

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica**

TAISA ROBERTA LOPES MACHADO

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS COM
MIELOMA MÚLTIPLO: ANÁLISE NA PERSPECTIVA DA
ATENÇÃO AO IDOSO**

Belo Horizonte

2021

TAISA ROBERTA LOPES MACHADO

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS COM
MIELOMA MÚLTIPLO: ANÁLISE NA PERSPECTIVA DA
ATENÇÃO AO IDOSO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestra.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Coorientadora: Prof. Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Belo Horizonte

2021

Machado, Taisa Roberta Lopes.

M149u Utilização de medicamentos por idosos com mieloma múltiplo: análise na perspectiva da atenção ao idoso / Taisa Roberta Lopes Machado. – 2021.
96 f.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.
Coorientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Mieloma múltiplo – Teses. 2. Câncer – Teses. 3. Idosos – Assistência farmacêutica – Teses. 4. Medicamentos – Utilização – Teses. 5. Polimedicação – Teses. 6. Medicamentos potencialmente inadequados – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.5



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO: ANÁLISE NA PERSPECTIVA DA ATENÇÃO AO IDOSO.

TAISA ROBERTA LOPES MACHADO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 02 de agosto de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Adriano Max Moreira Reis - Orientador (FAFAR-UFMG)
Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Mariana Martins Gonzaga do Nascimento (FAFAR-UFMG)
Prof. Marco Túlio Gualberto Cintra (Faculdade de Medicina - UFMG).



Documento assinado eletronicamente por Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a), em 02/08/2021, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cristiane Aparecida Menezes de Padua, Professora do Magistério Superior, em 02/08/2021, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Adriano Max Moreira Reis, Chefe de departamento, em 02/08/2021, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Marco Túlio Gualberto Cintra, Professor do Magistério Superior, em 02/08/2021, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 3º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0815145 e o código CRC 6F57250A.

À Maria Alice, que é luz na minha vida e
inspiração todos os dias!

À todos os pacientes
com Mieloma Múltiplo, que constituíram ou não
objeto deste trabalho, pela força e resiliência
com que encaram este desafio diário.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha força e ânimo, agradeço por me sustentar até aqui. Seu Amor me conduz nas trajetórias e me refaz em cada desafio. Gratidão pela oportunidade de vivenciar essa experiência de crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, Beatriz e José Roberto, por sempre acreditarem e me permitirem sonhar com o poder transformador da educação. Obrigada por me darem raízes e asas. As raízes é que encorajam os voos, na certeza do amparo no pouso.

A minha Vó, Conceição, pelo cuidado com a minha vida e com meus planos. Pelas orações que me sustentam a todo momento.

Aos meus irmãos, Douglas e Maria Alice, por esse elo único! Pela confiança e cumplicidade que me ajudaram a concluir essa etapa! Tudo sempre por vocês!

Ao Edvaldo, meu companheiro de caminhada. Obrigada por compartilhar comigo, diariamente, esse ousado voo. Obrigada por ser tranquilidade quando eu sou desespero. Por ser confiança quando eu sou dúvida. Seu amor me descansou nos dias difíceis.

Ao Adriano, ao qual não tenho palavras para agradecer por tanta humanidade no processo de orientação. Pelo exemplo profissional e de ética desde a graduação. Pelo olhar perspicaz à saúde do idoso que perfaz e desperta tantos projetos e profissionais.

À Cristiane, pela condução do “Projeto Mieloma” de maneira tão cuidadosa. Pela atenção aos detalhes do meu projeto em cada correção. Agradeço imensamente pelas considerações tão oportunas.

Aos professores Marco Túlio Gualberto e Mariana Gonzaga pelas valiosas contribuições no Exame de Qualificação e por aceitarem compor a Banca de Defesa.

À toda equipe do “Projeto Mieloma”, especialmente a Paula, Jéssica e Lívia pelo despertar que tiveram para estes pacientes, tornando este projeto realidade. Obrigada pela acolhida e pelos esforços que tornaram, também, o meu trabalho possível.

Às equipes dos serviços de saúde participantes do estudo, que tornaram viáveis as entrevistas e coleta de dados. Pela disponibilidade, ajuda e paciência conosco.

Às amigas da República do meu coração, Ju, Flavs e Lud! Obrigada por brindarem comigo cada conquista!

À Débora, essa amiga que me acompanha há tantos anos! Obrigada pelo seu companheirismo, pela delicadeza com que se faz presente na minha rotina atribulada.

Aos parceiros de trabalho do Instituto Biocor, em especial a Nete, Paty e Fran. Agradeço por transformarem através da presença amiga, competência e profissionalismo, mesmo os plantões mais conturbados, em mais leves e possíveis, muitos destes quando eu estava em longas jornadas fora de casa, para que conseguisse conciliar as atividades do mestrado.

Aos tão queridos da UBS Campinho (Lagoa Santa), pelo breve e significativo período. Com certeza vocês foram fundamentais na minha caminhada. Levo no coração!

Aos colegas do Hospital Júlia Kubitscheck, pela parceria neste momento desafiador. A ajuda e compreensão de tantos foi essencial para tornar este momento realidade.

“Quando eu era menino, falava como menino, sentia como menino, discorria como menino, mas, logo que cheguei a ser homem, acabei com as coisas de menino. Porque agora vemos por espelho em enigma, mas então veremos face a face; agora conheço em parte, mas então conhecerei como também sou conhecido. Agora, pois, permanecem a fé, a esperança e o amor, estes três, mas o maior destes é o amor.”

(1 Coríntios 13:11-13)

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que possui mais de 90% dos casos ocorrendo após os 50 anos, tornando-se tipicamente uma doença do idoso. O esquema antineoplásico, as terapias de suporte e o tratamento das comorbidades tornam o paciente com MM um candidato à polifarmácia, fator de risco para a utilização de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (MPI), Medicamentos que induzem quedas (Fall Risk-Increasing Drugs – FRIDs), bem como uso de fármacos que induzem neuropatia periférica. Diante da compreensão de que o uso seguro de medicamentos no contexto do idoso com MM é essencial para orientar uma atenção mais equânime a estes pacientes, o objetivo do trabalho é analisar, na perspectiva da atenção ao idoso, a farmacoterapia de idosos com MM atendidos em ambulatórios da cidade de Belo Horizonte. Trata-se de um estudo transversal composto por pacientes com idade ≥ 60 anos, diagnosticados com MM e acompanhados nos serviços de saúde selecionados. A coleta de dados foi realizada no período de abril de 2019 a março de 2020 através da realização de entrevistas, em que foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e relacionados ao uso de medicamentos. Em seguida os dados foram complementados por informações contidas nos prontuários. As variáveis dependentes avaliadas foram a utilização de MPI segundo o Critério AGS/Beers (2019) e de FRIDs, de acordo com o proposto pelo *Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk* (STOPPFall). Foram conduzidas análises univariada e multivariada para verificar a associação entre a variável desfecho e as demais variáveis selecionadas. A força de associação foi calculada através do Odds Ratio (OR). Além disso, foi verificada a utilização concomitante de imunomoduladores ou bortezomibe com outros medicamentos que induzem neuropatia e sua respectiva associação com o relato de neuropatia. Foram incluídos no estudo 153 idosos com mediana de idade de 70,9 anos (Intervalo Interquartil - IQI=13; mínimo - min=60 e máximo - max=92). Verificou-se que 63,4% dos idosos apresentaram multimorbidade (2 ou mais doenças) e 63% eram usuários de polifarmácia (≥ 5 medicamentos). A prevalência de utilização de MPI foi 54,2%, estando independentemente associada a polifarmácia e alta escolaridade. O uso de FRIDs foi detectado na farmacoterapia de 71,3% dos idosos, sendo que utilizar

polifarmácia foi associado a utilização de FRIDs. As estatinas foram os medicamentos que induzem neuropatia mais utilizados concomitantemente aos imunomoduladores ou bortezomibe, cujo uso aumentou em 4 vezes a chance de relato de neuropatia periférica. A utilização de MPI e FRIDs demonstrou-se elevada na população investigada. Os dados podem orientar estratégias para otimização do uso de medicamentos por idosos com MM.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; câncer; idoso; medicamentos potencialmente inapropriados; queda.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy that has more than 90% of cases occurring after the age of 50, typically becoming a disease of older adults. The antineoplastic regimen, supportive therapies and treatment of comorbidities make the patient with MM a candidate for polypharmacy, a risk factor for the use of Potentially Inappropriate Medication (PIM) use in older adults, drugs that induce falls (Fall Risk-Increasing Drugs - FRIDs), as well as the use of drugs that induce peripheral neuropathy. Given the understanding that the safe use of medications in the context of the older adults with MM is essential to guide a more equitable care to these patients, the objective of the work is to analyze, from the perspective of older adult care, the pharmacotherapy of older people with MM treated in outpatient clinics, city of Belo Horizonte. This is a cross-sectional study comprising patients aged ≥ 60 years, diagnosed with MM and followed up at selected health services. Data collection was carried out from April 2019 to March 2020 through interviews, in which sociodemographic, clinical and drug-related data were collected. Then, the data were complemented by information contained in the medical records. The dependent variables evaluated were the use of PIM according to the AGS/Beers Criterion (2019) and FRIDs, as proposed by the Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk (STOPPFall). Univariate and multivariate analyzes were conducted to verify the association between the outcome variable and the other selected variables. The strength of association was calculated using the Odds Ratio (OR). In addition, the concomitant use of immunomodulators or bortezomib with other drugs that induce neuropathy and its association with the report of neuropathy was verified. The study included 153 older people with a median age of 70.9 years (Interquartile Range - IQI=13; minimum - min=60 and maximum - max=92). It was found that 63.4% of older adults had multimorbidity (2 or more disease) and 63% were polypharmacy (≥ 5 drugs) users. The prevalence of use of PIM was 54.2%, being independently associated with polypharmacy and high education. The use of FRIDs was detected in the pharmacotherapy of 71.3% of the older adults and using polypharmacy were associated with the use of FRIDs. Statins were the drugs that induce neuropathy most used concomitantly with immunomodulators or bortezomib, whose use increased the chance of reporting peripheral neuropathy by 4 times. The

use of MPI and FRIDs was shown to be high. The data provide strategies to optimize the use of medication in older adults patients with MM.

Key words: multiple myeloma; cancer; aging; potentially inappropriate medication list; fall.

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.1 Mieloma Múltiplo	13
1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo	15
1.3 Tratamento do Mieloma Múltiplo	17
1.4 Tratamento do Mieloma Múltiplo no Sistema Único de Saúde	18
1.5 Mieloma Múltiplo no Idoso	20
1.6 Utilização de Medicamentos em pacientes idosos com câncer	23
1.7 Utilização de Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para idosos com câncer e MM	26
1.8 Quedas em pacientes idosos com Câncer e com MM	28
2 OBJETIVOS	32
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	33
3.2. LOCAL DO ESTUDO	33
3.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
3.3.1 População	33
3.3.2 Amostragem	33
3.3.3 Critérios de seleção	34
3.4 VARIÁVEIS DA INVESTIGAÇÃO	34
3.4.1 Variáveis Dependentes	34
3.4.2 Variáveis Independentes	34
3.4.2.1 Variáveis Sociodemográficas	34
3.4.2.2 Variáveis Clínicas	34
3.4.2.3 Variáveis Farmacoterápicas	35
3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS	35
<i>3.5.1 Instrumentos para coleta de dados</i>	35
<i>3.5.2 Operacionalização da coleta de dados</i>	35
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	36
3.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	36
4 ARTIGO DE RESULTADOS 1	38
5 ARTIGO DE RESULTADOS 2	54
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
7 CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	78
APÊNDICE A	87
APÊNDICE B	89
APÊNDICE C	92
ANEXO A	95
ANEXO B	96

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna, de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos, sobretudo, na medula óssea (HUNGRIA, 2007; FIRTH, 2019). As células plasmáticas malignas também podem ser encontradas em sangue periférico, em tecidos moles e órgãos extramedulares (KUMAR *et al.*, 2017). Na maioria dos casos, as células anormais secretam proteínas relacionadas à imunoglobulina humana, denominadas proteínas monoclonais (proteína-M), paraproteína ou pico-M, que podem levar à disfunção de órgãos (HUNGRIA, 2007; FIRTH, 2019), sendo de extrema importância para o diagnóstico e seguimento do paciente (BRASIL, 2015).

Os pacientes com MM comumente evoluem a partir de um estágio assintomático denominado gamopatia monoclonal, em que ainda não há malignidade (RAJKUMAR, 2020), sendo estimada em mais de 3% da população após os 50 anos, e podendo evoluir para MM em uma taxa de até 1% ao ano (LANDGREN *et al.*, 2009; WEISS *et al.*, 2009; LANDGREN *et al.*, 2014). Em alguns casos, pode-se desenvolver ainda um estágio pré maligno assintomático mais avançado do que a gamopatia, o mieloma múltiplo latente ou *smoldering* mieloma múltiplo (SMM) (KYLE *et al.*, 2007). Aproximadamente 10% dos pacientes com SMM irão progredir para MM nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, reduzindo para 3% nos próximos 5 anos e 1,5% a partir de então (RAJKUMAR, 2016).

Além do diagnóstico prévio de gamopatia monoclonal, são descritos como fatores de risco para o MM a ocorrência de histórico familiar para a doença, bem como riscos ocupacionais, como exposição a benzeno, pesticidas, derivados de petróleo e radiação ionizante (BROWN *et al.*, 2012; PERROTTA *et al.*, 2012; SERGENTANIS *et al.*, 2015; PRESUTTI *et al.*, 2016).

As principais manifestações clínicas do MM resultam dos danos das proteínas monoclonais em órgãos alvo, resultando em hipercalcemia, disfunção renal, anemia e/ou lesões ósseas líticas (KUMAR *et al.*, 2017), estes sinais, coletivamente, são denominados de critérios CRAB (KUMAR *et al.*, 2017; RAJKUMAR, 2016). Além dos

critérios CRAB também são manifestações clínicas comuns ao diagnóstico as infecções bacterianas recorrentes, perda ponderal, síndrome da hiperviscosidade (borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo e tontura), e infiltração de outros órgãos (BRASIL, 2015).

De acordo com o *International Myeloma Working Group* (IMWG), para que seja caracterizado o diagnóstico de MM deverá haver concomitantemente: detecção de proteína monoclonal no soro ou urina, infiltração medular maior ou igual a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles e pelo menos uma lesão de órgão alvo (critérios CRAB) (RAJKUMAR *et al.*, 2014). Além disso é preciso pelo menos uma característica biológica de agressividade como: infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%; razão de cadeias leves livres séricas envolvidas/não envolvidas igual ou maior que 100; duas lesões osteolíticas focais maiores que cinco mm em exame de ressonância magnética (RAJKUMAR *et al.*, 2014).

Considerando os critérios acima definidos, é recomendado que, ao diagnóstico, os pacientes sejam categorizados conforme prognóstico da doença, fatores relacionados ao prognóstico definem a agressividade da doença, incluindo fatores associados aos pacientes, ao tumor, a biologia da doença, disponibilidade e resposta à terapia (KAPOOR, KUMAR e DUBEY, 2019).

O sistema de estadiamento internacional, *International Staging System-ISS* é amplamente utilizado para estadiamento de pacientes com MM, baseando-se principalmente na dosagem sérica de beta-2-microglobulina (B2M), que demonstrou ser um fator prognóstico poderoso por ser de simples dosagem e confiável (PALUMBO *et al.*, 2015a). De acordo com o ISS os pacientes são categorizados conforme a Tabela 1.

A estratificação dos pacientes com MM, além de ser importante para entender a agressividade da doença e chances de sobrevivência, também é útil na definição do tratamento e tolerabilidade do paciente aos esquemas propostos.

Tabela 1: Sistema de Estadiamento Internacional

Estágio	Crítérios
I	β 2M abaixo de 3,5mg/L albumina maior ou igual a 3,5g/dL, sem citogenética de alto risco, nível normal de lactato desidrogenase sérica
II	Não preenche critério para estágios I ou III
III	Ambos os seguintes: β 2M maior ou igual a 5,5mg/L, citogenética de alto risco, nível sérico de lactato desidrogenase

Adaptado de: PALUMBO *et al.*,(2015a)

1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo

O MM corresponde a aproximadamente 1% de todos os cânceres (RAJKUMAR, 2020) e 10% das neoplasias hematológicas, sendo a segunda mais comum, atrás apenas do linfoma (KAZANDJIAN, 2016; SIEGEL, MILLER e JEMAL, 2020). Na América do Sul estima-se uma incidência de 1,7/100 mil habitantes e mortalidade de 1,3/100 mil habitantes (FERLAY *et al.*, 2015).

Em nível global, a incidência de MM aumentou 126% entre os anos de 1990 e 2016 (COWAN *et al.*, 2018). Quando consideramos o número de casos por habitante, dados ocidentais apontam uma estimativa de 5 casos para cada 100 mil (KAZANDJIAN, 2016). Dados norte americanos mostram que, a cada ano, mais de 32.000 novos casos são diagnosticados nos Estados Unidos, e quase 13.000 pacientes morrem da doença (RAJKUMAR, 2020), correspondendo a 15% das neoplasias hematológicas no país (ROSKO *et al.*, 2017). Na Europa, foram relatados 48.297 novos casos e 30.860 óbitos relacionados ao MM no ano de 2018 (JOÃO *et al.*, 2020).

Com relação ao perfil de morbidade, dados do *Global Burden Disease*, apontam que, no ano de 2016 o MM foi responsável por 2,1 milhões de DALYs (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) a nível global, com taxa ajustada por idade de

30,5 DALYs para cada 100 mil pessoas/ano, reforçando o potencial de morbidade do MM no mundo (COWAN *et al.*, 2018).

Dados brasileiros ainda são incipientes, sobretudo porque o MM não é de notificação compulsória no país (BRASIL, 2015), além disso, existe a falta de investigações que abordem a temática. Na avaliação da estimativa de doenças oncológicas para o ano de 2020, publicada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), o MM não foi abordado, ficando à margem das estimativas epidemiológicas no país (INCA, 2019). Com relação aos dados de mortalidade mais recentes, relatórios do INCA apontam que no ano de 2019 o MM foi responsável por 3600 óbitos, correspondendo a uma taxa bruta de 1,76/100 mil habitantes, deste total, quase 2 mil óbitos ocorreram na região sudeste (INCA, 2021).

Ao estratificarmos os dados de mortalidade no Brasil por idade, verifica-se que aproximadamente 77% dos óbitos por MM ocorrem após os 60 anos, com maior concentração entre a faixa de 60 a 79 anos de idade (INCA, 2021). Estes dados vão de encontro aos dados epidemiológicos internacionais, que apontam uma mediana de idade ao diagnóstico de 66-77 anos, com mais de 60% dos casos ocorrendo após os 65 anos de idade, sendo extremamente raro em pessoas com menos de 30 anos (KAZANDJIAN, 2016). Um estudo multicêntrico recente, que incluiu 5000 pacientes com MM de sete países da América Latina, identificou uma média de idade de 61 anos, sendo que as faixas etárias mais frequentes foram de 60 a 70 anos (31,1%) e 50 a 60 anos (28,3%) (HUNGRIA *et al.*, 2019). No Brasil, a literatura aponta 60 anos como a mediana de idade ao diagnóstico (HUNGRIA *et al.*, 2007).

Atrelando a epidemiologia do MM com a transição demográfica observada nas últimas décadas, favorável ao envelhecimento populacional, podemos facilmente justificar o aumento da incidência do MM nos últimos anos. Segundo Rosko *et al.* (2017), nos Estados Unidos, em 15 anos, a incidência do MM duplicou, sendo que um terço dos diagnósticos correspondem a pacientes com 75 anos ou mais. Ou seja, apesar das possíveis causas multifatoriais descritas, a idade permanece sendo o principal fator associado à ocorrência do MM.

1.3 Tratamento do Mieloma Múltiplo

Com relação ao tratamento, até a década de 1990, o MM era uma doença particularmente difícil de tratar, com sobrevida estimada em três anos após o diagnóstico (RAJKUMAR, 2011). Nos últimos 15 anos foi possível observar melhora da sobrevida dos pacientes com a introdução da talidomida, bortezomibe e lenalidomida nos esquemas de tratamento (RAJKUMAR, 2011; KAJKUMAR, 2016), com taxas variando entre cinco a dez anos, aproximadamente (KUMAR et al., 2013).

Recentemente, novos fármacos e novas classes terapêuticas foram incorporados no arsenal terapêutico para tratamento do MM, com a promessa de melhorar ainda mais a sobrevida global. Paralelamente, foram investigados e aprovados para uso na prática clínica novos esquemas de tratamento com associação de fármacos que agem por diversos mecanismos, alguns dos quais não são totalmente conhecidos (MIGUEL *et al.*, 2008; MATEOS *et al.*, 2010; PALUMBO *et al.*, 2010; JAKUBOWIAK, 2014), de modo que a abordagem medicamentosa do MM compreende as seguintes classes terapêuticas: i. esteroides - dexametasona; ii. Agentes alquilantes - melfalano e ciclofosfamida (RAJKUMAR, 2016); iii. Imunomoduladores - talidomida, lenalidomida e pomalidomida (RAJKUMAR, 2016); iv. inibidores da desacetilase-panobinosatate (RAJKUMAR, 2014; RAJKUMAR, 2016); v. Inibidores de proteassoma - bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe (JAKUBOWIAK, 2014; KAJKUMAR, 2016); vi. Anticorpos Monoclonais - elotuzumabe e daratumumabe (LONIAL et al., 2016); vii. Inibidores de exportina nuclear - selinexor (DOLPH *et al.*, 2021).

Além do tratamento antineoplásico, há pacientes que, segundo os critérios de elegibilidade, podem se beneficiar do Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas (TCTH), cujo principal objetivo é melhorar as taxas de resposta obtidas com a primeira linha de tratamento (McCARTHY *et al.*, 2013; PALUMBO et al., 2014).

Apesar dos avanços no tratamento do MM e consequente aumento da sobrevida dos pacientes, eventos adversos importantes estão associados aos fármacos utilizados o que, em contrapartida, afeta negativamente o prognóstico da doença (PALUMBO *et al.*, 2014). Considerando o perfil de segurança dos principais fármacos utilizados nos esquemas antineoplásicos no contexto brasileiro, a talidomida inclui no seu rol de

eventos adversos a ocorrência de citopenia, trombose, fadiga e neuropatia periférica (PALUMBO *et al.*, 2014). O bortezomibe está associado a ocorrência de neutropenia, trombocitopenia e neuropatia periférica (MOREAU *et al.*, 2011). A lenalidomida está associada a trombose, infecções, fadiga e mielossupressão (RAJKUMAR *et al.*, 2010).

A despeito do aumento das alternativas terapêuticas nos últimos anos e do prolongamento do tempo para a primeira recaída após o tratamento de primeira linha, do TCTH e da quimioterapia de manutenção, o MM permanece uma doença incurável, ao qual a recidiva é inevitável (BRASIL, 2015). O MM recidivado ou mesmo refratário à primeira linha de tratamento pode ser tratado tanto com quimioterapia como com um novo TCTH, sendo importante na seleção da conduta considerar a possibilidade de seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o paciente, tais como idade, função renal, preferência, eventos adversos e comorbidades (BRASIL, 2015).

1.4 Tratamento do Mieloma Múltiplo no Sistema Único de Saúde

Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) que disponibilizam o gratuitamente o tratamento de câncer (SILVA *et al.*, 2017; SILVA e OSÓRIO DE CASTRO, 2019).

O fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (APAC-SIA), devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados e habilitados em oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde (MS) conforme o código do procedimento registrado na APAC-SIA. A respectiva Secretaria de Saúde gestora é quem repassa o recurso recebido do Ministério da Saúde para o hospital, conforme o código do procedimento informado (VIEIRA, 2010; SILVA *et al.*, 2017; SILVA e OSÓRIO DE CASTRO, 2019).

Na tabela de procedimentos do SUS, não estão incluídos os medicamentos oncológicos, mas sim condições tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos, que são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em oncologia no âmbito do SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer e, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes (SILVA e OSÓRIO DE CASTRO, 2019).

Entre as novas opções terapêuticas para tratamento do MM, até o momento de publicação desta dissertação, somente o bortezomibe e a talidomida estavam incorporadas no SUS. A talidomida é fornecida aos portadores de MM em unidades públicas dispensadoras pertencentes ao estabelecimento hospitalar credenciado para atendimento destes pacientes (BRASIL, 2011). O bortezomibe é fornecido observando as diretrizes de financiamento do subsistema APAC-SIA e o previsto na Portaria SCTIE/MS Nº 45, DE 25 DE SETEMBRO DE 2020 (BRASIL, 2020), que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com MM, não previamente tratados e inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (BRASIL, 2020).

Para orientar a atenção ao paciente com MM no âmbito do SUS, em 2015, foi publicado as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da doença (BRASIL, 2015). Ressaltando que uma DDT em oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas clínicas. A principal diferença em relação aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) é que, devido ao sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas ao SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica (CONITEC, 2021). Entretanto, a DTT do MM de 2015 se limita a apresentar os medicamentos bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicinalipossomal, etoposido, melfalano,

vincristina e talidomida (BRASIL 2015), sem abordar os novos imunomoduladores e os demais fármacos das novas classes terapêuticas.

1.5 Mieloma Múltiplo no Idoso

Partindo das premissas epidemiológicas de que o MM é uma doença do idoso, torna-se essencial a compreensão sobre como o aumento da idade influencia os fatores prognósticos e relacionados ao tratamento. A busca pela compreensão desses fatores parte da constatação de que, apesar do aumento da sobrevida dos pacientes com MM nos últimos anos, principalmente com a introdução dos imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais, pacientes mais velhos não obtiveram os mesmos benefícios clínicos (ZWEEGMAN, ENGELHARDT e LAROCCA, 2017; LAROCCA *et al.*, 2018).

Um estudo de base populacional, realizado por Pozzi *et al.* (2013) mostrou que a sobrevida global dos pacientes com idade igual ou superior a 75 anos não aumentou após a introdução dos imunomoduladores e inibidores de proteassoma. Adicionalmente, um ensaio clínico de fase III realizado por Hulin *et al.* (2016) ao quantificar a sobrevida global de pacientes com MM, que utilizaram o esquema lenalidomida/dexametasona, demonstrou que a mesma foi de 60,9 meses para aqueles com menos de 75 anos, comparado a 52,3 meses para pacientes com 75 anos ou mais.

Para Engelhardt *et al.* (2016), as diferenças entre os resultados obtidos em pacientes idosos quando comparados aos mais jovens, pode ser explicada pela maior toxicidade e consequente descontinuação precoce do tratamento naqueles mais velhos. Isto tem tornado o manejo de idosos com MM ainda mais desafiador, devido ao aumento da fragilidade, comorbidades e condições físicas relacionadas ao envelhecimento que possuem estreita relação com o sucesso terapêutico (CLEGG *et al.*, 2013).

A escolha do tratamento, comumente, é baseada na idade cronológica e no *status* de desempenho (PALUMBO *et al.*, 2014), entretanto o grupo de pacientes idosos são considerados heterogêneos, uma vez que indivíduos da mesma idade podem apresentar funções físicas e cognitivas altamente variáveis, o que está relacionado ao grau de fragilidade (PALUMBO *et al.*, 2015b). Pacientes frágeis, por exemplo, são sub-

representados em ensaios clínicos, e o papel de novos medicamentos nesses pacientes é relativamente desconhecido (PALUMBO *et al.*, 2015b).

A fragilidade pode ser definida como um estado de declínio cumulativo em muitos sistemas, resultando em uma resistência diminuída a estressores, como o câncer e seu tratamento (CLEGG *et al.*, 2013). A falta de uma identificação precisa de fragilidade em idosos com MM, frequentemente resulta no tratamento excessivo dos pacientes (JOÃO *et al.*, 2020), tornando oportuno e relevante discutir a gestão clínica desta população, sobretudo no que se refere a forma adequada de estratificar e tratar pacientes idosos com MM de acordo com seu estado de fragilidade (JOÃO *et al.*, 2020).

Algumas estratégias têm sido adotadas na tentativa de estratificar idosos com MM, sendo que *IMWG* conduziu uma análise com 869 pacientes recém diagnosticados com MM e com idade mínima de 65 anos utilizando um escore que se baseia na idade, comorbidades, status cognitivo e capacidade para Atividades de Vida Diária (AVD), ou seja, fatores que mostraram tendência à piora da sobrevida independente do estágio do MM (DIAMOND, LAHOUD e LANDAU, 2017). O escore desenvolvido baseia-se em pontuações que classificam o paciente da seguinte maneira: 0 – robusto, 1 – intermediário e ≥ 2 – frágil (DIAMOND, LAHOUD e LANDAU, 2017).

Ao aplicar o escore proposto pelo *IMWG*, a sobrevida geral de idosos com MM em três anos foi de 84% para os mais robustos, 76% para intermediários e 57% nos frágeis (PALUMBO *et al.*, 2015b). Para a sobrevida livre de progressão, em três anos, foi encontrado 48% para robustos, 41% para os intermediários e 33 % nos frágeis (PALUMBO *et al.*, 2015b). Ainda, com relação aos eventos adversos, foram relatados em 30% dos pacientes frágeis, e 18% nos mais saudáveis. Com relação à capacidade de manutenção do tratamento, os pacientes com escore ≥ 2 (frágeis) tiveram um índice de descontinuação quase duas vezes maior em comparação com aqueles de escore 0 (robustos) (PALUMBO *et al.*, 2015b).

Baseando-se nos dados apresentados, seria recomendável que os pacientes fossem triados conforme um escore de fragilidade, tornando possível uma terapia personalizada, com maior garantia de efetividade e segurança. O *IMWG* recomenda

que pacientes mais saudáveis devem receber a terapia completa recomendada, em altas doses, seguida de TCTH. Pacientes com índice intermediário seriam beneficiados com regimes menos intensos, enquanto nos frágeis deve-se considerar um tratamento mais leve ou até mesmo paliativo (DIAMOND, LAHOUD e LANDAU, 2017). Exemplificando, o esquema indicado para terapia de manutenção no Brasil é a talidomida em monoterapia, na dose de 100 mg/dia, mantida por até 12 meses (BRASIL, 2015). Entretanto, utilizar as escalas de predição de fragilidade nesta fase pode ser importante, uma vez que esta posologia não é a mais recomendada em todos os casos, sendo a dose de 50 mg/dia indicada naqueles mais frágeis (ZWEEGMAN, ENGELHARDT e LAROCCA, 2017).

Ao propor recomendações para manejo de idosos frágeis com MM na prática clínica, João *et al.* (2020) complementam que, em pacientes robustos, o foco deve ser a obtenção de uma resposta mais significativa, com o objetivo de melhorar a sobrevida. Por outro lado, em pacientes frágeis, a independência e aspectos relacionados à qualidade de vida devem ser priorizados, com os esforços direcionados para a preservação do bem-estar e a ausência de sintomas.

Neste contexto, João *et al.* (2020) enfatizam que o grau de fragilidade de pacientes idosos não deve ser tratado como definitivo, podendo mudar com o tempo em qualquer direção, fazendo-se necessário uma avaliação dinâmica ao longo de todo o seguimento do paciente. Para a elaboração de escores sólidos e representativos recomenda-se a adoção de alguns fatores que são bons preditores do grau de fragilidade, como idade, comorbidades (incluindo disfunção cognitiva), perda de peso, fraqueza/resistência, velocidade da marcha, autonomia física e intelectual, sarcopenia e por fim, a utilização de medicamentos e polifarmácia.

1.6 Utilização de medicamentos em pacientes idosos com câncer

A alta prevalência de comorbidades, associada ao avançar da idade, é uma realidade comum em pacientes idosos com câncer e sobretudo com MM, fazendo com que, paralelamente, esta seja uma população polimedicalizada e que necessita de um acompanhamento multidisciplinar (JOÃO *et al.*, 2020).

A polifarmácia pode ser definida, em termos quantitativos, como o consumo de um elevado número de medicamentos simultaneamente, sendo adotado na literatura como ponto de corte mais comum o uso de cinco ou mais fármacos (GNJIDIC *et al.*, 2012). Estima-se que cerca de 30% dos idosos acima de 65 anos estejam em polifarmácia (SCOTT *et al.*, 2015), em paralelo, este dado pode variar de 40% a 84% quando são considerados idosos com câncer (NIGHTINGALE *et al.*, 2015; KIERNER *et al.*, 2015; SHARMA *et al.*, 2016). A alta prevalência apresentada faz com que o processo de utilização de medicamentos nesta população deva ser tratado de maneira particular, visto que estes pacientes podem apresentar risco aumentado em relação aos demais devido, principalmente, à complexidade do esquema medicamentoso, que aumenta o risco de reações adversas, interações medicamentosas do tipo fármaco - fármaco e fármaco - alimento e baixa adesão (NIGHTINGALE *et al.*, 2015).

A polifarmácia entretanto, não é justificada apenas pelo perfil de multimorbidade dos idosos, é possível extrapolar esta justificativa e propor que o uso de múltiplos medicamentos também está associado a ausência de assistência adequada na atenção primária, capaz de coordenar os cuidados e condutas dos diversos especialistas que assistem o paciente, além do aumento do uso de terapias alternativas, e o fato de idosos serem mais propensos a utilizar medicamentos desnecessários por falta de compreensão (BALDUCCI, GOETZ-PARTEN e STEINMAN, 2013). O uso de vários medicamentos, pode ainda, levar a adição de fármacos para tratar complicações dos medicamentos anteriores, alternativa comum em pacientes que realizam tratamento antineoplásico (BALDUCCI, GOETZ-PARTEN e STEINMAN, 2013).

Diversos estudos descrevem a polifarmácia como fator de risco para as interações medicamentosas, utilização de medicamentos potencialmente inapropriados (REIS *et al.*, 2017), baixa adesão, descontinuação precoce da terapia, reações adversas, impacto na efetividade e segurança na terapia de idosos com câncer (GOH *et al.*, 2018). Além disso, a polifarmácia está associada a um maior risco de queda, fragilidade, hospitalização e diminuição da expectativa de vida nestes pacientes (BALDUCCI, GOETZ-PARTEN E STEINMAN, 2013; NIGHTINGALE, SKONECKI e BOPARAI, 2017).

Estabelecer pontos de corte ótimos de polifarmácia em oncogeriatría é importante pois o número de medicamentos utilizados está associado à ocorrência de eventos adversos específicos, sendo parâmetro importante na triagem de pacientes elegíveis à análise de prescrição e acompanhamento farmacoterapêutico (TURNER *et al.*, 2015).

Um estudo realizado por Turner *et al.* (2015) com pacientes com idade ≥ 70 anos e com diagnósticos de câncer, mostrou que a utilização de pelo menos 5,5 medicamentos foi o ponto de corte ideal para predição de quedas nestes pacientes. Em contrapartida, a fragilidade associou-se à utilização de 6,5 medicamentos, demonstrando a necessidade de uma análise farmacoterapêutica cada vez mais personalizada de acordo com a realidade do paciente.

Apesar do incontestável conhecimento dos riscos e aumento dos custos do tratamento, há uma vertente que aborda que, no contexto da oncogeriatría, a polifarmácia não é, necessariamente, ruim ou desnecessária, pois o uso de alguns fármacos pode ser essencial para prolongar a sobrevida e proporcionar independência funcional de idosos (BALDUCCI, GOETZ-PARTEN E STEINMAN, 2013), sugerindo a hipótese de que, em idosos com câncer, deve-se buscar uma gestão adequada da polifarmácia utilizada, de maneira individualizada e cuidadosa sobre os benefícios e riscos potenciais.

O trabalho de Nightingale *et al.* (2015) demonstra que os fármacos mais utilizados por idosos com câncer pertencem às classes de medicamentos cardiovasculares (agonistas alfa adrenérgicos, antiarrítmicos, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores do sistema renina-angiotensina), agentes para dislipidemia (estatinas), com ação no trato gastrintestinal (antieméticos, laxantes, inibidores da bomba de prótons), diuréticos, antidepressivos e antipsicóticos. Pacientes com MM, além de compartilharem do perfil medicamentoso de idosos em geral e com câncer, precisam de uma farmacoterapia específica para o tratamento de complicações da doença.

A hipercalcemia, por exemplo, é a complicação metabólica mais frequente no MM, podendo atingir até 30% dos doentes (BRASIL, 2015). Os sintomas típicos são confusão, coma, obnubilação, fraqueza muscular, pancreatite, constipação, sede,

poliúria e lesão renal aguda (REAGAN, PANI e ROSNI, 2014) e as condutas terapêuticas incluem o uso de corticoides e inibidores de osteólise (bisfosfonatos), que também estão indicados na prevenção de lesões ósseas.

Além do contexto ósseo, que é o mais frequente, outras complicações associadas ao MM demandam terapia farmacológica, como a síndrome da hiperviscosidade, injúria renal e infecções (BRASIL, 2015). Dados de um estudo americano demonstrou uma prevalência de polifarmácia de 93% entre indivíduos com MM, considerando cinco ou mais medicamentos, sendo que 25% utilizavam mais de dez medicamentos considerando todos os fármacos do esquema terapêutico. Ao excluir medicamentos utilizados no contexto do mieloma, essa proporção cai para 71% (SWEISS *et al.*, 2019).

Estes dados demonstram que a polifarmácia é uma realidade no contexto de idosos com MM, mas que os fármacos inseridos na farmacoterapia podem ser otimizados de maneira eficiente, evitando àqueles porventura desnecessários e priorizando a terapia do MM, quando cabível, favorecendo um maior impacto nas taxas de morbidade e mortalidade pelo MM.

1.7 Utilização de Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para idosos com câncer e MM

Ao propor avaliação e gestão adequada da polifarmácia utilizada por pacientes idosos oncológicos, é preciso considerar a associação do uso de uma farmacoterapia extensa com a utilização de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI) (MOHAMED *et al.*, 2019), uma vez que apenas a definição de polifarmácia não considera a adequação dos fármacos. Os MPI podem ser definidos como aqueles medicamentos cujos riscos, em idosos, superam os benefícios clínicos, principalmente em situações em que existem alternativas mais seguras e/ou mais efetivas (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

Atualmente existem diversos métodos implícitos e explícitos validados para avaliação de MPI em idosos. Os implícitos são aqueles que adotam a fundamentação clínica baseada em evidências, considerando as particularidades de cada paciente e sujeita a variações conforme o profissional que a realiza (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Por outro

lado, os métodos explícitos se baseiam em revisões, opiniões de experts e consensos, focando nos medicamentos sem considerar os aspectos clínicos de cada paciente, fazendo com que sejam os mais aplicáveis em pesquisas no mundo todo (OLIVEIRA *et al.*, 2017 ; AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019). Nesta última categoria se inserem os critérios da American Geriatrics Society-AGS/Beers (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

A última atualização dos critérios AGS/Beers foi realizada em 2019, incluindo as seguintes categorias de classificação: medicamentos que são potencialmente inadequados na maioria dos idosos, aqueles que normalmente devem ser evitados em idosos adultos com determinadas condições clínicas, medicamentos a serem utilizados com cautela. Apresentam também informações para a prática clínica sobre interações medicamentosas e ajuste de dose de medicamentos com base na função renal e medicamentos com atividade anticolinérgica elevada (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

A utilização dos critérios AGS/Beers, em suas diversas atualizações, para avaliar adequação de medicamentos em idosos em distintas realidades já foi realizada por diversos autores, bem como a associação do uso de MPI com eventos adversos como quedas, fraturas, desorientação, declínio cognitivo, diminuição da qualidade de vida, hospitalização e aumento da mortalidade em idosos (SLANEY *et al.*, 2015; LU *et al.*, 2015; KOYAMA *et al.*, 2013; REIS *et al.*, 2017).

Partindo das premissas relacionadas à utilização de medicamentos especificamente em idosos com câncer, é descrito que a prevalência de MPI nesta população pode variar de 21 a 51% (PRITHVIRAJ *et al.*, 2012; NIGHTINGALE *et al.*, 2015; PARK *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2016) em diferentes tipos de câncer, sendo encontradas associação com piora dos desfechos clínicos, toxicidade, sobrevida livre de progressão e mortalidade (LIN *et al.*, 2017), delírio em pós operatório oncológico (JEONG *et al.*, 2016) e aumento do tempo de internação (CHIANG *et al.*, 2015).

As classes de MPI mais frequentemente relatadas entre idosos com câncer são os benzodiazepínicos, inibidores da bomba de prótons, antihistamínicos de primeira geração, antidepressivos, antiinflamatórios não esteroidais (NIGHTINGALE *et al.*,

2015; MOHAMED *et al.*, 2019), sendo descrito por Nightingale *et al.* (2015), em investigação neste âmbito uma média de uso de 0,74 MPI por idoso, sendo que na amostra investigada 34% utilizavam pelo menos 1 MPI. Neste mesmo estudo as principais características associadas ao uso de MPI foram o número de comorbidades e especificamente as cardiovasculares, neurológicas e psiquiátricas, além do uso de polifarmácia (NIGHTINGALE *et al.*, 2015).

Considerando o cenário brasileiro, investigação realizada com idosos em tratamento oncológico ambulatorial, cuja média de idade foi 67,5 anos, aproximadamente metade dos pacientes avaliados utilizavam pelo menos um MPI. A prevalência de polifarmácia dentre a amostra foi de 26,2%, sendo que a utilização de cinco ou mais medicamentos esteve associada à utilização de MPI, assim como a presença de duas ou mais comorbidades (REIS *et al.*, 2017).

Apesar das conhecidas consequências negativas do uso de MPI e do seu perfil de segurança muitas vezes questionável, assim como proposto para a polifarmácia no cenário da oncogeriatría, sua utilização precisa ser revista de modo multidimensional, considerando as necessidades destes pacientes. Uma análise realizada por Zhou *et al.* (2018) mostrou que 45% dos protocolos de quimioterapia para idosos com neoplasias hematológicas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) possuíam MPI dentre as recomendações. Os MPI em idosos oncológicos são indicados principalmente nas terapias de suporte aos agentes antineoplásicos, como os antieméticos, por exemplo. Apesar dos resultados encontrados, a análise dos protocolos do NCCN não objetivou sugerir à eliminação da utilização de MPI no contexto destes pacientes, mas apontar para a necessidade de modelos de atenção que se ocupem do risco destes medicamentos e ao desenvolvimento de estratégias para assegurar maior segurança em sua utilização (ZHOU *et al.*, 2018).

Visto o panorama do uso de MPI e da polifarmácia em idosos com câncer, esta torna-se uma questão relevante em pacientes com MM, considerando a média de idade ao diagnóstico, o aumento da carga medicamentosa do tratamento anti mieloma e terapias adjuvantes, além do manejo das condições crônicas. Além disso, diversos estudos demonstraram que o uso de medicamentos é fator determinante de eventos

adversos em idosos com câncer (LIN *et al.*, 2018; JEONG *et al.*, 2016; SLANEY *et al.*, 2015; LU *et al.*, 2015; KOYAMA *et al.*, 2014; CHIANG *et al.*, 2015).

1.8 Quedas em pacientes idosos com Câncer e com MM

Queda pode ser definida como uma mudança não intencional da posição do corpo, resultando em contato com o solo ou outro nível inferior, não sendo consequência de um evento intrínseco importante (como acidente vascular cerebral ou síncope) ou um grande perigo (como acidente de carro) (ANSAI *et al.*, 2014).

Estudos relatam que a prevalência de quedas em idosos pode atingir quase 50% desta população (FILHO, *et al.*, 2019), sendo que na população brasileira já foi relatado prevalência de aproximadamente 30% (SIQUEIRA *et al.*, 2011; ALMEIDA, MEUCCI e DUMITH, 2019), ocorrendo majoritariamente nos extratos mais avançados, após os 80 anos de idade (FILHO, *et al.*, 2019). Pacientes idosos com câncer podem apresentar-se como um subgrupo com maior risco para a ocorrência de quedas (MOHILE *et al.*, 2011; SPOELSTRA *et al.*, 2013), com taxas que podem variar de 20% a 30% (SPOELSTRA *et al.*, 2013).

Dentre os eventos adversos decorrentes da utilização de polifarmácia e de MPI em idosos destacam-se a ocorrência de quedas, considerada um importante problema de saúde pública devido à alta incidência e danos à saúde, como lesões, incapacidade, hospitalizações e aumento da mortalidade (ALMEIDA, MEUCCI e DUMITH, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), queda é a segunda maior causa de morte acidental no mundo, responsável por 424 mil óbitos/ano. Quando não resultam em óbito, cerca de 37 milhões requerem cuidado médico (WHO, 2016).

Dados epidemiológicos da ocorrência de quedas especificamente em pacientes com MM são escassos, sobretudo no cenário de saúde brasileiro, e investigações neste contexto podem representar significativo impacto no cuidado a estes pacientes. Além da faixa etária predominantemente idosa, os sintomas relacionados ao MM e as sequelas do tratamento como a perda óssea, dor, declínio funcional e neuropatia periférica, são altamente prevalentes e podem estar associados a um maior risco de quedas e lesões (WARD *et al.*, 2014; WILDES; FIALA, 2018).

Dados americanos demonstraram prevalência de quedas, em até 1 ano do diagnóstico de MM, de 26% (WILDES; FIALA, 2018), subindo para 33% após o primeiro ano. Comparativamente, pacientes controles não oncológicos e comparáveis quanto à idade, sexo e raça apresentaram prevalência de quedas de 23% (WILDES; FIALA, 2018). Os dados apresentados sugerem que aspectos intrínsecos da doença emergem como fatores de risco potenciais para quedas e fraturas nestes pacientes, tornando-os alvos prioritários para ações de saúde neste contexto.

Os fatores de risco para ocorrência de quedas em idosos não estão totalmente estabelecidos devido, principalmente, diferenças nas populações estudadas, divergências na definição de quedas, bem como nos métodos de mensuração. Estas inconsistências levam a associações errôneas encontradas na literatura, de modo que, muitas vezes, são considerados parâmetros sem que associação estatisticamente significativa tenha sido de fato encontrada (WALLE *et al.*, 2014; WILDES *et al.*, 2015; WILLIAMS *et al.*, 2015; SATTAR *et al.*, 2016).

Em pacientes com MM, Wildes e Fiala (2018), demonstraram que condições como fadiga, depressão, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios cardíacos estão associados a chances aumentadas de ocorrência de quedas. A autodeclaração do estado de saúde como regular ou ruim também esteve associada a ocorrência de quedas nestes pacientes, sendo que para esta variável os entrevistados podem ter levado em consideração seu *status* funcional, comorbidades e a utilização de medicamentos (WILDES e FIALA, 2018). Adicionalmente, modelo preditivo de queda para idosos com câncer, desenvolvido pelos mesmos autores, levam em consideração a utilização de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), uso de benzodiazepínicos, uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e polifarmácia (≥ 4 medicamentos), demonstrando a importância da farmacoterapia estabelecida para estes pacientes na ocorrência do evento adverso.

Os medicamentos descritos acima, podem ser classificados como *Fall Risk-Increasing Drugs (FRIDs)*, ou seja, fármacos com potencial para aumentar o risco de ocorrência de quedas (HUANG *et al.*, 2012). A inclusão dos psicotrópicos na classe dos *FRIDs* é facilmente justificada pelo perfil de reações adversas destes fármacos, como hipotensão ortostática, delírium, e alteração cognitiva (SEPPALA *et al.*, 2018a;

SPOELSTRA *et al.*, 2013; AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019; PARK *et al.*, 2016). Os antidepressivos, por exemplo, foram associados a um aumento de 29% no risco de quedas (SPOELSTRA *et al.*, 2013), assim como os benzodiazepínicos, de maneira dependente da dose (STONE *et al.*, 2012).

Além dos psicotrópicos, fármacos que atuam no sistema cardiovascular, como anti-hipertensivos, digoxina e antiarrítmicos, integram as listas de *FRIDs* (WOOLCOTT *et al.*, 2009), devido principalmente a eventos adversos comuns deste grupo como comprometimento do equilíbrio e da marcha, tontura e hipotensão postural (DHARMARAJAN e DHARMARAJAN, 2015). Medicamentos antiepilépticos, opioides, analgésicos não esteroidais, antiparkinsonianos e laxantes, apesar de serem menos descritos na literatura, também integram à definição de *FRIDs* (SEPPALA *et al.*, 2018b; BLOCH *et al.*, 2013).

Em relação ao excessivo número de medicamentos utilizados por pacientes idosos com MM, a polifarmácia pode aumentar em até 75% a chance de queda (BLOCH *et al.*, 2013; SEPPALA *et al.*, 2018b). Este dado serve de alerta para gestores e tomadores de decisão clínica, visto que muitos dos fármacos descritos como *FRIDs* são comuns na farmacoterapia desses pacientes, seja para manejo de comorbidades de idosos, ou para as complicações do tratamento antineoplásico e da própria doença, como exemplo, os analgésicos opioides são frequentemente utilizados na abordagem da doença óssea causada pelo MM (SEPPALA *et al.*, 2018b).

Com o objetivo de melhorar e subsidiar a avaliação de quedas em idosos, foi desenvolvido o instrumento STOPPFall (SEPPALA *et al.*, 2021), que propicia uma identificação adequada dos *FRIDs*, além de apresentar maior abrangência que as demais listas de *FRIDs* encontradas na literatura, o que pode ser explicado pelo fato de ter sido desenvolvido através de consenso de especialistas e fundamentado em evidências científicas atuais (SEPPALA *et al.*, 2021).

Além da necessidade de considerar rigorosamente a farmacoterapia de idosos com MM quanto ao risco de queda, estes pacientes apresentam um fator de risco particular devido aos esquemas antineoplásicos comuns nos protocolos de tratamento: a ocorrência de neuropatia periférica (DELFORGE *et al.*, 2010; MATEOS *et al.*, 2014).

Os principais sintomas da neuropatia periférica são parestesia de membros, dormência, queimação, aumento da sensibilidade à dor, sintomas motores como fraqueza muscular, câimbras, alterações na coordenação e sintomas autônomos como incontinência (PALUMBO *et al.*, 2008). Estes sintomas são descritos como uma das principais reações adversas do tratamento com bortezomibe e talidomida, principalmente.

Aproximadamente, metade dos pacientes tratados com terapia antineoplásica desenvolvem neuropatia (SÁNCHEZ-BARROSO *et al.*, 2019). Em pacientes idosos com MM identificou-se que a prevalência de dormência nos pés aumentou em 37% nos pacientes pesquisados em até 1 ano do diagnóstico, e 63% nos pacientes pós 1 ano de diagnóstico (WILDES; FIALA, 2018). Numerosos estudos mostraram uma associação entre antineoplásicos neurotóxicos e quedas (TOFTHAGEN e OVERCASH 2012; WARD *et al.*, 2014; BAO *et al.*, 2016), sendo tal associação estatisticamente significativa em pacientes com diagnóstico de MM (WILDES; FIALA, 2018).

A extensa farmacoterapia de idosos com câncer pode levar o paciente com MM a utilizar, além dos antineoplásicos, outros medicamentos que induzem neuropatia. As estatinas, por exemplo, comuns na farmacoterapia de idosos, tem a neuropatia periférica como efeito adverso bem documentado (VILHOLM *et al.*, 2014).

Dessa forma, sugere-se que uma avaliação ampla que envolva sobretudo, a farmacoterapia de pacientes com MM, seja realizada através da inclusão de serviços de farmácia clínica no cuidado, uma vez que as consequências decorrentes de uma possível queda podem ser permanentes, com impacto na saúde, mortalidade e qualidade de vida de pacientes com MM (SÁNCHEZ-BARROSO *et al.*, 2019; ALMEIDA, MEUCCI e DUMITH, 2019).

Diante do exposto, considerando a escassez de investigações nacionais sobre a farmacoterapia de idosos com câncer, em especial com MM, e a importância da segurança no uso de medicamentos por esse grupo etário, investigar a utilização de MPI e FRIDs é de extrema importância, uma vez que o conhecimento sobre a amplitude da utilização desses medicamentos e dos seus fatores associados

fornecerá elementos para subsidiar a prática clínica contribuindo para o desenvolvimentos de ações em prol da segurança e efetividade da farmacoterapia do idoso com MM.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, na perspectiva da atenção ao idoso, a farmacoterapia de idosos com mieloma múltiplo atendidos em ambulatórios da rede pública e privada de Belo Horizonte.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos na população estudada.
- Descrever os MPI e FRIDs utilizados pela população estudada.
- Identificar os fatores associados ao uso de MPI e FRIDs.
- Descrever os medicamentos que induzem neuropatia utilizados pelos idosos incluídos no estudo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional - do tipo transversal.

3.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em um hospital público de ensino, o qual é uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), em um hospital público, de referência em oncologia, e em uma clínica particular de onco-hematologia, situados em uma região metropolitana do sudeste do Brasil.

3.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

3.3.1 População

A população do estudo compreende pacientes com diagnóstico de MM acompanhados nos serviços públicos e privados previamente citados na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais.

3.3.2 Amostragem

A amostra foi constituída a partir do fluxo de atendimento de pacientes nos serviços incluídos no estudo no período de abril de 2019 a março de 2020.

3.3.3 Critérios de seleção

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de MM, com idade ≥ 60 anos (segundo definição de idoso proposta pela Organização das Nações Unidas para países em desenvolvimento) (UNITED NATIONS, 2014) e que estavam em uso de um ou mais medicamentos. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de MM que não estavam em uso de medicamentos.

3.4 VARIÁVEIS DA INVESTIGAÇÃO

3.4.1 Variáveis Dependentes

- Uso de MPI para idosos, definido segundo os Critérios AGS /Beers 2019 “Medicamentos Potencialmente Inapropriados na maioria dos idosos” (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019)
- Uso de FRIDs, segundo a lista de 14 classes de medicamentos classificados como FRIDs e incluídos no STOPPFall (*Screening Tool of Older Persons Prescription in older adults with high fall risk*) (SEPALLA *et al.*, 2021).

3.4.2 Variáveis Independentes

3.4.2.1 Variáveis Sociodemográficas

Idade, sexo, raça (negra ou outras), renda (até 3 salários mínimos e >3 salários mínimos) e escolaridade (Maior: Nunca estudou ou ensino fundamental; Menor: Ensino médio ou ensino superior).

3.4.2.2 Variáveis Clínicas

Histórico de internação (sim ou não), tipo de atendimento (ambulatório público ou privado) multimorbidade (presença de duas ou mais doenças), comorbidades (na variável doenças cardiovasculares foram incluídas: insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, fibrilação atrial), estadiamento do mieloma segundo o

International Staging System (ISS), relato de ocorrência de neuropatia em prontuário (sim ou não).

3.4.2.3 Variáveis Farmacoterápicas

Os medicamentos utilizados foram coletados através do relato dos pacientes em entrevista e foram complementados com as informações de medicamentos de uso contínuo contidas em prontuário estabelecendo relação temporal com a entrevista realizada.

Polifarmácia - nessa investigação foi definida como o uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos usados para tratamento do MM.

Alto risco de queda segundo a Medication Fall Risk Score (MFRS) - escala desenvolvida e validada considerando o perfil de reações adversas dos medicamentos e a associação com queda (BEASLEY e PATATANIAN, 2009). A MFRS atribui a pontuação para os medicamentos segundo a classe terapêutica: analgésicos (incluindo opioides), antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e fármacos Z (3 pontos); anti-hipertensivos, antiarrítmicos, fármacos cardiovasculares e antidepressivos (2 pontos); Diuréticos (1 ponto) (BEASLEY e PATATANIAN, 2009). Para todos os idosos foi calculado o risco do evento considerando todos os medicamentos prescritos e não prescritos informados na entrevista. Para todos os idosos que utilizaram mais de um medicamento por categoria de risco, multiplicou-se a pontuação da categoria pelo número de medicamentos utilizados. Os idosos com escore maior que seis foram classificados como alto risco segundo o ponto de corte sugerido pelos autores do instrumento.

Uso de Medicamentos que induzem neuropatia - definida baseando-se na utilização concomitante de imunomoduladores e/ou bortezomibe com outros fármacos que aumentam o risco de ocorrência de neuropatia. A identificação destes fármacos foi realizada segundo as revisões de literatura publicadas por Vilholm e colaboradores (2014) e Jones e colaboradores (2019).

3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS

3.5.1 Instrumentos para coleta de dados

Para registro das informações relativas às variáveis dependentes e independentes, foram utilizados um formulário de coleta de dados, elaborados pelos pesquisadores (Apêndices B e C), que compreenderam as variáveis sociodemográficas, clínicas e farmacoterápicas previamente descritas.

3.5.2 Operacionalização da coleta de dados

Os pacientes foram recrutados por meio das informações de agendamento dos serviços de hematologia das instituições participantes. Eles foram convidados a participar do estudo e, em caso de resposta afirmativa, receberam o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) (Apêndice A). Primeiramente, foi realizado um estudo piloto com duração de dois meses para padronização dos procedimentos de aplicação dos instrumentos, coletas de dados e ajustes nos formulários de coleta. Após validação, os pacientes foram entrevistados em uma única oportunidade, momento em que foi aplicado o instrumento de coleta de dados (Apêndice B). Em seguida, foi realizada complementação das informações via consulta em prontuários (Apêndice C).

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados registrados no *Questionnaire Development System – QDS*, versão 2.6.1 foram exportadas para o *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 25.0, para realização da análise estatística. Os resultados foram descritos por meio de frequência e proporções e medidas de dispersão conforme aplicabilidade. As variáveis numéricas foram dicotomizadas pela mediana. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para identificar associação entre as variáveis dependentes e as variáveis explicativas (independentes), foi realizada análise univariada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis com $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão múltipla. A estratégia de construção dos modelos consistiu no processo de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final, compreendendo variáveis com $p < 0,05$. A força da associação foi estimada pelo *Odds Ratio (OR)* com intervalo

de confiança (IC) de 95%. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar o ajuste do modelo final da análise de regressão múltipla.

3.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, via Plataforma Brasil, CAAE 05400818.3.0000.5149 (Anexo A) e autorizado pelos serviços de saúde. A condução do estudo seguiu a Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

Para execução do estudo foi apresentado aos convidados o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), uma vez que o estudo envolve informações fornecidas pelos pacientes em entrevistas e informações adicionais contidas em prontuários médicos. Foram incluídos na pesquisa aqueles que concordarem em participar e assinaram o TCLE.

A confidencialidade das informações obtidas foi garantida através da identificação por códigos dos pacientes incluídos, de modo que nenhuma informação pessoal foi ligada aos dados coletados e os resultados foram divulgados de forma agrupada. Os arquivos de bancos de dados foram protegidos por senha e somente a equipe do estudo obteve acesso.

4 ARTIGO DE RESULTADOS 1

Situação: Submetido no periódico *Supportive Care in Cancer* (Anexo B)

FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO

Autores: Taisa Roberta Lopes Machado¹, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua¹, Paula Lana de Miranda Drummond^{1,2}, Lívia Pena Silveira¹, Jéssica Soares Malta¹, Roberta Márcia Marques dos Santos², Naiane Lima Costa¹, Adriano Max Moreira Reis¹.

1.Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

2.Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG – Brasil

Objetivo: Avaliar a utilização de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) em idosos com MM e os fatores associados. **Métodos:** A amostra foi constituída por idosos com MM atendidos em serviços ambulatoriais de oncohematologia de uma capital do sudeste do Brasil. Realizou-se entrevistas para coleta das variáveis sociodemográficas, clínicas e farmacoterápicas e consulta aos prontuários para complementação dos dados clínicos. Os MPI foram classificados utilizando os Critérios da American Geriatric Society/Beers 2019. As variáveis foram descritas através de frequência e proporções, realizando regressão logística múltipla para identificar os fatores associados ao uso de MPI. **Resultados:** Foram incluídos 153 idosos com MM, com mediana da idade de 70,9 anos (Intervalo Interquartil - IQI=13). A mediana do número de medicamentos foi 8 (IQR=6), sendo que 63% dos pacientes utilizavam polifarmácia (5 ou mais medicamentos). Mais da metade (54%) dos pacientes utilizavam MPI, sendo os inibidores da bomba de prótons (46%) e benzodiazepínicos (8%) as classes terapêuticas mais utilizadas. Os idosos que utilizaram MPI se diferenciaram com relação aos que não utilizaram nas seguintes características: renda até três salários mínimos, maior escolaridade, atendimento em serviço privado, presença de multimorbidade, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença renal crônica, depressão, evento adverso e polifarmácia. Maior escolaridade e polifarmácia foram fatores independentemente associados ao

uso de MPI na análise multivariada. **Conclusão:** A utilização de MPI foi elevada na população estudada, demonstrando que pacientes com MM devem receber atenção direcionada ao cuidado com os medicamentos de uso domiciliar.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; idoso; medicamentos potencialmente inapropriados.

1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica de células plasmáticas que afeta predominantemente idosos [1,2,3]. O envelhecimento populacional é um fenômeno crescente em vários países, em 2019, havia 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais na população global [4], sendo que a projeção para o ano de 2050, no Brasil, é que o grupo de idosos alcance 21,9% da população brasileira [5]. Em consequência, o número de idosos com MM também tem aumentado, aproximadamente um terço dos pacientes com MM tem mais de 75 anos no diagnóstico e, quase 75% das mortes ocorrem em pessoas com 65 anos ou mais [2,3].

Em 2018, a doença responsável por 32.801,70 DALYs (*disability adjusted life years* - anos de vida ajustados por incapacidade) por 100.000 habitantes. Em 2019, a prevalência de MM no mundo foi de 5,05 casos por 100.000 habitantes, ocorrendo cerca de 113.474 óbitos. No Brasil, no mesmo ano, foram relatados 2,28 casos novos por 100.000 habitantes, prevalência de 5,6 por 100.000 habitantes e 3.964 óbitos [6].

O MM ainda permanece como uma neoplasia incurável, apesar dos avanços relacionados à farmacoterapia que ocorreram após a inclusão dos imunomoduladores, inibidores da desacetilase e anticorpos monoclonais, que determinaram melhora significativa da sobrevida global dos pacientes com MM. Entretanto, os resultados obtidos através das terapias medicamentosas incorporadas foram menores entre os idosos, o que tem sido atribuído, principalmente, à maior ocorrência de reações adversas e subsequente descontinuação precoce do tratamento nos aqueles mais velhos, sendo detectado que pacientes com idade ≥ 75 anos têm pior sobrevida quando comparados àqueles < 75 anos [1,2,7].

O manejo do câncer em idosos é desafiador porque requer considerações em relação às alterações fisiológicas relacionadas à idade e às doenças crônicas do idoso, além do risco de eventos adversos decorrentes do tratamento [1,8,9,10]. Idosos com câncer frequentemente apresentam multimorbidade, o que determina um maior risco de utilização de múltiplos medicamentos, caracterizando a polifarmácia. Esta, relaciona-se a resultados clínicos negativos como reação adversa a medicamentos, não adesão, queda, fraturas, hospitalização e visita a serviços de emergência [8]. Além disso, em idosos, a polifarmácia aumenta o risco de utilização de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) [8,10,11].

Os MPI para idosos são assim considerados quando os riscos superam os benefícios clínicos alcançados neste grupo, particularmente quando alternativas mais seguras e efetivas estão disponíveis [8,12]. Uma revisão sistemática encontrou prevalência de 19% a 52% no uso de MPI em idosos com câncer [13], sendo que, já foram encontrados dados de prevalência de até 75% [14].

Entretanto, achados da literatura científica que abordam a problemática da utilização de MPI por idosos com MM são escassos e, quando presentes, utilizam-se dos *The 2015 American Geriatrics Society AGS/Beers Criteria* [14,15,16]. Os *AGS Beers Criteria* foram atualizados em 2019 e seu uso é recomendado pela *Current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines* para orientar a revisão da farmacoterapia [17]. Além disso, não foi possível identificar qualquer investigações sobre a prevalência do uso de MPI em pacientes com MM no Brasil. Neste contexto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar a utilização de MPI em idosos com MM, usando os *2019 AGS/Beers Criteria*, em ambulatórios de uma capital do sudeste do Brasil, bem como os fatores associados ao seu uso.

2 MÉTODOS

Delineamento do Estudo e Pacientes

Trata-se de um estudo transversal, compreendendo pacientes ambulatoriais com diagnóstico de MM acompanhados em três instituições situadas em uma capital do sudeste do Brasil, compreendendo: um hospital público de ensino, o qual é uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, um hospital público referência em oncologia e em uma clínica particular de onco-hematologia, situados em uma região metropolitana do sudeste do Brasil.

Os idosos foram selecionados entre os pacientes atendidos nos dois ambulatórios no período de abril de 2019 a março de 2020. Os critérios de inclusão no estudo foram: ter diagnóstico de MM, ter idade ≥ 60 anos (segundo definição de idoso proposta pela Organização das Nações Unidas para países em desenvolvimento) [18] e estar em uso de um ou mais medicamentos. Foram excluídos os pacientes que não estavam em uso de medicamentos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob registro CAAE 05400818.3.0000.5149 e os idosos que concordaram em participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Coleta de Dados

Os pacientes foram recrutados para a realização de entrevistas na sala de espera para atendimento nos ambulatórios, mediante consulta a lista de agendamento que foi previamente disponibilizada aos pesquisadores. O questionário utilizado para entrevista compreendeu características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos. As entrevistas foram conduzidas por pesquisadores treinados e registradas eletronicamente empregando o *Questionnaire Development System – QDS*, versão 2.6.1.1. As informações sobre uso de medicamentos prescritos e não prescritos foram coletadas no momento da entrevista, e informações sobre os medicamentos antineoplásicos usados e os medicamentos para a terapia de suporte foram coletadas no prontuário médico. O prontuário também foi empregado para complementar informações sobre medicamentos para tratamento de doenças não neoplásicas.

Variáveis

A variável dependente do estudo foi o uso de pelo menos um MPI para idosos, definido segundo os *2019 AGS/Beers Criteria* apresentados na tabela “Medicamentos potencialmente inadequados na maioria dos idosos” [12].

As variáveis independentes foram divididas em sociodemográficas, tipo de atendimento (público ou privado), clínicas e farmacoterápicas. As variáveis sociodemográficas incluíram: idade, sexo, renda (até 3 salários mínimos ou > 3 salários mínimos), escolaridade (nunca estudou ou ensino fundamental e ensino médio ou superior), perfil de atendimento (público ou privado). As variáveis clínicas: histórico de internação (sim ou não), multimorbidade (presença de duas ou mais doenças), comorbidades (na variável doenças cardiovasculares foram incluídas: insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, fibrilação atrial), estadiamento do mieloma, evento adverso relatado em prontuário e as farmacoterápicas: polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos parenterais quando utilizados pelo paciente) e número de MPI utilizados.

Análise de Dados

Os resultados foram descritos por meio de frequência e proporções, bem como média e desvio padrão, conforme aplicabilidade. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis numéricas foram dicotomizadas pela mediana.

Para identificar associação entre o uso de MPI as variáveis independentes, foi realizada análise univariada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. Participantes que utilizaram um ou mais MPI foram comparados àqueles que não usaram MPI. As variáveis com $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. A estratégia de construção dos modelos consistiu no processo de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final, compreendendo variáveis com $p < 0,05$. A força da associação foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95% por meio de regressão logística. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar o ajuste do modelo final da análise de regressão múltipla.

Os dados foram analisados por meio do *Statistical Package for Social Sciences Sciences®* (SPSS®), versão 25.0.

3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 153 idosos com MM, cuja mediana da idade foi de 70,9 anos (Intervalo Interquartil - IQI=13; mínimo - min=60 e máximo - max=92). Destes, 43,1% pertenciam aos serviços da rede pública e 56,9% estavam assistidos pela rede privada. As características dos idosos encontram-se na Tabela 1.

ENTRA TABELA 1

Nos critérios de estadiamento do MM os pacientes se concentraram principalmente nos estágios I e III (31,4% em ambos), enquanto cerca de 26% estavam no estágio II da doença.

A maioria dos pacientes (63,4%) apresentou multimorbidade. A hipertensão arterial foi a doença mais frequente (67,3%), seguido do diabetes mellitus (28,8%). A mediana do número de medicamentos utilizados foi de 8 (IQR=6; min=1 e max=19), sendo que, aproximadamente 63% dos pacientes utilizavam polifarmácia.

A frequência de utilização de MPI pelos idosos com MM foi 54,2% da amostra, sendo que aproximadamente 38% utilizavam pelo menos um MPI. As classes de MPI mais utilizadas foram os inibidores da bomba de prótons (46%), seguido dos benzodiazepínicos (16%), fármacos “Z” (8%) e antipsicóticos de primeira e segunda geração (6,2%) juntas representando mais de 70% dos MPI utilizados (Tabela 2).

ENTRA TABELA 2

Os idosos que utilizaram MPI apresentaram as seguintes características em comparação com os que não utilizaram: renda até 3 salários mínimos, maior escolaridade (ensino médio ou ensino superior), atendimento em serviço privado, presença de multimorbidade, hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença renal crônica, depressão, evento adverso e polifarmácia (Tabela 3). Polifarmácia e escolaridade foram independentemente associadas com MPI (Tabela 3).

ENTRA TABELA 3

4 DISCUSSÃO

A frequência de uso de MPI pelos idosos com MM dos ambulatórios investigados foi alta e independentemente associada com polifarmácia. Este trabalho, ao melhor do nosso conhecimento, é o primeiro a investigar MPI em idosos com MM, utilizando os critérios AGS/Beers (2019). Os estudos prévios de MPI com os critérios AGS/Beers (2015) desenvolvidos na Turquia e nos Estados Unidos também relataram uso elevado de MPI por idosos com MM [14,16], decorrente principalmente da ocorrência de multimorbidade em idosos com câncer, relacionando-se a resultados clínicos insatisfatórios [11]. A polifarmácia, consequência da multimorbidade, apresentou associação com o uso de MPI, em consonância com os achados de estudos prévios em pacientes com câncer [11,19,20,21,22].

O grau de escolaridade (conclusão do nível médio ou superior) também apresentou associação independente com a utilização de MPI pelos idosos com MM. Entretanto o nível mais elevado de escolaridade como predisponente para uso de MPI em pacientes com câncer não foi relatado até o momento na literatura. Resultados de um estudo de base populacional brasileiro mostrou alta prevalência de automedicação (em torno de 16%) estatisticamente associada à maior escolaridade, além da presença de multimorbidade [23], o que poderia ser uma possível explicação para a associação entre maior escolaridade e MPI em nosso estudo.

Apesar da hipótese apresentada, a investigação realizada no Paquistão, para analisar a relação entre MPI e nível educacional em idosos da comunidade, demonstrou que menor escolaridade apresenta associação estatisticamente significativa com MIP [24]. A existência de diferenças na definição da variável escolaridade e no sistema educacional dos países onde as pesquisas foram conduzidas, podem explicar os achados diferentes. Investigações abordando *status* socioeconômico de idosos com câncer, incluindo escolaridade, raça, etnicidade e as interrelações com polifarmácia e MIP são escassos e devem ser uma prioridade de investigação [25].

A polifarmácia surge dentro do contexto da multimorbidade, pois muitas vezes é necessário um esquema farmacoterapêutico complexo, compreendendo grande número de medicamentos para o manejo das condições crônicas. Isso é particularmente importante no paciente idoso com câncer, que ainda precisa utilizar as terapias de suporte e o esquema antineoplásico. A prevalência da polifarmácia entre pacientes com câncer varia de 40% a 84% [22,26,27], sendo este resultado consonante com os achados da presente investigação. Na perspectiva da qualidade do cuidado ao paciente oncológico é essencial compreender as interfaces entre a polifarmácia, o câncer, o tratamento antineoplásico e os resultados clínicos, sugerindo-se que definições conceituais e metodológicas devem ser estabelecidas para orientar as pesquisas sobre polifarmácia em pacientes oncológicos para alcance desse objetivo [25].

Para compreender a utilização de MPI em idosos com câncer, é importante identificar os fatores de risco relacionados aos pacientes, e que predispõem à utilização destes medicamentos, assim como os agentes facilitadores do uso de medicamentos, como recursos financeiros e seguro saúde, além dos fatores que refletem o nível de saúde do idoso, como número de doenças e estágio do câncer [11]. A identificação dos MPI mais utilizados constitui contribuição significativa para orientar estratégias de redução do uso, como a presença de programas interprofissionais de otimização da farmacoterapia, diretrizes terapêuticas, algoritmos de desprescrição e de avaliação geriátrica ampla [9,10].

Neste sentido, os MPI mais frequentemente utilizado no presente estudo foram os inibidores da bomba de prótons (IBP), que sabidamente contribuem para eventos adversos em idosos como hipocalcemia, hipomagnesemia, osteoporose, fraturas infecção por *Clostridioides difficile*, lesão renal e absorção deficiente de cálcio, vitamina B12 e ferro [28,29,30]. Apesar dos riscos, dados da PNAUM (Pesquisa Nacional de Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos), realizado pelo Ministério da Saúde, apontaram o omeprazol como um dos fármacos mais utilizados por automedicação pela população brasileira [23].

Em pacientes com MM, o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons com imunomoduladores pode favorecer a ocorrência de neuropatia periférica, devido à associação dos IBP com deficiência de vitamina B12 [31], sugerindo cautela e monitoramento ativo quando o uso for inevitável. Uma revisão sistemática e meta-análise analisou a associação entre neuropatia e biomarcadores de vitamina B12 e identificou que neuropatia periférica está associada com níveis reduzidos de vitamina B12 e elevados de ácido metilmalônico e homocisteína [32].

Os benzodiazepínicos foram outra classe terapêutica de frequência elevada de utilização no estudo, essa classe está indicada para manejo de ansiedade e insônia, juntamente com os fármacos Z, cuja recomendação é que sejam utilizados por curto período. Em idosos, é relatada maior sensibilidade ao uso de benzodiazepínicos podendo ocorrer aumento do risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas e fraturas nestes pacientes [33]. A utilização significativa desta classe de fármacos está alinhada com achados de investigação realizada com idosos com MM na Turquia, cujos pesquisadores reforçaram o alerta para o risco do uso prolongado destes fármacos [16].

O estudo traz contribuições importantes para implementar ações em prol da promoção do uso seguro e da otimização da farmacoterapia de idosos com MM. Entretanto, apresenta a limitação da realização em uma única região metropolitana do Brasil, impossibilitando a generalização dos resultados. Outra limitação é a não avaliação da utilização do MPI considerando a condição clínica do idoso, em virtude do delineamento realizado e da natureza das informações disponíveis no prontuário dos pacientes. O estudo foi conduzido em ambulatório oncológico e os registros sobre as condições de doenças crônicas eram escassos, além da ausência de informações sobre a funcionalidade dos idosos. A frequência de uso de MIP pode, ainda, estar subestimada devido ao viés de memória.

CONCLUSÃO

A utilização de MPI foi elevada na população estudada, demonstrando que pacientes com MM devem receber atenção direcionada ao cuidado com os medicamentos. A

utilização de polifarmácia e maior escolaridade apresentaram associação positiva com o uso de MPI.

REFERÊNCIAS

1. Dempsey JL, Johns A, Rosko AE, Lazarus HM(2019) The pharmacologic management of multiple myeloma in older adults. *Expert OpinPharmacother*20(7):887-902.<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1577822>
2. João C, Geraldés C, Neves M, Mariz M, Trigo F(2020) Management of older and frail patients with multiple myeloma in the Portuguese routine clinical practice: Deliberations and recommendations from an expert panel of hematologists. *J GeriatrOncol* 11(8):1210-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.06.002>
3. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. (2015)Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an international Myeloma working group report. *Blood* 125:2068–74. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.
4. UNITED NATIONS. *World Population Ageing 2019*. 2020<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>>Accessed 28 May 2021
5. IBGE. *Projeção da População do Brasil e das Unidades de Federação: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*.2018. <https://www.ibge.gov.br/apps//populacao/projecao/>Accessed 28 May 2021
6. GLOBAL BURDEN DISEASE. *GBD compare*. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Accessed28 May 2021.
7. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. (2017)Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*;31:1915–2
8. Suh Y, Ah YM, Lee E, Lee JY(2021) Association of inappropriate polypharmacy with emergency department visits in older patients receiving anti-neoplastic therapy: a population-based study. *SupportCareCancer*. 29(6):3025-3034. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05759-5>.
9. Barlow A, Prusak ES, Barlow B, Nightingale G.(2020) Interventions to reduce polypharmacy and optimize medication use in older adults with cancer. *J GeriatrOncol*.12(6):863-871. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.12.007>.

10. Turner JP, Kantilal K, Holmes HM, Koczwara B. (2020) Optimising Medications for Patients With Cancer and Multimorbidity: The Case for Deprescribing. *ClinOncol (R Coll Radiol)*. 32(9):609-617. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.05.015>.
11. Feng X, Higa GM, Safarudin F, Sambamoorthi U, Chang J. (2020) Prevalence and factors associated with potentially inappropriate medication use in older medicare beneficiaries with cancer. *Res Social AdmPharm*. 16(10):1459-1471. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.12.018>.
12. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019) American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 67(4):674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>..
13. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. (2019) Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 25(1):e94-e108. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0406>.
14. Sweiss K, Calip G, Wirth S, Rondelli D, Patel P. (2019) Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 26(3):536-542. <https://doi.org/10.1177/1078155219851550>.
15. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015) American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov;63(11):2227-46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>.
16. Umit EG, Baysal M, Bas V, Asker I, Kirkızlar O, Demir AM (2020) Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *J OncolPharmPract*. 26(1):43-50. <https://doi.org/10.1177/1078155219835303>.
17. Miller MG, Kneuss TG, Patel JN, Parala-Metz AG, Haggstrom DE. (2021) Identifying potentially inappropriate medication (PIM) use in geriatric oncology. *J GeriatrOncol*. 12(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.06.013>.
18. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables*. WorkingPaper No. ESA/P/WP.241.
19. Park JW, Roh JL, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. (2016) Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and

- posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 142:1031–1040. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2108-x>.
20. Alkan A, Yaşar A, Karcı E, Koksoy EB, Urum M, Senler SC, et al. (2017) Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer.* 25:229–236. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3409-6>.
 21. Saarelainen LK, Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, et al. (2014) Potential inappropriate medication use in older people with cancer: prevalence and correlates. *J Geriatr Oncol.* 5:439-446. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.07.001>
 22. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A (2015) Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol.* 33:1453-1459. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.7550>
 23. Arrais PS, Fernandes ME, Pizzol TD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NU, Farias MR, Oliveira MA, Bertoldi AD (2016) Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* Dec;50(suppl 2):13s. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006117>.
 24. Sarwar MR, Iftikhar S, Sarfraz M (2018) Influence of Education Level of Older Patients on Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications Listed in Beer's Criteria, and Unplanned Hospitalization: A Cross-Sectional Study in Lahore, Pakistan. *Medicina (Kaunas).* 24;54(4):57. <https://doi.org/10.3390/medicina54040057>
 25. Nightingale G, Mohamed MR, Holmes HM, Sharma M, Ramsdale E, Lu-Yao G et al. (2021) Research priorities to address polypharmacy in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 12(6):964-970. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.01.009>
 26. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH (2016) Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer.* 24(5):2067-2074. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3007-z>.
 27. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM (2016) Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol.* 7(5):346-53. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.07.010>.
 28. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. (2017) Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;32(7):1295-1302. <https://doi.org/10.1111/jgh.13737>

29. Elias E, Targownik LE (2019) The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs*. 79(7):715-731. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01110-3>.
30. Kanno T, Moayyedi P(2019) Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Curr Gastroenterol Rep*. 5;21(12):65. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0732-3>
31. Sánchez-Barroso L, Apellaniz-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Santos M, Roldán-Romero JM, Curras M, et al. (2019) Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncologist*. 2019. 24(8):e784-e792. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0418>.
32. Stein J, Geisel J, Obeid R (2021) Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):2054-2064. <https://doi.org/10.1111/ene.14786>.
33. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT(2018) Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. *HarvRevPsychiatry*. 2018 26(5):264-273 <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000190>

TABELA 1: Características sociodemográficas e clínicas de 153 idosos com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de um capital do Brasil

Características	N	%
Sexo		
Feminino	83	54,2
Masculino	70	45,8
Renda (1 salário mínimo = 275 Dólares)*		
Até 3 salários mínimos	71	46,4
>3 salários mínimos	82	53,6
Escolaridade		
Menor – Nunca estudou ou ensino fundamental	73	47,7
Maior – Ensino médio ou superior	80	52,3
Tipo de atendimento		
Sistema Único de Saúde (SUS)	66	43,1
Privado	87	56,9
Histórico de internação		
Sim	36	23,5
Não	117	46,5
Presença de multimorbidade		
Sim	97	63,4
Não	56	36,6
Comorbidades		
Hipertensão arterial	103	67,3
Diabetes	44	28,8
Doença Renal Crônica	25	16,3
Câncer	25	16,3
Cardiovascular**	15	9,8
Artrite	9	5,9
Depressão	7	4,6
Outros	24	15,8
Farmacoterapia		
Polifarmácia (≥ 5 medicamentos)	97	63,4
Uso de MPI	83	54,2
Número de MPI por paciente		
1	58	37,9
2	19	12,4
3	3	2,0
4	3	2,0

*Data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019 **Insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e fibrilação atrial.

TABELA 2: Medicamentos potencialmente Inapropriados para idosos (MPI) segundo os critérios AGS Beers (2019) utilizados por pacientes com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de uma capital do Brasil

Classe Terapêutica/Medicamento	N	%
Inibidores da bomba de prótons: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol	52	46
Benzodiazepínicos de ação longa: clonazepam	9	8
Benzodiazepínicos de ação curta e intermediária: alprazolam, lorazepam, bromazepam	9	8
Fármacos “z”: zolpidem	9	8
Antipsicóticos primeira e segunda geração: haloperidol, clorpromazina, quetiapina, aripiprazol	7	6,2
Antidepressivos: amitriptilina, imipramina, nortriptilina	4	3,6
Sulfonilureias: glibenclamida, glimepirida	4	3,6
Alfa agonistas centrais: clonidina	3	2,7
Amiodarona	3	2,7
Relaxante músculo-esquelético: ciclobenzaprina	3	2,7
Anticolinérgicos: dexclorfeniramina, prometazina	2	1,8
Barbitúricos: fenobarbital	2	1,8
Bloqueadores alfa-1-periféricos: doxazosina	1	0,9
Outros alfa agonistas centrais: metildopa	1	0,9
Nifedipino	1	0,9
Digoxina	1	0,9
Metoclopramida	1	0,9
Óleo mineral	1	0,9
Total	120	100

TABELA 3: Análise univariada e multivariada dos fatores associados à utilização de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos (MPI) em idosos com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de uma capital do Brasil

Variáveis	Uso de MPI		Análise Univariada		Análise multivariada	
	Sim n(%)	Não n(%)	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Idade						
70 anos	41 (54,7)	34 (45,3)	1,03 (0,55-1,95)	0,92		
>70 anos	42 (53,8)	36 (46,2)	1			
Sexo						
Feminino	45 (54,2)	38 (45,8)	0,99 (0,53-1,88)	0,99		
Masculino	38 (54,3)	32 (45,7)	1			
Renda*						
Até 3 salários mínimos	44 (62,0)	27 (38,0)	1,80 (0,94-3,43)	0,07		
> 3 salários mínimos	39 (47,6)	43 (52,4)	1			
Escolaridade						
Alta – Ensino médio ou superior	50 (62,5)	30 (37,5)	2,02 (1,06-3,85)	0,032	2,19(1,09-4,38)	0,03
Baixa – Nunca estudou ou ensino fundamental	33 (45,2)	40 (54,8)	1	1		
Perfil de atendimento						
SUS	31 (47,0)	38 (53,0)	0,60 (0,31-0,14)	0,12		
Privado	52 (59,5)	35 (40,2)	1			
Multimorbidade						
Sim	58 (59,8)	39 (40,2)	1,84(0,95-3,59)	0,07		
Não	25 (44,6)	31 (55,4)	1			
Hipertensão Arterial						
Sim	61 (59,2)	42 (40,8)	1,85(0,93-3,66)			
Não	22 (44,0)	28 (56,0)	1			
Diabetes						
Sim	27 (61,4)	17 (38,6)	1,50 (0,73-3,07)	0,26		
Não	56 (51,4)	53 (48,6)	1			
Câncer						
Sim	11 (44,0)	14 (56,0)	0,61 (0,26-1,45)	0,26		
Não	72 (56,3)	72 (56,3)	1			
Doença Renal Crônica						
Sim	16 (64,0)	9 (36,0)	1,62(0,67-3,93)	0,28		
Não	67 (52,3)	61 (47,7)	1			
Polifarmácia						
Sim	65 (67,0)	32 (33,0)	4,29 (2,12-8,66)	0,00	4,5 (2,19-9,24)	0,00
Não	18 (32,1)	38 (67,9)	1	1		
Evento Adverso						
Sim	76 (55,5)	61 (44,5)	1,74 (0,53-0,58)	0,36		
Não	5 (41,7)	7 (58,3)	1			

*1 salário mínimo = 275 dólares (data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019)

5. ARTIGO DE RESULTADOS 2

Situação: a ser submetido no periódico *Journal of Geriatric Oncology*

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS QUE INDUZEM QUEDA POR IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO

Autores: Taisa Roberta Lopes Machado¹, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua¹, Paula Lana de Miranda Drummond^{1,2}, Lívia Pena Silveira¹, Jéssica Soares Malta¹, Roberta Márcia Marques dos Santos², Naiane Lima Costa¹, Adriano Max Moreira Reis¹.

1.Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

2.Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG – Brasil

Objetivo: Investigar a utilização de *Fall risk increasing drugs (FRIDs)* e fatores associados, bem como de medicamentos que induzem neuropatia em idosos com mieloma múltiplo (MM). **Métodos:** Estudo transversal com pacientes idosos em tratamento ambulatorial de MM. Os FRIDs foram classificados segundo o instrumento STOPPFall. O alto risco de queda foi definido utilizando a escala *Medication Fall Risk Score* e os medicamentos que induzem neuropatia foram identificados segundo Vilholm et al. (2014) e Jones et al. (2019) e relacionados ao relato de neuropatia em prontuário. Realizou-se análises univariada e multivariada para verificar a associação entre as variáveis. **Resultados:** Dos 153 idosos incluídos no estudo, 54,2% eram do sexo feminino, e a mediana de idade foi de 70,9 anos, (IQI=13; min=60 e max:92). 71,3% utilizaram FRIDs, sendo os diuréticos (25,57%), antidepressivos (20,45%) e opioides (19,89%) os mais utilizados. 32,7% apresentaram alto risco de queda. A polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos) foi independentemente associada ao maior risco de utilização de FRIDs. As estatinas foram os medicamentos que induzem neuropatia mais utilizados concomitantemente aos imunomoduladores ou bortezomibe, cujo uso aumentou em quatro vezes a chance de relato de neuropatia periférica. **Conclusão:** A frequência de utilização de FRIDS é elevada em idosos com MM e apresenta associação positiva com polifarmácia. O STOPPFall é um

instrumento que contribui para identificar o uso de FRIDs e orientar estratégias de segurança no uso de medicamentos em idosos com MM.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; câncer; idoso; queda; neuropatia periférica.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmáticas incurável [1,2,3], cuja mediana de idade no diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, com 35% a 40% dos pacientes acometidos após os 75 anos, refletindo que o MM é uma doença de idosos [4]. Como resultado do processo de envelhecimento populacional, bem como do avanço dos métodos diagnósticos e do tratamento, a incidência e prevalência do MM estão aumentando nas últimas décadas [5].

O perfil etário dos pacientes com MM desperta para as particularidades relacionadas ao envelhecimento, uma vez que este, de forma progressiva e gradual, determina o declínio de funções fisiológicas e disfunções orgânicas que aumentam a susceptibilidade a comorbidades nos idosos [4]. Essas alterações relacionadas à senescência predis põem à ocorrência de síndromes geriátricas que contribuem para ocorrência de eventos adversos, com destaque para quedas [5,6,7]. Ao considerarmos idosos com câncer, estes possuem maior risco de queda em comparação àqueles sem diagnóstico oncológico e, como consequência, piora da qualidade de vida e maior risco de toxicidade grave relacionada a quimioterapia [5,6,7,8], uma vez que declínio funcional após a queda pode fazer com que o idoso se torne menos capaz de tolerar a terapia antineoplásica subsequente [7].

Os principais fatores associados a quedas em idosos com câncer incluem declínio funcional, comprometimento cognitivo, dor, depressão, medicamentos de alto risco e polifarmácia [5]. Em pacientes com MM adiciona-se a alta prevalência de perda óssea e neuropatia periférica, resultando em maior risco de ocorrência de quedas e injúrias [6].

A queda pode ser considerada um evento multifatorial, uma vez que resulta da interação de fatores de risco diversos, sendo um dos mais proeminentes o uso de *Fall risk increasing drugs (FRIDs)* [9,10]. Além da utilização deste grupo de medicamentos, pacientes com câncer, utilizam antineoplásicos que induzem neuropatia periférica, evento adverso que tem sido associado ao aumento da ocorrência de quedas, comparado ao controle assintomático, bem como maior procura por utilização de serviços de saúde [5,11,12]. Na terapêutica do MM o bortezomibe e a talidomida induzem neuropatia e estão associados com aumento de risco de queda [5,6].

Considerando que a utilização de polifarmácia em idosos com MM e outras neoplasias é uma realidade [7,8,13], é preciso considerar a possibilidade de interação de mais de um agente neurotóxico, incluindo àqueles não relacionados ao tratamento oncológico. A utilização de medicamentos que induzem neuropatia periférica somado à dose cumulativa de quimioterapia podem favorecer maiores taxas de queda e injúrias [12].

As quedas, além de favorecerem a interrupção precoce do tratamento oncológico, são responsáveis por custos adicionais aos sistemas de saúde [14], tornando-se necessária a compreensão dos fatores relacionados à este evento adverso, identificando indivíduos em maior risco.

O objetivo do trabalho foi investigar a utilização de FRIDs e de medicamentos que induzem neuropatia em idosos com MM atendidos em ambulatórios de uma capital do sudeste do Brasil, e identificar os fatores associados a utilização de FRIDS. Objetivou-se ainda identificar a utilização concomitante de imunomoduladores e/ou bortezomibe com outros fármacos que induzem neuropatia periférica e sua associação com relato de neuropatia periférica.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo e Pacientes

Estudo transversal, realizado com pacientes com diagnóstico de MM em tratamento ambulatorial em serviços de saúde que compreenderam um hospital público de

ensino, o qual é uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), um hospital público que é referência em oncologia, e uma clínica particular de onco-hematologia, situados em uma capital do sudeste do Brasil.

Os pacientes foram selecionados entre os atendidos nos ambulatórios no período de abril de 2019 a março de 2020. Os critérios de inclusão no estudo foram: ter diagnóstico de MM, ser idoso, (idade ≥ 60 anos segundo definição de idoso proposta pela Organização das Nações Unidas para países em desenvolvimento [15] e utilizar um ou mais medicamentos. Foram excluídos pacientes que não estavam em uso de medicamentos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob registro CAAE 05400818.3.0000.5149). Os idosos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Coleta de Dados

Os pacientes foram recrutados para a realização de entrevistas na sala de espera para atendimento nos ambulatórios. A lista de agendamento dos pacientes foi previamente disponibilizada aos pesquisadores pelas instituições. O questionário utilizado para entrevista compreendeu características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos. As entrevistas foram conduzidas por pesquisadores treinados e registradas eletronicamente empregando o *Questionnaire Development System* – QDS, versão 2.6.1.1.

As informações sobre uso de medicamentos prescritos e não prescritos foram coletadas no momento da entrevista e informações sobre os antineoplásicos e os medicamentos para a terapia de suporte usados foram coletadas no prontuário. O prontuário também foi revisado para complementar informações sobre medicamentos para tratamento de doenças não neoplásicas.

Variável dependente

Utilização de FRIDs: a variável foi definida empregando a lista de classes de medicamentos classificados como FRIDs e incluídos no STOPPFall (*Screening Tool of Older Persons Prescription in older adults with high fall risk*). O STOPPFall foi

desenvolvido por meio de Técnica Delphi conduzida pela *European Geriatric Medicine Society (EuGMS) Task and Finish Group on Fall Risk Increasing Drugs* [10].

Variáveis Independentes

- **Farmacoterápicos**

Alto risco de queda

O risco de quedas foi mensurado empregando o *Medication Fall Risk Score (MFRS)*, uma escala desenvolvida e validada considerando o perfil de reações adversas dos medicamentos e sua respectiva associação com queda [16,17]. A escala foi aplicada segundo as recomendações da *Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)* [18].

A MFRS atribui a pontuação para os medicamentos segundo a classe terapêutica: analgésicos, incluindo opioides, antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e fármacos Z (3 pontos); anti-hipertensivos, antiarrítmicos, fármacos cardiovasculares e antidepressivos (2 pontos); diuréticos (1 pontos). Para todos os idosos, foi calculado o risco do evento considerando todos os medicamentos prescritos e não prescritos informados na entrevista. Para os idosos que utilizaram mais de um medicamento por categoria de risco, multiplicou-se a pontuação da categoria pelo número de medicamentos utilizados. Os idosos que obtiveram score ≥ 6 foram possuíam alto risco, segundo o ponto de corte sugerido pelos autores do instrumento MFRS.

Uso de Medicamentos que induzem neuropatia

A variável foi definida baseando-se na utilização concomitante de imunomoduladores e/ou bortezomibe com outros fármacos que aumentam o risco de ocorrência de neuropatia. A identificação destes fármacos foi realizada segundo as revisões de literatura publicadas por Vilholm e colaboradores (2014) e Jones e colaboradores (2019) [19,20].

Polifarmácia

Considerou -se para definição da variável o uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos parenterais [21].

- **Sociodemográficas**

Idade, sexo, raça (negra ou outras), renda (até 3 salários mínimos e >3 salários mínimos) e escolaridade (menor - nunca estudou ou ensino fundamental; maior - ensino médio ou ensino superior).

- **Clínicas**

Tipo de atendimento (ambulatório público ou privado), multimorbidade (presença de duas ou mais doenças), doenças crônicas (na variável doenças cardiovasculares foram incluídas: insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, fibrilação atrial), estadiamento do mieloma segundo o *International Stagin System (ISS)*, histórico de internação, relato de ocorrência de neuropatia no prontuário (sim ou não).

Análise de Dados

Os resultados foram descritos por meio de frequência e proporções e medidas de dispersão conforme aplicabilidade. As variáveis foram avaliadas em relação à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Realizou-se análise univariada empregando-se o teste de qui-quadrado de Pearson para verificar associação entre neuropatia periférica e o uso concomitante de medicamentos que induzem neuropatia, bem como a utilização de FRIDs com as variáveis independentes selecionadas.

Após aplicação do teste qui-quadrado de Pearson para a utilização de FRIDs, também foi realizada análise por meio de regressão logística múltipla, de modo que as variáveis associadas ao uso de FRIDs na análise univariada ($p \leq 0,20$) foram àquelas incluídas no modelo de regressão logística múltipla. A estratégia de construção dos modelos consistiu no processo de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final, compreendendo variáveis com $p < 0,05$. A força da associação foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar o ajuste do modelo final da análise de regressão múltipla.

Os dados foram analisados por meio do *Statistical Package for Social Sciences®* (SPSS®), versão 25.0.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 153 idosos com MM, com predomínio do sexo feminino (54,2%). A mediana da idade foi de 70,9 anos (Intervalo Interquartil (IQI)=13; mínimo (min)=60 e máximo (max):92, sendo que 35,9 % dos idosos tinham idade maior que 75 anos. Verificou-se que a maioria dos idosos (63,4%) apresentou multimorbidade. A hipertensão arterial foi a doença mais frequente (67,3%), seguido do diabetes mellitus (28,8%). A descrição das principais características dos idosos encontra-se na Tabela 1.

ENTRA TABELA 1

Os pacientes se concentraram principalmente nos estágios I e III (31,4% em ambos), enquanto cerca de 26% estavam no estágio II da doença e 11% corresponderam a dados faltantes. Os esquemas de tratamento do MM mais frequentes incluíram imunomodulador ou bortezomibe (Tabela1).

Identificou-se que 110 (71,3%) idosos utilizaram FRIDs. As classes terapêuticas de FRIDs mais frequentes foram: diuréticos (25,57%), antidepressivos, (20,45%) e opióides (19,89%). Os FRIDs que atuam no sistema nervoso foram predominantes entre os utilizados pelos idosos. A descrição dos FRIDs utilizados pelos idosos é apresentada na Tabela 2.

A mediana do número de medicamentos utilizados pelos idosos foi de 8 (IQR=6; min=1 e max=19), sendo que 63,4% utilizavam polifarmácia. De acordo com as análises de risco de queda, 50 idosos (32,7%) apresentaram alto risco de queda.

ENTRA TABELA 2

Os medicamentos que induzem neuropatia foram utilizados por 39 (25,5%) dos 153 idosos. A frequência de uso concomitante com imunomoduladores e bortezomibe foi 21 (13,7%). As estatinas corresponderam a 75,5% dos medicamentos que induzem neuropatia utilizados (Tabela 3). A utilização concomitante de uma estatina com imunomoduladores e bortezomibe foi identificada em 17(11,1%) dos idosos.

ENTRA TABELA 3

Do total de 153 idosos do estudo, 133 foram incluídos nas análises relacionadas à ocorrência de neuropatia periférica, devido à ocorrência de dados faltantes. Na análise univariada verificou-se que a utilização concomitante de IMIDs ou bortezomibe com outros fármacos neurotóxicos aumenta em aproximadamente 3 vezes a chance de relato de neuropatia periférica (OR: 3,31 IC 95%: 1,04 - 10,50; valor p: 0,034), ao considerarmos o uso concomitante apenas com as estatinas, a chance de neuropatia periférica é até 4 vezes maior (OR: 4,35 ; IC 95%: 1,16 - 16,27 ; valor p: 0,02).

Na análise multivariada, a polifarmácia (OR: 3,11 IC 95%: 1,42-8,30); valor p: 0,004) permaneceu independentemente associada à maior chance de utilização de FRIDs (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O uso de medicamentos é um fator de risco proeminente para queda em idosos [9,10,14]. O nosso estudo mostrou que a frequência de utilização de FRIDs é elevada em idosos com MM e independentemente associada a polifarmácia, sendo o emprego do instrumento STOPPFall para avaliar a utilização de FRIDs pioneira em idosos com MM. O STOPPFall propicia uma identificação adequada e apresenta maior abrangência que as demais listas de FRIDs, uma vez que foi desenvolvido por consenso de especialistas e fundamentado em evidências científicas [10]. Para ampliar a compreensão da relação entre queda e neuropatia em idosos com MM e a utilização de medicamentos, o estudo também identificou associação positiva entre neuropatia e a utilização concomitante de IMIDs ou bortezomibe com outros fármacos neurotóxicos.

O perfil de *FRIDs* identificado nos idosos com MM está em consonância com os medicamentos incluídos no modelo de fatores de risco de queda em idosos com câncer, estabelecido e validado pelo *Cancer and Aging Research Group*. No modelo constam como fatores de risco os benzodiazepínicos, os inibidores da bomba de prótons (IBP) [7] e os antidepressivos, classes farmacológicas que apresentam frequência elevada de utilização por idosos com câncer [22].

Os benzodiazepínicos são medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os critérios AGS/Beers 2019 [23], apresentando associação forte com queda, dependente da dose e tempo de ação [7]. Os IBPs também são considerados inapropriados para idosos quando seu uso excede oito semanas [23], sendo descrita sua associação com queda fundamentada, principalmente, na alteração da homeostase do cálcio e no comprometimento da absorção de vitamina B12 com o uso prolongado [24, 25,26]. Apesar de serem abordados pelo modelo do *Cancer and Aging Research Group*, os IBP não foram contemplados pelo STOPPFall.

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina estão associados com aumento do risco de queda em idosos da comunidade [7,27,28], permanecendo o risco mesmo após o controle dos sintomas residuais de depressão [27]. Os fármacos que atuam no sistema cardiovascular, em especial diuréticos e anti-hipertensivos de diferentes classes são relatados como FRIDs [29]. A utilização desses fármacos foi relevante nesse estudo, cujas reações adversas comuns, como comprometimento do equilíbrio e da marcha, tontura e hipotensão postural, são causas conhecidas para queda em idoso [30].

O medicamento como contribuinte para o risco de queda também foi demonstrado pela MFRS, que permitiu identificar que um terço dos idosos com MM apresentam risco elevado de queda. O risco aumentado para queda, segundo o MFRS, está relacionado à contribuição de determinados medicamentos que podem potencializar a ocorrência do evento e que constam do STOPPFall [10] e no modelo desenvolvido pelo *Cancer and Aging Research Group* [7]. Na Turquia, investigação de idosos com MM relatou que o risco de queda foi relacionado ao uso de antidepressivos, opioides analgésicos e benzodiazepínicos [13].

O risco de queda, especificamente em idosos com câncer, pode ser atribuído ainda a fatores relacionados ao tratamento com antineoplásicos e seus efeitos adversos. Em teoria, os seguintes fatores podem contribuir para o risco de queda: anemia, desidratação, antieméticos, medicamentos para dor, terapia hormonal, e, sobretudo, a neuropatia periférica relacionada à quimioterapia [14]. A neuropatia periférica

induzida por quimioterapia é um efeito adverso de significância clínica atribuído a vários antineoplásicos. Para os fármacos utilizados no tratamento do MM a neuropatia relacionada a quimioterapia é descrita para imunomoduladores e inibidores de proteassoma. Estudo retrospectivo empregando uma base de dados de 2052 idosos demonstrou que o bortezomibe em primeira linha de tratamento foi associado com aumento de 36% do risco de quedas [5].

A neuropatia relacionada à quimioterapia atinge até dois terços dos indivíduos que recebem agentes neurotóxicos e os sintomas podem persistir por muitos anos após o tratamento. A ocorrência de quedas é duas a três vezes mais comuns na presença de neuropatia relacionada à quimioterapia, além disso o risco aumenta com a dose cumulativa, bem como com a utilização de mais de um agente neurotóxico [12]. Esta realidade faz com que seja crescente a preocupação com a contribuição de medicamentos não oncológicos como indutores de neuropatia, quando em uso concomitante com antineoplásicos. Estudos com pacientes em tratamento de tumores sólidos com taxanos e derivados de platina relataram a necessidade de melhor elucidar a associação entre o uso concomitante de antineoplásicos e medicamentos neurotóxicos e a ocorrência de neuropatia periférica, sendo o omeprazol e estatinas os mais frequentemente descritos como indutores de neuropatia periférica não oncológicos [31,32].

Apesar do número de fármacos que induz neuropatia não ser elevado, abrange várias classes terapêuticas [19,20]. Embora o omeprazol não conste nas relações de fármacos que induzem neuropatia na presente investigação, uma revisão sistemática e meta análise analisou a associação entre neuropatia e biomarcadores de vitamina B12. Este estudo identificou que neuropatia periférica está associada com níveis reduzidos de vitamina B12 [33], justificando sua relação com o uso de omeprazol, cuja capacidade de comprometimento da absorção de vitamina B12 é sabidamente conhecida [32].

A associação estatística entre o uso concomitante de fármacos neurotóxicos e quimioterápicos com neuropatia periférica foi demonstrada apenas com estatinas em

pacientes com tumores sólidos [29]. Assim como nesse estudo, identificamos também associação em análise univariada nos idosos com MM, seja quando foi considerado apenas o uso de estatina, bem como quando foram incluídos todos os fármacos neurotóxicos presentes na farmacoterapia do idoso.

Os achados são incipientes e necessitam de investigação em uma casuística maior, para ampliar o conhecimento sobre queda e neuropatia no contexto do uso de medicamentos no idoso com MM. Entretanto, na perspectiva do cuidado ao idoso, os dados alertam para a importância da revisão da farmacoterapia durante o tratamento do MM [4,34,35], bem como da avaliação geriátrica para identificar os idosos frágeis que demandam otimização do tratamento em função do grau de fragilidade [35]. Essas estratégias são importantes para evitar quedas e outros eventos adversos que podem comprometer a qualidade de vida e os resultados clínicos esperados.

A polifarmácia é extremamente comum em idosos com câncer, cuja prevalência pode variar entre 40 % a 84% [36,37,38,39]. Na perspectiva do risco de queda, a definição de ponto de corte de polifarmácia como utilização de cinco ou mais medicamentos apresenta sensibilidade de 75,7% para prever quedas em idosos com câncer [40]. Estudo prospectivo de base populacional com idosos, do *The Irish Longitudinal Study on Aging* [41], encontrou que polifarmácia, quando inclui os FRIDS (benzodiazepínicos e antidepressivos), aumenta o risco de quedas. A associação independente entre uso de FRIDS, polifarmácia e MIP encontrada nos idosos com MM está em linha com os achados do *The Irish Longitudinal Study* [41] e das investigações de polifarmácia em pacientes com câncer.

O presente estudo apresenta contribuição relevante para subsidiar programas de prevenção de quedas e uso seguro de medicamentos em idosos com MM. A falta de dados sobre a ocorrência de quedas é uma das limitações do estudo, que não permitiu conhecer a dimensão da ocorrência do evento na população investigada, assim como estabelecer a associação entre o uso de FRIDS e a ocorrência de quedas. Outra limitação do estudo é a indisponibilidade de dados sobre cognição e funcionalidade, evidenciando que a avaliação geriátrica preconizada para idosos com câncer ainda

não é uma realidade na maioria dos ambulatórios oncológicos do Brasil. A realização do estudo em única região do Brasil com amostra pequena impede generalizações dos achados.

CONCLUSÃO

A frequência de utilização de FRIDS é elevada em idosos com MM e apresenta associação positiva com polifarmácia. O STOPPFall é um instrumento que contribui para identificar o uso de FRIDs e orientar ações de prevenção de quedas e de promoção de uso seguro de medicamentos em idosos com MM.

REFERÊNCIAS

1. Dempsey JL, Johns A, Rosko AE, Lazarus HM. The pharmacologic management of multiple myeloma in older adults. *Expert OpinPharmacother*. 2019;20:887-902.<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1577822>.
2. João C, Geraldés C, Neves M, Mariz M, Trigo F. Management of older and frail patients with multiple myeloma in the Portuguese routine clinical practice: Deliberations and recommendations from an expert panel of hematologists. *J GeriatrOncol*. 2020; 11(8):1210-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.06.002>.
3. Palumbo A, Brinchen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an international Myeloma working group report. *Blood* 2015;125:2068–74.<https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187>.
4. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma in the Very Old: Future Treatment Prospects. *Front Med (Lausanne)*. 2021;25;8:612696.<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>.
5. Schoenbeck KL, Fiala MA, Wildes TM. Bortezomib in first-line therapy is associated with falls in older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2021; 6:S1879-4068(21)00018-7. Ahead of print.<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.02.009>.
6. Wildes TM, Fiala MA. Falls in older adults with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2018 Mar;100(3):273-278. <https://doi.org/10.1111/ejh.13009>.

7. Wildes TM, Maggiore RJ, Tew WP, Smith D, Sun CL, Cohen H, et al; Cancer and Aging Research Group. Factors associated with falls in older adults with cancer: a validated model from the Cancer and Aging Research Group. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3563-3570. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4212-3>.
8. Covington KR, Adler KE, Schmid AA, Pergolotti M. Understanding fall risk for older adults with cancer: An evaluation of experts' perceptions. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(2):263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.06.006>.
9. Hart LA, Phelan EA, Yi JY, Marcum ZA, Gray SL. Use of Fall Risk-Increasing Drugs Around a Fall-Related Injury in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(6):1334-1343. <https://doi.org/10.1111/jgs.16369>.
10. Seppälä LJ, Petrović M, Ryg J, Bahat G, Topinková E, Szczerbińska K, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. 2021;50(4):1189-1199. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>.
11. Ward, P. R., Wong, M. D., Moore, R., & Naeim, A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: A retrospective cohort study. *J Geriatric Oncol*. 2014; 5(1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.10.002>
12. Morris R, Lewis A. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(9):569-578. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.011>.
13. Umit EG, Baysal M, Bas V, Asker I, Kırkızlar O, Demir AM (2019). Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):43-50. <https://doi.org/10.1177/1078155219835303>.
14. Sattar S, Haase K, Kuster S, Puts M, Spoelstra S, Bradley C, Wildes TM, Alibhai S. Falls in older adults with cancer: an updated systematic review of prevalence, injurious falls, and impact on cancer treatment. *Support Care Cancer*. 2021; (1):21-33. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05619-2>.

15. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241.
16. Beasley B, Patatanian E. Development and implementation of a pharmacy fall prevention program. *Hosp Pharm.* 2009;44(12):1095-102. <https://doi.org/10.1310/hpj4412-1095>.
17. Yazdani C, Hall S. Evaluation of the “medication fall risk score”. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(1):e32-e39. <https://doi.org/10.2146/ajhp150745>.
18. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2013) Preventing Falls in Hospitals. Tool 3I: Medication Fall Risk Score and Evaluation Tools. <https://www.ahrq.gov/patient-safety/settings/hospital/fall-prevention/toolkit/medication-risk-score.html> [Accessed 18 March 2021]
19. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-Induced Peripheral Neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(2):185-92. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12261>.
20. Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(1):38-48. <https://doi.org/10.2174/1574884714666190121154813>.
21. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite, L., Seibel, M. J., Le Couteur, D. G. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>.
22. Reis CM, Santos AG, Jesus Souza P, Reis AMM (2017). Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(4):303-307. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.05.003>.
23. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially

- Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
24. Elias E, Targownik LE. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. *Drugs.* 2019;79(7):715-731. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01110-3>.
 25. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;(11):2489-97. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2279>.
 26. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies *Osteoporos Int.* 2019(1):103-114. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4788-y>.
 27. Carrière I, Farré A, Norton J, Wyart M, Tzourio C, Noize P et al. Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort. *Osteoporos Int.* 2016;(11):3187-3195 <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3667-7>
 28. Gebara MA, Lipsey KL, Karp JF, Nash MC, Iaboni A, Lenze EJ. Cause or Effect? Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Falls in Older Adults: A Systematic Review. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23(10):1016-28. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.11.004>.
 29. De Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc.* 2018; 19(4), 371.e1–371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>.
 30. Dharmarajan TS, Dharmarajan L. Tolerability of Antihypertensive Medications in Older Adults. *Drugs Aging.* 2015;32(10):773-96. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0296-3>.
 31. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JSK, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and

- platinum-based chemotherapy. *Brain Behav.* 2019; 9(6):e01312. <https://doi.org/10.1002/brb3.1312>.
32. Sánchez-Barroso L, Apellaniz-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Santos M, Roldán-Romero JM, Curras M, et al. Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncologist.* 2019;24(8):e784-e792. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0418>.
33. Stein J, Geisel J, Obeid R Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2054-2064. <https://doi.org/10.1111/ene.14786>.
34. Diamond E, Lahoud OB, Landau H. Managing multiple myeloma in elderly patients. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1300-1311. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017>.
35. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on 'Aging and Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol.* 2017;29(5):315-321. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000395>.
36. Nightingale, G., Skonecki, E., & Boparai, M. K. Polypharmacy in Older Adults with Cancer: Evaluating Polypharmacy as Part of the Geriatric Assessment. *Current Geriatrics Reports.* 2017; 6(4), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0221-1>
37. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrei-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1453-9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7550.
38. Kierner, K. A., Weixler, D., Masel, E. K., Gartner, V., & Watzke, H. H. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer.* 2015;24(5), 2067–2074. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3007-z>

39. Sharma, M., Loh, K. P., Nightingale, G., Mohile, S. G., & Holmes, H. M. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. *J.Geriatr. Oncol.* 2016;7(5), 346–353. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.07.010>
40. Turner JP, Jansen KM, Shakib S, Singhal N, Prowse R, Bell JS. (2016). Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1831-40. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2970-8>.
41. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. (2015). Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing.* 2015;44(1):90-6. <https://doi.org/doi:10.1093/ageing/afu141>.

TABELA 1: Características sociodemográficas e clínicas de 153 idosos com Mieloma Múltiplo atendidos na rede pública e privada de um capital do Brasil

Características	N	%
Sexo		
Feminino	83	54,2
Masculino	70	45,8
Renda (1 salário mínimo = 275 dólares)*		
Até 3 salários mínimos	71	46,4
>3 salários mínimos	82	53,6
Escolaridade		
Menor – Nunca estudou ou ensino fundamental	73	47,7
Maior – Ensino médio ou superior	80	52,3
Tipo de atendimento		
Sistema Único de Saúde (SUS)	66	43,1
Privado	87	56,9
Histórico de internação		
Sim	36	23,5
Não	117	46,5
Presença de multimorbidade		
Sim	97	63,4
Não	56	36,6
Comorbidades		
Hipertensão arterial	103	67,3
Diabetes	44	28,8
Doença Renal Crônica	25	16,3
Câncer	25	16,3
Cardiovascular**	15	9,8
Artrite	9	5,9
Depressão	7	4,6
Outros	24	15,8
Esquemas de tratamento do mieloma múltiplo		
Talidomida	41	26,8
Bortezomibe	26	17,0
Talidomida + Bortezomibe	14	9,2
Sem tratamento	56	36,6
Outros	15	10,5

*Data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019 **Insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e fibrilação atrial.

Tabela 2 – Utilização de medicamentos que induzem quedas utilizados por idosos com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de um capital do Brasil

Classe Terapêutica/Medicamento	N	%
Diuréticos: furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, clortalidona, indapamida	45	25,6
Antidepressivos: fluoxetina, duloxetina, escitalopram, mirtazapina, citalopram, amitriptilina, sertralina, venlafaxina, trazodona, imipramina, nortriptilina, vortioxetina	36	20,4
Opioides: tramadol, codeína, metadona, morfina, oxicodona	35	19,9
Benzodiazepínicos de longa ação: clonazepam	9	5,1
Benzodiazepínicos de ação curta e intermediária: alprazolam, lorazepam, bromazepam	9	5,1
Fármacos “Z”: zolpidem	9	5,1
Antipsicóticos primeira e segunda geração: haloperidol, clorpromazina, quetiapina, aripiprazol	7	3,9
Antiepilépticos: ácido valpróico, fenobarbital, divalproato de sódio, oxcarbamazepina, carbamazepina	7	3,9
Anticolinérgicos: ciclobenzaprina, orfenadrina, baclofeno	6	3,4
Anti-hipertensivos de ação central: clonidina, hidralazina, metildopa	5	2,8
Antihistamínicos: betaistina, dexclorfeniramina, prometazina, cetirizina	4	2,3
Alfa bloqueadores usados para hiperplasia prostática: tansulosina, doxazosina	2	1,1
Vasodilatadores usados em doenças cardíacas: Isossorbida	2	1,1
Total	176	100

Tabela 3: Utilização de medicamentos que induzem neuropatia periférica utilizados por idosos com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de um capital do Brasil

Fármaco	Frequência	
	N	%
Sinvastatina	24	53,3
Rosuvastatina	6	13,3
Atorvastatina	4	8,9
Amiodarona	3	6,7
Colchicina	2	4,4
Hidralazina	2	4,4
Escitalopram	1	2,2
Levodopa + Benserazida	1	2,2
Levofloxacino	1	2,2
Hidroxicloroquina	1	2,2
Total	45	100,0

Tabela 4: Análise univariada e multivariada dos fatores associados a utilização de Fall Risk Increasing Drugs (FRIDs) por idosos com mieloma múltiplo atendidos na rede pública e privada de uma capital do Brasil

Variáveis	Uso de FRIDs		Análise Univariada		Análise multivariada	
	Sim n(%)	Não n(%)	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Idade						
70 anos	58 (77,3)	17 (22,7)	1,71 (0,83-3,49)	0,14		
>70 anos	52 (66,7)	26 (33,3)	1			
Sexo						
Feminino	64 (77,1)	19 (22,9)	1,75 (0,86-0,96)	0,12		
Masculino	46 (65,7)	24 (34,3)	1			
Renda*						
Até 3 salários mínimos	48 (67,6)	23 (32,4)	0,67(0,33-1,37)	0,27		
> 3 salários mínimos	62 (75,6)	20 (24,4)	1			
Escolaridade						
Alta – Ensino médio ou superior	52 (65,0)	28 (35,0)	2,08 (1,00-4,32)	0,05		
Baixa – Nunca estudou ou ensino fundamental	58 (79,5)	15 (20,5)	1			
Multimorbidade						
Sim	74 (76,3)	23 (23,7)	1,78 (0,87-3,67)	0,11		
Não	36 (64,3)	20 (35,7)	1			
Hipertensão Arterial						
Sim	81 (78,6)	22 (21,4)	2,67 (1,28-5,55)	0,008		
Não	29 (58,0)	21 (42,0)	1			
Diabetes						
Sim	34 (77,3)	10 (22,7)	1,47 (0,65-3,34)	0,35		
Não	76 (69,7)	33 (30,3)	1			
Câncer						
Sim	19 (76,0)	6 (24,0)	1,29 (0,48-3,48)	0,81		
Não	91 (71,1)	37 (28,9)	1			
Doença Renal Crônica						
Sim	18 (72,0)	7 (28,0)	1,00(0,39-2,61)	0,99		
Não	92 (71,9)	36 (28,1)	1			
Polifarmácia						
Sim	80 (82,5)	17 (18,5)	4,08 (1,93-8,56)	0,00	4,08(1,93-8,56)	0,00
Não	22 (48,9)	23 (51,1)	1	1		
Evento Adverso em Prontuário						
Sim	96 (70,1)	41 (29,9)	0,49(0,09-2,23)	0,33		
Não	10 (83,3)	2 (16,7)	1			

*1 salário mínimo = 275 dólares (data da taxa de câmbio do dólar: Janeiro de 2019)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu a identificação do perfil de idosos com diagnóstico de MM atendidos em ambulatórios da rede pública e privada de uma região metropolitana do sudeste do Brasil. Além disso, foi possível contextualizar a realidade farmacoterapêutica desses pacientes com relação ao uso de MPI e FRIDs, bem como identificar os fatores associados à sua utilização.

Ao considerarmos o MM, uma doença incurável e que acomete predominantemente idosos, no contexto atual de aumento da expectativa de vida da população, investigações neste contexto tornam-se relevantes e necessárias para subsidiar condutas clínicas mais equânimes, e que propiciem um cuidado integral ao idoso com MM.

Ao melhor do nosso conhecimento, até o momento, não existe nenhum estudo brasileiro que tenha abordado a temática da farmacoterapia de idosos com MM sob a ótica apresentada. Além disso, com relação à utilização de MPI, inclusive os estudos internacionais ainda não abordaram o AGS/Beers 2019, e ao realizarmos comparações com investigações que utilizaram versões anteriores, também foi evidenciado frequência elevada de utilização de MPI em idosos com câncer. Dentre o rol de eventos adversos desfavoráveis decorrente da utilização de MPI estão as quedas, evento adverso abordado em diversas pesquisas no mundo todo no contexto da geriatria, e que vem ganhando cada vez mais relevância, especificamente na oncogeriatria.

Diversos autores já demonstraram maior risco de queda em idosos com câncer, entretanto esta pesquisa foi pioneira no cenário brasileiro em conduzir um olhar para o risco de queda em idosos com MM na perspectiva da farmacoterapia utilizada. Além do perfil etário e das características clínicas intrínsecas da doença, como a doença óssea, é preciso atentar para o risco adicional que o uso de FRIDs pode proporcionar em relação à ocorrência de quedas, sendo este um evento que interfere diretamente na qualidade de vida do paciente, na capacidade de resposta ao tratamento oncológico bem como em aumento dos custos assistenciais.

A polifarmácia apresentou associação tanto com a utilização de MPI quanto com o uso de FRIDs, despertando para a necessidade de maiores estudos de intervenção que avaliem estratégias de desprescrição em idosos com MM, e, sobretudo, orientações de monitoramento adequado para quando a suspensão ou substituição por fármacos mais seguros e apropriados ao idoso não for possível. A ampliação do conhecimento nesta área é uma importante estratégia para, além de qualificar melhores alternativas terapêuticas em idosos com câncer e com MM, reduzir o impacto do uso de medicamentos na funcionalidade e autonomia desses pacientes.

As análises relativas a neuropatia periférica também não foram abordadas pela literatura com a abrangência necessária no contexto do MM. Os achados disponíveis focam, sobretudo, nos medicamentos utilizados no esquema antineoplásico, sem que o uso concomitante com outros fármacos neurotóxicos, sejam contemplados. Os dados encontrados devem subsidiar investigações futuras que avaliem a utilização concomitante desses medicamentos nos pacientes com MM de maneira prospectiva, bem como o impacto de programas de prevenção e acompanhamento na redução da ocorrência, ou mesmo na intensidade da neuropatia periférica. É preciso ainda, a obtenção de dados mais robustos sobre a relação entre a ocorrência de quedas e neuropatia periférica, visto que essa variável não foi abordada no estudo.

A utilização do STOPPFall foi pioneira no presente trabalho, o instrumento é inovador e abrangente, desenvolvido para subsidiar a triagem de prescrições de idosos com alto risco de queda, sendo seu principal objetivo constituir-se como um primeiro passo para harmonizar as práticas e diretrizes relacionadas à queda pelo uso de medicamentos. Apesar dos instrumentos de orientação de prescrição em idosos, como os critérios AGS/Beers, contemplarem parâmetros de otimização do uso de medicamentos que incluem aspectos relacionados às quedas, as mesmas não fornecem uma lista completa e uniforme de FRIDs.

Os resultados dessa investigação podem subsidiar a triagem de pacientes idosos com MM em maior risco para realização de acompanhamento farmacoterapêutico, bem como para programas multiprofissionais de prevenção de quedas. O desenvolvimento

de novas pesquisas focando o processo de utilização de medicamentos por idosos com câncer, sobretudo direcionado à utilização de MPI e FRIDs contribuirá para produzir conhecimento que viabilize a otimização farmacoterapêutica desses pacientes, para obtenção de melhores resultados clínicos e humanísticos.

7 CONCLUSÕES

A prevalência de utilização de MPI e FRIDs é elevada entre os pacientes com MM. A utilização de MPI apresentaram uma associação positiva com polifarmácia e maior escolaridade. A frequência de utilização de FRIDS apresenta associação positiva com polifarmácia, sendo o STOPPFall um instrumento que contribui para identificar o uso de FRIDs em pacientes com MM. O presente trabalho pode orientar ações de prevenção de quedas e de promoção de uso seguro de medicamentos em idosos com MM.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. M. S.; MEUCCI, R. D.; DUMITH, S. C. Prevalence of falls in elderly people: a population based study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo , v. 65, n. 11, p. 1397-1403, nov. 2019.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of The American Geriatrics Society**, New York, .v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.
- ANSAI, J. H. *et al.* Revisão de dois instrumentos clínicos de avaliação para prever risco de quedas em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 177-189, mar. 2014.
- BALDUCCI, L.; GOETZ-PARTEN, D.; STEINMAN, M.A. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. **Annals of Oncology**, London , v. 24, p. 36-40, out. 2013.
- BAO, T. *et al.* Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht , v. 159, n. 2, p. 327-333, ago. 2016.
- BEASLEY, B.; PATATANIAN, E. Development and Implementation of a Pharmacy Fall Prevention Program. **Hospital Pharmacy**, [s.l.], v. 44, n. 12, p. 1095-1102, dez. 2009.
- BLOCH, F. *et al.* Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta analysis provide a valid answer? **Geriatrics & Gerontology International**, Tokyo, v. 13, n.2, p. 250-263, nov. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde . Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf
- BRASIL. Portaria nº 45, de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS.. **Portaria Sctie/Ms Nº 45, de 25 de Setembro de 2020**. Brasil, Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-45-de-25-de-setembro-de-2020-279712043>. Acesso em: 25 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.ht. Acesso em: 25 maio 2021.

BROWN, T. *et al.* Occupational cancer in Britain. **British Journal of Cancer**, London, v.107, n. 1, p. 41-48, jun. 2012.

CHIANG, L. Y. *et al.* Geriatric assessment as predictors of hospital readmission in older adults with cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 6, n. 4, p. 254-261, jul. 2015.

CLEGG, A. *et al.* Frailty in elderly people. **The Lancet**, London, v. 381, n. 9868, p. 752-762, mar. 2013.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Protocolos e Diretrizes**. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Acesso em: 25 maio 2021.

COWAN, A. J. *et al.* Global Burden of Multiple Myeloma. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 4, n. 9, p. 1221-1227, set. 2018.

DELFORGE, M. *et al.* Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. **The Lancet Oncology**, London, v. 11, n. 11, p. 1086-1095, nov. 2010.

DHARMARAJAN, T. S.; DHARMARAJAN, L. Tolerability of Antihypertensive Medications in Older Adults. **Drugs & Aging**, Auckland, v. 32, n. 10, p. 773-796, out. 2015.

DIAMOND, E.; LAHOUD, O. B.; LANDAU, H. Managing multiple myeloma in elderly patients. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 59, n. 6, p. 1300-1311, ago. 2017.

DOLPH, M. *et al.* US Budget Impact Model for Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone for the Treatment of Previously Treated Multiple Myeloma. **Clinicoeconomics and Outcomes Research**, Auckland, v. 13, p. 493-502, jun. 2021.

ENGELHARDT, M. *et al.* Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the international myeloma working group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. **Haematologica**, Pavia, v. 101, n. 9, p. 1110-1119, 16 jun. 2016.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. **International Journal of Cancer**, New York, v. 136, n. 5, p.359-386, 9 out. 2014.

FILHO, E. J. *et al.* Prevalence of falls and associated factors in community dwelling older Brazilians: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 8, p.1-16, 2019.

FIRTH, J. Haematology: multiple myeloma. **Clinical Medicine**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 58-60, jan. 2019.

GOH, I. *et al.* Prevalence and Risk of Polypharmacy Among Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Ambulatory Oncology Setting. **Current Oncology Reports**, Philadelphia, v. 20, n. 5, p. 20-38, 26 mar. 2018.

GNJIDIC, D. *et al.* Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 65, n. 9, p. 989-995, set. 2012.

HUANG, A. R. *et al.* Medication-Related Falls in the Elderly. **Drugs & Aging**, Auckland, v. 29, n. 5, p. 359-376, maio 2012.

HULIN, C. *et al.* Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 34, n. 30, p. 3609-3617, 20 out. 2016.

HUNGRIA, V. T. M. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, [s.l.], v. 29 (1Supl.1), p.10-13, 2007.

HUNGRIA, V. T. M. *et al.* Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: findings from the hemato-oncology latinamerica observational registry study. **Journal of Global Oncology**, Alexandria, n. 5, p. 1-19, dez. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Taxas de mortalidade por câncer, brutas e ajustadas por idade pelas populações mundial e brasileira, por 100.000, segundo sexo, faixa etária, localidade e por período selecionado.** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em: 18 maio 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). (org.). **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil.** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2021.

JAKUBOWIAK, A. J. *et al.* Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. **Cancer Treatment Reviews**, London, v. 40, n. 6, p. 781-790, jul. 2014.

JEONG, Y. M. *et al.* Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. **BMC Geriatrics**, London, v. 16, n. 1, p. 1-8, 7 jul. 2016.

JOÃO, C. *et al.* Management of older and frail patients with multiple myeloma in the Portuguese routine clinical practice: deliberations and recommendations from an expert panel of hematologists. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 11, n. 8, p. 1210-1216, nov. 2020.

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

KAPOOR, R.; KUMAR, R.; DUBEY, A. P. Risk Stratification in Multiple Myeloma in Indian Settings. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, Bombay, v. 36, n. 3, p. 464-472, 14 dez. 2019.

KIERNER, K. A. *et al.* Polypharmacy in the terminal stage of cancer. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 24, n. 5, p. 2067-2074, 5 nov. 2015.

KOYAMA, A. *et al.* Long-term Cognitive and Functional Effects of Potentially Inappropriate Medications in Older Women. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, DC, v. 69, n. 4, p. 423-429, 29 nov. 2013.

KUMAR, S. K. *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, Baltimore, v. 28, n. 5, p. 1122-1128, 25 out. 2013.

KUMAR, S. K. *et al.* Multiple myeloma. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 3, n. 1, p. 1-20, 20 jul. 2017.

KYLE, R. A. *et al.* Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 356, n. 25, p. 2582-2590, 21 jun. 2007.

LANDGREN, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. **Blood**, New York, v. 113, n. 22, p. 5412-5417, 28 maio 2009.

LANDGREN, O. *et al.* Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the national health and nutritional examination survey. **Leukemia**, Baltimore, v. 28, n. 7, p. 1537-1542, 20 jan. 2014.

LAROCCA, A. *et al.* Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). **Leukemia**, Baltimore, v. 32, n. 8, p. 1697-1712, 25 abr. 2018.

LIN, R. J. *et al.* Potentially inappropriate medication use in elderly non-Hodgkin lymphoma patients is associated with reduced survival and increased toxicities. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 180, n. 2, p. 267-270, 16 nov. 2017.

LONIAL, S. *et al.* Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10027, p. 1551-1560, abr. 2016.

LU, W-H. *et al.* Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 187, n. 4, p. 130-137, 2 fev. 2015.

MATEOS, M. V. *et al.* Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. **The Lancet Oncology**, London, v. 11, n. 10, p. 934-941, out. 2010.

MATEOS, M. V. *et al.* Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. **Haematologica**, Pavia, v. 99, n. 6, p. 1114-1122, 24 abr. 2014.

MCCARTHY, P. L. *et al.* Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. **Hematology**, Washington, DC , v. 2013, n. 1, p. 496-503, 6 dez. 2013.

MIGUEL, J. F. S. *et al.* Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 9, p. 906-917, 28 ago. 2008.

MOHAMED, M. R. *et al.* Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: a systematic review and meta-analysis. **The Oncologist**, Dayton, v. 25, n. 1, p. 94-108, 30 set. 2019.

MOHILE, S. G. *et al.* Association of Cancer With Geriatric Syndromes in Older Medicare Beneficiaries. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 11, p. 1458-1464, 10 abr. 2011.

MOREAU, P. *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in

patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. **The Lancet Oncology**, London, v. 12, n. 5, p. 431-440, maio 2011.

NIGHTINGALE, G. *et al.* Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 13, p. 1453-1459, 1 maio 2015.

NIGHTINGALE, G.; SKONECKI, E.; BOPARAI, M. K. Polypharmacy in Older Adults with Cancer: evaluating polypharmacy as part of the geriatric assessment. **Current Geriatrics Reports**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 219-230, 27 out. 2017.

OLIVEIRA, M. G. *et al.* Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 168-181, dez. 2017.

PALUMBO, A. *et al.* Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. **Blood**, New York, v. 111, n. 8, p. 3968–3977, 2008.

PALUMBO, A. *et al.* Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 34, p. 5101-5109, 1 dez. 2010.

PALUMBO, A. *et al.* International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 32, n. 6, p. 587-600, 20 fev. 2014.

PALUMBO, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from international myeloma working group. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 26, p. 2863-2869, 10 set. 2015a.

PALUMBO, A. *et al.* Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an international myeloma working group report. **Blood**, New York, v. 125, n.13, p. 2068-2074, 26 mar. 2015b.

PARK, J. W. *et al.* Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Berlin, v. 142, n. 5, p. 1031-1040, 7 jan. 2016.

PERROTTA, C. *et al.* Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the epilymph study. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, London, v. 7, n. 1, p.25, 2012.

POZZI, S. *et al.* Survival of multiple myeloma patients in the era of novel therapies confirms the improvement in patients younger than 75 years: a population-based analysis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 163, n. 1, p. 40-46, 27 jul. 2013.

PRESUTTI, R. *et al.* Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: an analysis of the north american pooled project. **International Journal of Cancer**, New York, v. 139, n. 8, p. 1703-1714, 28 jun. 2016.

PRITHVIRAJ, G. K. *et al.* Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 3, n. 3, p. 228-237, jul. 2012.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, London , v. 11, n. 1, p. 29-37, jan. 2010.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* Treatment of multiple myeloma. **Nature Reviews Clinical Oncology**, London , v. 8, n. 8, p. 479-491, 26 abr. 2011.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **The Lancet Oncology**, London, v. 15, n. 12, p. 538-548, nov. 2014.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, New York, v. 91, n. 7, p. 719-734, 12 jun. 2016.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk :stratification and management. **American Journal of Hematology**, New York, v. 95, n. 5, p. 548-567, 13 abr. 2020.

REAGAN, P.; PANI, A.; ROSNER, M. H. Approach to Diagnosis and Treatment of Hypercalcemia in a Patient With Malignancy. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 63, n. 1, p. 141-147, jan. 2014.

REIS, C. M. *et al.* Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults with cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 8, n. 4, p. 303-307, jul. 2017.

ROSKO, A. *et al.* Myeloma in Elderly Patients: when less is more and more is more. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, [s.l.], n. 37, p. 575-585, maio 2017.

SAARELAINEN, L. K. *et al.* Potentially inappropriate medication use in older people with cancer: prevalence and correlates. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 439-446, out. 2014.

SÁNCHEZ-BARROSO, L. *et al.* Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **The Oncologist**, Dayton, v. 24, n. 8, p. 784-792, 23 nov. 2018

SATTAR, S. *et al.* Falls in older adults with cancer: a systematic review of prevalence, injurious falls, and impact on cancer treatment. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 24, n. 10, p. 4459-4469, 22 jul. 2016.

SCOTT, I. A. *et al.* Reducing Inappropriate Polypharmacy. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 175, n. 5, p. 827, 1 maio 2015.

SEPPALA, L. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: a systematic review and meta-analysis. : A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of The American Medical Directors Association**, Hagerstown, MD , v. 19, n. 4, p. 371.e11-371.e17, abr. 2018a.

SEPPALA, L. J. *et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: a systematic review and meta-analysis. **Journal of The American Medical Directors Association**, Hagerstown, MD, v. 19, n. 4, p. 372.1-372.8, abr. 2018b.

SEPPALA, L. J. *et al.* STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a delphi study by the EUGMS task and finish group on fall-risk-increasing drugs. **Age and Ageing**, Oxford, v.50,n.4, p. 1-11, 2021.

SERGENTANIS, T. N. *et al.* Risk Factors for Multiple Myeloma: a systematic review of meta-analyses. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, Dallas, v. 15, n.10, p. 563-577, out. 2015.

SHARMA, M. *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 7, n. 5, p. 346-353, set. 2016.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA Cancer J Clin.** New York, v.70, n. 1, p.7-30, 2020.

SILVA, M. J. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, Botucatu , v. 23, p. 1-17, 2019.

SILVA, M. J. S. *et al.* Política de Atenção ao Câncer no Brasil após a Criação do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 3, p. 177-187, 30 jan. 2017.

SIQUEIRA, F. V. *et al.* Prevalence of falls in elderly in Brazil: a countrywide analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 1819-1826, set. 2011.

SLANEY, H. *et al.* Application of the Beers Criteria to Alternate Level of Care Patients in Hospital Inpatient Units. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, Ottawa, v. 68, n. 3, p. 218-225, 25 jun. 2015.

SPOELSTRA, S. L. *et al.* Do Older Adults With Cancer Fall More Often? A Comparative Analysis of Falls in Those With and Without Cancer. **Oncology Nursing Forum**, New York, v. 40, n. 2, p. 69-78, 28 fev. 2013.

STONE, C. A. *et al.* Prospective Study of Falls and Risk Factors for Falls in Adults With Advanced Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, n. 17, p. 2128-2133, 10 jun. 2012.

SWEISS, K. *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London,.. v. 26, n. 3, p. 536-542, 2019.

TOFTHAGEN, C.; OVERCASH, J.; KIP, K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Supportive Care in Cancer**, Berlin , v. 20, n. 3, p. 583-589, 5 mar. 2011.

TURNER, J. P. *et al.* Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many?. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 24, n. 4, p. 1831-1840, 9 out. 2015.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241.

VIEIRA, F. S. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde do Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública** , Washington, D.C, v. 27, p. 149-156, 2010.

VILHOLM, O. J. *et al.* Drug-Induced Peripheral Neuropathy. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**,

Copenhagen, v. 115, n. 2, p. 185-192, 20 maio 2014.

WALLE, N. V. *et al.* Fall predictors in older cancer patients: a multicenter prospective study. **BMC Geriatrics**, London, v. 14, n. 1, p. 1-10, dez. 2014.

WARD, P. R. *et al.* Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 5, n. 1, p. 57-64, jan. 2014.

WEISS, B. M. *et al.* A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. **Blood**, New York, v. 113, n. 22, p. 5418-5422, 28 maio 2009.

WILDES, T. M. *et al.* Systematic review of falls in older adults with cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 6, n. 1, p. 70-83, jan. 2015.

WILDES, T. M.; FIALA, M. A. Falls in older adults with multiple myeloma. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v. 100, n. 3, p. 273-278, 8 jan. 2018.

WILLIAMS, G. R. *et al.* Geriatric assessment as an aide to understanding falls in older adults with cancer. **Supportive Care In Cancer**, Berlin, v. 23, n. 8, p. 2273-2280, 10 jan. 2015.

WOOLCOTT, J. C. *et al.* Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 169, n. 21, p. 1952, 1 nov. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Media Centre. Falls: FactSheet. [Internet]. [Genebra(CH)]: WHO Media Centre; [atualizado em 2016 Set; acesso em 2016 Dez 21] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/en/>

ZHOU, A. *et al.* An Analysis of the Inclusion of Medications Considered Potentially Inappropriate in Older Adults in Chemotherapy Templates for Hematologic Malignancies: one recommendation for all?. **Drugs & Aging**, Auckland, v. 35, n. 5, p. 459-465, 27 mar. 2018.

ZWEEGMAN, S.; ENGELHARDT, M.; LAROCCA, A. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach?. **Current Opinion in Oncology**, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 315-321, set. 2017.

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre os medicamentos que você utiliza ou vai utilizar durante seu tratamento nessa unidade/clínica. Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar efeitos colaterais e as mudanças na qualidade de vida de pessoas que usam talidomida e os outros medicamentos para o seu problema de saúde. Neste estudo desejamos também conhecer os motivos que levam as pessoas a não utilizar a talidomida e os demais medicamentos da forma como os profissionais de saúde orientam.

Você está sendo convidado a participar desse estudo por ser paciente em um dos estabelecimentos que disponibilizam talidomida ou outros medicamentos que possuem as mesmas indicações. Você será entrevistado durante seu tratamento para obtermos informações sobre seu estado de saúde e seu tratamento. Também iremos consultar seu prontuário médico para obter informações complementares sobre seu tratamento.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você, mas os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos que você e outras pessoas utilizam. Contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e nem será remunerada.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. A entrevista não será gravada, nem filmada. Assim os riscos de procedimentos dessa pesquisa serão mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista. Você tem a liberdade de não responder alguma pergunta da entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimento. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Todo documento obtido durante a pesquisa onde haja informações de sua identidade pessoal, tais como seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo no Centro de Estudos de Medicamentos – CEMED, vinculado ao departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, por um período de cinco anos após o término da pesquisa, conforme Resolução N°466, de 12 de dezembro de 2012. Caso seja de seu interesse, você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, em situações que estes estejam errados ou incompletos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico. Os dados coletados serão

avaliados por um estudante do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP da UFMG, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha- Belo Horizonte- MG, Telefone: (31)3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br.

O Investigador Principal deste estudo é a Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 – Campus PAMPULHA – Belo Horizonte/MG- Brasil, Faculdade de Farmácia/UFMG, Sala 1056, Bloco 2 e Telefone: (31)3409-6859 ou (31)3409-6854 (CEMED). Email: cmenezespadua@gmail.com.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê Ética em Pesquisa – COEP/UFMG.

CONSENTIMENTO

Declaro que li ou leram para mi o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Concordo em participar desse estudo e entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito. Receberei uma via assinada deste consentimento.

Identificação do paciente ou responsável

Nome: _____

Documento de identidade n°: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Assinatura: _____

Local e Data: ____/____/____

Identificação do investigador/pessoa que conduziu o esclarecimento sobre o TCLE:

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

O Sr (a Sra) usa algum medicamento? () sim () não

Se sim, qual (is)? (preencher na 1ª coluna e marcar com x na data relatada)

Medicamento relatado pelo paciente	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós- TTO

O Sr. Já apresentou algum dos seguintes sintomas/eventos adversos seguintes?

Eventos Adversos	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós- TTO
Queda							
Sonolência							
Cansaço/Fadiga							
Rash/descamação							
Pele seca							
Enjoo/náusea							
Diarreia							
Intestino preso/ constipação							
Vômito							
Ganho de peso							
Perda de peso							
Febre > 38°C							
Convulsão							
Tontura							
Inchaço/Edema							
Trombose							
Embolia							
Problema cardíaco/insuficiência cardíaca							

Pressão							
Baixa/hipotensão							
Problema de fígado/insuficiência hepática							
Hepatite							
Fraqueza*							
Dormência*							
Alteração na sensibilidade/Parestesias e distesias*							
Formigamento*							
Perda de equilíbrio*							
Dor*							
Outros							

*sintomas de neuropatia periférica -caso apresente algum passar para o anexo C(QNIA)

Parentesias e distensias*														
Dormência *														
Fraqueza*														
Formigamento*														
Perda de equilíbrio*														
Dor*														
Outros:														

*Sintomas de neuropatia periférica

ANEXO A**PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COEP**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05400818.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.186.543

ANEXO B
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

Supportive Care in Cancer
Factors associated with potentially inappropriate medications in older adults with multiple myeloma
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Factors associated with potentially inappropriate medications in older adults with multiple myeloma
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Adriano Moreira Reis, Ph.D Universidade Federal de Minas Gerais BELO HORIZONTE, Minas Gerais BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Taisa Roberta Lopes Machado, Master
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Taisa Roberta Lopes Machado, Master
	Cristiane Menezes, PhD
	Paula Lana, Master
	Livia Pena, Master
	Jéssica Malta, Master
	Naiane Lima, undergraduated
	Roberta Santos, PhD
	Adriano Max Moreira Reis, Ph.D