Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

MIELOMA MÚLTIPLO: UM SOPRO DE ESPERANÇA COM A TERAPIA QUÁDRUPLA

MULTIPLE MYELOMA: A BREATH OF HOPE WITH QUADRUPLE THERAPY

Lívia Layanne Lopes Fernandes Rodrigues
Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Brasil
E-mail: livialopesfr@gmail.com

Adson Justino da Silva
Docente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Especialista em Hematologia e Hemoterapia, Brasil
E-mail: adsonj.silva12@gmail.com

Resumo

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica decorrente da proliferação anormal de plasmócitos. Recentemente, foram adicionados ao tratamento os anticorpos monoclonais anti-CD38, que são promissores na profundidade da resposta. **Objetivo:** Avaliar o impacto na sobrevida e na doença residual mínima dos pacientes com Mieloma Múltiplo submetidos à terapia quádrupla. **Método:** Trata-se de uma Revisão Sistemática de Prognóstico, que apresentou a seguinte pergunta norteadora - "Os pacientes com Mieloma Múltiplo, que são tratados com a terapia quádrupla, têm impacto na sobrevida e na doença residual mínima?". Em seguida, houve a busca dos DeCS *("Survival Rate" or "Survival Analysis" and "Drug Therapy" and "Multiple Myeloma" and "Antibodies, Monoclonal"*) nas bases de dados conforme a aplicabilidade dos critérios de inclusão, que são artigos de coorte e sobrevida. Excluindo-se os duplicados e que não respondem à pergunta, resultando em nove artigos. **Resultados:** Ao avaliar os achados, obteve-se que 66,7% dos estudos demonstraram um "aumento na sobrevida global e livre de progressão", ao passo que 22,2% não apresentaram melhora em nenhuma das sobrevidas. Em relação à doença residual mínima, obteve-se uma negativa em grande parte dos estudos analisados (66,7%). Em contrapartida, 33,3% afirmaram não ter havido alteração. **Conclusão:** Infere-se que a terapia quádrupla impactou aumentando a sobrevida global e livre de progressão e a negativação da doença residual mínima,

especialmente quando realizada com um anticorpo monoclonal anti-CD38. Contudo, há a necessidade de mais estudos comparando as terapias quádruplas para que haja uma aplicabilidade clínica com maior nível de evidência científica.

Palavras-chave: Paraproteinemias; Intervalo Livre de Progressão; Terapêutica; Anticorpos Monoclonais.

Abstract

Introduction: Multiple myeloma is a hematologic neoplasm characterized by the abnormal proliferation of plasma cells. Recently, anti-CD38 monoclonal antibodies have integrated into treatment regimens, demonstrating a promising depth of response. **Objective:** To evaluate the impact on progression-free survival and minimal residual disease of patients with Multiple Myeloma undergoing quadruple therapy. Method: This is a Systematic Prognosis Review, which posed the following guiding question - "Do patients with Multiple Myeloma who are treated with quadruple therapy have a positive impact on surviva and minimal residual disease?". The DeCS ("Survival Rate" or "Survival Analysis" and "Drug Therapy" and "Multiple Myeloma" and "Antibodies, Monoclonal") were then searched for in the databases according to the applicability of the inclusion criteria, which are cohort articles. Excluding duplicates and those that did not answer the question, resulting in nine articles. **Results:** Analysis of the findings revealed that 66.7% of the studies reported an increase in overall and progression-free survival, while 22.2% indicated no improvement in either survival. With regard to minimal residual disease, the majority of the studies analyzed yielded negative results (66.7%). On the other hand, 22.2% said there had been no change. **Conclusion:** It is inferred that quadruple therapy had an impact on increasing overall and progression-free survival and on the negativity of minimal residual disease, especially when performed with an anti-CD38 monoclonal antibody. However, studies comparing quadruple therapies are needed to ensure clinical applicability with a more robust level of evidence.

Keywords: Paraproteinemias; Progression-Free Survival; Therapeutics; Antibodies, Monoclonal.]

1. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica incurável decorrente da proliferação excessiva e anormal de plasmócitos, que são os linfócitos B totalmente diferenciados, os quais migram da medula óssea para os linfonodos. Como consequência, ocorre o aumento de imunoglobulina clonal, que é denominada de proteína monoclonal ou de proteína M, a qual pode ser identificada no sangue e/ou na urina (Pessanha; Venancio Filho; Peixoto, 2023).

A sua etiologia envolve múltiplos processos de alterações cromossômicas, que influenciam no prognóstico e nos tratamentos, como as diplopias e trissomias. Dentre as principais modificações estão as deleções do 13q14 e 17p13 (Goel; Usmani; Kumar, 2022). Essa condição é mais prevalente em homens

afrodescendentes, na faixa etária média de 65 anos, especialmente, em países desenvolvidos, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum (Van de Donk; Pawlyn; Yong, 2021).

A maior prevalência ocorre na Europa ocidental, Austrália e Estados Unidos, principalmente por contarem com uma população com maior número de idosos (Ludwig *et al*., 2020). Segundo Mikhael *et al*. (2019), houve uma incidência de cerca de 7,1 por 100.000 habitantes, representando 1,8% de todos os cânceres. Além disso, a sobrevida média é de um pouco mais de 5 anos, dado que dobrou nos últimos anos devido às novas terapias.

As principais manifestações clínicas são anemia, dor óssea decorrente de lesões líticas e/ou fraturas patológicas, hipercalcemia e insuficiência renal, representadas pelo mnemônico CRAB – *hypeCalcemia, renal impairment, anaemia e bone lesions*. Entretanto, há casos de pacientes assintomáticos, os quais são denominados de Mieloma Múltiplo *Smoldering* (Pessanha; Venancio Filho; Peixoto, 2023).

O diagnóstico é feito pela presença de maior ou igual a 10% de plasmócitos clonais na medula óssea, confirmada por biópsia, e pela presença de um ou mais sintomas definidores - CRAB. Além disso, outros três critérios foram incorporados para diagnóstico precoce, entre eles estão a presença de mais de 60% de plasmócitos na medula óssea, duas ou mais lesões focais detectadas na ressonância magnética e a relação entre cadeia leve livre (CLL) envolvida/não envolvida superior a 100 (Mikhael *et al*., 2019; Rajkumar *et al.,* 2022).

A terapia padrão no início da primeira década do século XXI para o mieloma múltiplo consistia na combinação do agente imunomodulador oral, inibidor de proteossoma injetável e dexametasona. Recentemente, foi adicionada uma nova classe de fármacos, os anticorpos monoclonais anti-CD38, representados pelo daratumumabe e, há pouco tempo, pelo isatuximabe. Estes apresentaram um impacto positivo, com melhora na sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP), decorrente da profundidade de resposta, tendo efeito direto no maior número de pacientes que alcançaram a negativação da doença residual mínima (DRM) (Cowan *et al.,* 2022; Goel; Usmani; Kumar, 2022; Mikhael *et al.,* 2019).

Diante dos diferentes esquemas terapêuticos disponíveis, é imprescindível a individualização, através da averiguação da presença de fatores de risco, comorbidades, elegibilidade para transplante autólogo de medula óssea e fragilidades de cada paciente (Cowan *et al.,* 2022; Goel; Usmani; Kumar 2022; Mikhael *et al.,* 2019). Ademais, a resposta ao tratamento é avaliada por meio da dosagem na proteína M sérica ou urinária e pela presença de plasmócitos na medula óssea (Van de Donk; Pawlyn; Yong, 2021).

Conforme exposto por Bazarbachi *et al*. (2022) e Van de Donk, Pawlyn e Yong (2021), o mieloma múltiplo é uma patologia crescente no mundo, especialmente naqueles países com maiores expectativas de vida. Contudo, apesar de todo avanço científico na área, essa patologia ainda não possui cura. Por isso, o estudo de novas terapias, sobretudo as com adição do anticorpo monoclonal anti-CD38, bem como a avaliação da eficácia e da segurança, é fundamental para oferecer maior sobrevida e melhor qualidade de vida para os pacientes.

Dessa forma, objetivou-se avaliar o impacto na sobrevida e na doença residual mínima dos pacientes com Mieloma Múltiplo submetidos à terapia quádrupla.

2. Metodologia

A pesquisa é uma revisão bibliográfica da literatura, de natureza qualitativa, pura e descritiva. Para isso, foi utilizada como metodologia a Revisão Sistemática de Prognóstico sem metanálise, a qual teve como finalidade avaliar a credibilidade e a efetividade de abordagens terapêuticas em relação ao desfecho de morte, de resposta ao tratamento ou de prognóstico tardio (Sousa; Ribeiro, 2009).

O desenvolvimento foi realizado em sete passos: (1) Criação e registro do protocolo, (2) Elaboração da questão norteadora, (3) Identificação dos critérios de elegibilidade, (4) Pesquisa e seleção dos estudos, (5) Coleta dos dados, (6) Análise do risco de viés dos documentos e (7) Interpretação e síntese dos dados (Dos Santos; Nadanovsky, 2021).

A princípio, foi elaborada a questão PICO, cujo acrônimo é constituído por população, intervenção, comparativo e desfecho, o que facilitou o processo de

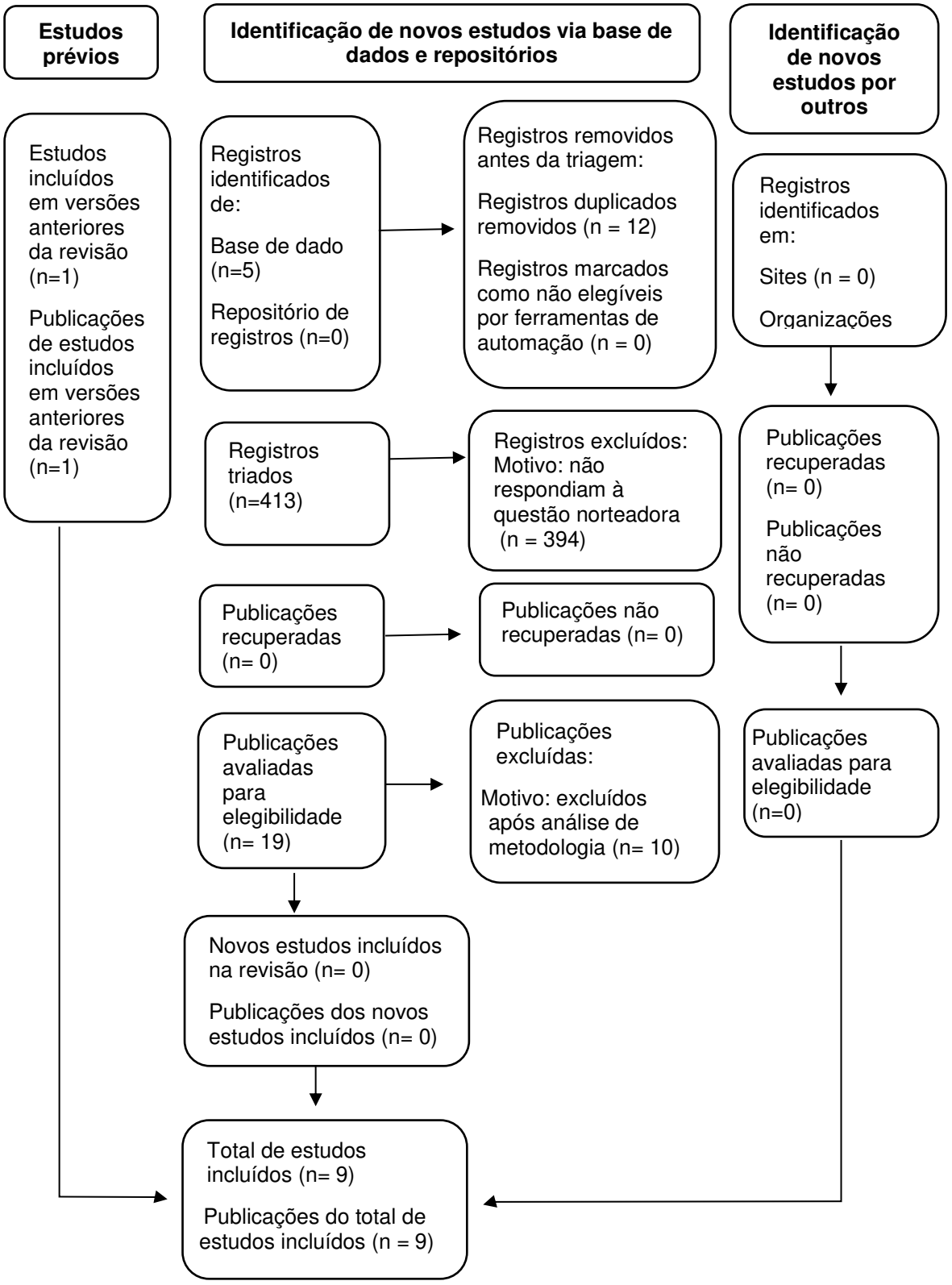
investigação e extração de dados (Dos Santos; Nadanovsky, 2021). Assim sendo, P = paciente com mieloma múltiplo, I = terapia quádrupla, C = paciente com ou sem tratamento, O = impacto na sobrevida e na doença residual mínima. Isso resultou na seguinte questão de pesquisa: “Os pacientes com Mieloma Múltiplo, que são tratados com a terapia quádrupla, têm impacto na sobrevida e na doença residual mínima?”. Posteriormente, ocorreu a elaboração do protocolo para o registro na plataforma *Open Science Framework (OSF).*

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados *U.S. National Institutes of Health’s National Library of Medicine (NIH/NLM - PubMed), Wiley, Cochrane Library, Europe PMC, The Search Portal for Life Sciences (LIVIVO), ScienceDirect,* Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) através da combinação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) - *“Survival Rate” or “Survival Analysis” and "Drug Therapy" and "Multiple Myeloma" and “Antibodies, Monoclonal”* - estando interligados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, bem como pelos operadores não booleanos, representados pelas aspas duplas.

Utilizaram-se como critérios de elegibilidade estudos de coorte e sobrevida sem restrição de tempo ou idioma, excluindo aqueles duplicados e que não respondiam à questão norteadora. Baseado nisso, a triagem dos estudos foi executada por meio de avaliação aos pares, conforme os critérios de seleção, através da ferramenta *Rayyan*, para formar a amostra final (Ouzzani *et al.*, 2016).

A análise nas bibliotecas eletrônicas resultou em 425 documentos, dentre os quais 117 estavam disponíveis na *PubMed*, 239 na BVS, 38 na *Cochrane Library*, 28 na *Europe PMC* e 3 na *ScienceDirect*. Diante disso, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nove artigos foram selecionados para compor a amostra final. A trajetória de filtragem dos documentos adotou a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ou a Recomendação PRISMA (Page *et al.*, 2021).

Figura 1: Fluxograma PRISMA



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi analisada mediante a aplicação da escala *Newcastle – Ottawa Scale (NOS).* Ela avalia os estudos com base em critérios relativos à seleção e comparabilidade entre as coortes e em critérios relacionados ao desfecho. O objetivo da aplicação dessa ferramenta foi avaliar o risco de viés com base na representatividade da amostra, na definição da exposição e da condição de apresentação, na taxa de resposta e na determinação do resultado (Honório; Santiago Junior; Peralta-Mamani, 2019).

Por fim, ocorreu a coleta de dados utilizando tabelas para interpretar as seguintes variáveis: autor/ano, base de dados, título, periódico, idioma, população/grupo, intervenção, dose, tempo, segurança, efeitos adversos, impacto na sobrevida e na doença residual mínima.

3. Resultados

A presente revisão sistemática foi desenvolvida com base na análise de nove estudos de coorte e de sobrevida (100%). Dentre os artigos selecionados, observou-se que todos foram publicados em inglês e no período entre 2014 e 2024, com um maior número no ano de 2021 (33,3%), seguido pelo ano de 2020 (22,2%). Em relação ao periódico, destacou-se o *The Lancet* com 44,4% e, posteriormente, a *Blood* com 33,3%. No que se refere às bases de dados, houve o predomínio da *PubMed,* correspondendo a 66,7% dos documentos (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a pesquisa.

Autores (ano)	**Título**	**Periódico**	**Base de Dados**	**Idioma**
Mai *et al.* (2024)	*Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial*	*The Lancet*	*PubMed*	Inglês
Mateos *et al.* (2018)	*Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma.*	*The New England Journal of medicine*	*PubMed*	Inglês
Mateos *et al.* (2020)	*Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma*	*The Lancet*	*PubMed*	Inglês

	(ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial.			
Moreau *et al.* (2019)	*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*	BVS	Inglês
Moreau *et al.* (2021)	*Front-line daratumumab-VTd versus standard-of-care in ASCT-eligible multiple myeloma: matching-adjusted indirect comparison.*	*Immunotherapy*	*PubMed*	Inglês
San-Miguel *et al* (2014)	*Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma.*	*Blood*	*PubMed*	Inglês
Usmani *et al.* (2021)	*Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial.*	*The Lancet*	*PubMed*	Inglês
Voorhees *et al.* (2020)	*Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial.*	*Blood*	*Cochrane Library*	Inglês
Voorhees *et al.* (2021)	*Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN.*	*Blood*	*Cochrane Library*	Inglês

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2, todas as amostras foram formadas por pacientes com Mieloma Múltiplo recém-diagnosticados. Em apenas 33% dos documentos, os indivíduos não eram elegíveis para o transplante de células-tronco. Dentre os grupos populacionais estudados, o maior possuía 1835 pessoas, enquanto o menor 100, o que resultou em uma média de 574 pessoas por estudo.

Também se analisaram as terapias quádruplas utilizando diferentes anticorpos monoclonais – siltuximabe, elotuzumabe e daratumumabe - sendo o último o mais prevalente entre os artigos pesquisados (66,7%). No que tange aos ciclos de tratamento, 44,4% das intervenções foram realizadas em nove ciclos, sendo que o maior período de avaliação foi de 53 meses, à medida que o menor foi de 12 meses, obtendo uma média terapêutica de 30 meses (Quadro 2).

No tocante às doses dos anticorpos monoclonais, percebeu-se que o daratumumabe foi utilizado em uma dose de 16mg/kg (55,5%), enquanto o elotuzumabe foi em uma dose de 10mg/kg (22,2%). Quanto à avaliação de

segurança, 33,3% foram classificados como de alta segurança, os demais 66,7% foram classificados como de moderada (Quadro 2).

Quadro 2: Características do tratamento dos estudos encontrados.

Autores/Ano	Grupo analisado	Terapêutica aplicada	Tempo de tratamento	Dose do anticorpo monoclonal	Segurança para os pacientes.
Mai *et al.* (2024)	559 pacientes em pacientes com MM recém-diagnosticado	4 ciclos de bortezomibe, lenalidomida, dexametasona e elotuzumabe	Cerca de 49,8 meses	10mg/kg	Moderada
Mateos *et al.* (2018)	706 pacientes com MM recém-diagnosticado não elegível ao transplante de células-tronco	9 ciclos de bortezomibe, melfalano,prednisona e daratumumabe	16,5 meses	16mg/kg	Moderada
Mateos *et al.* (2020)	706 pacientes com MM recém-diagnosticado não elegível ao transplante de células-tronco	9 ciclos de bortezomibe, melfalano,prednisona e daratumumabe	40,1meses	16mg/kg	Moderada
Moreau *et al.* (2019)	1835 pacientes com MM recém-diagnosticado	6 ciclos de bortezomibe, talidomida e dexametasona, daratumumabe	18,8 meses	Não especificada	Alta
Moreau *et al.* (2021)	574 pacientes com MM recém-diagnosticado	9 Daratumumabe, bortezomibe, talidomida e dexametasona	Cerca de 39 meses	16mg/kg	Moderada
San-Miguel *et al* (2014)	106 pacientes com MM recém-diagnósticado, não elegível ao transplante de células-tronco	9 ciclos de bortezomibe, melfalano,prednisona e siltuximabe	Cerca de 12 meses	11mg/kg	Moderada
Usmani *et al.* (2021)	100 pacientes com MM recém-diagnosticado	8 ciclos de bortezomibe, lenalidomida, dexametasona e elotuzumabe	Cerca de 53 meses	10mg/kg	Alta

Voorhees *et al.* (2020)	292 pacientes com MM recém-diagnosticado	6 ciclos com bortezomibe, lenalidomida, dexametasona e daratumumabe	Cerca de 21,9 meses	16mg/kg	Moderada
Voorhees *et al.* (2021)	292 pacientes com MM recém-diagnosticado	6 ciclos com bortezomibe, lenalidomida, dexametasona e daratumumabe	Cerca de 22,1 meses	16mg/kg	Alta

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 3, foi possível analisar os principais resultados, observando que 66,7% dos estudos demonstraram um "aumento na sobrevida global e livre de progressão", à medida que 22,2% não apresentaram melhora em nenhuma das sobrevidas. Em relação à doença residual mínima, obteve-se uma negativa na maioria dos documentos analisados (66,7%). Em contrapartida, 33,3% afirmaram não ter havido alteração. Ademais, todos os artigos apresentaram infecções como um dos efeitos colaterais pelo uso das terapias, seguido por alterações hematológicas com 66,7%.

Quadro 3: Principais resultados dos artigos analisados.

Autores (ano)	**Intervenção**	**Tempo de tratamento**	**Efeitos adversos**	**Impacto na sobrevida**	**Impacto na doença residual mínima**
Mai *et al.* (2024)	Bortezomibe, Lenalidomida, Dexametasona e **Elotuzumabe**	Cerca de 49,8 meses	Infecções	Não houve melhora na sobrevida global e livre de progressão	Não houve alteração
Mateos *et al.* (2018)	Bortezomibe, Melfalano, Prednisona e **Daratumumabe**	16,5 meses	Eventos hematológicos infecções e reações relacionadas à infusão	Aumento na sobrevida global e livre de progressão em 18 meses	Negativação da doença residual mínima por 0,79 meses
Mateos *et al.* (2020)	Bortezomibe, Melfalano, Prednisona e **Daratumumabe**	40,1meses	Infecções respiratórias e diarreia	Aumento da sobrevida global e livre em 36 meses	Negativação da doença residual mínima por mais de 6 meses na maioria dos pacientes e em uma

					menor parte até 12 meses
Moreau *et al.* (2019)	Bortezomibe, Talidomida e Dexametasona, **Daratumumabe**	18,8 meses	Eventos hematológicos e infecções	Aumento da sobrevida global. Não houve aumento da sobrevida livre	Negativação da doença residual mínima em 18 meses
Moreau *et al.* (2021)	Bortezomibe, Talidomida, Dexametasona e **Daratumumabe**	Cerca de 39 meses	Eventos hematológico e infecções	Aumento da sobrevida global e livre em cerca de 30 meses	Negativação da doença residual mínima em cerca de 6 meses
San-Miguel *et al.* (2014)	Bortezomibe, Melfalano,Prednisona e **Siltuximabe**	Cerca de 12 meses	Eventos hematológicos e infecções	Não houve melhora na sobrevida global e livre	Não houve alteração
Usmani *et al.* (2021)	Bortezomibe, Lenalidomida, Dexametasona **Elotuzumabe**	Cerca de 53 meses	Neuropatia sensorial motora e infecções	Não melhora na sobrevida global. No entanto, houve um aumento na sobrevida livre em 33,6 meses	Não houve alteração
Voorhees *et al.* (2020)	Bortezomibe, Lenalidomida, Dexametasona e **Daratumumabe**	Cerca de 21,9 meses	Eventos hematológicos, fadiga e infecções	Aumento na sobrevida global e livre em 24 meses	Negativação da doença residual mínima
Voorhees *et al.* (2021)	Bortezomibe, Lenalidomida, Dexametasona e **Daratumumabe**	Cerca de 22,1 meses	Eventos hematológicos e infecções respiratórias	Aumento da sobrevida global e livre entre 24 e 36 meses	Negativação da doença residual mínima mantida por mais de 12 meses

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

A qualidade dos estudos de coorte selecionados foi avaliada por meio da aplicação dos critérios da escada de Newcastle-Ottawa. Baseado nisso, identificou-se uma alta qualidade metodológica (pontuação ≥ 9) em 100% dos artigos que compõem a pesquisa.

Quadro 5: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nessa pesquisa usando a escala de Newcastle - Ottawa.

Nº/ autor (ano)										
		Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Pontuação
		1	2	3	4		1	2	3	
A1	Mai *et al.* (2024)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A2	Mateos *et al.* (2018)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A3	Mateos *et al.* (2020)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A4	Moreau *et al.* (2019)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A5	Moreau *et al.* (2021)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A6	San-Miguel *et al.* (2014)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A7	Usmani *et al.* (2021)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A8	Voorhees *et al.* (2020)	*	*	*	*	**	*	*	*	9
A9	Voorhees *et al.* (2021)	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Nota: Cada * significa um ponto.

5. Discussão

Com base nos resultados coletados, foi possível averiguar evidências do aumento da sobrevida, tanto a global quanto a livre de progressão, dos pacientes com Mieloma Múltiplo, que foram submetidos à terapia quádrupla, a qual inclui a adição do anticorpo monoclonal. Além disso, grande parte dos artigos apresenta a negativação da doença residual mínima como efeito da terapia, a qual possui impacto direto de SG e SLP.

O tratamento padrão ouro para o MM era composto por três medicações – inibidor de proteossoma, imunomodulador e corticoide (Durie *et al.,* 2020). Recentemente, estudos demonstraram que a incorporação de anticorpos monoclonais, em especial os anti-CD38, impactaram diretamente na profundidade do tratamento dessa patologia, por apresentarem diferentes mecanismos de ação que atuavam diretamente na fisiopatologia da doença, como fagocitose, citotoxicidade e imunomodulação. Essa adição tem como finalidade aumentar a expectativa de vida dos pacientes, já que a doença não possui cura (Goel; Usmani; Kumar, 2022; Kinder *et al*., 2021; Rafae *et al*., 2022; Offidani *et al*., 2021).

Baseado nisso, o aumento na sobrevida global e livre de progressão foi observado nos artigos que utilizaram o anticorpo monoclonal anti-CD38, representado pelo daratumumabe, associado a diferentes medicações das classes dos inibidores de proteossoma, imunomoduladores e glicocorticoides, o que denota uma maior eficácia do daratumumabe em comparação com outros anticorpos monoclonais (Mateos *et al*., 2018; Mateos *et al*., 2020; Moreau *et al.,* 2019; Moreau *et al*., 2021; Voorhees *et al*., 2020; Voorhees *et al.,* 2021).

Na mesma linha de raciocínio, um estudo realizado por Neupane *et al*. (2020) e por Sonneveld *et al*. (2024) comparou o uso da terapia quádrupla - daratumumabe, bortezomibe, lenalidomida e dexametasona – com a terapia tripla, observando uma maior sobrevida livre de progressão no primeiro grupo.

Ademais, o anticorpo monoclonal anti-CD38 analisado possuiu eficácia tanto em pacientes recém-diagnosticados que foram elegíveis para o transplante autólogo de células-tronco quanto para aqueles que não foram elegíveis, conseguindo manter a segurança terapêutica também em pacientes frágeis (Mateos *et al*., 2018; Mateos *et al*., 2020; Moureu *et al*., 2019; Munshi *et al.,* 2020; Weijun *et al*., 2024).

Segundo um estudo realizado por Weijun *et al*. (2024), comparou-se a terapia tripla (bortezomibe, melfalano e prednisona) com a terapia quádrupla, composta pelas mesmas medicações, com adição do daratumumabe, observando-se uma maior SLP nos pacientes que utilizaram as quatro drogas. Isso ocorreu devido à maior negatividade da doença residual mínima nesse grupo, que foi sustentada por mais de 12 meses na maior parte da amostra analisada. Como

consequência, notou-se a redução do risco de progressão da patologia e de morte em mais de 60% (Mateos *et al.,* 2018).

Os resultados da presente revisão são corroborados também nos estudos de Mateos *et al*. (2020) e Moreau *et al*. (2019) nos quais se obteve uma negativação da DRM em grande parte da população por um período maior ou igual a 12 meses, e em outra parte, por mais de 18 meses. Todos esses dados são reproduzidos em demais trabalhos, como no artigo de Voorhess *et al*. (2021), no qual se conseguiu atingir um período maior de DRM negativa, chegando até a mais de 18 meses, possivelmente, pelo maior tempo de tratamento que foi cerca de 22 meses, em comparação com os dois primeiros autores, que tiveram um tempo de aproximadamente 18 meses. Sugere-se, dessa forma, evidências de respostas duradouras quando o paciente foi exposto à terapia de manutenção com uso concomitante de anticorpo monoclonal anti-CD38.

No entanto, efeitos semelhantes na sobrevida não foram observados nos grupos que utilizaram o siltuximabe - anticorpo monoclonal anti-IL-6 - e elotuzumabe – anticorpo monoclonal de imunoglobina G. Apesar do siltuximabe ter aumentado a taxa de resposta completa e diminuído os níveis de proteína M sérica, não houve impacto significativo na SG nem na SLP da doença (Mai *et al.,* 2024; San-Miguel *et al.,* 2014).

A terapia quádrupla, evidentemente, mostrou-se mais efetiva quando o esquema é composto por quimioterápico anti-CD38, em especial, daratumumabe. Quando, analogicamente, este esquema é comparado com outros tratamentos quádruplos, como o uso de outros anticorpos monoclonais não anti-CD38, a exemplo de elotuzumabe e siltuximabe, a resposta e a segurança indubitavelmente são distintas.

Isto é decorrente de causas multifatoriais que incluem as diferentes respostas imunológicas que essas substâncias desencadeiam no corpo dos indivíduos, a quantidade de ciclos, o tempo de tratamento, a carga tumoral e até a própria diversidade biológica da doença (Bazarbachi *et al*., 2022; Dimopoulos *et al*., 2020). Ademais, Usmani *et al.* (2021) argumentam sobre uma das possíveis causas de inefetividade da terapêutica com o elotuzumabe ser o fato dela ter sido realizada

em pacientes com MM de alto risco, uma vez que possuem uma gama variada de alterações genéticas que poderiam interferir no resultado.

O uso dos anticorpos monoclonais não acrescentou nenhuma alteração na segurança das medicações, que variaram de moderada a alta (Voorhees *et al.,* 2021). Em uma metanálise realizada por Barry *et al.* (2024), comparou-se a toxicidade entre a terapia com três fármacos e a terapia com quatro fármacos, inferindo que, apesar da última elevar um pouco os efeitos colaterais, não alterou a segurança da medicação e também não impactou negativamente na mobilização e na coleta de células progenitoras hematopoiéticas para os pacientes que fossem posteriormente aptos para o transplante autólogo de medula óssea.

Além disso, ao avaliar as doses das medicações utilizadas, percebeu-se uma padronização entre elas, sendo o daratumumabe utilizado em uma dose de 16mg/kg, siltuximabe em 11mg/kg e o elotuzumabe em 10mg/kg. Todavia, isso não ocorreu com a quantidade de ciclos empregados, bem como houve uma diversificação na escolha do corticoide e do imunomodulador a ser utilizado (Mai *et al.,* 2024; Mateos *et al*., 2020; Moreau *et al*., 2019; Moreau *et al*., 2021; San-Miguel *et al.,* 2014; Voorhees *et al*., 2020; Voorhees *et al*., 2021). Essas variações podem estar relacionadas com os diferentes impactos na sobrevida livre de progressão e na doença residual mínima.

Em consonância a esse fato, um estudo avaliou a eficácia do daratumumabe junto ao bortezomibe, ao melfalano e à prednisona, utilizando nove ciclos dessas medicações com uma dose de 16mg/kg de anticorpo monoclonal. Como resposta, obtiveram-se elevadas taxas de negativação da doença, com uma melhora de cerca do dobro da SLP entre o grupo que recebeu o tratamento quádruplo e o grupo controle (Berry *et al*., 2024; Mateos *et al*., 2018; Mateos *et al*., 2020).

Os estudos que utilizaram dexametasona em um menor número de ciclos, apresentaram repercussões limitadas na sobrevida e na negativação da doença residual mínima (Moreau *et al*., 2019; Moreau *et al*., 2021). Isso denota a importância da padronização dessas variáveis para uma análise mais detalhada.

Dentre os efeitos colaterais mais comuns da terapia quádrupla, despontam infecções e eventos hematológicos, especialmente, trombocitopenia. Outrossim, a adição do daratumumabe foi correlacionada a um maior risco de eventos adversos

de alto grau, sobretudo quando se tratava de infecções, sejam elas respiratórias – principalmente a pneumonia - ou intestinais. Contudo, elas conseguiram ser resolvidas de forma rápida e sem maiores danos ao paciente (Berry *et al.,* 2024; Mateos *et al*., 2018; Mateos *et al*., 2020; Moreau *et al*., 2019; Moreau *et al*., 2021; Voorhees *et al*., 2020; Voorhees *et al*., 2021).

Dessa forma, é possível inferir que o daratumumabe apresentou maior impacto na sobrevida e na negativação da doença residual mínima. Consequentemente, reduziu as chances de progressão da doença de um modo que não alterou a toxicidade e segurança dos fármacos, sendo uma estratégia possível para o paciente elegível ou não para o transplante de células-tronco (Moreau *et al*., 2019; Moreau *et al*., 2021; Voorhees *et al*., 2021; Weijun *et al*., 2024).

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada mediante a aplicação da escala Newcastlle – Otawwa, obtendo-se que todos os estudos possuíam um baixo risco de viés, logo tinham uma pontuação maior ou igual a nove, o que confirma a qualidade e importância dos achados.

No decorrer da averiguação dos estudos, foram ponderadas algumas limitações importantes, como a ínfima quantidade de revisões que comparem as terapias quádruplas diretamente, a divergência do grupo de amostra quanto às idades e às variações no perfil citogenético da doença, dado que a resposta ao tratamento muda de acordo com essas características.

Outro limitante foi a heterogeneidade em relação à classificação do estágio da doença e ao tempo de tratamento, posto que os estudos que apresentaram maior influência sobre a sobrevida e a doença residual mínima foram os com maior temporalidade e quantidade de ciclos. Isso deixa dúvidas quanto à condicionalidade da eficácia dos demais anticorpos monoclonais por terem sido utilizados em um menor tempo.

6. Conclusão

Dessa forma, a partir da pesquisa produzida, é possível inferir que a terapia quádrupla impacta positivamente ao aumentar a sobrevida global e livre de progressão e a negativação da doença residual mínima, especialmente, quando realizada com um anticorpo monoclonal anti-CD38. Isso demonstra atingir respostas terapêuticas mais profundas do que as medicações consideradas de primeira linha, uma vez que atua de forma mais contundente nos diversos mecanismos da patologia, independentemente de o paciente ser transplantado ou não. Além disso, a terapia evidenciou ser segura, mesmo com adição de uma quarta droga, sendo uma excelente linha de tratamento para os pacientes com Mieloma Múltiplo.

Todos os estudos avaliados apresentaram um baixo risco de viés a partir da aplicação da ferramenta Newcastlle – Otawwa, atestando a confiabilidade deste trabalho e das informações expostas. Embora seja uma terapia promissora e que já exibe grandes impactos no meio científico, é imprescindível a realização de mais estudos comparando as terapias quádruplas diretamente para que essa intervenção tenha uma aplicabilidade clínica com um nível de evidência científica mais robusto.

Referências

BARRY P., *et al.* "Meta-análise comparativa de regimes de indução de trigêmeos vs. quádruplos em mieloma múltiplo recém-diagnosticado, ingênuo de tratamento." **Cânceres,** v. 16, n. 17, p. 2938, 2024. doi:10.3390/cancers16172938. Disponível em: Meta-análise comparativa de regimes de indução de trigêmeos vs. quádruplos em mieloma múltiplo recém-diagnosticado, virgens de tratamento - PubMed (nih.gov)

BAZARBACHI, A. H. *et al.* Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. **Blood cancer journal**, v. 12, n.3, p. 47, 2022. https://doi.org/10.1038/s41408-022-00645-1. Disponível em: Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update - PubMed (nih.gov)

COWAN, A. J. *et al*. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. ***JAMA***, v. 327, n.5, p. 464–477, 2022. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003. Disponível em: Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review - PubMed (nih.gov)

DIMOPOULOS, M. A. *et al*. Elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona no RRMM: resultados finais de sobrevida global do estudo ELOQUENT-2 randomizado de fase

3. **Jornal de câncer de sangue**, v. 10, n. 9, p. 91, 2020. https://doi.org/10.1038/s41408-020-00357-4. Disponível em: Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study | Blood Cancer Journal (nature.com)

DOS SANTOS, A. P. P.; NADANOVSKY, P. Revisões Sistemáticas de Ensaios Clínicos. *In:* HONÓRIO, H. M; SANTIAGO JUNIOR, J. F. **Fundamentos das revisões sistemáticas.** São Paulo: Editora Quintessence, 2021, cap 16, p. 375-393.

DURIE, B. G. M. *et al*. Seguimento a longo prazo do ensaio clínico randomizado de fase III SWOG S0777: bortezomib, lenalidomida e dexametasona vs. lenalidomida e dexametasona em doentes (Pts) com mieloma múltiplo não tratado previamente sem intenção de transplante autólogo imediato de células estaminais (ASCT). **Revista Câncer de Sangue**, v.10, n. 5, p. 53, 2020. https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8. Dispon[ivel em: Seguimento a longo prazo do ensaio clínico randomizado de fase III SWOG S0777: bortezomibe, lenalidomida e dexametasona vs. lenalidomida e dexametasona em pacientes (Pts) com mieloma múltiplo não tratado previamente sem intenção de transplante autólogo imediato de células-tronco (TCAS) - PubMed (nih.gov)

GOEL, U.; USMANI, S. & KUMAR, S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. ***American journal of hematology*****,** v. 97, n. 1, p. 3–25, 2022. https://doi.org/10.1002/ajh.26512. Disponível em: Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma - PubMed (nih.gov)

HONÓRIO, H. M; SANTIAGO JUNIOR, J. F.; PERALYA-MAMANI, M. Análise qualitativa da revisão sistemática. In: HONÓRIO, H. M; SANTIAGO JUNIOR, J. F**. Fundamentos das revisões sistemáticas.** São Paulo: Editora Quintessence, p. 205-231, 2021.

KINDER, Michelle *et al*. Comparison of CD38 antibodies in vitro and ex vivo mechanisms of action in multiple myeloma. **Haematologica**, v. 106, n. 7, p. 2004, 2021. 10.3324/haematol.2020.268656. Disponível em: Comparison of CD38 antibodies in vitro and ex vivo mechanisms of action in multiple myeloma - PubMed (nih.gov)

LUDWIG, H. *et al*. Multiple myeloma incidence and mortality around the globe; interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. **The oncologist**, v. 25, n. 9, p.1406-1413, 2020. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0141. Disponível em: Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment | The Oncologist | Oxford Academic (oup.com)

MAI, E. K. *et al.* "Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial." ***The Lancet.***

Haematology, v. 11, n. 2, p. 101-113, 2024. doi:10.1016/S2352-3026(23)00366-6. Disponível em: Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial - PubMed (nih.gov)

MATEOS, M. V. *et al.* "Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma." ***The New England journal of medicine*** **,** v. 378, n.6 , p. 518-528, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1714678. Disponível em: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma - PubMed (nih.gov)

MATEOS, M. V. *et al.* "Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open-label, phase 3 trial." ***Lancet (London, England),*** v. 395, n. 10218, p. 132-141, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3. Disponível em: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial - PubMed

MIKHAEL, J. *et al.* Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO. **Joint Clinical Practice Guideline**, *v.* 3**7**, p. 1228-1263, 2019. doi:10.1200/JCO.18.02096. Disponível em: Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline - PubMed

MOREAU, P. *et al*. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 12, p. 874-883, 2019. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30356-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242444/

MOREAU, P. *et al*. "Front-line daratumumab-VTd versus standard-of-care in ASCT-eligible multiple myeloma: matching-adjusted indirect comparison." ***Immunotherapy*****,** v. 13, n. 2, p. 143-154, 2021. doi:10.2217/imt-2020-0266. Disponível em: .Front-line daratumumab-VTd versus standard-of-care in ASCT-eligible multiple myeloma: matching-adjusted indirect comparison - PubMed (nih.gov)

MUNSHI, Nikhil C. *et al.* A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. **Blood advances,** v. 4, n. 23, p. 5988-5999, 2020. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827. Disponível em: A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

NEUPANE K. *et al*. A Systematic Review of Daratumumab Based Four Drug Regimen for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Phase III Clinical Trials. **Blood**,

v. 136, n.1, p. 36–37, 2020. https://doi.org/10.1182/blood-2020-138466. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/36/473781/A-Systematic-Review-of-Daratumumab-Based-Four-Drug

OFFIDANI, M. *et al*. Daratumumab para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado e recidivado/refratário: tratamentos atuais e emergentes**. Fronteiras em oncologia**, v. 10, p. 624661, 2021. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.624661. Disponível em: Daratumumab no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado e recidivado/refratário: tratamentos atuais e emergentes - PubMed (nih.gov)

OUZZANI, M. *et al.* "Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews." ***Systematic reviews***, v. 5, n. 1, p. 210, 2016, doi:10.1186/s13643-016-0384-4. Disponível em: Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews - PubMed (nih.gov)

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 10, p. 89, 2021. Disponível em: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4.

PESSANHA, M. J. G.; VENANCIO FILHO, R. S.; PEIXOTO, M. A. P. Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**,v. 18, n. 1, p. 38–43, 2023. doi: 10.29184/1980-7813.rcfmc.696. Disponível em: https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/696.

RAFAE, A. *et al*. Evidence-based recommendations for induction and maintenance treatment of newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients. ***Critical reviews in oncology/hematology***, v. *176*, p. 103744, 2022. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103744. Disponível em: Evidence-based recommendations for induction and maintenance treatment of newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients - PubMed (nih.gov)

RAJKUMAR, V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management**. American journal of hematology**, v. *97*, n. 8, p.1086–1107, 2022. https://doi.org/10.1002/ajh.26590. Disponível em: Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management - PubMed (nih.gov)
Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews - PubMed (nih.gov)

SAN-MIGUEL, J. *et al.* "Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma." ***Blood,*** v. 123, n. 26, p. 4136-42, 2014. doi:10.1182/blood-2013-12-546374. Disponível em: Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma - PubMed (nih.gov)

SONNEVELD, P*. et al*. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. **The New England journal of medicine,** v. 390, n. 4, p. 301–313, 2024. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054. Disponível

em: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomida e Dexametasona para Mieloma Múltiplo - PubMed (nih.gov)

SOUSA, M. R. de; RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, p. 241-251, 2009. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013. Disponível em: SciELO - Brasil - Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial

USMANI, S. Z. *et al.* "Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial." ***The Lancet. Haematology***, v. 8, n. 1, p. 45-54, 2021. doi:10.1016/S2352-3026(20)30354-9. Disponível em: Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial - PubMed (nih.gov)

VAN DE DONK, N. W. C. J., PAWLYN, C., & YONG, K. L. Mieloma Múltiplo. **The Lancet**, v. 397, p. 410–427, 2021. doi:10.1016/s0140-6736(21)00135-5. Disponível em: Multiple myeloma - PubMed (nih.gov)

VOORHEES, P.M. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 136, n. 8, p. 936-945, 2020. https://doi.org/10.1182/blood.2020005288. Disponível em: Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial | Blood | American Society of Hematology

VOORHEES, Peter M. et al. Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. **Blood Advances**, v. 5, n. 4, p. 1092-1096, 2021. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003642. Disponível em: Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN | Blood Advances | American Society of Hematology

WEIJUN F. *et al*. "Daratumumab, bortezomib, melfalano e prednisona versus bortezomibe, melfalano e prednisona isoladamente em pacientes asiáticos inelegíveis para transplante com mieloma múltiplo recém-diagnosticado: análise final do estudo OCTANS de fase 3." Anais de hematologia, 2024. doi:10.1007/s00277-024-05958-8. Disponível em: Daratumumab, bortezomib, melfalano e prednisona versus bortezomibe, melfalano e prednisona isoladamente em pacientes asiáticos inelegíveis para transplante com mieloma múltiplo recém-diagnosticado: análise final do estudo OCTANS de fase 3 - PubMed (nih.gov)