

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

CAMILA DA SILVEIRA MARIOT

Avaliação da resposta laboratorial em pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: estudo piloto

PORTO ALEGRE

2023

CAMILA DA SILVEIRA MARIOT

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA LABORATORIAL EM
PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS À
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE: ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Análises Clínicas.

Orientador: MSc Iuri Vicente Camargo Morkis

Coorientador: Mariana Manganelli Remus

PORTO ALEGRE

2023

CIP - Catalogação na Publicação

da Silveira Mariot, Camila

Avaliação da resposta laboratorial em pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: estudo piloto / Camila da Silveira Mariot. -- 2023.

51 f.

Orientador: Iuri Vicente Camargo Morkis.

Coorientadora: Mariana Manganelli Remus.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência em Área Profissional da Saúde, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Multiple Myeloma. 2. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 3. Laboratory Response. I. Vicente Camargo Morkis, Iuri, orient. II. Manganelli Remus, Mariana, coorient. III. Título.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TACTH	Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas
CGTI	Coordenadoria de Gestão da Tecnologia da Informação
DRM	Doença residual mensurável
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMWG	International Myeloma Working Group
MO	Medula óssea
NGF	Fluxo de nova geração
NGS	Sequenciamento de nova geração
PBJ	Proteinúria de Bence-Jones
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RM	Ressonância Magnética
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1. DIAGNÓSTICO	7
2.2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	8
2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO	9
2.4. TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	12
2.5. MONITORAMENTO LABORATORIAL DO TRATAMENTO NO MIELOMA MÚLTIPLO	13
3. OBJETIVOS	15
3.1. OBJETIVO GERAL	15
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. METODOLOGIA	16
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	16
4.2. CAMPO, CENÁRIO OU CONTEXTO DO ESTUDO	16
4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	16
4.4. HIPÓTESES DO ESTUDO	17
4.5. COLETA DE DADOS	17
4.6. ANÁLISE DE DADOS	18
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	19
5. REFERÊNCIAS	20
ANEXO 1 - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DA UTILIZAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	27
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	29

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela expansão clonal de plasmócitos anormais, provenientes da medula óssea (HUSSAIN; YELLAPRAGADA; HADIDI, 2023), responsáveis pela produção de anticorpos que combatem patógenos, tais como vírus e bactérias (BRIGLE; ROGERS, 2017). Trata-se de uma doença com baixa ocorrência no Brasil, cujos dados mais recentes da Globocan relatam a incidência de aproximadamente 5600 casos no país (Global Cancer Observatory, 2022).

O desenvolvimento de mieloma múltiplo é maior em faixas etárias mais avançadas, sendo mais comum o diagnóstico em pacientes com 65 anos, com taxa relativa de sobrevivência de 5 anos em cerca de 45% dos pacientes (GERECKE et al., 2016; NAYMAGON; ABDUL-HAY, 2016). Embora seja uma malignidade de etiologia desconhecida, fatores como exposição à radiação ionizante, pesticidas químicos, infecções crônicas e obesidade são fortemente associados ao aparecimento da doença (KAZANDJIAN, 2016; RODRIGUEZ-OTERO; PAIVA; SAN-MIGUEL, 2021).

O diagnóstico do mieloma múltiplo é determinado inicialmente pelos critérios CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) (CAERS et al., 2018; RAJKUMAR et al., 2014), que são uma série de parâmetros observados como sintomas ou consequência da enfermidade nos pacientes, concomitante à biomarcadores cujas dosagens facilitam a indicação para início de tratamento (GUZDAR; COSTELLO, 2020). Paralelamente, o diagnóstico é confirmado pela detecção da proteína monoclonal produzida pelos plasmócitos na eletroforese de proteínas, técnica frequentemente utilizada na triagem de gamopatias monoclonais, e identificação do subtipo da proteína através de imunofixação (CAERS et al., 2018). Além desses, a avaliação das cadeias leves é um importante marcador para acompanhamento da doença e resposta ao tratamento, denotando ser mais sensível para detectar doenças monoclonais de cadeia leve livre do que os métodos eletroforéticos tradicionais (WILLRICH; MURRAY; KYLE, 2018).

Normalmente, o tratamento de primeira linha é iniciado com quimioterapia de indução, baseada na ministração de doses de bortezomibe e dexametasona que, na maioria das vezes, são associadas com lenalidomina, para aumentar a eficácia (COWAN et al., 2022). Caso o paciente não possua comorbidades graves, outra alternativa de tratamento baseia-se na utilização de melfalano em altas doses, seguido pelo transplante autólogo de

células-tronco hematopoiéticas (TACTH), onde este último, por sua vez, representa uma excelente proposta de tratamento frente a esse distúrbio (EGAN et al., 2020).

Atualmente, existem registros hospitalares que tem por finalidade coletar, armazenar, processar e analisar informações de pacientes atendidos em unidades hospitalares. Dentre eles podemos citar o Registros Hospitalares de Câncer (RHC) (“Registros Hospitalares de Câncer (RHC) | INCA - National Cancer Institute”, [s.d.]) e o Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) (“Registros de Câncer de Base Populacional | INCA - National Cancer Institute”, [s.d.]), que permitem o monitoramento da assistência prestada ao paciente. Apesar da grande importância desses dados para o subsídio de estudos epidemiológicos e avaliação da qualidade do trabalho realizado nos hospitais, vale ressaltar a escassez de dados de seguimento, preenchimento incorreto dessas informações e a desatualização dos dados, que impossibilitam uma análise correta e fidedigna do processo de tratamento dos pacientes. Com isso, é interessante destacar a importância de estudos como o apresentado nesse projeto, para expandir o conhecimento a respeito do mieloma múltiplo e das condições clínico laboratoriais desses pacientes.

Ainda que as informações sobre diagnóstico e tratamentos da doença sejam bem esclarecidas, há um déficit de estudos que demonstrem as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes com mieloma múltiplo pós-TACTH, o que dificulta a compreensão acerca das respostas terapêuticas desenvolvidas pelos pacientes após o tratamento. Com base no exposto, o presente projeto apresenta a seguinte questão de pesquisa: **Qual a relação entre os desfechos clínicos (morte, recidiva e remissão) e os achados laboratoriais pré e pós-TACTH nos pacientes com mieloma múltiplo?**

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DIAGNÓSTICO

O processo de diferenciação dos linfócitos B acarreta na formação dos plasmócitos, que são células do sistema imunológico especializadas na produção e formação de anticorpos (TSAI et al., 2019), conhecidos também como imunoglobulinas, proteínas essenciais para a defesa do organismo contra patógenos e infecções (ALLEN; SHARMA, 2022). Ocasionalmente, durante o processo de diferenciação, ocorrem mutações genéticas, tais como translocações cromossômicas, que resultam em células plasmáticas malignas (SCHARER et al., 2018), tendo como consequência a produção anormal de imunoglobulinas, chamadas de proteínas monoclonais ou proteína M, característica distintiva do mieloma múltiplo (WITTNER; SCHUH, 2023).

A ocorrência do mieloma múltiplo é mais prevalente em faixas etárias mais avançadas (DE LUCA et al., 2023), isso ocorre porque as alterações genéticas e o acúmulo de mutações celulares ao longo do tempo podem contribuir para o desenvolvimento do câncer (LACONI; MARONGIU; DEGREGORI, 2020; PAUL; MALAKAR; CHAKRABORTY, 2019; TAKESHIMA; USHIJIMA, 2019). Entretanto, vale destacar que embora menos comum, ele pode ocorrer em pessoas mais jovens. Predisposições genéticas, exposições ambientais e condições pré-malignas da medula óssea, são fatores importantes que podem explicar o aparecimento desta neoplasia em pessoas com menos de 40 anos (CAULIER et al., 2021; LANDGREN; KAZANDJIAN, 2021; TANGUAY et al., 2023).

Dados mais recentes divulgados pela Global Cancer Observatory (Globocan), em 2020, relataram a ocorrência de 176404 novos casos e cerca de 117077 mortes, em ambos os sexos, em todo o mundo relacionadas ao mieloma múltiplo (SUNG et al., 2021), com incidência estimada em 1,8 casos/100 mil habitantes e taxa de mortalidade de 1,1 óbitos/100 mil habitantes (“Multiple myeloma Source: Globocan 2020”, 2020). No Brasil, dados do Painel de Oncologia Brasil mostraram que, em 2022, foram diagnosticados 4536 casos de mieloma múltiplo, em ambos os sexos, estimando-se 2,23 casos/100 mil habitantes (“TabnetBD 1.0 - Painel-Oncologia - BRASIL”, [s.d.]).

Até 2014, os parâmetros convencionados pelo International Myeloma Working Group (IMWG) para o diagnóstico do mieloma múltiplo eram baseados em duas categorias principais: (1) critérios maiores que contemplavam a presença de uma proteína monoclonal no soro ou na urina e a presença de mais de 10% de plasmócitos na medula

óssea e (2) critérios menores que contemplavam a presença de uma proteína monoclonal no soro ou na urina, mas em menor quantidade ou sem relação com o mieloma, a presença de 3-10% de plasmócitos na medula óssea e 1 dos critérios CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) (RAJKUMAR et al., 2014). Sendo que para o diagnóstico era necessária a presença de pelo menos um critério maior e um critério menor ou três critérios menores.

O IMWG revisa periodicamente as diretrizes de diagnóstico para refletir os avanços na compreensão e tratamento do mieloma múltiplo. Os critérios de diagnóstico do mieloma múltiplo passaram por revisões e atualizações desde 2014. As principais mudanças incluíram a classificação do mieloma múltiplo como uma doença caracterizada também pela presença de 60% ou mais de células plasmáticas de medula óssea, proporção de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas 100 ou mais, ou mais de 1 lesão focal na ressonância magnética (RM) que mede pelo menos 5 mm (CAERS et al., 2018; COWAN et al., 2022). Essas mudanças tornaram o diagnóstico mais preciso e permitiram a identificação de casos de mieloma múltiplo em estágios mais precoces da doença.

2.2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Os anticorpos monoclonais produzidos no mieloma múltiplo são imunoglobulinas pertencentes à classe de proteínas conhecida como gamaglobulinas, compostos por quatro cadeias de proteínas interconectadas: duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas (DYCHA; BARTUSIK-AEBISHER; AEBISHER, 2023; TRIPATHY, 2012). As cadeias pesadas e leves dos anticorpos monoclonais no mieloma múltiplo são frequentemente anormais e não funcionais (WALLINGTON-BEDDOE; MYNOTT, 2021). Essas proteínas monoclonais anormais são chamadas de "paraproteínas" (TATE, 2019) e não têm a capacidade de se ligar a antígenos específicos como os anticorpos normais.

O diagnóstico do mieloma múltiplo envolve uma série de técnicas e testes que ajudam a confirmar a presença da doença e avaliar sua extensão. Sendo assim, o IMWG recomenda um painel de triagem e confirmação contendo eletroforese de proteínas séricas, imunofixação e fração de cadeias leves livres séricas para o diagnóstico (RAJKUMAR et al., 2014; WILLRICH; KATZMANN, 2016). A avaliação inicial da presença da proteína monoclonal se dá pela eletroforese de proteínas, técnica utilizada para separar e quantificar as diferentes proteínas presentes no soro ou na urina. No soro,

geralmente revela uma banda M anormal no local onde a proteína monoclonal se acumula. Na urina, a banda M é conhecida como proteína de Bence Jones (PBJ). As proteínas de Bence Jones são cadeias leves de imunoglobulinas, que são componentes das proteínas imunes no organismo (RIBATTI, 2018), apresentam característica nefrotóxica e estão associadas às complicações renais do mieloma múltiplo (RAMAKRISHNAN; JIALAL, 2021).

Portanto, havendo a presença de pico monoclonal na eletroforese de proteínas, o seguimento do diagnóstico se dá através da utilização da técnica de imunofixação, para definição da classe envolvida de imunoglobulina de cadeia pesada (IgA, IgG e IgM) e subtipo de cadeia leve (kappa ou lambda) (AITA et al., 2015; COWAN et al., 2022; RAJKUMAR et al., 2014). A imunofixação é uma técnica sensível e específica que desempenha um papel fundamental no diagnóstico e no acompanhamento de distúrbios das imunoglobulinas, como o mieloma múltiplo (AITA et al., 2015; CSAKO, 2019). Ela permite a identificação precisa das proteínas monoclonais e ajuda a orientar as decisões de tratamento e a avaliação da resposta terapêutica.

Além dessas, podemos destacar a técnica de quantificação das cadeias leves, onde consistem em duas subunidades: cadeias leves kappa e cadeias leves lambda (GUDOWSKA-SAWCZUK; MROCZKO, 2023). A quantificação e a relação das cadeias leves livres são cruciais para o diagnóstico e o acompanhamento do mieloma múltiplo, pois ajudam a identificar a presença e a atividade da doença (AKHLAGHI et al., 2022; SARTO et al., 2021; ZAMANI; SHOKRIPOUR; MOKHTARI, 2021). A detecção de cadeias leves livres monoclonais é um indicador importante do mieloma múltiplo e auxilia na tomada de decisões clínicas.

2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

A anamnese inicial é uma parte crucial no diagnóstico do mieloma múltiplo, permitindo que o médico identifique sintomas comuns da doença (“Diagnostic challenges Multiple myeloma: from diagnosis to treatment”, [s.d.]), obtenha informações sobre a duração dos sintomas e como eles evoluíram ao longo do tempo, histórico pessoal e familiar do paciente que podem revelar fatores de risco, predisposição genética ou exposições ambientais que possam estar relacionados ao mieloma múltiplo,

medicamentos e tratamentos anteriores e história de doenças concomitantes (KARIYAWASAN et al., 2007; KOSHIARIS, 2019). Essas informações são fundamentais para orientar o médico na suspeita do diagnóstico, além da gravidade da doença e sua progressão. A anamnese é o primeiro passo importante no processo de diagnóstico, pois fornece pistas valiosas que ajudam a direcionar os próximos passos na avaliação e no tratamento da doença.

Os principais sintomas do mieloma múltiplo incluem anemia, dores ósseas intensas, fadiga e infecções de repetição e são relatados na maioria dos pacientes (COWAN et al., 2022; FOUSAD et al., 2018; KOSHIARIS, 2019; RAMSENTHALER et al., 2016a). Além desses, insuficiência renal, hipercalcemia, problemas de coagulação e perda de peso também são descritos nesses pacientes (KASTRITIS et al., 2014; RAJKUMAR, 2011; RAMSENTHALER et al., 2016b). É importante destacar que nem todas as pessoas com mieloma múltiplo apresentarão todos esses sintomas, e a gravidade dos sintomas pode variar à medida que a doença progride.

Com o surgimento de melhores opções terapêuticas nas últimas décadas, o tratamento do mieloma múltiplo evoluiu significativamente (SHAH et al., 2020b). Os avanços recentes incluíram opções terapêuticas conhecidas como “novos agentes”, sendo eles a utilização de terapia de inibidores de proteassoma (BESSE et al., 2019; FRICKER, 2020; GAVRIATOPOULOU et al., 2022), imunomoduladores e anticorpos monoclonais para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e recidivado (COWAN et al., 2022; DE LUCA et al., 2023; DELFORGE; VLAYEN; KINT, 2021; ITO, 2020; ORIOL et al., 2020). Sendo assim, o tratamento do mieloma múltiplo segue em constante evolução com o avanço da medicina (PAQUIN et al., 2018), oferecendo melhores recursos terapêuticos para aumentar a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo.

Vale ressaltar que o tratamento do mieloma múltiplo é altamente individualizado, e a escolha da terapia depende de vários fatores, incluindo o estágio da doença, a saúde geral do paciente, diretrizes clínicas atualizadas e a presença de mutações genéticas específicas. Entretanto, a quimioterapia de indução de primeira linha para pacientes recém-diagnosticados e elegíveis/não elegíveis para transplante inclui terapia combinada RVd (Revlimid®, Velcade® e Decadron®) de um inibidor de proteassoma + agente imunomodulador + corticosteroide, constituída de bortezomibe, lenalidomina e dexametasona, respectivamente (COWAN et al., 2022; MCCAUGHAN et al., 2022).

Além disso, a terapia pode ser adaptada de acordo com a resposta do paciente ao tratamento. A terapia de condicionamento é baseada na utilização de melfalano, ministrado em altas doses, que chegam a 200 mg/m² de superfície corporal do paciente tratado (GHANDILI et al., 2021; PULTE et al., 2015) seguido de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (BRIOLI et al., 2020; COWAN et al., 2022; PALUMBO et al., 2014; POCZTA; ROGALSKA; MARCZAK, 2021). É importante destacar que pacientes que apresentam doenças crônicas pré-existentes, sinais de lesões orgânicas e comorbidades graves (pulmonares, cardíacas e renais) devem receber terapia sistêmica adequada (FRAZ et al., 2019; GENGENBACH et al., 2021), de modo a não interferir nos tratamentos que já são realizados por esse grupo.

Dependendo das características genéticas do mieloma do paciente, terapias-alvo específicas, como o daratumumabe ou o isatuximabe, ou imunoterapias, como terapia com CAR-T cells, podem ser consideradas como parte do tratamento de primeira linha ou posteriormente no tratamento (PARIKH; LONIAL, 2023; SHAH et al., 2020b; TEOH; CHNG, 2021). Após o tratamento inicial, alguns pacientes podem receber terapia de manutenção, como lenalidomida, para prolongar a resposta e reduzir o risco de recidiva (ALONSO et al., 2020; DIMOPOULOS et al., 2020; JACKSON et al., 2019; KARAM SHAJI KUMAR; KUMAR; KARAM, 2021; KYLE, 2011).

A melhora ou manutenção da remissão em pessoas com mieloma múltiplo vem sendo alvo de investigações nos últimos tempos, com o intuito de adiar a recorrência da doença. Contudo, é importante ressaltar que os medicamentos utilizados para essa finalidade (esteroides, lenalidomida e até mesmo talidomida) estão amplamente relacionados à efeitos adversos graves/significativos (Mellqvist, 2015; Nooka et al., 2013), ocasionando até mesmo a presença de malignidades secundárias.

Atualmente, diversos compostos e seus mecanismos de ação estão sendo estudados como terapia alternativa ao tratamento do mieloma múltiplo. O que se sabe é que os maiores candidatos à fármacos para esse fim são o anticorpo anti-CS1-(SLAMF7) elotuzumabe e o inibidor de histona-desacetilase panobinostate, onde os pacientes apresentaram resultados de sobrevida significativamente melhores em relação aos fármacos tradicionais (Franssen et al., 2018; Röhner et al., 2021). Além disso, terapias com células CAR-T direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA) têm mostrado respostas notáveis em alguns pacientes com mieloma múltiplo refratário, sendo

consideradas promissoras, especialmente em estudos iniciais (DU et al., 2022; MISHRA et al., 2023; SHAH et al., 2020a).

2.4. TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é um procedimento que tem como objetivo reiniciar o sistema imunológico e hematopoiético do paciente após radiação ou quimioterapia de alta dose. Assim, pode ser subdividido em: transplante autólogo, quando as células são oriundas do próprio paciente; transplante alogênico, quando as células são oriundas de outro doador, podendo ser aparentado ou não e; transplante singênico, quando são obtidas de um gêmeo idêntico (MORI; OSUMI, 2022), sendo o TACTH o responsável pela maioria dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas realizados em pacientes portadores de mieloma múltiplo (PARRONDO et al., 2020).

A associação da quimioterapia de alta dose com utilização do melfalano seguida de TACTH tem sido o tratamento padrão de consolidação para pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo nas últimas décadas (GAGELMANN; KRÖGER, 2021; GAO et al., 2021). Entretanto, dado a alta eficácia dos novos agentes, reavaliar o papel da terapia de combinação de melfalano e TACTH é fundamental para avaliar a melhor abordagem terapêutica a ser realizada (DHAKAL et al., 2018).

Porém, estudos divulgados nos últimos anos demonstram que apesar das respostas favoráveis obtidas com os novos tratamentos, o tratamento padrão para pacientes recém diagnósticos e elegíveis ao transplante, associando altas doses de melfalano e TACTH continua sendo uma estratégia de tratamento eficaz para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (GONSALVES et al., 2019), com resultados satisfatórios quanto a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global no mieloma múltiplo. Além de perfil aceitável de efeitos tóxicos e custos (DHAKAL et al., 2018).

Após o transplante, a terapia de manutenção e a avaliação laboratorial do TACTH são fundamentais para prolongar a remissão da doença e para o acompanhamento do paciente, respectivamente (COWAN et al., 2022). Durante a avaliação laboratorial é possível definir a estratificação de resposta ao tratamento a partir de exames laboratoriais, monitorar potenciais complicações e ajustar a terapia conforme necessário.

2.5. MONITORAMENTO LABORATORIAL DO TRATAMENTO NO MIELOMA MÚLTIPLO

Apesar dos avanços significativos referentes às opções terapêuticas no tratamento do mieloma múltiplo, cerca de 68% dos pacientes que atingem uma remissão completa pós-TACTH apresentam recaída após 2 anos (DING et al., 2021). Com isso, estabelecer critérios mais específicos e que reproduzam de forma mais eficiente o estado clínico do paciente são fundamentais para o monitoramento e prognóstico da doença.

O monitoramento da resposta ao tratamento no mieloma múltiplo é classificado pela quantidade de células plasmáticas em biópsia de MO e quantidade de proteína monoclonal no sangue e/ou urina (WILLRICH; KATZMANN, 2016). Conforme a presença e quantidade destes parâmetros, a resposta é classificada como completa rigorosa, completa, muito boa, parcial ou progressão de doença (JEWELL et al., 2015; KUMAR et al., 2016). Entretanto, manter a avaliação de parâmetros de hemoglobina, função renal e cálcio sérico, usualmente encontrados e descritos em pacientes com mieloma múltiplo, são de suma importância no acompanhamento da progressão da doença (BERGSTROM et al., 2020; JEWELL et al., 2015).

A partir de 2016, o International Myeloma Working Group incluiu entre os seus critérios de avaliação de resposta ao tratamento a doença residual mensurável (DRM) (KOSTOPOULOS et al., 2020; KUMAR et al., 2016), que está relacionada à persistência ou reemergência de um pequeno número de células neoplásicas remanescentes após tratamento em pacientes que apresentaram remissão completa anteriormente (O'BRIEN; O'HALLORAN; MYKYTIV, 2022). A utilidade da DRM nas decisões acerca do tratamento, como duração e necessidade de terapias alternativas, vem sendo amplamente estudada e discutida (KUMAR et al., 2016) corroborando no processo de avaliação da eficácia terapêutica e no diagnóstico precoce de eventuais recidivas (CHARALAMPOUS; KOURELIS, 2022; DING et al., 2021; GALTSEVA et al., 2018; MEDINA-HERRERA et al., 2023).

Entretanto, uma das principais limitações acerca da análise da DRM é a necessidade da utilização de procedimento invasivo para coleta do aspirado de medula óssea. Uma alternativa discutida atualmente para contornar esse problema está na utilização de sangue periférico para avaliação da DRM (O'BRIEN; O'HALLORAN; MYKYTIV, 2022). Esse método baseia-se na hipótese de que a avaliação do sangue

periférico permitiria a detecção e monitoramento de doenças extramedulares, que não seriam possíveis no material de medula óssea, em decorrência da heterogeneidade da amostragem. Contudo, estudos demonstram que uma parcela significativa de pacientes apresenta DRM negativa no plasma, mesmo com a presença de doença residual mensurável na medula óssea (YEE; RAJE, 2021), o que justifica a necessidade de investimento em métodos mais sensíveis no monitoramento da DRM.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil clínico e laboratorial com desfechos (remissão, morte e recidiva) de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar o comportamento das variáveis de interesse (mudança do perfil da proteína M e achados de exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos) entre os grupos de estudo;

Descrever os achados laboratoriais (eletroforese de proteínas, imunofixação e cadeias leves) no diagnóstico de mieloma múltiplo de pacientes submetidos a TACTH;

Avaliar os achados laboratoriais (doença residual mensurável e mudança do perfil da proteína M) no processo de acompanhamento de pacientes com mieloma múltiplo, pós-TACTH;

Avaliar os desfechos clínicos (remissão, morte e recidiva) pós-TACTH;

Associar os desfechos clínicos (remissão, morte e recidiva) com os achados laboratoriais pré e pós-TACTH;

4. METODOLOGIA

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa cujo delineamento é uma coorte retrospectiva. O presente projeto foi desenhado como um estudo piloto para avaliar os achados laboratoriais relacionados ao mieloma múltiplo, pré e pós-transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, utilizando dados referentes ao período de julho de 2019 a julho de 2022, a fim de realizar uma análise inicial dos dados e identificar o comportamento das variáveis de interesse entre os grupos de estudo.

Além disso, o estudo tem como finalidade acompanhar e analisar as respostas terapêuticas desenvolvidas pelos pacientes após o tratamento do mieloma múltiplo, podendo assim associar os desfechos clínicos com os achados laboratoriais pré e pós-TACTH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período estabelecido para o estudo.

4.2. CAMPO, CENÁRIO OU CONTEXTO DO ESTUDO

O local do estudo foi uma instituição pública e universitária, ligada ao Ministério da Educação e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O HCPA é referência no Sul do país em transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), autólogo e alogênico aparentado e não aparentado, oferecendo estes tratamentos para crianças e adultos.

4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra de estudo para realização das estimativas iniciais do resultado foi composta por 20 pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, que realizaram transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no período de julho de 2019 a julho de 2022 e seguiram acompanhamento por pelo menos 12 meses pós-transplante. O período selecionado para a coleta de dados baseia-se no tempo de acompanhamento e avaliação dos desfechos dos pacientes pós-TCTH no HCPA, dado que, habitualmente, realizam consultas para acompanhamento após 30 dias, 3 meses, 6 meses e 12 meses pós-TCTH.

Critérios de inclusão: foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico confirmado para mieloma múltiplo, elegidos para TCTH autólogo no período de julho de 2019 a julho de 2022, no HCPA.

Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes com outras gamopatias que não mieloma múltiplo; pacientes com menos de 12 meses de acompanhamento pós TCTH.

4.4. HIPÓTESES DO ESTUDO

Hipótese verdadeira: Os achados laboratoriais apresentam relação com os desfechos clínicos apresentados pelos pacientes pós-TCTH.

Hipótese nula: Os achados laboratoriais não apresentam relação com os desfechos clínicos apresentados pelos pacientes pós-TCTH.

4.5. COLETA DE DADOS

Os dados de contato dos pacientes selecionados para as estimativas iniciais foram informados a partir da base de dados da Coordenadoria de Gestão da Tecnologia da Informação (CGTI) do HCPA. Através da solicitação de uma query identificada contendo nome e contato telefônico dos pacientes que realizaram TCTH entre julho de 2019 e julho de 2022 e que haviam assinado Termo de Consentimento da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), autorizando o compartilhamento dos dados de contato para pesquisas desenvolvidas na instituição. Posteriormente, foram selecionados os 20 primeiros pacientes que aceitaram participar da pesquisa ou que foram a óbito durante a data estabelecida do estudo.

Vale destacar, que os indivíduos selecionados para participar do estudo, foram contatados via telefone e/ou durante suas consultas realizadas no ambulatório de hematologia da instituição, a fim de esclarecimentos a respeito do projeto, da participação do mesmo no estudo e para aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), para seguimento na coleta de dados.

Os parâmetros laboratoriais relacionados a anemia, hipercalcemia e insuficiência renal foram avaliados conforme convenção descrita e publicada na literatura pelo IMWG.

Enquanto os demais parâmetros foram analisados através dos valores de referência descritos no laudo da instituição proponente.

Inicialmente, os dados foram subdivididos em cinco tempos distintos para avaliação: (tempo 0) refere-se ao período de até 3 meses pré-TACTH; (tempo 30) refere-se ao período de 1 mês pós-TACTH; (tempo 90) refere-se ao período de 3 meses pós-TACTH; (tempo 180) refere-se ao período de 6 meses pós-TACTH e (tempo 360) refere-se ao período de 1 ano pós-TACTH. Concomitantemente, os dados de imunofenotipagem, medulograma, DRM e doença óssea foram avaliados em dois tempos pré-definidos: (tempo 0) referente ao dado pré-TACTH e (tempo 360) referente ao dado pós-TACTH, por tratarem-se de parâmetros que normalmente são avaliados apenas no momento do diagnóstico e/ou após tratamento, seja ele quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em forma de resultado bruto do laudo do paciente, enquanto as variáveis qualitativas foram separadas por perfil normal ou perfil alterado. Além disso, a classificação ou resposta do TACTH para o estudo foi subdividida em recaída, resposta completa rigorosa, resposta completa e resposta parcial muito boa, para fins de avaliação da terapia de manejo.

4.6. ANÁLISE DE DADOS

Os resultados das variáveis foram categorizados em mediana e intervalo interquartil (quando distribuição assimétrica) ou ainda em frequência (%). Os resultados obtidos durante a coleta de dados não foram submetidos a teste de normalidade, em decorrência do número amostral reduzido. As amostras incluídas foram divididas em 2 grupos: pacientes pré-TCTH autólogo e pós-TCTH autólogo. Para avaliar as variáveis categóricas entre os 2 grupos, foi utilizado o *Teste Exato de Fisher* e, para as variáveis quantitativas, *Equações de Estimação Generalizadas* com distribuição de probabilidade binomial, *Kruskal Wallis*, *Mann-Whitney U Test* e pós-teste de *Wilcoxon*, conforme distribuição dos dados. Valor de p (p-value) menor que 0,05 (5%) foi considerado estatisticamente significativo e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi adotado para determinar o quanto as médias encontradas são representativas em relação à amostra. A curva de *Kaplan-Meier* foi utilizada para avaliar a sobrevida livre de doença ao longo do tempo, no intervalo de 24 meses. O banco de dados e as análises estatísticas foram

realizados através do programa estatístico SPSS 29.0 (*Statistical Package for Social Sciences*).

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi encaminhado para aprovação ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e para a Plataforma Brasil, para fins de avaliação. Os pesquisadores se comprometeram a conduzir o projeto e zelar pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis. Assim como, declararam conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que foram utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Os pesquisadores do projeto se comprometeram a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados em prontuários e bases de dados, assim como preservar as informações institucionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordaram, igualmente, que estas informações foram utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima, em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado. Declararam estar cientes que o acesso e o tratamento dos dados deverão ocorrer de acordo como o descrito na versão do projeto aprovada pelo CEP HCPA.

A dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Anexo 1), para os pacientes que não estavam mais em acompanhamento na instituição, para aqueles que não atenderam três tentativas de contato telefônico em dias alternados e os pacientes com desfecho de óbito durante o período de avaliação dos dados. Entretanto, para os participantes que ainda seguiam acompanhamento na instituição durante o período da coleta de dados, foi aplicado TCLE (Anexo 2). O projeto de pesquisa previu durante seu período de aprovação a coleta de dados registrados no prontuário do paciente. Dessa forma, os pesquisadores se comprometeram a cumprir os requisitos necessários para a utilização de dados institucionais e a utilização de dados do prontuário, conforme a Resolução Normativa 01/97, da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde/GPPG/HCPA.

5. REFERÊNCIAS

AITA, M. H. C. et al. Comparison between immunofixation and electrophoresis for the early detection of relapsed multiple myeloma. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 6, p. 359–368, 1 nov. 2015.

AKHLAGHI, T. et al. Evaluating serum-free light chain ratio as a biomarker for multiple myeloma. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8047, v. 40, n. 16_suppl, p. 8047–8047, 2 jun. 2022.

ALLEN, H. C.; SHARMA, P. Histology, Plasma Cells. **StatPearls**, 30 dez. 2022.

ALONSO, R. et al. Prolonged lenalidomide maintenance therapy improves the depth of response in multiple myeloma. **Blood Advances**, v. 4, n. 10, p. 2163, 5 maio 2020.

BERGSTROM, D. J. et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 20, n. 7, p. e352–e367, 1 jul. 2020.

BESSE, A. et al. Proteasome Inhibition in Multiple Myeloma: Head-to-Head Comparison of Currently Available Proteasome Inhibitors. **Cell Chemical Biology**, v. 26, n. 3, p. 340–351.e3, 21 mar. 2019.

BRIGLE, K.; ROGERS, B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 33, n. 3, p. 225–236, 1 ago. 2017.

BRIOLI, A. et al. Melphalan 200 mg/m² does not increase toxicity and improves survival in comparison to reduced doses of melphalan in multiple myeloma patients. **Bone Marrow Transplantation** 2020 **56:5**, v. 56, n. 5, p. 1209–1212, 9 dez. 2020.

CAERS, J. et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. **Haematologica**, v. 103, n. 11, p. 1772, 31 out. 2018.

CAULIER, A. et al. Epidemiological landscape of young patients with multiple myeloma diagnosed before 40 years of age: the French experience. **Blood**, v. 138, n. 25, p. 2686–2695, 23 dez. 2021.

CHARALAMPOUS, C.; KOURELIS, T. Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma Patients: Minimal Disease With Maximal Implications. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 801851, 26 jan. 2022.

COWAN, A. J. et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. **JAMA**, v. 327, n. 5, p. 464–477, 1 fev. 2022.

CSAKO, G. Immunofixation Electrophoresis for Identification of Proteins and Specific Antibodies. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1855, p. 177–201, 2019.

DE LUCA, F. et al. Monoclonal Antibodies: The Greatest Resource to Treat Multiple Myeloma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, 1 fev. 2023.

DELFORGE, M.; VLAYEN, S.; KINT, N. Immunomodulators in newly diagnosed multiple myeloma: current and future concepts. **Expert review of hematology**, v. 14, n. 4, p. 365–376, 2021.

DHAKAL, B. et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 3, p. 343, 1 mar. 2018.

Diagnostic challenges Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. [s.d.].

DIMOPOULOS, M. A. et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Blood Cancer Journal** 2020 **10:2**, v. 10, n. 2, p. 1–19, 13 fev. 2020.

DING, H. et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: current status. **Biomarker Research**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 1 dez. 2021.

DU, J. et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 7, p. 933–941, 1 jul. 2022.

DYCHA, M.; BARTUSIK-AEBISHER, D.; AEBISHER, D. Immunoglobulin. **The Biochemical Guide to Proteins**, p. 59–63, 28 ago. 2023.

EGAN, P. A. et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse. **Haematologica**, v. 105, n. 7, p. 1780, 1 jul. 2020.

FERLA, V. et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing in multiple myeloma: Promise and challenges for response-adapted therapy. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 16 ago. 2022.

FOUSAD, C. et al. Clinical profile of multiple myeloma in South India. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, v. 39, n. 1, p. 62–66, 1 jan. 2018.

FRAZ, M. A. et al. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 137, p. 18, 1 maio 2019.

FRICKER, L. D. Proteasome Inhibitor Drugs. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023603>, v. 60, p. 457–476, 8 jan. 2020.

GAGELMANN, N.; KRÖGER, N. The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. **Annals of Hematology**, v. 100, n. 2, p. 405–419, 1 fev. 2021.

GALTSEVA, I. V. et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: Benefits of flow cytometry. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 40, n. 1, p. 12–20, 1 fev. 2018.

GAO, F. et al. Long-term outcomes of busulfan plus melphalan-based versus melphalan 200 mg/m² conditioning regimens for autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Cell International**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

GAVRIATOPOULOU, M. et al. Nonselective proteasome inhibitors in multiple myeloma and future perspectives. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 23, n. 3, p. 335–347, 11 fev. 2022.

GENGENBACH, L. et al. Choosing the Right Therapy for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Consideration of Patient-, Disease- and Treatment-Related Factors. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4320, 1 set. 2021.

GERECKE, C. et al. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 27–28, p. 470, 11 jul. 2016.

GHANDILI, S. et al. Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Oncology Research and Treatment**, v. 44, n. 12, p. 690–699, 3 dez. 2021.

Global Cancer Observatory. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 2 out. 2022.

GONSALVES, W. I. et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. **Bone Marrow Transplantation**, v. 54, n. 3, p. 353, 1 mar. 2019.

GUDOWSKA-SAWCZUK, M.; MROCZKO, B. Free Light Chains κ and λ as New Biomarkers of Selected Diseases. **International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 9531**, v. 24, n. 11, p. 9531, 31 maio 2023.

GUZDAR, A.; COSTELLO, C. Supportive Care in Multiple Myeloma. **Current Hematologic Malignancy Reports 2020 15:2**, v. 15, n. 2, p. 56–61, 14 mar. 2020.

HUSSAIN, M.; YELLAPRAGADA, S.; HADIDI, S. AL. Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Review Article. **Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy**, v. 13, p. 33, set. 2023.

ITO, S. Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. **Cancers**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2020.

JACKSON, G. H. et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 1, p. 57–73, 1 jan. 2019.

JEWELL, S. et al. Multiple Myeloma: Updates on Diagnosis and Management. **Federal Practitioner**, v. 32, n. Suppl 7, p. 49S, ago. 2015.

KARAM SHAJI KUMAR, D.; KUMAR, S.; KARAM, D. Post-Transplant Maintenance Treatment Options in Multiple Myeloma. **Oncology and Therapy 2021 9:1**, v. 9, n. 1, p. 69–88, 21 fev. 2021.

KARIYAWASAN, C. C. et al. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 100, n. 10, p. 635–640, 1 out. 2007.

KASTRITIS, E. et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. **Leukemia** 2014 **28:10**, v. 28, n. 10, p. 2075–2079, 18 mar. 2014.

KAZANDJIAN, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. **Seminars in Oncology**, v. 43, n. 6, p. 676–681, 1 dez. 2016.

KOSHIARIS, C. Methods for reducing delays in the diagnosis of multiple myeloma. **International Journal of Hematologic Oncology**, v. 8, n. 1, p. IJH13, 1 fev. 2019.

KOSTOPOULOS, I. V. et al. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 860, 27 maio 2020.

KUMAR, S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 8, p. e328–e346, 1 ago. 2016.

KYLE, R. A. Role of Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: Lessons for Cancer Therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 5, p. 419, 2011.

LACONI, E.; MARONGIU, F.; DEGREGORI, J. Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. **British Journal of Cancer** 2020 **122:7**, v. 122, n. 7, p. 943–952, 11 fev. 2020.

LANDGREN, O.; KAZANDJIAN, D. Diagnosed with myeloma before age 40. **Blood**, v. 138, n. 25, p. 2601, 12 dez. 2021.

MCCAUGHAN, G. J. et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone induction therapy for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma: a practical review. **British Journal of Haematology**, v. 199, n. 2, p. 190, 1 out. 2022.

MEDINA, A. et al. Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. **Blood cancer journal**, v. 10, n. 10, 1 out. 2020.

MEDINA-HERRERA, A. et al. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future. **Cancers**, v. 15, n. 14, 1 jul. 2023.

MISHRA, A. K. et al. CAR-T-Cell Therapy in Multiple Myeloma: B-Cell Maturation Antigen (BCMA) and Beyond. **Vaccines** 2023, **Vol. 11, Page 1721**, v. 11, n. 11, p. 1721, 16 nov. 2023.

MORI, T.; OSUMI, T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence**, p. 305–313, 27 jun. 2022.

Multiple myeloma Source: Globocan 2020. 2020.

NAYMAGON, L.; ABDUL-HAY, M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 9, n. 1, 30 jun. 2016.

O'BRIEN, A.; O'HALLORAN, F.; MYKYTIV, V. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Potential for Blood-Based Methods to Monitor Disease. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 22, n. 1, p. e34–e40, 1 jan. 2022.

ORIOLO, A. et al. Limited treatment options in refractory multiple myeloma: promising therapeutic developments. **Expert review of anticancer therapy**, v. 20, n. 1, p. 31–44, 2 jan. 2020.

PALUMBO, A. et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 895–905, 4 set. 2014.

PAQUIN, A. R. et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. **Blood Cancer Journal**, v. 8, n. 12, p. 125, 1 dez. 2018.

PARIKH, R. H.; LONIAL, S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A comprehensive review of current data and implications for clinical practice. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 3, p. 275–285, 1 maio 2023.

PARRONDO, R. D. et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. **JCO Oncology Practice**, v. 16, n. 2, p. 56–66, 11 fev. 2020.

PAUL, P.; MALAKAR, A. K.; CHAKRABORTY, S. The significance of gene mutations across eight major cancer types. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 781, p. 88–99, 1 jul. 2019.

POCZTA, A.; ROGALSKA, A.; MARCZAK, A. Treatment of Multiple Myeloma and the Role of Melphalan in the Era of Modern Therapies—Current Research and Clinical Approaches. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 9, p. 1841, 1 maio 2021.

PULTE, D. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. **British Journal of Haematology**, v. 171, n. 2, p. 189–196, 1 out. 2015.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 86, n. 1, p. 57–65, 1 jan. 2011.

RAJKUMAR, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 12, p. e538–e548, 1 nov. 2014.

RAMAKRISHNAN, N.; JIALAL, I. Bence-Jones Protein. **StatPearls**, 11 ago. 2021.

RAMSENTHALER, C. et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, 2016a.

RAMSENTHALER, C. et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Haematology**, v. 97, n. 5, p. 416–429, 1 nov. 2016b.

Registros de Câncer de Base Populacional | INCA - National Cancer Institute. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/numeros-de-cancer/registro-de-cancer-de-base-populacional>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

Registros Hospitalares de Câncer (RHC) | INCA - National Cancer Institute. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/numeros-de-cancer/registros-hospitalares-de-cancer-rhc>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

RIBATTI, D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. **European Journal of Haematology**, v. 100, n. 3, p. 221–228, 1 mar. 2018.

RODRIGUEZ-OTERO, P.; PAIVA, B.; SAN-MIGUEL, J. F. Roadmap to cure multiple myeloma. **Cancer Treatment Reviews**, v. 100, p. 102284, 1 nov. 2021.

SARTO, C. et al. Monoclonal free light chain detection and quantification: Performances and limits of available laboratory assays. **Clinical Biochemistry**, v. 95, p. 28–33, 1 set. 2021.

SCHARER, C. D. et al. Plasma cell differentiation is controlled by multiple cell division-coupled epigenetic programs. **Nature Communications** 2018 **9:1**, v. 9, n. 1, p. 1–14, 27 abr. 2018.

SHAH, N. et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. **Leukemia** 2020 **34:4**, v. 34, n. 4, p. 985–1005, 13 fev. 2020a.

SHAH, N. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 8, n. 2, p. 734, 12 jul. 2020b.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 1 maio 2021.

TabnetBD 1.0 - Painel-Oncologia - BRASIL. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def>. Acesso em: 28 out. 2023.

TAKESHIMA, H.; USHIJIMA, T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. **npj Precision Oncology** 2019 **3:1**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 6 mar. 2019.

TANGUAY, M. et al. Young Myeloma Patients: A Systematic Review of Manifestations and Outcomes. **Current Oncology**, v. 30, n. 6, p. 5214, 1 jun. 2023.

TATE, J. R. The Paraprotein – an Enduring Biomarker. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 40, n. 1, p. 5, 2019.

TEOH, P. J.; CHNG, W. J. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. **Blood Cancer Journal** 2021 **11:4**, v. 11, n. 4, p. 1–18, 29 abr. 2021.

TRIPATHY, S. The Role of Serum Protein Electrophoresis in the Detection of Multiple Myeloma: An Experience of a Corporate Hospital. **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, v. 6, n. 9, p. 1458, 15 nov. 2012.

TSAI, D. Y. et al. Regulatory mechanisms of B cell responses and the implication in B cell-related diseases. **Journal of Biomedical Science 2019 26:1**, v. 26, n. 1, p. 1–13, 1 set. 2019.

WALLINGTON-BEDDOE, C. T.; MYNOTT, R. L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. **Journal of Hematology & Oncology 2021 14:1**, v. 14, n. 1, p. 1–15, 23 set. 2021.

WILLRICH, M. A. V.; KATZMANN, J. A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 54, n. 6, p. 907–919, 1 jun. 2016.

WILLRICH, M. A. V.; MURRAY, D. L.; KYLE, R. A. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. **Clinical Biochemistry**, v. 51, p. 38–47, 1 jan. 2018.

WITTNER, J.; SCHUH, W. Krüppel-like factor 2: a central regulator of B cell differentiation and plasma cell homing. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.

YEE, A. J.; RAJE, N. Minimal residual disease in multiple myeloma: why, when, where. **Hematology**, v. 2021, n. 1, p. 37–45, 10 dez. 2021.

ZAMANI, F.; SHOKRIPOUR, M.; MOKHTARI, M. Evaluation of Correlation between Serum Free Light-Chain Assay and Bone Marrow Study in Multiple Myeloma Patients. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, v. 15, n. 3, p. 152, 7 jul. 2021.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HCPA

**SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DA UTILIZAÇÃO DE TERMO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Porto Alegre, 12 de dezembro de 2022

Ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Vimos por meio deste solicitar a dispensa da utilização de TCLE para projeto intitulado “Avaliação da resposta laboratorial em pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: coorte retrospectiva”. Este trabalho tem como objetivo geral avaliar o perfil clínico e laboratorial com desfechos (remissão completa, morte e recidiva) de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no HCPA. O projeto prevê acesso ao banco de dados AGHUse, onde encontram-se as informações referentes ao prontuário e resultados de exames.

Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o objetivo vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

A dispensa do TCLE se pauta nas seguintes justificativas:

1. Impossibilidade de obtenção dos dados e informações por meio de *queries* desidentificadas, pois alguns exames apresentam gráficos nos seus laudos, com isso torna-se necessária a avaliação por um bioquímico sobre as mudanças no perfil de expressão da proteína dos pacientes em estudo. Portanto, torna-se necessário e justificável o acesso ao prontuário do

paciente em estudo para complementação das informações. Após a coleta de dados, as informações serão anonimizadas e trabalhadas de forma conjunta em planilha específica para o projeto de pesquisa;

2. Conforme mencionado anteriormente, sobre a impossibilidade de utilização de *queries* desidentificadas, necessita-se acesso ao prontuário para avaliação da quimioterapia de manejo e suas possíveis mudanças pré TCTH. Tais informações podem estar relacionadas às diferentes respostas laboratoriais pós-TCTH entre os pacientes em estudo.
3. Inviabilidade de contato com os potenciais participantes de pesquisa, devido a informações cadastrais desatualizadas e/ou possíveis desfechos clínicos de morte durante o período de análise dos dados;
4. Ausência de possíveis repercussões diagnósticas e/ou prognósticas para o indivíduo ou familiares, decorrentes dos procedimentos e resultados do estudo.
5. O presente estudo não necessita de contato direto ou informações extras advindas dos pacientes selecionados para o estudo.

Sendo assim, diante das justificativas expostas, solicita-se a dispensa da aplicação de TCLE para realização deste estudo.

Nome
CPF
Pesquisador Responsável

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE: 66850723300005327

Título do Projeto: Avaliação da resposta laboratorial em pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: estudo piloto.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o perfil clínico e laboratorial, assim como, a resposta frente ao tratamento de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Diagnóstico Laboratorial – Unidade de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite para participar da pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário e consultar as seguintes informações:

- Data de realização do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH);
- Resultado dos exames que estejam correlacionados ao diagnóstico e acompanhamento do mieloma múltiplo, solicitados pré TCTH;
- Quimioterapia de manejo e suas possíveis mudanças pré TCTH;
- Resultado dos exames que estejam correlacionados ao acompanhamento e resposta frente ao tratamento do mieloma múltiplo, solicitados pós TCTH.

O risco associado à participação na pesquisa está relacionado a possibilidade de quebra da confidencialidade dos dados. Os pesquisadores tomarão o cuidado para que isto não ocorra, utilizando sempre um código para identificação dos participantes. Este estudo será apenas de revisão de registros em prontuários, não havendo nenhuma interferência no seu tratamento clínico, que será o mesmo independentemente de você aceitar ou não a participação na pesquisa.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes. Através da avaliação da quimioterapia de manejo e suas possíveis mudanças pré TCTH, sendo fator importante para correlacionar às diferentes respostas laboratoriais pós TCTH entre os pacientes em estudo, além da análise do benefício e sobrevida dos pacientes submetidos à TCTH autólogo durante o tempo proposto do estudo.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

29

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Iuri Vicente Camargo Morkis, pelo telefone (51) 33598674, com o pesquisador Camila da Silveira Mariot, pelo telefone (51) 33598674 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

30