à proteção da saúde e o dever de a defender e promover, tal como instituído na Constituição da República Portuguesa⁴⁹.

O avanço na compreensão da heterogeneidade intraclonal e da importância do microambiente tumoral na manutenção e desenvolvimento desta patologia, em conjugação com a introdução de novos fármacos, em concreto os PIs e os IMiDs, compreendidos em regimes terapêuticos inovadores, veio revolucionar por completo o paradigma de tratamento utilizado até ao momento. Ao longo das últimas duas décadas, a esperança média de vida após diagnóstico praticamente duplicou²⁹, o que irá levar ao aumento da prevalência desta patologia na comunidade, o que irá acarretar uma maior sobrecarga na despesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS), não apenas devido à terapêutica de combate ao MM, mas também devido ao tratamento das comorbidades adjacentes associadas, tanto devido à própria patologia como aos efeitos secundários dos fármacos.¹⁵

Apesar da extrema potencialidade dos PIs tanto em oncologia como em outras complicações em que o proteassoma esteja inerente, a resistência aos medicamentos é ainda um problema para a maioria dos pacientes, especialmente para os que se tornaram recidivos ou refratários face à terapêutica até então utilizada. A compreensão dos diferentes mecanismos de resistência aos medicamentos permitirá identificar novas vias de inibição, bem como o desenvolvimento de novos fármacos e terapias que visem um controlo mais efetivo da doença.

8. Referências Bibliográficas

1. RAJKUMAR, S. Vincent; KUMAR, Shaji - **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment**. Mayo Clinic Proceedings. 91:1 (2016) 101–119.
2. KAZANDJIAN, Dickran - **Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy**. Seminars in Oncology. 43:6 (2016) 676–681.
3. MANIER, Salomon; SALEM, Karma Z.; PARK, Jihye; LANDAU, Dan A.; GETZ, Gad; GHOBRIAL, Irene M. - **Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications**. Nature Reviews Clinical Oncology. 14:2 (2017) 100–113.
4. ROBERT CRONIN, NICHOLAS DIAS, YUNG PENG, Rose Khavari - **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment**. Physiology & behavior. 176:3 (2017) 139–148.
5. MICHELS, Thomas C.; PETERSEN, Keith E.; ARMY, Madigan; MEDICINE, Family - **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment**. (2017).
6. **Mieloma Múltiplo - APCL** - [Acedido a 17 de julho 2020]. Disponível na Internet: <https://www.apcl.pt/pt/doencas-do-sangue/mieloma-multiplo>.
7. RAJKUMAR, S. Vincent - **Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management**. American Journal of Hematology. 95:5 (2020) 548–567.
8. TURESSON, Ingemar; BJORKHOLM, Magnus; BLIMARK, Cecilie Hveding; KRISTINSSON, Sigurdur; VELEZ, Ramon; LANDGREN, Ola - **Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival**. European Journal of Haematology. 101:2 (2018) 237–244.
9. YU, Chaochao; CHEN, Rui; LI, Juan Jinxing; LI, Juan Jinxing; DRAHANSKY, Martin; PARIDAH, M. ...; MORADBAK, Amin; MOHAMED, A. ...; OWOLABI, FOLALI, Hongqhan Abdulwahab Taiwo; ASNIZA, Mustapha; ABDUL KHALID, Shawkataly H. ...; SHARMA, Taruna; DOHARE, Neeraj; ... READING, Further - **Epidemiology of Multiple Myeloma**. Intech. (2012) 13.
10. HALVARSSON, Britt Marie; WIHLBORG, Anna Karin; ALI, Mina; LEMONAKIS, Konstantinos; JOHNSON, Ellinor; NIROULA, Abhishek; CIBULSKIS, Carrie; WEINHOLD, Niels; FÖRSTI, Asta; ALICI, Evren; LANGER, Christian; PFREUNDSCHUH, Michael; GOLDSCHMIDT, Hartmut; ... NILSSON, Björn - **Direct evidence for a polygenic etiology in familial multiple myeloma**. Blood Advances. 1:10 (2017) 619–

623.

11. BRIGLE, Kevin; ROGERS, Barbara - **Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma**. *Seminars in Oncology Nursing*. 33:3 (2017) 225–236.
12. FURUKAWA, Yusuke; KIKUCHI, Jiro - **Molecular pathogenesis of multiple myeloma**. *International Journal of Clinical Oncology*. 20:3 (2015) 413–422.
13. CASTANEDA, Omar; BAZ, Rachid - **Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review**. *Acta medica academica*. 48:1 (2019) 57–67.
14. SCHÜRCH, Christian M.; RASCHE, Leo; FRAUENFELD, Leonie; WEINHOLD, Niels; FEND, Falko - **A review on tumor heterogeneity and evolution in multiple myeloma: pathological, radiological, molecular genetics, and clinical integration**. *Virchows Archiv*. 476:3 (2020) 337–351.
15. GERECKE, Christian; FUHRMANN, Stephan; STRIFLER, Susanne; SCHMIDT-HIEBER, Martin; EINSELE, Hermann; KNOP, Stefan - **Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms**. *Deutsches Arzteblatt International*. 113:27–28 (2016) 470–476.
16. BOWMAN, Robert L.; BUSQUE, Lambert; LEVINE, Ross L. - **Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies**. *Cell Stem Cell*. 22:2 (2018) 157–170.
17. STEINBACH, Mary; RICHARDS, Tiffany; FAIMAN, Beth - **Strategies for Selecting the Optimal Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients**. *Seminars in Oncology Nursing*. 33:3 (2017) 254–264.
18. E., Terpos - **First line therapy for multiple myeloma**. *Leukemia Research*. 61:(2017) S2–S3.
19. JOSHUA, Douglas E.; JOY HO, P.; GIBSON, John; BROWN, Ross D. - **The immune system in myeloma**. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. (2004) 29–45.
20. DURIE, Brian - **International Myeloma Foundation Patient Handbook 2018 Edition**. (2018).
21. BROOKS, A. - **Concise Review: of the Disease and Treatment Options**. (2017) 409–421.
22. CHAWLA, Sagar S.; KUMAR, Shaji K.; DISPENZIERI, Angela; GREENBERG, Alexandra J.; LARSON, Dirk R.; KYLE, Robert A.; LACY, Martha Q.; GERTZ, Morie A.; RAJKUMAR, S. Vincent - **Clinical Course and Prognosis of Non-Secretory Multiple Myeloma**.

- European Journal of Haematology. (2015) n/a-n/a.
23. ANDERSON, Kenneth C. - **Progress and paradigms in multiple myeloma.** Clinical Cancer Research. 22:22 (2016) 5419–5427.
 24. LEE, Shannon; RAUCH, Jens; KOLCH, Walter - **Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity.** International Journal of Molecular Sciences. 21:3 (2020) 1–29.
 25. SHERMAN, David J.; LI, Jing - **Proteasome inhibitors: Harnessing proteostasis to combat disease.** Molecules. 25:3 (2020) 1–30.
 26. ITO, Shigeki - **Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma.** Cancers. 12:2 (2020) 1–19.
 27. NAYMAGON, Leonard; ABDUL-HAY, Maher - **Novel agents in the treatment of multiple myeloma: A review about the future.** Journal of Hematology and Oncology. 9:1 (2016).
 28. SOAVE, Claire L.; GUERIN, Tracey; LIU, Jinbao; DOU, Q. Ping - **Targeting the ubiquitin-proteasome system for cancer treatment: discovering novel inhibitors from nature and drug repurposing.** Cancer and Metastasis Reviews. 36:4 (2017) 717–736.
 29. GANDOLFI, Sara; LAUBACH, Jacob P.; HIDESHIMA, Teru; CHAUHAN, Dharminder; ANDERSON, Kenneth C.; RICHARDSON, Paul G. - **The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma.** Cancer and Metastasis Reviews. 36:4 (2017) 561–584.
 30. KUSCHNER - **Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy.** Physiology & behavior. 176:3 (2017) 139–148.
 31. SHANNALEE R. MARTINEZ, MARESHA S. GAY, And Lubo Zhang* - **Proteasome Inhibitors: Structure and Function.** Physiology & behavior. 176:1 (2016) 139–148.
 32. TEICHER, Beverly A.; TOMASZEWSKI, Joseph E. - **Competitive Landscape report.** Biochemical Pharmacology. 96:1 (2015) 1–9.
 33. DONK, Niels WCJ VAN DE - **Carfilzomib versus bortezomib: no longer an ENDEAVOR.** The Lancet Oncology. 18:10 (2017) 1288–1290.
 34. PINTO, Vanessa; BERGANTIM, Rui; CAIRES, Hugo R.; SECA, Hugo; GUIMARÃES, José E.; VASCONCELOS, M. Helena - **Multiple myeloma: Available therapies and**

- causes of drug resistance.** *Cancers*. 12:2 (2020) 1–32.
35. PARASRAMPURIA, Dolly A.; HE, Jianming; ZHANG, Liping; MURESAN, Bogdan; HU, Peter; NEMAT, Sepideh; HASHIM, Mahmoud; LAM, Annette; APPIANI, Carlos; CAVO, Michele; DIMOPOULOS, Meletios A.; SAN-MIGUEL, Jesus; MATEOS, Maria Victoria - **Comparison of efficacy from two different dosing regimens of bortezomib: an exposure–response analysis.** *British Journal of Haematology*. 189:5 (2020) 860–868.
36. DIMOPOULOS, Meletios A.; GOLDSCHMIDT, Hartmut; NIESVIZKY, Ruben; JOSHUA, Douglas; CHNG, Wee Joo; ORIOL, Albert; ORLOWSKI, Robert Z.; LUDWIG, Heinz; FACON, Thierry; HAJEK, Roman; WEISEL, Katja; HUNGRIA, Vania; MINUK, Leonard; ... MOREAU, Philippe - **Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.** *The Lancet Oncology*. 18:10 (2017) 1327–1337.
37. HUNGRIA, Vania Tietsche De Moraes; CRUSOÉ, Edvan De Queiroz; BITTENCOURT, Rosane Isabel; MAIOLINO, Angelo; MAGALHÃES, Roberto José Pessoa; SOBRINHO, Jairo Do Nascimento; PINTO, Jorge Vaz; FORTES, Ricardo Coutinho; MOREIRA, Eloisa De Sá; TANAKA, Paula Yurie - **New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 41:1 (2019) 76–83.
38. ROBAK, Pawel; DROZDZ, Izabela; SZEMRAJ, Janusz; ROBAK, Tadeusz - **Drug resistance in multiple myeloma.** *Cancer Treatment Reviews*. 70:September (2018) 199–208.
39. MYELOMA, Multiple - **Understanding the VRd Regimen for Newly Diagnosed Myeloma.** *International Myeloma Foundation*. 206:(2019) 1–16.
40. AGUIAR, Patricia Melo; MENDONÇA LIMA, Tácio DE; COLLEONI, Gisele Wally Braga; STORPIRTIS, Sílvia - **Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 113:(2017) 195–212.
41. BAZARBACHI, Abdul Hamid; HAMED, Rama AL; MALARD, Florent; HAROUSSEAU, Jean Luc; MOHTY, Mohamad - **Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview.** *Leukemia*. 33:10 (2019) 2343–2357.
42. **What Is Relapsed vs. Refractory Myeloma? - The Myeloma Crowd** - [Acedido a 16 de julho 2020]. Disponível na Internet: <https://www.myelomacrowd.org/myeloma-101->

relapsed-vs-refractory-myeloma/.

43. PRESIDENT, I. M. F.; NOVIS, Brian D.; BATTISTINI, Christine; BOYLE, Loraine; HAYUM, George T.; KUZNESKI, Andrew; KYLE, Robert A.; LUDWIG, Prof Heinz; MITCHELL, Edith; NEWMAN, Charles; SCOTT, E. Michael D.; MORAN, Diane; COX, Kelly; ... NEEDHAM, Jim - **A publication of the International Myeloma Foundation Accountant Publication Design.** 20:2 (2020).
44. TOUZEAU, Cyrille; MOREAU, Philippe - **Daratumumab for the treatment of multiple myeloma.** Expert Opinion on Biological Therapy. 17:7 (2017) 887–893.
45. BURWICK, Nicholas; SHARMA, Sanjai - **Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future.** Annals of Hematology. 98:1 (2019) 19–28.
46. MOREAU, Philippe; ATTAL, Michel; HULIN, Cyrille; ARNULF, Bertrand; BELHADJ, K.; BENBOUBKER, L.; BÉNÉ, Marie C.; BROIJL, Annemiek; CAILLON, Hélène; CAILLOT, D.; CORRE, Jill; DELFORGE, Michel; DEJOIE, Thomas; ... SONNEVELD, Pieter - **Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study.** The Lancet. 394:10192 (2019) 29–38.
47. ROETEN, Margot S. F.; CLOOS, Jacqueline; JANSEN, Gerrit - **Positioning of proteasome inhibitors in therapy of solid malignancies.** Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 81:2 (2018) 227–243.
48. MYEKU, Natura; DUFF, Karen E. - **Targeting the 26S Proteasome To Protect Against Proteotoxic Diseases.** Trends in Molecular Medicine. 24:1 (2018) 18–29.
49. CONSTITUINTE, A. Assembleia - **Constituição da República Portuguesa.** Crp. (2017).
50. GAO, Kate - **The Genetic Architecture of Multiple Myeloma.** Nature Medicine. 25:11 (2019) 1647.
51. BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin - **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68:6 (2018) 394–424.