

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TALIDOMIDA E QUALIDADE DE VIDA
RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

BELO HORIZONTE

2022

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TALIDOMIDA E QUALIDADE DE VIDA
RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de Concentração: Medicamentos em Populações

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane A. Menezes de Pádua

Coorientadora: Profa. Dra. Roberta M. Marques dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

Versão corrigida
BELO HORIZONTE

2022

D795e Drummond, Paula Lana de Miranda.
Efetividade e segurança de talidomida e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com mieloma múltiplo [recurso eletrônico] / Paula Lana de Miranda Drummond. – 2022.
1 recurso eletrônico (139 f. : il.) : pdf

Orientadora: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.
Coorientadores: Roberta Márcia Marques dos Santos.
Adriano Max Moreira Reis.

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

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Câncer – Teses. 2. Qualidade de vida – Teses. 3. Fármacos – Teses. 4. Mieloma múltiplo. I. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. II. Santos, Roberta Márcia Marques dos. III. Reis, Adriano Max Moreira. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 616.994



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TALIDOMIDA E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

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

Aprovada em 10 de novembro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Cristiane Aparecida Menezes de Padua - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Roberta Márcia Marques dos Santos - Coorientadora (FUNED-MG)
Adriano Max Moreira Reis (FAFAR-UFMG)
Vania Tietsche de Moraes Hungria (FCMSCSP/São Paulo)
Caryne Margotto Bertollo (FAFAR-UFMG)
Bruno Gonçalves Pereira (Fundação Ezequiel Dias-FUNED)
Edna Afonso Reis (ICEX-UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 10/11/2022, às 19:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Márcia Marques dos Santos, Usuária Externa**, em 11/11/2022, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vania Tietsche de Moraes Hungria, Usuário Externo**, em 11/11/2022, às 15:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Gonçalves Pereira, Usuário Externo**, em 16/11/2022, às 08:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Edna Afonso Reis, Professora do Magistério Superior**, em 17/11/2022, às 08:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caryne Margotto Bertollo, Professora do Magistério Superior**, em 17/11/2022, às 09:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º 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 17/11/2022, às 11:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º 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 **1879972** e o código CRC **8B56D476**.

AGRADECIMENTOS

À Cristiane Menezes, minha orientadora, por ter aceitado mais uma vez me orientar neste trabalho, de forma tão disponível, acolhedora, atenciosa, pela parceria e pelos conhecimentos compartilhados.

À Roberta Marques, minha coorientadora, chefe e amiga, também mais uma vez, por ter aceitado dividir comigo suas boas ideias, pelo incentivo e pela disponibilidade.

Ao Adriano Reis, meu coorientador, por ter aceitado participar desse projeto de forma tão participativa, e depois por ter aceitado me coorientar, compartilhando sempre seus conhecimentos, opiniões e pela prontidão em me atender sempre.

À Livia e à Jéssica, companheiras diárias nesse trabalho e amigas que este projeto me deu, dividindo as horas de dificuldade e, também, muitos momentos engraçados.

A todos os outros colaboradores do projeto, pela parceria nas coletas, nas análises, nos momentos de angústia e de conquistas, especialmente ao Iwyson que se tornou um grande “migo”.

Às equipes do Hospital das Clínicas/UFMG, do Hospital Alberto Cavalcante/FHEMIG e da Clínica Hematológica/Oncoclínicas, pela disponibilidade em nos receber e disponibilizar os locais de atendimento para realização da pesquisa, especialmente à Dra Roberta Oliveira, ao Dr Evandro Fagundes e ao Dr Marcus André.

Às meninas da Funed, pelo apoio, auxílio, compreensão nos momentos de desespero, lanches e pela amizade.

Aos amigos, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência, principalmente à Raíssa Cândido, por ser meu oráculo em assuntos acadêmicos e livros aleatórios.

Aos meus pais e meu irmão, meu porto seguro, pelo amor, carinho e compreensão nos momentos de dificuldade.

Ao André, meu marido, pelo amor, paciência, companheirismo, cumplicidade, por sempre me apoiar quando “invento mais alguma coisa para fazer” e por me ensinar a ser uma pessoa melhor todos os dias.

E à Cecília, que ainda não nasceu, mas foi meu maior incentivo para concluir este trabalho.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG pela bolsa de doutorado que me foi concedida (BPG-00028-1).

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer incurável de plasmócitos e afeta principalmente idosos. O tratamento do MM apresentou avanços com a introdução dos imunomoduladores (talidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe) e, mais recentemente, novos agentes, contribuindo para o aumento da expectativa de vida e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pessoas com MM. Contudo, o uso destes medicamentos também está associado a eventos adversos (EA), alguns graves. O objetivo do estudo foi avaliar efetividade e segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida e o seu impacto na QVRS de pacientes com MM. Os pacientes em tratamento de MM foram recrutados em duas unidades públicas de saúde e uma privada em Belo Horizonte. O estudo teve delineamento observacional, dividido em três componentes. No componente 1 (coorte retrospectiva), foram avaliadas a efetividade e a segurança de esquemas de tratamento em pacientes (N=278) que iniciaram tratamento entre 2009 e 2020. Foram medidos os tempos medianos para a ocorrência de óbito/progressão por meio das curvas de Kaplan Meier. O modelo de risco proporcionais de Cox foi empregado para medir a magnitude da associação (*hazard ratio* - HR) entre óbito/progressão e variáveis selecionadas nas análises univariada e multivariada e a incidência de EA de acordo com esquemas de tratamento foi comparada por meio do *odds ratio* (OR). Nesse componente, a sobrevida global (SG) dos pacientes foi de 99 meses. Na primeira linha de tratamento, o tempo mediano da sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 28 meses. Pacientes em polifarmácia e que não realizaram transplante tiveram maior risco de progressão/óbito. A incidência de EA graves foi baixa, porém foi alta para (39,6%) neuropatia periférica. No componente 2 (estudo transversal), avaliou-se a neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ) e seus impactos na QVRS e em atividades de vida diária (AVD) de pacientes em tratamento (N=217). Foi estimada a força de associação entre NPIQ e QVRS e variáveis explicativas pelo método de regressão logística binária. Dos pacientes desse componente, 90,3% apresentaram pelo menos um sintoma de NPIQ: 62,7% graves e 51,62% com AVD gravemente impactadas. NPIQ foi independentemente associada com escolaridade, internação, tratamento, efeitos adversos, sintomas da doença e status global de saúde/QVRS. No componente 3 (coorte prospectiva), pacientes recém-diagnosticados (N=36) foram acompanhados desde o diagnóstico até cerca de 12 meses de tratamento. As medianas de escores da QVRS antes e após o tratamento foram comparadas estatisticamente, bem com a medida da melhora/piora da QVRS e a sua associação com variáveis selecionadas. Nesse componente, o escore sumarizado, as escalas funcionais e de sintomas e a perspectiva futura melhoraram entre o diagnóstico e o fim do acompanhamento ($p<0,05$). Pacientes em idade mais avançada, em polifarmácia, com NPIQ grave e ISS III apresentaram piora da QVRS ($p<0,05$). De forma geral, o estudo mostrou SG e SLP semelhantes aos de outros países da América Latina. Apesar de a QVRS melhorar após a primeira linha de tratamento, fatores como a polifarmácia e EA podem piorá-la. A elevada ocorrência de sintomas de NPIQ com impacto em AVD e QVRS, reforçou a necessidade de monitoramento deste EA e de se priorizar a QVRS dos pacientes com MM.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; qualidade de vida; efetividade; eventos adversos; talidomida; bortezomibe.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is an incurable cancer of plasma cells and affects mainly the elderly. The treatment of MM showed advances with the introduction of immunomodulators (eg thalidomide), proteasome inhibitors (eg bortezomib), and, more recently, new agents, contributing to an increase in life expectancy and health-related quality of life (HRQoL) of people with MM. However, the use of these drugs is also associated with adverse events (AE), some of them serious. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of therapeutic regimens containing thalidomide and its impact on the HRQoL of patients with MM. Patients undergoing MM treatment were recruited from two public health units and a private one in Belo Horizonte. The study had an observational design, divided into three components. In component 1 (retrospective cohort), the effectiveness and safety of treatment regimens for MM in patients (N=278) who started treatment between 2009 and 2020 were evaluated. Median times to death/progression were measured using the Kaplan Meier curves. The Cox proportional hazards model was used to measure the magnitude of the association (hazard ratio - HR) between death/progression and selected variables in univariate and multivariate analyses, and the incidence of AE according to treatment regimens was compared using the odds ratio (OR). In this component, the overall survival (OS) of patients was 99 months. In first-line treatment, the median time to progression-free survival (PFS) was 28 months. Polypharmacy patients who did not undergo transplantation had a higher risk of progression/death. The incidence of severe AE was low, but it was high for (39.6%) peripheral neuropathy. In component 2 (cross-sectional study), chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and its impacts on HRQoL and activities of daily living (ADL) of patients undergoing treatment were evaluated (N=217). The strength of association between CIPN and HRQoL and explanatory variables was estimated using the binary logistic regression method. Of the patients in this component, 90.3% had at least one CIPN symptom: 62.7% severe and 51.62% severely impacted ADL. CIPN was independently associated with education, hospitalization, treatment, adverse effects, disease symptoms, and global health status/HRQoL. In component 3 (prospective cohort), newly diagnosed patients (N=36) were followed from diagnosis to approximately 12 months of treatment. Median HRQoL scores before and after treatment were statistically compared, as well as the measure of HRQoL improvement/worsening and its association with selected variables. In this component, the summarized score, the functional and symptom scales, and the future perspective improved between diagnosis and the end of follow-up ($p < 0.05$). Older patients, in polypharmacy, with severe CIPN and ISS III showed worsening of HRQoL ($p < 0.05$). Generally, the study showed SG and SLP similar to other Latin American countries. Although HRQoL improves after first-line treatment, factors such as polypharmacy and AE can worsen it. The high occurrence of CIPN symptoms with an impact on ADL and HRQoL reinforced the need to monitor this AE and to prioritize the HRQoL of patients with MM.

Keywords: multiple myeloma; quality of life; effectiveness; adverse events, thalidomide, bortezomib.

LISTA DE SIGLAS

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APAC – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
- AVD – Atividades de vida diária
- CID 10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
- CRAB – hipercalemia, insuficiência Renal, Anemia e lesões osteolíticas (*Bone lesions*)
- CRBN – Cereblon
- CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
- CTD – ciclofosfamida + talidomida + dexametasona
- DALYs – *Disability adjusted life-years* – Anos de vida ajustados por incapacidade
- DDT – Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
- ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
- EPV – *Events per predictor variable*
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
- FISH – Hibridização fluorescente *in situ*
- FLC – *Free-light chain* – Cadeias leves livres no soro
- FUNED – Fundação Ezequiel Dias
- HDACi – Inibidor de histona deacetilase
- HIV – *Human immunodeficiency virus* - Vírus da imunodeficiência humana
- HR – *Hazard ratios*
- IC – Intervalo de confiança
- IP – Inibidor de proteassoma
- IMiD – Imunomodulador
- ISS – *International staging system* - Sistema de estadiamento internacional
- KM – Kaplan-Meier
- LDH – Desidrogenase láctica
- mAB – Anticorpos monoclonais
- MEL200 – melfalano 200 mg / m²

MGUS – *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* – Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

MI – Membros inferiores

MS – Membros superiores

NPIQ – Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia

OR – *Odds ratio*

PRO – *Patient-reported outcome*

QDS – *Questionnaire Development System*

QNIA – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

Rd – Revlimid (lenalidomida) + dexametasona

R-ISS – *Revised International staging system* - Sistema de estadiamento internacional revisado

RPMB – Resposta parcial muito boa

RR – Risco relativo

SG – Sobrevida Global

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

SPSS® – *Statistical Package for Social Sciences*®

SUS – Sistema Único de Saúde

TACTH – Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTNT – *Time to next treatment* – Tempo até o próximo tratamento

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UNACON – Unidade de Alta Complexidade em Oncologia

UPDT – Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida

VCd – Velcade (bortezomibe) + ciclofosfamida + dexametasona

VRd – Velcade (bortezomibe) + Revlimid (lenalidomida) + dexametasona

VTd – Velcade (bortezomibe) + talidomida + dexametasona

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	9
1.1	Epidemiologia do Mieloma múltiplo	10
1.2	Sintomas, diagnóstico e prognóstico do Mieloma Múltiplo	12
1.3	Farmacoterapia do mieloma múltiplo	13
<i>1.3.1</i>	<i>Acesso ao tratamento do mieloma múltiplo no Brasil</i>	17
<i>1.3.2</i>	<i>Talidomida e seus análogos</i>	18
<i>1.3.3</i>	<i>Eventos adversos da farmacoterapia</i>	20
<i>1.3.4</i>	<i>Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)</i>	24
1.4	Efetividade, segurança do tratamento do MM no Brasil	24
2	OBJETIVOS	26
2.2	Geral	26
2.3	Específicos	26
3	MÉTODO	27
3.2	Locais de estudo	27
3.3	Instrumentos de Medida	27
3.4	Estudo piloto e softwares	29
3.5	Componentes do estudo	29
<i>3.5.1</i>	<i>Componente 1 – Efetividade e segurança no mundo real de tratamentos de mieloma múltiplo baseados em talidomida e bortezomibe: um estudo de coorte retrospectivo de 2009 a 2020 em uma metrópole brasileira</i>	29
<i>3.5.2</i>	<i>Componente 2 – Neuropatia periférica induzida por quimioterapia impacta a qualidade de vida e atividades da vida diária de pacientes brasileiros com mieloma múltiplo</i> .	31
<i>3.5.3</i>	<i>Componente 3 – Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo após o tratamento de primeira linha: resultados de um estudo de coorte prospectiva</i>	32
3.6	População do estudo	35
3.7	Considerações Éticas	36
4	ARTIGO DE RESULTADOS 1	37
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2	55
6	ARTIGO DE RESULTADOS 3	74
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90

8 CONCLUSÕES	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
Anexo A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais	104
Anexo B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais	114
Anexo C – Autorizações para uso dos instrumentos	118
Anexo D – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA).....	121
Anexo E - EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.).....	124
Anexo F - EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20).....	126
Anexo G – Comprovante de Submissão do Artigo 2.....	127
Apêndice A – Questionário para Entrevista dos Pacientes com Mieloma Múltiplo.....	128
Apêndice B – Formulário para Coleta de Dados de Prontuários Médicos de Pacientes com Mieloma Múltiplo.....	132
Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	134

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O mieloma múltiplo é um câncer incurável de plasmócitos provenientes da medula óssea. Alguns estudos demonstram que o mieloma múltiplo corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% das neoplasias hematológicas (PALUMBO, ANTONIO; ANDERSON, 2011; RAJKUMAR et al., 2014). Em 2019, no mundo todo, houve 2,01 casos novos de mieloma múltiplo por 100.000 habitantes, uma prevalência de 5,05 por 100.000 habitantes e cerca de 113.474 óbitos (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2015). Uma vez que o registro de câncer ainda não é compulsório no Brasil, dados epidemiológicos da doença no país são ainda pouco conhecidos (BRASIL, 2015).

O tratamento para mieloma múltiplo tem apresentado grandes avanços desde a primeira década dos anos 2000. A partir da introdução dos imunomoduladores (como a talidomida e seus derivados) e dos inibidores de proteassoma (como o bortezomibe e seus derivados), e posteriormente os anticorpos monoclonais (daratumumabe) e inibidores de histona deacetilase (panobinostat), a expectativa de vida dos pacientes aumentou entre cinco a dez anos, aproximadamente (KUMAR, S.K. *et al.*, 2014). Apesar das maiores taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo mantém-se incurável e, na maioria dos pacientes, a doença tende a progredir após o tratamento (RAJKUMAR, 2020).

Nos últimos anos, observa-se uma alteração no perfil demográfico da população mundial, com aumento da população idosa. Em 2019, havia 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais na população global (UNITED NATIONS, 2020). Em 2010, o grupo etário de idosos (acima de 65 anos) representava 7,3% da população brasileira; em 2017, os valores chegaram a 8,9%. A projeção para o ano de 2050 é que, no Brasil, o grupo de idosos alcance 21,9% da população brasileira (IBGE, 2018). Com o aumento da expectativa de vida, torna-se importante, também, a qualidade de vida desses pacientes. No entanto, ainda há poucas publicações que abordem a qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo (SEITZLER *et al.*, 2019).

O uso de diversos medicamentos no esquema de tratamento, somado à idade avançada dos pacientes, com possíveis comorbidades, torna a segurança dos tratamentos um ponto importante a ser considerado. A ocorrência de eventos adversos é um dos principais limitantes do tratamento do mieloma múltiplo, destacando-se o tromboembolismo venoso, a mielossupressão, os distúrbios gastrointestinais e a neuropatia periférica (BRINGHEN; DE

WIT; DIMOPOULOS, 2017; MATEOS, MARÍA VICTORIA, 2010; PIECHOTTA *et al.*, 2019).

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza os “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia” e a Portaria nº 708/2015, que aprova as “Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo” (DDT, atualmente em revisão) (BRASIL, 2014, 2015). Nestes documentos, o único medicamento constante da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento do mieloma múltiplo é a talidomida, que é considerada pelos próprios autores uma exceção. O bortezomibe foi incorporado ao SUS em Setembro/2020 e provavelmente será incluído como opção de tratamento na nova DDT (BRASIL, 2020, 2022b). Além desses medicamentos, a padronização da grande maioria dos antineoplásicos é realizada pelos hospitais, que são, também, responsáveis por sua aquisição e fornecimento ao paciente. Os hospitais do SUS dependem da criação de códigos de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) para realizar pagamentos do tratamento do câncer aos serviços próprios ou daqueles conveniados ao SUS (DA SILVA; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Os novos medicamentos para mieloma múltiplo são mais prescritos para pacientes particulares ou de medicina supletiva. Esse cenário é consequência dos valores atuais da APAC que não cobrem o tratamento com novos medicamentos.

Diante da falta de diretrizes nacionais que sejam condizentes com a prática clínica e de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes esquemas de tratamento, observa-se a necessidade de aumentar a compreensão sobre as melhores escolhas terapêuticas para estes pacientes. Considerando-se o contexto brasileiro, o SUS e a disponibilidade de medicamentos no país e a escassez de publicações nacionais, questões como efetividade e segurança dos tratamentos e a qualidade de vida dos pacientes são de grande relevância para escolha das melhores opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do mieloma múltiplo.

1.1 Epidemiologia do Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica que apresenta plasmócitos provenientes da medula óssea. Estas células produzem de forma excessiva uma paraproteína, denominada proteína M, que é secretada no sangue e/ou na urina. É provável que o mieloma evolua de uma gamopatia monoclonal de significado clínico indeterminado (conhecida como MGUS) que progride para mieloma latente e, finalmente, para mieloma sintomático. Estima-

se que o mieloma múltiplo corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% das neoplasias hematológicas (PALUMBO, ANTONIO; ANDERSON, 2011; RAJKUMAR et al., 2014).

Nos últimos anos, observa-se uma alteração no perfil demográfico de toda a população mundial, com aumento da população idosa. Em 2010, o grupo etário de idosos (acima de 65 anos) representava 7,3% da população brasileira. Em 2019, havia 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais na população global. A projeção para o ano de 2050 é que, no Brasil, o grupo de idosos alcance 21,87% da população brasileira (IBGE, 2018; UNITED NATIONS, 2020).

O mieloma múltiplo é uma doença que atinge principalmente os idosos e, de 1990 a 2016, casos incidentes aumentaram em 126% globalmente (COWAN *et al.*, 2018). Em 2019, houve 2,01 casos novos de mieloma múltiplo por 100.000 habitantes, uma prevalência de 5,05 por 100.000 habitantes (Figura 1) e cerca de 113.474 óbitos, no mundo todo. O mieloma múltiplo foi responsável por uma taxa de 30,26 DALYs (*disability-adjusted life-years* - anos de vida ajustados por incapacidade) por 100.000 habitantes no mundo, em 2019 (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2015).

No Brasil, em 2019, houve 2,28 casos novos por 100.000 habitantes, prevalência de 5,6 por 100.000 habitantes e cerca de 3.964 óbitos. Em Minas Gerais, foram registrados 2,72 casos novos por 100.000 habitantes, prevalência de 6,69 por 100.000 habitantes e cerca de 472 óbitos (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2015). Contudo, considerando-se que o registro de câncer não é compulsório no Brasil, dados epidemiológicos da doença são pouco conhecidos no país (BRASIL, 2015; HUNGRIA, V. T. M. *et al.*, 2008).

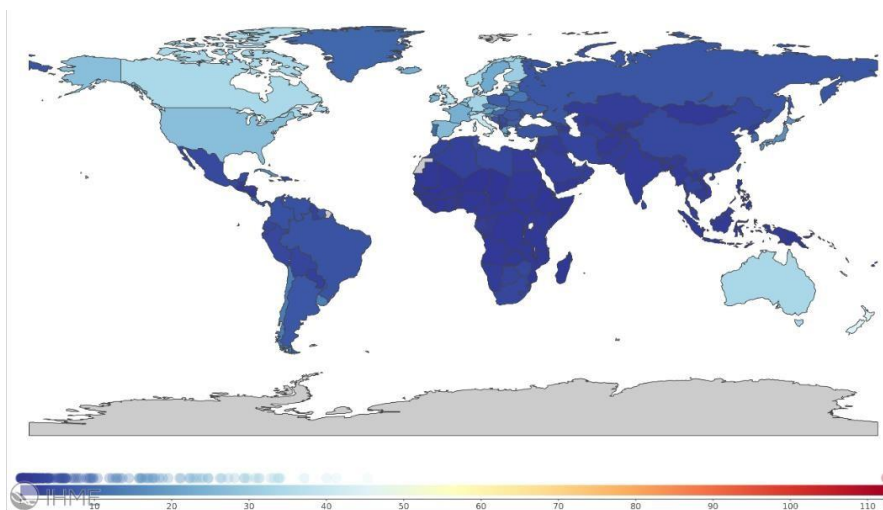


Figura 1 – Prevalência de mieloma múltiplo no mundo em 2019

1.2 Sintomas, diagnóstico e prognóstico do Mieloma Múltiplo

Em estádios iniciais do mieloma múltiplo, os pacientes podem não apresentar nenhum sintoma ou podem apresentar sintomas inespecíficos, como fadiga, perda de peso e aumento de infecções. As principais manifestações clínicas da doença são dor óssea, hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e um aumento do risco de infecções. Outro sintoma comum é ocorrência de fratura óssea devido a lesões osteolíticas, que representa a principal causa de morbidade (PICOT *et al.*, 2011; RAJKUMAR *et al.*, 2014).

O diagnóstico consiste na presença de um ou mais eventos definidores de mieloma, além de evidência de 10% ou mais plasmócitos no exame da medula óssea ou plasmocitoma comprovado por biópsia. Os eventos definidores de mieloma consistem nos parâmetros CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas) ou um dos três biomarcadores: plasmócitos clonais da medula óssea $\geq 60\%$, razão de cadeias leves livres no soro (FLC) ≥ 100 (desde que o nível de FLC envolvido seja ≥ 100 mg/L), e mais de uma lesão focal na ressonância magnética. Deve ser avaliada também a presença de proteína M no sangue e na urina. As estimativas de sobrevivência média podem variar de 5 a 8 anos, dependendo de diversos fatores, como elegibilidade ou não a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), estadiamento, *performance status*, resposta à quimioterapia, entre outros (RAJKUMAR *et al.*, 2014).

O estadiamento dos pacientes pode ser avaliado utilizando-se o sistema de estadiamento internacional (ISS) (GREIPP *et al.*, 2005). O ISS foi revisado (R-ISS) e é recomendado o uso do ISS combinado à avaliação do risco genético por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e ao nível de desidrogenase láctica (LDH) para melhor definição de estadiamento e prognóstico (PALUMBO, ANTONIO *et al.*, 2015) (Quadro 1).

Um paciente com doença em estágio I não irá necessariamente progredir linearmente através dos estádios da doença. A doença no estágio III pode ser alcançada sem a necessidade de passar pelo estágio II primeiramente. Ressalta-se, também, que o estadiamento não tem influência significativa no tratamento do mieloma múltiplo (PICOT *et al.*, 2011).

Quadro 1 – Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS)

<p>Estádio I (sobrevida média = 62 meses)</p> <p>$\beta 2$ microglobulina sérica < 3,5mg/L</p> <p>Albumina sérica \geq 3,5g/dl</p> <p>Citogenética (FISH) não é de alto risco</p> <p>Níveis normais de LDH</p> <p>Estádio II Nem I nem III* (sobrevida média = 44 meses)</p> <p>Estádio III (sobrevida média = 29 meses)</p> <p>$\beta 2$ microglobulina sérica \geq 5,5mg/L</p> <p>Citogenética (FISH) de alto risco</p> <p>Níveis de LDH elevados</p> <p>*Existem 2 categorias para estágio II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\beta 2$ microglobulina sérica < 3,5mg/L, mas albumina sérica < 3,5mg/dl • $\beta 2$ microglobulina sérica de 3,5 a < 5,5mg/dl, independente da albumina sérica
--

1.3 Farmacoterapia do mieloma múltiplo

Se o mieloma múltiplo for sintomático, o tratamento é necessário para o controle da doença independentemente do seu estágio. O objetivo do tratamento para mieloma múltiplo é estender a duração e aumentar a qualidade da sobrevivência, aliviando os sintomas e alcançando o controle da doença (PICOT *et al.*, 2011).

A sobrevivência das pessoas com mieloma múltiplo melhorou significativamente nos últimos anos (KUMAR, S.K. *et al.*, 2014). O impacto inicial veio com a introdução de talidomida (SINGHAL *et al.*, 1999), bortezomibe (RICHARDSON, PAUL G.; SONNEVELD, PIETER; SCHUSTE *et al.*, 2005) e lenalidomida (RAJKUMAR *et al.*, 2005). Mais recentemente, os fármacos carfilzomibe, pomalidomida, panobinostat, ixazomibe, elotuzumabe e daratumumabe, isatuximabe e selinexor foram aprovados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de

mieloma múltiplo recidivante e existe a expectativa de que melhorem ainda mais os resultados (RAJKUMAR, 2020).

Talidomida, lenalidomida e pomalidomida são denominados agentes imunomoduladores (IMiDs) (RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017), que atuam no receptor *cereblon*; têm atividades antiangiogênese, de imunomodulação e inibição do fator de necrose tumoral alfa, além de citotoxicidade direta. Bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe são inibidores de proteassoma (HUNGRIA, V. T. DE M. *et al.*, 2019), que inibem a via catalítica ubiquitina-proteassoma nas células por meio da ligação direta com o complexo 20S do proteassoma. Elotuzumabe e daratumumabe são anticorpos monoclonais anti-CD38, que atuam no mieloma por meio de citotoxicidade, fagocitose, apoptose celular e imunomodulação (WUDHIKARN; WILLS; LESOKHIN, 2020). Panobinostat é um inibidor de desacetilase (SAN-MIGUEL *et al.*, 2014), que altera a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos e inibe a degradação proteica (XAVIER, F. D.; FERREIRA, 2018).

A abordagem para o tratamento do mieloma múltiplo sintomático recém-diagnosticado é definida pela estratificação de risco e elegibilidade para TACTH (RAJKUMAR, 2020). O tratamento consiste basicamente em indução, TACTH (para os elegíveis), consolidação e manutenção (estas duas últimas vão depender do grau de resposta após o TACTH e podem não ser necessárias). O objetivo do tratamento é que o paciente entre em remissão e que tenha a melhor resposta possível. Considerando que o mieloma múltiplo ainda não tem cura, eventualmente o paciente terá progressão da doença (recaída) em algum momento e será necessário iniciar uma nova linha de tratamento (Figura 2) (RAJKUMAR, 2020; VEKEMANS *et al.*, 2020).

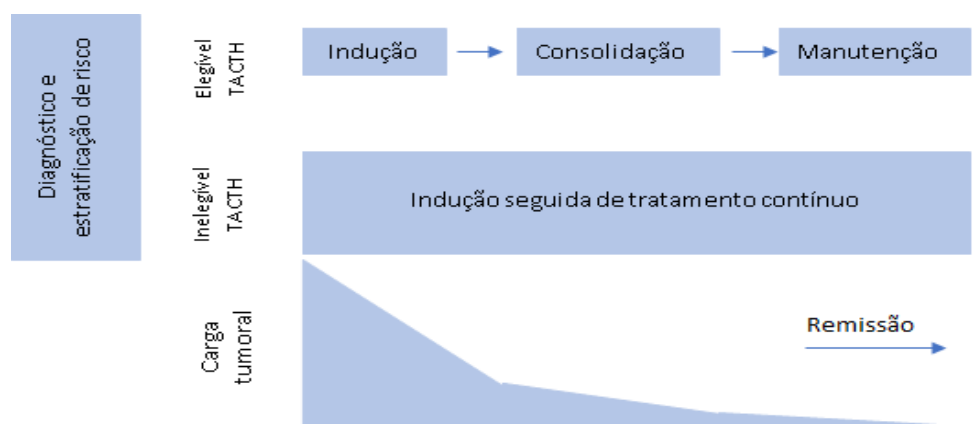


Figura 2 – Etapas do tratamento (Fonte: Adaptado de XAVIER; FERREIRA, 2018)

Esquemas que combinam três medicamentos parecem ser superiores àqueles com dois medicamentos em termos de prolongamento de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (MATEOS, M. *et al.*, 2019). Com a introdução dos anticorpos monoclonais nas opções de tratamento, estudos clínicos têm avaliado os benefícios de se usar daratumumabe como quarto medicamento nos esquemas, parecendo não haver aumento significativo da toxicidade, sendo promissor especialmente para alguns casos, como pacientes inelegíveis ao TACTH (MATEOS, M.V. *et al.*, 2018; MOREAU, PHILIPPE *et al.*, 2019; RICHTER; JAGANNATH, 2019).

Com base nas taxas e profundidades de resposta e na SLP, a indução com três medicamentos associados é considerada o tratamento padrão seguida do TACTH (com altas doses de melfalano), para pacientes elegíveis. Não há dados que identifiquem a profundidade ideal das respostas (completa estrita, completa, parcial muito boa, parcial, etc.) necessárias antes de prosseguir para o TACTH (VEKEMANS *et al.*, 2020). Normalmente, os pacientes recebem cerca de 3-4 ciclos de indução antes da coleta de células-tronco (RAJKUMAR, 2020; VEKEMANS *et al.*, 2020).

Os esquemas de tratamento da primeira linha também podem ser usados no momento da recaída. A escolha de um esquema adequado deve ser avaliada pelo médico, baseando-se na condição clínica do paciente (comorbidades, estratificação de risco, problemas renais, presença de neuropatia periférica) (RAJKUMAR, 2020). Nos Estados Unidos, bortezomibe-lenalidomida-dexametasona (VRd) é o esquema de tratamento mais usado para mieloma múltiplo recém-diagnosticado, seguido ou não de TACTH (ATTAL *et al.*, 2017; DURIE *et al.*, 2017). Já na Europa, o padrão de tratamento para pacientes recém diagnosticados elegíveis a transplante é o esquema bortezomibe-talidomida-dexametasona (VTd), seguido de TACTH (MOREAU, PHILIPPE *et al.*, 2019).

Para os casos elegíveis ao TACTH, é realizada a coleta de medula óssea ou células progenitoras de sangue periférico do paciente, seleção de células boas e amplificação *in vitro* dessas células. E em seguida, o condicionamento com melfalano 200 mg / m² (MEL200), que é o esquema padrão usado no TACTH e tem como objetivo eliminar as células-tronco do paciente. O TACTH ocorre quando as células-tronco hematopoiéticas previamente extraídas do próprio indivíduo a ser transplantado (receptor) são reintroduzidas no paciente (BRASIL, 2009). O TACTH melhora consideravelmente a Sobrevida Global (SG) no mieloma múltiplo (ATTAL *et al.*, 2017; MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007).

A terapia de consolidação pós-TACTH é uma fase usada para a administração de um curto período de terapia, geralmente com dois ou mais medicamentos, antes do início da manutenção de longo prazo (RAJKUMAR, 2020). O objetivo é melhorar a profundidade da resposta ao tratamento, sem causar toxicidade significativa (RABIN *et al.*, 2012).

A terapia de manutenção pode ser indicada após o TACTH, com benefícios bem estabelecidos, mas o tempo ideal de duração é controverso (LIPE; VUKAS; MIKHAEL, 2016). A terapia de manutenção também deve ser considerada após a conclusão de 8–12 ciclos de terapia inicial em pacientes tratados sem TACTH, no entanto neste caso seu benefício é menos claro (RAJKUMAR, 2020; VEKEMANS *et al.*, 2020). A manutenção com bortezomibe parece aumentar SLP e com lenalidomida parece aumentar SG. A manutenção com lenalidomida é considerada padrão nos Estados Unidos e Europa para pacientes com risco padrão, mas para pacientes de alto risco, recomenda-se a manutenção com bortezomibe (LIPE; VUKAS; MIKHAEL, 2016). No SUS, utiliza-se a talidomida como tratamento de manutenção (BRASIL, 2015).

Para pacientes inelegíveis ao TACTH, devido à idade ou outras comorbidades, os tratamentos são administradas como terapias fixas (número pré-determinado de ciclos) ou contínuas (administração até progressão da doença/intolerância) (LUDWIG; ZOJER, 2017). As principais opções para a terapia inicial incluem melfalano nos esquemas (FACON; LEE; *et al.*, 2019; LARocca *et al.*, 2020); nos Estados Unidos usam-se as mesmas opções dos pacientes elegíveis, com a diferença do ciclo de indução mais longo, por aproximadamente 8–12 ciclos seguidos de manutenção, ou terapia contínua. Os esquemas de indução com melfalano não são mais recomendados nos Estados Unidos, onde os critérios para elegibilidade ao TACTH não envolvem a idade, devido a preocupações com danos às células-tronco e síndrome mielodisplásica secundária e leucemia, além de impossibilitar a realização de um transplante em condições futuras (RAJKUMAR, 2020). Prefere-se então, nesse caso, o uso de esquemas contendo lenalidomida e daratumumabe (FACON *et al.*, 2022).

O uso dos anticorpos monoclonais, como o daratumumabe, no tratamento do mieloma múltiplo tem se demonstrado bastante efetivo. Obteve-se um aumento da sobrevida global de pacientes inelegíveis no estudo ALCYONE, utilizando a combinação de daratumumabe, bortezomibe, melfalano e prednisona quando comparados a pacientes que utilizaram combinação semelhante sem daratumumabe, sem novas preocupações com segurança (MATEOS, MARIA-VICTORIA *et al.*, 2020). E no estudo MAIA, pacientes

inelegíveis que utilizaram daratumumabe combinado a lenalidomida e dexametasona tiveram menor risco de morte e progressão do que aqueles que receberam a combinação de lenalidomida e dexametasona, porém com maior incidência de neutropenia e pneumonia (FACON; KUMAR; *et al.*, 2019).

Além dos esquemas combinando medicamentos, outras estratégias de tratamento vêm sendo utilizadas, como a terapia celular (*CAR T-cell therapy*), com resultados promissores, principalmente para pacientes recaídos e refratários (GHOSH *et al.*, 2018; MIKKILINENI; KOCHENDERFER, 2021).

Quase todos os pacientes com mieloma múltiplo em algum momento têm progressão da doença. Ocorre diminuição da duração da resposta com o aumento do número de esquemas, provavelmente refletindo a resistência adquirida aos medicamentos e um aumento da taxa proliferativa das células de mieloma (KUMAR *et al.*, 2004). A escolha de um esquema de tratamento na recaída é complicada e é afetada por muitos fatores, incluindo o momento da recaída, a resposta à terapia anterior, a agressividade da recaída, o *performance status* (RAJKUMAR, 2020), disponibilidade do medicamento, idade e preferências do paciente. A estratégia recomendada consiste idealmente na troca de medicamentos em relação aos usados na primeira linha, de esquemas contendo um inibidor de proteassoma (IP) para contendo um imunomodulador (IMiD), ou vice-versa (VEKEMANS *et al.*, 2020).

1.3.1 Acesso ao tratamento do mieloma múltiplo no Brasil

No Brasil, a disponibilidade de medicamentos e o acesso é diferente dos países desenvolvidos, principalmente no SUS, e os padrões internacionais nem sempre são os utilizados, sendo a talidomida e bortezomibe mais comuns nos esquemas de tratamento (HUNGRIA, V. T. DE M. *et al.*, 2020).

A lenalidomida não está disponível no SUS, o bortezomibe só foi incorporado em setembro de 2020 (BRASIL., 2022; BRASIL, 2015) e a pomalidomida teve seu registro aprovado recentemente no Brasil (BRASIL, 2022a) e não está disponível no SUS. Portanto, as combinações de tratamento contendo talidomida são consideradas esquema de primeira linha para pacientes elegíveis e não elegíveis ao transplante, sendo a principal combinação ciclofosfamida-talidomida-dexametasona (CTD) (PINTO, 2017). Com relação à manutenção, o esquema indicado é a monoterapia com talidomida (100 mg ao dia), que deve ser mantida por até 12 meses (BRASIL, 2015). Ademais, de acordo com o Regulamento

Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, a idade limite para realização de TACTH é 75 anos (BRASIL, 2009), diferente dos Estados Unidos, onde não há limite de idade para o transplante.

Atualmente, as DDT do mieloma múltiplo estão sendo revisadas, de modo a formalizar o bortezomibe como primeira escolha de tratamento em esquemas de primeira linha para pacientes elegíveis (BRASIL, 2022b). O acesso à talidomida é gratuito e feito exclusivamente por meio das Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida (UPDT) cadastradas pela vigilância sanitária (BRASIL, 2017a). Uma vez autorizadas, as UPDT solicitam o quantitativo necessário do medicamento à Assistência Farmacêutica dos estados. Os pacientes devem ser cadastrados no SUS para receber o medicamento em qualquer UPDT (BRASIL, 2011).

A produção de talidomida no Brasil é feita exclusivamente pelo SUS, exclusivamente por meio da Fundação Ezequiel Dias (Funed). A Funed é uma fundação pública do Estado de Minas Gerais, que executa diversas atividades, entre elas a produção de medicamentos para atendimento exclusivo a programas de saúde governamentais. O Funed Talidomida é um desses medicamentos e é produzido pela Fundação desde 1973. O medicamento produzido é encaminhado para o Ministério da Saúde e este o distribui às Secretarias de Estado de Saúde de todo o país, que então repassam às Secretarias Municipais de Saúde para que seja realizada a dispensação aos pacientes (MINAS GERAIS., 2018).

Nos últimos anos, a Funed tem trabalhado em projetos de busca ativa de eventos adversos associados ao uso de talidomida para outras indicações e junto a outros órgãos dos SUS, como Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e Vigilância Sanitária de Minas Gerais. O intuito desses projetos é desenvolver ações integradas de farmacovigilância desse medicamento para mitigar eventos adversos graves favorecendo a segurança do paciente (CAMPOS *et al.*, 2020; DRUMMOND *et al.*, 2019, 2020).

1.3.2 Talidomida e seus análogos

Como a primeira da classe dos IMiD, a talidomida foi introduzida como um sedativo usado para prevenir náuseas durante a gravidez no final dos anos 1950. Em poucos anos, ela passou a ser usada em vários países. Infelizmente, cerca de 10.000 bebês nasceram com malformações até sua retirada do mercado, em 1961, exceto nos Estados Unidos onde ela não havia sido aprovada devido a preocupações com neuropatia periférica (KIM; SCIALLI, 2011).

No Brasil, a talidomida começou a ser comercializada em março de 1958 e os primeiros relatos de malformações ocorreram no ano de 1960. Mesmo após ser banida do mercado internacional, a talidomida só foi retirada do mercado brasileiro em 1965, com um número estimado de 300 vítimas de malformações congênitas (OLIVEIRA; CUSTÓDIO; SOUZA, 1999).

Em 1965, a talidomida demonstrou ser eficaz no eritema nodoso hansênico (SHESKIN, 1965). Efeitos benéficos com a talidomida também foram observados em outras dermatoses inflamatórias, como lúpus eritematoso cutâneo, eritema multiforme recorrente, úlceras aftosas recorrentes em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença de Behçet, sarcoidose cutânea e pioderma granuloso (FAVER *et al.*, 2005), assim como doença crônica do enxerto contra hospedeiro (KOC *et al.*, 2000).

Nos anos 1990, cinco pacientes com mieloma múltiplo em estágio terminal, receberam talidomida em um protocolo de uso compassivo. Um dos pacientes apresentou resposta significativa, apesar de ser refratário a outros tratamentos. Esta observação levou a um estudo de fase II em 84 pacientes com doença refratária. A dose inicial era de 200 mg toda noite e foi aumentada para 800 mg. Dos pacientes estudados, 29% alcançaram redução da paraproteína em pelo menos 50% e dois deles atingiram resposta completa (SINGHAL *et al.*, 1999).

Estudos subsequentes se concentraram na combinação de talidomida com dexametasona em pacientes recidivantes / refratários (DIMOPOULOS, M A *et al.*, 2001; PALUMBO, A *et al.*, 2001) e recém-diagnosticados (CAVO *et al.*, 2004; RAJKUMAR *et al.*, 2002), tornando-se este o tratamento padrão para pacientes recém-diagnosticados, com a aprovação do FDA para esta indicação, em 2006.

A lenalidomida, o segundo membro da classe IMiD, foi aprovada pelo FDA em 2006 para uso em combinação com dexametasona para o tratamento de mieloma recidivante / refratário. Em 2015, essa combinação foi aprovada para o tratamento de mieloma múltiplo recém-diagnosticado. O estudo de fase I inicial determinou a dose máxima tolerada em 25 mg, demonstrou falta de efeitos adversos típicos da talidomida, como sonolência, constipação ou neuropatia, e mostrou atividade em pacientes que receberam talidomida anteriormente (RICHARDSON *et al.*, 2002). Estudos seguintes demonstraram que a combinação de lenalidomida e dexametasona (Rd) superava talidomida e dexametasona, substituindo-a como mais utilizado em esquemas de indução nos Estados Unidos (RAJKUMAR *et al.*, 2010). E a partir disso, a tripla combinação VRd passou a ser o esquema

padrão para pacientes recém-diagnosticados (RICHARDSON *et al.*, 2010). A aprovação do primeiro registro de lenalidomida pela Anvisa ocorreu somente no final de 2017 (BRASIL, 2017b).

Em 2013, o terceiro membro da classe IMiD, pomalidomida, foi aprovado para o tratamento de mieloma recidivante / refratário para pacientes que receberam pelo menos dois esquemas, incluindo lenalidomida e bortezomibe (HOLSTEIN; MCCARTHY, 2017).

Com o advento dos IMiDs e dos IP na década de 2000, os desfechos dos pacientes melhoraram significativamente, com muitos pacientes vivendo com a doença por mais de dez anos. Os IMiDs são agora amplamente usados como terapia de indução para pacientes elegíveis e ineligíveis para TACTH, na manutenção pós-transplante e para doença recidivante / refratária (HOLSTEIN; MCCARTHY, 2017). No entanto, lenalidomida e pomalidomida demonstraram atividades anti-mieloma, anti-inflamatória e imunomoduladora mais potentes do que a talidomida, que vem sendo cada vez menos utilizada nos EUA (VALLET *et al.*, 2008).

Atualmente, o iberdomide, está sendo estudado para tratamento do mieloma e resultados de estudos de fase II mostram resultados de eficácia promissores em pacientes recidivados/refratários, apesar da ocorrência de eventos adversos graves em 82,2% dos pacientes, sendo os mais frequentes ($\geq 20\%$) os eventos hematológicos graves. Os autores relatam que a qualidade de vida dos pacientes foi mantida (LONIAL *et al.*, 2021).

A eficácia dos IMiDs no tratamento do mieloma múltiplo reside no conjunto de suas atividades: imunomoduladora, antiangiogênica, anti-inflamatória, antiproliferativa, pró-apoptótica, parada do ciclo celular e inibição da migração celular e metástase (CHANG *et al.*, 2014). Em 2010, Ito *et al.* identificaram o cereblon (CRBN) como o principal alvo da teratogenicidade da talidomida (ITO *et al.*, 2010). Posteriormente, a importância do CRBN na mediação dos efeitos anti-mieloma dos IMiDs foi demonstrada por estudos em que o *knockdown* do CRBN diminuiu a viabilidade das células do mieloma e conferiu resistência a lenalidomida e pomalidomida (ZHU *et al.*, 2011). A atividade anti-mieloma dos IMiDs é dependente da presença de CRBN (ZHU; KORTUEM; STEWART, 2013) e, portanto, todos os IMiDs apresentam propriedades teratogênicas (LOPEZ-GIRONA *et al.*, 2012).

1.3.3 Eventos adversos da farmacoterapia

Além da teratogenicidade, os IMiDs apresentam outros eventos adversos importantes, como supressão da medula óssea (trombocitopenia, leucopenia, neutropenia),

náuseas/vômitos, diarreia, toxicidade dermatológica (erupções cutâneas, *rash*, acne, descamação, dermatite seborreica), eventos tromboembólicos (especialmente quando associados a corticoide), cânceres secundários e neuropatia periférica (KUMAR, SHAJI K. *et al.*, 2017; RAZA; SAFYAN; SUZANNE, 2017).

A neuropatia periférica é o evento adverso grave mais comum associado à talidomida em pacientes com mieloma múltiplo, exigindo reconhecimento e prevenção precoces para manter a qualidade de vida do paciente (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003). A neuropatia periférica grave (grau 3/4) relacionada à talidomida é observada em até 10% dos pacientes e é cumulativa e dose-dependente (KUMAR, SHAJI K. *et al.*, 2017). A neuropatia periférica está associada também ao uso de bortezomibe, mas sua incidência não está bem estabelecida, sendo observada de 8,4% a 80,5% em uma revisão sistemática que incluiu 43 estudos (LI *et al.*, 2020). A via de administração do bortezomibe influencia na incidência da neuropatia e quando administrado por via subcutânea causa menos sintomas de neuropatia do que por via intravenosa (MU *et al.*, 2018).

Os principais sintomas associados ao bortezomibe são neuropatia sensorial periférica com disestesia (queimação), sensação de resfriamento das extremidades, dormência, hiperestesia, formigamento na distribuição em luvas e meias, dor neuropática e distúrbios neurovegetativos, principalmente nos membros inferiores, que pode persistir por até dois anos e é descrita como reversível na maioria dos pacientes. (KERCKHOVE *et al.*, 2018). A neuropatia periférica induzida pela talidomida se apresenta como dormência ou parestesia dolorosa nos dedos das mãos e dos pés., com sintomas como formigamento, disestesia e distúrbios motores moderados. Não há informações claras sobre a duração da neuropatia induzida pela talidomida na literatura. Essas neuropatias evoluem para prejuízos funcionais e motores nos casos mais graves e podem se tornar permanentes mesmo após a interrupção do tratamento. A neuropatia periférica permanente é mais comum com talidomida do que com bortezomibe, especialmente quando o tratamento não é interrompido após o início dos sintomas (KERCKHOVE *et al.*, 2018)

Alguns pacientes podem apresentar neuropatia periférica também devido ao próprio mieloma múltiplo, mas com a introdução de talidomida e bortezomibe nos esquemas de tratamento, a neurotoxicidade iatrogênica tornou-se a principal causa de neuropatia periférica (MOHTY *et al.*, 2010).

Tanto a lenalidomida quanto a dexametasona têm efeitos no sistema nervoso central, mas a neuropatia periférica não é considerada um evento adverso importante; no

entanto, estudos mais recentes relataram taxas de neuropatia periférica entre 17% a 27,5% com lenalidomida+dexametasona (Rd) (MOREAU, PHILIPPE *et al.*, 2016; STEWART *et al.*, 2014). No estudo STRATUS, 17,9% dos pacientes que receberam pomalidomida-dexametasona relataram neuropatia periférica de todos os graus sendo o grau 3/4 <2% (DIMOPOULOS, MELETIOS A *et al.*, 2016).

A neuropatia geralmente se apresenta com sintomas sensoriais ou motores, como dormência, formigamento, dor nas mãos e nos pés ou fraqueza, com ou sem interferência nas atividades diárias. Os sintomas podem ocorrer mesmo após o término da terapia. Geralmente, é reversível com redução da dose ou interrupção da terapia, embora possa ser irreversível em alguns pacientes, mesmo após a interrupção (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003).

Estudos demonstraram que pacientes em uso da talidomida interromperam o tratamento por causa de neuropatia (BASTUJI-GARIN *et al.*, 2002; MILESHKIN *et al.*, 2011; PALUMBO, ANTONIO *et al.*, 2008), o que reforça a necessidade de acompanhamento dos pacientes quanto à ocorrência de sintomas da neuropatia periférica, para se evitar o comprometimento da continuidade do tratamento.

A neuropatia periférica também está associada ao uso de bortezomibe e, em estudos iniciais, ela foi uma grande preocupação. A neuropatia com bortezomibe pode ocorrer abruptamente e pode ser significativamente dolorosa e debilitante. No entanto, a neurotoxicidade do bortezomibe pode ser bastante diminuída pela redução da sua administração de duas vezes para uma vez por semana (MATEOS, MARÍA-VICTORIA *et al.*, 2010), e administrando-o por via subcutânea em vez da via intravenosa (MOREAU, PHILIPPE *et al.*, 2011). O esquema de bortezomibe subcutâneo uma vez por semana tornou a neuropatia grave um problema incomum e os esquemas como VRd, VCd (bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona), e VTd muito mais toleráveis (MOREAU, P *et al.*, 2010).

A Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) é associada a prejuízo nas habilidades do paciente em realizar atividades de vida diária (AVD) (HSU *et al.*, 2020; SIMÃO *et al.*, 2014). De acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0, a NPIQ deve ser classificado como: 1-Leve (sintomas leves ou assintomáticos; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada); 2-Moderado (indicação de intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das AVD instrumentais adequadas à idade - por exemplo, preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas); 3- Grave ou clinicamente significativo, mas não imediatamente com risco de vida

(hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicado; incapacitação; limitação das AVD de autocuidado - por exemplo, tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se); 4- consequências com risco de vida (indicação de intervenção urgente) (BASCH *et al.*, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE., 2017)

Eventos adversos importantes nos pacientes com mieloma múltiplo estão destacados no Quadro 2 (LUDWIG *et al.*, 2018).

Quadro 2: Advertências e precauções especiais em relação à toxicidade de novos agentes

		Teratogenicidade	Neuropatia periférica	Toxicidade cardíaca	Convulsão	Eventos tromboembólicos	Trombocitopenia	Neutropenia	Anemia	Infecções	Tontura	Náusea / Vômito	Diarreia / Constipação	Neoplasia secundária	Reação de infusão	Reação cutânea grave	Reação alérgica / hipersensibilidade	Toxicidade hepática	Síndrome da lise tumoral	Distúrbios da tireoide
IMiD	Talidomida	x	x	x	x	x	x	x		x	x			x		x	x		x	x
	Lenalidomida	x	x	x		x	x	x		x				x		x	x		x	
	Pomalidomida	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x			x	x	x	
IP	Bortezomibe	x	x	x	x		x	x	x			x	x					x	x	
	Carfilzomibe	x		x		x	x								x			x	x	
	Ixazomibe	x	x				x					x	x			x		x		
HDACi	Panobinostat	x		x			x	x	x	x		x	x					x		x
mAB	Daratumumabe						x	x							x					
	Elotuzumabe						x			x				x	x			x		

IMiD: imunomoduladores; IP: Inibidores de proteassoma; HDACi: Inibidor de histona deacetilase; mAB: Anticorpos monoclonais

Fonte: Adaptado de LUDWIG *et al.*, 2018.

1.3.4 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

O impacto do tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes é um resultado importante, dada a natureza crônica do mieloma múltiplo (SEITZLER *et al.*, 2019). A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto de cultura e sistema de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas e padrões e preocupações. É um conceito amplo, afetado de forma complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais e sua relação com as características de seu ambiente” (WHO, 1995).

QVRS é definida como “conceito que envolve aqueles aspectos da qualidade de vida ou função, que é influenciado pelo estado de saúde e é baseado em dimensões (ou seja, aspectos físicos, psicológicos e sociais)” (BENITO-LEÓN *et al.*, 2011).

Neste sentido, QVRS é um aspecto da qualidade de vida, que pode ser medida por vários instrumentos. No entanto, como o mieloma múltiplo é uma doença incurável, seu impacto e de seu tratamento na QVRS ainda precisam ser mais estudados. Pesquisas abrangendo QVRS de pacientes com câncer (NOLTE *et al.*, 2019) e mieloma múltiplo (WEISEL *et al.*, 2020) são mais comuns em países desenvolvidos, sendo poucas realizadas no Brasil (ETTO *et al.*, 2011).

Além disso, estudos futuros também devem avaliar a QVRS no "mundo real", fora do contexto de ensaios clínicos randomizados, onde o impacto financeiro e outros fatores sociais podem ser mais marcantes (SEITZLER *et al.*, 2019).

1.4 Efetividade, segurança do tratamento do MM no Brasil

Com a transição demográfica e o envelhecimento populacional, doenças crônicas não transmissíveis, como o mieloma múltiplo ganham destaque, principalmente por atingir especialmente pacientes idosos. Apesar dos avanços no tratamento, com a diminuição das taxas de mortalidade e aumento da expectativa de vida, há poucos estudos que contemplem efetividade, segurança e qualidade de vida dos pacientes (KUMAR, S.K. *et al.*, 2014; KUMAR, SHAJI K. *et al.*, 2017; PALUMBO, ANTONIO *et al.*, 2011; PIECHOTTA *et al.*, 2019; ZWEEGMAN; ENGELHARDT; LAROCCA, 2017).

As DDT do mieloma estão em revisão, mas ainda não há, no Brasil, um protocolo para o tratamento de mieloma múltiplo que seja condizente com a prática clínica, assim como a estimativa de pacientes diagnosticados com a doença (BRASIL, 2015, 2022b). Observa-se

que há uma escassez de estudos que comparem diretamente os tratamentos com os medicamentos mais usados em primeira linha. Os estudos disponíveis geralmente utilizam, como grupo comparador, placebo ou corticoide, além de não focarem na segurança e QVRS do paciente (AGUIAR *et al.*, 2017; BOTTA *et al.*, 2017; CRUSOE *et al.*, 2020).

Houve um grande número de judicializações para aquisição de lenalidomida no Brasil, por meio do SUS ou importações para uso próprio, no período anterior à aprovação de seu registro no Brasil (em dezembro/2017), tornando esse tema ainda mais relevante para a saúde pública (BRASIL, 2017b).

É importante a realização de estudos que contemplem os tratamentos disponíveis no Brasil, principalmente, ao considerar a diferente disponibilidade de medicamentos dos países desenvolvidos, nos quais a maioria dos estudos clínicos são realizados; que os pacientes com mieloma múltiplo, até o momento, não têm perspectiva de cura; e que os eventos adversos apresentados se tornam fator limitante na continuidade do tratamento, assim como na qualidade de vida dos pacientes (PIECHOTTA *et al.*, 2019; RAJKUMAR, 2020).

Diante da necessidade de mais dados sobre realidade do tratamento do mieloma múltiplo no Brasil e seus impactos, esta tese foi desenvolvida como parte de um projeto maior que visa aumentar o conhecimento acerca do tratamento dessa neoplasia do ponto de vista da efetividade, segurança e qualidade de vida do paciente, focando nas terapias disponíveis no Brasil e no SUS. Sendo assim, o conhecimento farmacoepidemiológico gerado por meio desse projeto será importante para o Plano de Minimização de Riscos do medicamento a base de talidomida no Brasil, e na proposição/implementação de ações, juntamente com outros órgãos do SUS, para aumentar a segurança do paciente que vive com mieloma múltiplo. Além disso, os resultados gerados por meio da avaliação de diferentes tratamentos de mieloma múltiplo podem ser úteis na tomada de decisão clínica, além de contribuir para o desenvolvimento de diretrizes terapêuticas e protocolos clínicos à luz das melhores evidências científicas disponíveis.

2 OBJETIVOS

2.2 Geral

Avaliar a efetividade e a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida e a QVRS de pacientes com mieloma múltiplo.

2.3 Específicos

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e QVRS em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Avaliar a efetividade dos tratamentos com e sem talidomida para mieloma múltiplo ao longo de onze anos, nas redes pública e privada;
- Estimar a incidência de eventos adversos entre pacientes em tratamento para mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados;
- Medir a frequência de neuropatia periférica grave em pacientes com mieloma múltiplo, utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida e seu impacto em AVD;
- Avaliar a QVRS de pacientes com mieloma múltiplo em primeira linha de tratamento com e sem talidomida.

3 MÉTODO

Este trabalho fez parte de um projeto maior, cujo objetivo é avaliar efetividade, eventos adversos, adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes com mieloma múltiplo, em serviços de saúde da rede pública e privada de Belo Horizonte, Minas Gerais. O presente estudo teve delineamento observacional e foi subdividido em três componentes - estudo de coorte retrospectiva, estudo de coorte prospectiva e estudo transversal.

O tamanho amostral dos componentes do estudo foi determinado a partir do cálculo amostral do estudo de coorte retrospectiva. O cálculo baseia-se na “regra do número de eventos por variável - *events per predictor variable* (EPV = nº de eventos/nº de variáveis explicativas)” (CONCATO *et al.*, 1995; VITTINGHOFF; MCCULLOCH, 2007).

Assumindo-se EPV = 10 como adequado para modelos de riscos proporcionais de Cox e considerando um número de variáveis de exposição igual a dez (excluindo variáveis potencialmente correlacionadas) e a incidência de neuropatia periférica (desfecho principal do estudo) de 35% a 50% (LUO *et al.*, 2017), estimou-se a inclusão de 200 a 285 pacientes no estudo.

3.2 Locais de estudo

Ambulatórios de onco-hematologia de dois hospitais públicos, sendo um de ensino credenciado como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e outro uma unidade de referência em oncologia; e uma clínica particular de onco-hematologia.

3.3 Instrumentos de Medida

Para a mensuração da NPIQ e QVRS foram empregados instrumentos previamente testados e validados. Foi obtida autorização por escrito de seus autores para a utilização destes instrumentos na pesquisa (Anexo C).

- Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA)

A NPIQ foi medida empregando-se o Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA) (Anexo D), traduzido e validado para o português do Brasil por Simão *et al.* (2014). O questionário abrange a ocorrência de mudanças neurológicas nos membros superiores e inferiores, bem como a capacidade da pessoa para realizar AVD durante o uso de antineoplásicos. O QNIA é um instrumento válido e confiável, com boa consistência interna, podendo ser usado para detecção de NPIQ (SIMÃO *et al.*, 2014).

O QNIA é um questionário estruturado que contém 29 perguntas sobre sintomas de NPIQ em membros inferiores (9 perguntas), membros superiores (10 perguntas) e na oroface (10 perguntas – não utilizadas nas análises realizadas nessa tese). Primeiramente, os pacientes deveriam responder se apresentavam ou não o sintoma (sim/não). Se a resposta fosse sim, ele deveria responder com qual frequência este sintoma ocorria em uma escala de 1 a 5, e o quanto o sintoma interferia em suas AVD, em uma escala de 1 a 5.

- Qualidade de vida - QLQ-C30 e QLQ-MY20

A QVRS foi avaliada por meio dos questionários da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 (versão 3.0.) (Anexo E) (AARONSON *et al.*, 1993) e QLQ-MY20 (Anexo F) (COCKS *et al.*, 2007) traduzidos para português do Brasil (ETTO *et al.*, 2011; PAIVA *et al.*, 2014). O QLQ-C30 tem sido utilizado em diferentes estudos clínicos de câncer e outros tipos de estudo, por um grande número de grupos de pesquisa. O QLQ-MY20 consiste no módulo destinado para pacientes com o mieloma múltiplo com diferentes estadiamentos da doença e modalidades de tratamento. Os dois questionários devem ser aplicados conjuntamente e abordam questões relacionadas com as condições físicas e psicológicas dos pacientes e seus hábitos diários. As respostas podem variar de 1 a 4 ou de 1 a 7 e os escores são contabilizados seguindo-se o manual da EORTC (FAYERS *et al.*, 2001).

O QLQ-C30 é constituído por 30 itens, dividido em três domínios. O primeiro domínio representa uma escala funcional; o segundo, uma escala de sintomas; e o terceiro, o status global em saúde e qualidade de vida. O QLQ-MY20 possui 20 itens e cobre uma escala de sintomas da doença, efeitos adversos ao tratamento, imagem corporal e perspectiva futura. O EORTC traduziu este instrumento para português do Brasil e nosso grupo de pesquisa validou este módulo em um estudo anterior (MALTA, 2020).

- Questionário para entrevistas e formulário para coleta de dados em prontuários médicos

Foram utilizados um questionário (Apêndice A) e um formulário (Apêndice B) elaborados pelos pesquisadores para a coleta de informações sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao tratamento complementares àquelas que foram obtidas pelos instrumentos validados, por meio de entrevistas e revisão de prontuários médicos.

3.4 Estudo piloto e softwares

Foi realizado estudo piloto para uniformização dos procedimentos de aplicação dos instrumentos, coleta de dados e ajustes nos formulários de coleta. As entrevistas foram realizadas utilizando-se o programa *Questionnaire Development System* (QDS, versão 2.6.1.1). Após todas as entrevistas, o banco de dados foi exportado para o programa Microsoft Excel[®] e pacotes estatísticos para realização das análises. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software *Statistical Package for Social Sciences*[®] (SPSS[®]), versão 25.0 e o SAS[®] OnDemand for Academics.

3.5 Componentes do estudo

3.5.1 Componente 1 – Efetividade e segurança no mundo real de tratamentos de mieloma múltiplo baseados em talidomida e bortezomibe: um estudo de coorte retrospectivo de 2009 a 2020 em uma metrópole brasileira

Estudo de coorte retrospectiva, no qual foram incluídos todos os pacientes (N=278) tratados nos ambulatórios participantes e que tiveram início do tratamento para mieloma múltiplo entre janeiro/2009 a fevereiro/2020.

O desfecho primário do estudo foi a efetividade do tratamento de mieloma múltiplo, avaliada por meio de SG e SLP. SG foi definido como o período entre o diagnóstico de mieloma múltiplo e o óbito, ou o final do seguimento. A SLP foi definida como o período entre o diagnóstico/ou início de uma linha de tratamento e a progressão da doença/ou início de outra linha de tratamento/ou óbito (ANVISA, 2015; OTÁVIO CLARK *et al.*, 2013).

O desfecho secundário foi a segurança da terapia do mieloma múltiplo, levando em consideração a incidência dos principais eventos adversos observados: infecção, neuropatia periférica (incluindo parestesia, dormência e sintomas de formigamento), evento tromboembólico (tromboembolismo venoso e embolia pulmonar) e eventos hematológicos (leucopenia e trombocitopenia). Os eventos hematológicos foram obtidos através de resultados de exames laboratoriais e classificados como moderados ou graves de acordo com o PRO-CTCAE v5 (BASCH *et al.*, 2014).

As variáveis explicativas foram coletadas na linha basal do estudo (período de diagnóstico), compreendendo: sexo, idade (<65 ou ≥65 anos, definida pela mediana das idades), tipo de clínica (pública ou privada), comorbidades, ISS, polifarmácia (uso de ≥ 5

medicamentos além do tratamento de mieloma múltiplo), *performance status* (*Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG), ano de início do tratamento (agrupados em períodos de 2009-2012, 2013-2016, 2017-2020), esquemas de tratamento de primeira linha para mieloma múltiplo (contendo talidomida, contendo bortezomibe, contendo talidomida+bortezomibe (T+B), outros). Também foram coletadas informações sobre todas as linhas de tratamento disponíveis registradas, como esquemas de tratamento realizados, se o paciente fez TACTH, resposta ao tratamento (*stringent*, completa, resposta parcial muito boa -RPMB-, ou pior). A data e a causa da morte foram registradas sempre que disponíveis. Relatamos a melhor resposta ao tratamento registrada durante as linhas de tratamento e calculamos o tempo mediano de acompanhamento dos pacientes.

Também foram coletadas variáveis sociodemográficas dos pacientes encontrados pessoalmente no momento do recrutamento: cor da pele autodeclarada (branca, outras), escolaridade (baixa: nunca estudou + ensino fundamental; alta: ensino médio + ensino superior), renda familiar (baixa: ≤ 3 salários mínimos; alta: >3 salários mínimos).

Foi realizada análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas de variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas. Caracterizou-se a SLP na primeira linha de tratamento e em relação ao tempo médio de sobrevida. SG e SLP foram descritos adicionalmente de acordo com os regimes de tratamento e SG até o ano de início do tratamento. Operacionalmente, a SLP foi medida como tempo até o próximo tratamento (*time to next treatment – TTNT*) (CAMPBELL *et al.*, 2020).

O método de Kaplan-Meier (KM) foi utilizado para estimar a probabilidade acumulada de estar livre de progressão da doença ou óbito. Foram construídas curvas da SLP para comparar a ocorrência de progressão da doença ou óbito de acordo com as variáveis explicativas selecionadas, utilizando o teste log-rank, considerando um nível de significância de 5%. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi realizado para análises univariadas e multivariadas. A magnitude do risco de progressão da doença ou óbito na primeira linha foi estimada pelo *hazard ratios* (HR), considerando intervalo de confiança (IC) de 95%. O nível de significância adotado foi de 5%. No modelo inicial da análise multivariada foram incluídas as variáveis que atingiram $p \leq 0,20$ na análise univariada. A estratégia de construção do modelo foi realizada pelo processo de exclusão das variáveis até a obtenção do modelo final, no qual permaneceram aquelas com $p \leq 0,05$. O teste de razão de verossimilhança foi

utilizado para comparar os modelos e a hipótese de risco proporcional foi avaliada verificando-se o paralelismo das curvas log-log de sobrevivência.

A incidência acumulada dos principais eventos adversos foi estimada em relação à ocorrência (presença/ausência) de qualquer evento no tratamento de primeira linha e durante todo o período de seguimento. A incidência acumulada de eventos adversos também foi medida para cada esquema de tratamento de mieloma múltiplo. O teste qui-quadrado de Pearson foi realizado para verificar diferenças de eventos adversos de acordo com os esquemas de tratamento do mieloma múltiplo e a magnitude da associação foi medida através do risco relativo (RR) com IC de 95%. Foram excluídos desta análise os pacientes que apresentavam evento adverso na linha basal (casos prevalentes) ou aqueles com ausência de registro de evento adverso ou exame laboratorial em prontuário.

3.5.2 Componente 2 – Neuropatia periférica induzida por quimioterapia impacta a qualidade de vida e atividades da vida diária de pacientes brasileiros com mieloma múltiplo

Estudo transversal, no qual foram incluídos pacientes (n=217) com diagnóstico de mieloma múltiplo, maiores de 18 anos, em qualquer fase de tratamento ou remissão da doença. O recrutamento foi realizado no período de abril/2019 a março/2020.

Os pacientes foram identificados por meio dos cadastros de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID C 90.0) de cada local de estudo. Foram consultadas semanalmente as agendas de atendimento dos locais, tanto de consultas médicas, como de infusão de medicamentos. No horário mais conveniente para abordagem do paciente, um integrante da equipe realizava o convite para participação no estudo, apresentava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C) e, caso aceitasse, era realizada uma entrevista com o paciente.

Foi realizada uma entrevista face-a-face com o paciente e/ou seu acompanhante. Nesta entrevista, foram coletados dados sociodemográficos/econômicos, clínicos (Apêndice A) e foram aplicados dois questionários validados, um para medida de NPIQ (Anexo D) e outro de QVRS (Anexo E e F). Os prontuários médicos desses pacientes foram revisados para complementação dos dados clínicos nos 12 meses anteriores à entrevista.

A variável desfecho foi a NPIQ, mensurada por meio do QNIA e caracterizada pela presença de sintomas de neuropatia nos membros inferiores (MI) e membros superiores (MS). O impacto da NPIQ nas AVD também foi avaliado. As variáveis explicativas foram

sexo, idade, cor de pele autodeclarada, renda familiar, escolaridade, tipo de clínica (pública ou privada), comorbidades, ISS, *performance status* (ECOG), polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos, além do tratamento do mieloma múltiplo) (MAGGIORE; GROSS; HURRIA, 2010), realização de TACTH, internação (durante o tratamento por qualquer motivo), tempo de duração da doença (em meses), esquemas de tratamento do mieloma (categorizados em: com talidomida, com bortezomibe, talidomida+bortezomibe, outros e sem tratamento), número de linhas de tratamento, fase do tratamento (indução, manutenção, ou remissão) e os escores obtidos por meio do QLQ-C30 e QLQ-MY20.

Foi realizada análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas. A NPIQ em MI e MS foi caracterizada como variável dicotômica (se o paciente tinha pelo menos um sintoma, ele era alocado para o grupo NPIQ para a área corporal correspondente) a partir dos escores obtidos por meio do QNIA e comparada com relação às variáveis explicativas (sociodemográficas, clínicas e de QVRS). Para QVRS, foram usados os escores obtidos em cada domínio do questionário (variáveis contínuas). Empregou-se o método de regressão logística binária para análises univariada e multivariada. A força da associação foi estimada utilizando-se razão de chances (*odds ratio* – OR) com IC de 95%. O efeito independente das variáveis na NPIQ foi medido na análise multivariada, utilizando a regressão logística. As variáveis incluídas no modelo inicial foram aquelas estatisticamente associadas aos sintomas de NPIQ na análise univariada ($p \leq 0,20$). A modelagem foi feita inicialmente com todas as variáveis, seguida de exclusão sequencial para avaliar a significância estatística de cada uma, e apenas aquelas com $p \leq 0,05$ foram mantidas no modelo final. As variáveis que apresentaram muitas informações faltantes (TACTH, ISS, *performance status*) foram excluídas desta análise. A qualidade do ajuste foi avaliada por meio do teste de Hosmer-Lemeshow.

3.5.3 Componente 3 – Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo após o tratamento de primeira linha: resultados de um estudo de coorte prospectiva

Estudo de coorte prospectiva, incluindo pacientes maiores de 18 anos com mieloma múltiplo recém-diagnosticados (com até 30 dias do início da quimioterapia) e virgens de tratamento (N=36). O recrutamento foi realizado entre abril/2019 a março/2020. Como no Componente 2, os pacientes foram identificados por meio dos cadastros de CID C 90.0 de cada local de estudo, assim como por meio das agendas semanais de cada um dos

locais. Não foram identificados pacientes recém-diagnosticados no hospital público referência em oncologia e hematologia para o SUS, no período de recrutamento, portanto participaram deste componente somente pacientes do hospital público de ensino e da clínica particular.

Pacientes que assinaram o TCLE (Apêndice C) foram acompanhados por período de até 12 meses aproximadamente. Foram realizadas duas entrevistas, uma no baseline (até 30 dias do diagnóstico) e uma entrevista final (Figura 3). Para pacientes que realizaram o TACTH durante o período de acompanhamento, foi realizada a entrevista final no contato seguinte ao transplante. As entrevistas da linha de base (*baseline*) foram realizadas face-a-face, as entrevistas finais foram realizadas face-a-face, preferencialmente, e por meio de contato telefônico (quando o paciente não tinha consulta ou procedimento em data próxima ao acompanhamento, ou durante a pandemia de COVID-19).

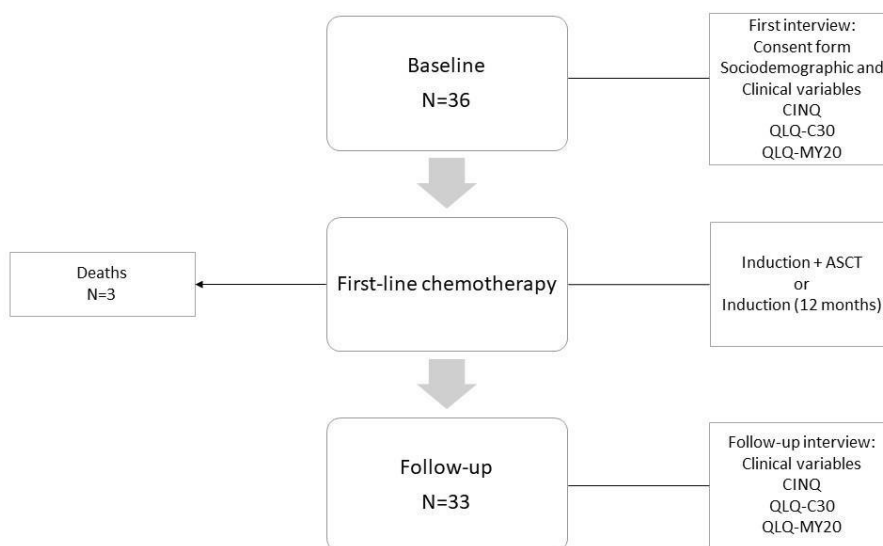


Figura 3: Entrevistas de acompanhamento dos pacientes

No *baseline*, foram registradas as informações relativas às variáveis sociodemográficas, socioeconômicas, hábitos de vida, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos.

Na entrevista basal e na última entrevista de seguimento pós-tratamento foram aplicados também os questionários de qualidade de vida QLQ-C30 (Anexo E) e QLQ-MY20 (Anexo F).

Os prontuários de todos os pacientes foram revisados para coleta de informações complementares sobre variáveis clínicas, registrados em formulário elaborado pelos pesquisadores, por período de um ano, desde o diagnóstico (Apêndice B).

A variável desfecho deste componente foi a mudança na QVRS (melhora ou piora) alcançada na entrevista final, após tratamento de primeira linha. A QVRS foi medida por meio do QLQ-C30 e do QLQ-MY20. As variáveis explicativas foram dados sociodemográficos/econômicos: sexo, idade, cor da pele, escolaridade, renda familiar, tipo de clínica (pública ou privada); dados clínicos: realização de TACTH, presença de comorbidades, ISS, *performance status* (ECOG), polifarmácia (≥ 5 medicamentos, além da quimioterapia), a NPIQ (medida pelo instrumento QNIA) e dados relacionados à terapia antineoplásica: esquemas com talidomida, com bortezomibe, com talidomida+bortezomibe.

Foram realizadas análises descritivas para caracterização da população com relação à QVRS e variáveis de exposição selecionadas. Foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparar as medianas dos escores de QVRS obtidos no baseline e no final do acompanhamento.

Os escores medianos na entrevista final foram analisados pelo teste U de Mann-Whitney para comparar os resultados de cada escala de QVRS por grupo de variáveis independentes binárias. Os testes post hoc de Kruskal Wallis e Bonferroni foram usados para comparar os escores medianos de QVRS entre os esquemas de tratamento.

Para medir a melhora ou piora na QVRS, subtraíram-se os escores medianos finais dos domínios pelos escores medianos do baseline. O método de regressão linear foi utilizado para medir a associação entre as diferenças de pontuação e as variáveis de exposição em análises univariadas e multivariadas. Os valores betas positivos obtidos nos modelos finais do Escore sumarizado, Status Global de Saúde/QV e Escalas Funcionais, do QLQ-C30, e Perspectiva Futura, e Imagem Corporal do QLQ-MY20 corresponderam à melhora (valores negativos denotaram piora para esses domínios) em QVRS. Os valores betas positivos das Escalas de Sintomas do QLQ-C30, Sintomas da Doença e Efeitos Colaterais - Efeitos adversos do tratamento do QLQ-MY20 corresponderam à piora da QVRS (valores negativos indicam melhora da QVRS).

As variáveis incluídas no modelo inicial de análise multivariada foram aquelas estatisticamente associadas à QVRS na análise univariada ($p \leq 0,20$). A modelagem foi realizada aplicando-se o método *stepwise*, inicialmente incluindo todas as variáveis seguidas

de deleção sequencial para avaliar a significância estatística de cada uma, e apenas aquelas com $p \leq 0,05$ foram mantidas no modelo final (método retroativo).

3.6 População do estudo

A Figura 4, apresenta o fluxograma com a distribuição dos pacientes nos três componentes. A partir da lista de pacientes cadastrados nos três locais de estudo entre 2009 a 2020 com diagnóstico de mieloma múltiplo (CID C 90.0; n=470), foram identificados 51 pacientes que não tiveram de fato diagnóstico de mieloma múltiplo, nove que iniciaram tratamento antes de 2009, um que usava talidomida para tratar outra doença e 131 que não foram localizados (nem como óbitos, em nenhum momento do recrutamento), não realizaram o tratamento de mieloma nestes locais, que se recusaram a participar, ou não eram capazes de responder. Ao final, restaram 278 registros válidos para o recrutamento do estudo.

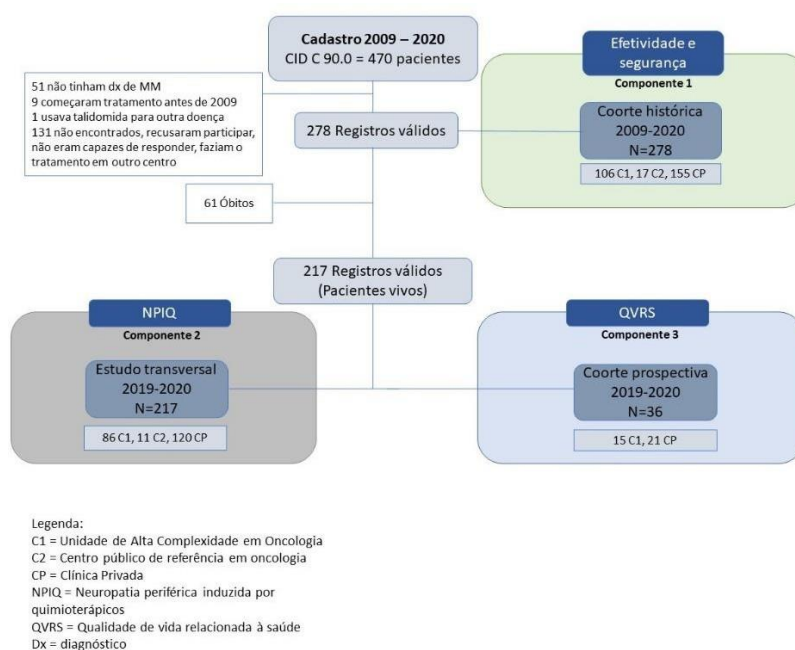


Figura 4 – Distribuição dos pacientes nos três componentes do estudo

Portanto, na coorte retrospectiva (Componente 1), foram incluídos todos os 278 participantes (destes, 61 óbitos na época do recrutamento). No estudo transversal (Componente 2), foram incluídos os 217 participantes que estavam vivos no momento do recrutamento. E na coorte prospectiva (Componente 3), foram incluídos 36 pacientes que foram recém-diagnosticados, durante o período de recrutamento.

3.7 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) (CAAE 05400818.3.0000.5149 e 05400818.3.3004.5119 - Anexo A e Anexo B) e autorizado pelo Serviço de Hematologia da clínica particular. Toda a pesquisa foi conduzida seguindo a Resolução n° 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil.

4 ARTIGO DE RESULTADOS 1

Este artigo refere-se ao Componente 1 – Evidência de “mundo real” sobre efetividade e segurança de tratamentos para mieloma múltiplo: coorte retrospectiva de 2009 a 2020, em Belo Horizonte.

O artigo será submetido no periódico Cancer Epidemiology.

Real-world effectiveness and safety of multiple myeloma treatments based on thalidomide and bortezomib: a retrospective cohort study from 2009 to 2020 in a Brazilian metropolis

Authors

Paula Lana de Miranda Drummond^{1,2}, Roberta Márcia Marques dos Santos², Adriano Max Moreira Reis¹, Jéssica Soares Malta¹, Lívia Pena Silveira³, Iwysen Henrique Fernandes da Costa³, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua¹

1- Faculty of Pharmacy; Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

2- Ezequiel Dias Foundation, Brazil

3- Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Abstract

Background: Multiple myeloma (MM) is an incurable cancer of plasma cells, the survival of which has improved over the years with the emergence of new treatments. In Brazil, the availability of treatments is different from developed countries. Real-world evidence with Brazilian patients is lacking. **Objectives:** Our aim was to evaluate the effectiveness and the safety of MM treatments in a Brazilian metropolis. **Methods:** This was a retrospective cohort study with MM patients, beginning MM treatment from 2009 to 2020 (i.e. before bortezomib available in public health services). Patients' medical records were revised to obtain clinical variables. The primary outcomes were Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS), and the secondary outcomes were Adverse Events (AE). Kaplan-Meier curves were obtained and the Cox proportional hazards model was performed for univariate and multivariate analyses. The incidence of AE was estimated and chi-squared test was performed between AE and MM regimens. **Results:** In total, 278 patients participated in the study with median age of 64 years, 50.4% were females, 55.8% attended private clinic, 34.9% received autologous stem cell transplantation (ASCT) and 32.4% were on polypharmacy. Most patients from public services used thalidomide-based regimens (40.3%) and at private clinics used bortezomib-based regimens (38.1%) as first-line treatment. Patients had a median OS of 99 months. Patients had median PFS of 28 months in first-line treatment, which was significantly different for age ($p=0.0055$), polypharmacy ($p=0.0094$) and ASCT ($p<0.0001$). PFS was independently associated to polypharmacy and ASCT. The incidence of peripheral neuropathy (39.6%) was high, on the other hand, the incidence of severe AE was low. We found significant difference between first-line T+B-based regimens and leukopenia ($p=0.012$). **Conclusion:** Our study showed that patients on polypharmacy and who did not receive ASCT had worse PFS. Similar to other Latin countries, most patients used thalidomide- and bortezomib-based regimens as first-line treatments having similar OS and PFS. Treatments were considered relatively safe, especially regarding serious AE.

Keywords: Multiple myeloma; Effectiveness; Drug safety, Thalidomide, Bortezomibe.

Introduction

Multiple myeloma (MM) is an incurable cancer of monoclonal plasma cells of the bone marrow. It accounts for 1% of all cancers and approximately 10% of all hematologic malignancies (1,2). According to the 2019 Global Burden of Disease study, global MM incidence was 2.01 cases per 100,000, with a 1.47 death rate. In Brazil, the incidence was 2.28 per 100,000, with a 1.83 per 100,000 mortality rate (3).

Survival in MM has improved significantly in the past years, with the introduction of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors (4). It continues to improve with the use of novel therapeutic agents, such as monoclonal antibodies and immunotherapies, that entail high costs (5). Hence, there is an inequality in the availability of modern treatments in developing countries, such as Brazil and others in Latin America (6). In Brazil, the available treatments are mostly those based on thalidomide and bortezomib (7), which are both supplied by the Brazilian Unified Health System nowadays (6,8) (however bortezomib was not yet available during the study period).

It is also known that results emerging from clinical trials may differ from real-world evidence due to several factors, such as ethnicity, availability, cost, aging, comorbidities and patient selection (9). Even when well designed and conducted, clinical trials may present a selective reporting bias (underreporting) of harm outcomes (10,11). MM patients may have several adverse events (AE), with the major ones being venous thromboembolism, hematologic events, peripheral neuropathy, infections and teratogenicity (12).

Few real-world studies involving Brazilian patients with MM are available (13). Therefore, the objective of this study was to evaluate the effectiveness and the safety of MM treatments based on thalidomide and bortezomib in a Brazilian metropolis.

Methods

Study design and population

We conducted a retrospective cohort study with MM patients (≥ 18 years-old) attending two public outpatient clinics and one private oncology and hematology clinic (Hematológica/Oncoclínicas Group) in Belo Horizonte, Brazil from January 2009 until February 2020. The clinics' databases were assessed, and patients receiving MM diagnosis were identified through the ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (code C90 multiple myeloma).

Part of the cohort participants comprised patients recruited in person (217 out of 278, who were alive during the patient recruitment period), from April 2019 to February 2020 (14,15), when they were invited to participate and were included in the study after signing the consent form. The ethics committees waived informed consent for deceased patients.

The patients' flowchart with exclusion criteria is presented in Figure 1.

Figure 1 – Selection of eligible multiple myeloma patients

Data collection

Patients' medical records were assessed and data from diagnosis until the recruitment period (2019/2020) or until death were collected. Data from medical records were recorded in structured forms developed by our research group. All researchers involved in the data collection were trained and followed up during the first medical charts collection. A pilot study was carried out in order to standardize the procedures of data collection.

Study variables

The primary outcome of the study was effectiveness of MM therapy, assessed through Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS). OS was defined as the period between the MM diagnosis and death, or the end of follow-up. PFS was defined as the period between the diagnosis/or initiation of a line of treatment and disease progression/or initiation of another line of treatment/or death (16,17).

New lines of therapy were defined according to the guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in MM (18). We also considered a new line if there was a record of disease progression in the medical chart, and the same treatment regimen as the previous line was used. Patients transferred to other health services were considered loss to follow-up.

The secondary outcome was safety of MM therapy, taking into consideration the incidence of main AE observed: infection, peripheral neuropathy (including paresthesia, numbness and tingling symptoms), venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism), and hematologic events (leukopenia and thrombocytopenia). Hematologic events were assessed through laboratory tests results and were then classified as moderate or severe according to the Patient-Reported Outcomes of the Common Terminology Criteria for Adverse Effects (PRO-CTCAE) v5 (19).

Exposure variables were collected at baseline (diagnosis period), comprising: sex, age (<65, or ≥65 years), type of clinic (public or private), comorbidities, International Staging System - ISS, polypharmacy (use of ≥ 5 medications in addition to MM treatment), performance status (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG), year of treatment initiation (2009-2012, 2013-2016, 2017-2020), and first-line MM therapy regimens (thalidomide-based, bortezomib-based, thalidomide+bortezomib-based (T+B-based), others). We also collected information from all available lines of treatment recorded, such as MM regimens performed, whether an autologous stem cell transplantation (ASCT) was received, treatment response (stringent, complete, very good partial response -VGPR-, or worse). Date and cause of death were registered whenever available. We reported the best treatment response recorded during the treatment lines and calculated the median follow-up time. Patients who didn't receive ASCT could have been eligible, but with no record of the procedure, which could have been performed (but not recorded), or not (due to the pandemics, by patient choice, or any other reason).

We also collected sociodemographic variables from patients met in person at the moment of recruitment: self-declared skin color (white, others), education level (low: never studied + elementary school; high: high school + higher education), family income (low: ≤3 minimum wages; high: >3 minimum wages).

Statistical analysis

Descriptive data analysis was conducted through absolute and relative frequencies of categorical variables and measures of central tendency and dispersion for continuous variables. We characterized PFS across the first-line treatment and regarding the median survival time. OS and PFS were additionally described according to the treatment regimens and OS by the year of treatment initiation. Operationally, PFS was measured as time to next treatment (TTNT).

The Kaplan-Meier (KM) method was used to estimate the cumulative probability of being free of disease progression or death. PSF curves were constructed to compare the occurrence of disease progression or death according to the selected exposure variables, using the log-rank test, considering a significance level of 5 %. The Cox proportional hazards model was performed for both univariate and multivariate analyses. The magnitude of the risk of disease progression or death within the first-line was estimated by the hazard ratio (HR), considering 95 % confidence interval (CI). The significance level adopted was 5 %. In the initial model of the multivariate analysis, variables that reached $p \leq 0.20$ in the univariate analysis were included. The model construction strategy was carried out by the process of deleting variables until obtaining the final model, in which those with $p \leq 0.05$ remained. The likelihood ratio test was used to compare the models and the proportional hazard assumption was assessed by checking the parallelism of the log-log survival curves.

The cumulative incidence of main AE was estimated, with respect to the occurrence (presence/absence) of any event in the first-line treatment, and during the entire follow-up period. Cumulative incidence of the AE was also measured for each MM treatment regimen. The Pearson chi-squared test was performed to verify differences of AE according to MM treatment regimens and the magnitude of association was measured through the relative risk (RR) with a 95 % CI. The incidence of AE (yes/no) was compared with each treatment regimen (for example: with thalidomide vs. without thalidomide). Patients who presented AE at baseline (prevalent cases) or those with absence of the AE record or laboratory exam in medical charts were excluded from this analysis.

All analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences® (SPSS®), version 25.0 and SAS® OnDemand for Academics.

Ethical considerations

This study was designed in accordance with the ethical standards of research involving human participants of the national research committee (CNS 466/2012). The ethics committees of the Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) and the Hospital Foundation of Minas Gerais State (FHEMIG) approved the study (CAAE 05400818.3.0000.5149 and 05400818.3.3004.5119). Patients who agreed to participate in the research signed a free and informed consent form.

Results

Baseline variables

In total, 278 patients were included in the study. The median age was 64 years (interquartile range-IQR:54-73), 50.4 % were females, 28.4 % were white, 51.6 % had low family income, 52.3 % had high education level, 55.8 % attended private health care service, 28.8 % had ISS III, 96.8 % had at least one comorbidity and 32.4 % were on polypharmacy at baseline (Table 1). Twenty-one (7.6 %) patients had ECOG 0, 14 (5.0 %) had ECOG 1, 12 (4.3 %) had ECOG 2, 3 (1.1 %) had ECOG 3, and 82 % of the data were missing. Regarding first-line treatment, most patients at public health services used thalidomide-based regimens (40.3 %) and most patients at the private clinic used bortezomib-based regimens (38.1 %); thalidomide+bortezomibe based regimens was mainly used by patients from private clinics (6.1 %).

Insert Table 1: Baseline characteristics of multiple myeloma patients (n=278)

During the first-line treatment, most patients used thalidomide-based regimens (49.6 %), followed by bortezomib-based regimens (38.5 %), T+B-based regimens (6.5 %) and other regimens (5.4 %). In the second-line, we observed 141 patients, 37.1 % using thalidomide-based regimens, followed 36.4% using bortezomib-based regimens, 11.4 % using T+B-based regimens and 15.0 % using other regimens, which included lenalidomide, pomalidomide, carfilzomib, daratumumab, among others. In the first-line, 29.8 % of patients received ASCT and 6.1 % in the second-line. A total of 97 (34.9 %) patients received ASCT.

Response of treatment

In the first-line, 143 (51.4 %) patients had record of response to treatment, and in the second-line 89 (32.0 %) patients had a record of response to treatment. At first-line only one patient had stringent response (using a bortezomib-based regimen); 8.6 % had complete response, 15.8 % had VGPR, and 37.8 % had worse responses. However, 48.6 % of patients had no record of response at first-line. At second-line, 2.2 % of patients had complete response, 4.0 % had VGPR and 25.8 % had worse responses. Missing responses corresponded 68 % at second-line. Figure 2 shows percentage of ASCT, of VGPR or higher and MM treatment regimen by first and second-lines of treatment.

Insert Figure 2 – Multiple Myeloma Treatment Regimens by lines of treatment, Treatment Response and ASCT

Overall survival

Patients' median OS was 99 months (95 % CI: 88; upper limit not estimable), with a median follow-up time of 27 months (IQR: 14-54) (Figure 3). Median follow-up time for patients initiating treatment between 2009-2012 was 94 months, between 2013-2016 was 41 months and between 2017-2020 was 15 months. A total of 66 patients (23.7 %) died during the study follow up (being 61 already deceased in the recruitment period). From the 66 deceased patients, 63.6 % used thalidomide-based regimens as first-line treatment, 27.3 % used bortezomib-based regimens, 3.0 % used T+B-based regimens and 6.1 % used other regimens. Most patients had the occurrence of infection/shock/sepsis (37.9 %) as cause of death, followed by worsening of the disease (19.7 %); however, 26 (9.4 %) patients had no record of the cause of death. Regarding mortality rate, for patients initiating treatment between 2009-2012 was 38.3 %, between 2013-2016 was 35.6 % and between 2017-2020 was 9.2 %.

Insert Figure 3 – Kaplan-Meier of Overall survival

PFS

Median PFS in first-line treatment was 28 months. Patients had a median of 2 lines (IQR: 1-2) of treatment during the follow-up period, being 1 the minimum and 9 the maximum number of lines observed. Figure 4 shows the KM curves for the first-line treatment, the median survival time and KM stratified by the variables which were significant (log-rank test $p \leq 0.05$). Disease progression or death in first-line treatment was significantly different for age ($p=0.0055$), polypharmacy ($p=0.0094$) and ASCT ($p<0.0001$); and not significantly different for sex ($p=0.5148$), type of clinic ($p=0.2316$), comorbidities ($p=0.2756$) and MM treatment regimens ($p=0.5903$).

Insert Figure 4 - Kaplan-Meier of Progression-free survival in first-line treatment ($p \leq 0.05$)

Disease progression or death in first-line treatment were statistically associated with age, polypharmacy and ASCT in the univariate analysis. In the final model of multivariate analysis, polypharmacy and ASCT remained significant (Table 2). Our results show that patients on polypharmacy had higher risk of disease progression or death compared to patients who were not on polypharmacy (HR=1.472; 95% CI= 1.051-2.061); and patients who did not receive ASCT in first-line had higher risk of disease progression or death compared to patients who received ASCT (HR=2.020; 95% CI= 1.395-2.924).

Insert Table 2: Cox regression analysis for PFS in first-line treatment (n=278)

AE

During the entire follow-up period, the incidence of peripheral neuropathy was 58.6 %, of venous thromboembolism was 9.7 %, of infections was 50.4 %, of leukopenia was 61.5 % and of thrombocytopenia was 35.3 %.

In first-line, leukopenia (39.2 %; 95 % CI = 33.4 – 45.2) and peripheral neuropathy (39.6 %; 95 % CI = 33.8 – 45.6) were the most incident AE, whereas venous thromboembolism (6.5 %; 95 % CI = 3.9 – 10.0) was the less incident AE. Table 3 shows the incidence of main AE in the first-line treatment. In first-line, the incidence of moderate leukopenia was 32.7 %, of severe leukopenia was 6.1 %, of moderate thrombocytopenia was 6.5 %, and of severe thrombocytopenia was 9.0 %.

Insert Table 3 –Incidence of main adverse events in first-line treatment (n=278)

Table 4 shows the incidence and RR of AE by MM treatment regimen in first-line of treatment. No statistically significant difference between first-line MM treatment regimens and AE was found, except for T+B-based regimens and leukopenia (RR: 3.7; p=0.012).

Insert Table 4 –Incidence and relative risk of main adverse events by MM treatment regimen in first-line treatment

Discussion

This study presented data from a retrospective three-center study based on real-world Brazilian patients' treating MM. Patients used mainly thalidomide-based regimens in first-line treatment at public health centers, but bortezomib-based and other regimens were more common at private clinics and as second-line regimens. These findings are in accordance with a cohort study conducted in several Latin American countries (20). We found statistical association of PFS to polypharmacy and to ASCT.

Beyond the negative implications of polypharmacy on chemotherapy tolerability and patients' quality of life (15,21), a major outcome of interest is the effect on survival. Association between polypharmacy and survival outcomes has been described in patients with hematological cancer and solid tumors (21–23). This is in line with our study that found those who were on polypharmacy at baseline had a significantly higher risk of disease progression or death within the first-line. Similarly, investigation with lung cancer patients showed that the use of other medications, such as antibiotics, corticosteroids, and monoclonal antibodies also had a negative impact on treatment OS and PFS (24). In another assessment of polypharmacy impact, in older patients, prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the number of medications was associated with inferior OS (25). We should also mention that not all polypharmacy patients had records of comorbidities, nor patients with comorbidities had records of all medications used.

ASCT remains an important therapeutic strategy for MM. In our cohort, patients who did not received ASCT had a significantly higher risk of disease progression or death. Other studies show association of conducting ASCT and having better PFS outcomes, as in Latin patients using thalidomide and bortezomib-based regimens (20), and also, in different situations such as patients using lenalidomide triplet therapy + ASCT, or conducting ASCT in patients who had their first remission (26,27).

As expected, patients under 65 years showed median PFS longer than patients aged 65 years or older; although this variable did not remain in the final Cox regression model. In other MM cohorts, more advanced age was also associated with worse survival (28,29). Older adults with MM are a growing population, and personalizing treatment based on disease and health status is imperative to improve survival (30).

Novel agents and regimens for MM have substantially improved the prognosis of patients with an increase in median survival from 3 – 5 years to 8 -10 years in the past decade (31). Our patients showed a median survival time of 28 months in first-line treatment, which is in accordance with other Latin patients' outcomes (20). The contribution of newer available drugs in Brazil to improve survival was identified in our cohort; patients who initiated treatment with other regimens had better OS than thalidomide-based regimens. Regarding PFS analysis, MM treatment regimens did not show to be statistically different in our cohort study. Nevertheless, other studies have shown the superiority of novel agents, such as lenalidomide, carfilzomib, and daratumumab regarding PFS and deeper responses (5,32).

Thalidomide and bortezomib were the most used drugs in first and second-line regimens in our Brazilian patients, as in the HOLA study (13) and also in an Argentinian and in a Chilean cohort

(33,34). Patients who received ASCT in our study showed better PFS, which is in accordance with the Argentinian study (33), where patients who did not undergo ASCT in first-line therapy had considerably worse outcomes (OS and PFS); but the authors say this subgroup included primary refractory patients and patients with severe AE and poor performance status after induction therapy. In our study, more patients using thalidomide-based regimens had record of better treatment responses in first and second-line treatment (\geq VGPR) than other regimens. In the Argentinian cohort deeper responses were observed in the T+B-based regimen, compared to the bortezomib-based regimen (33). In the Chilean study, the bortezomib-based regimen had better responses than the thalidomide-based (34).

Unlike the HOLA study (20), most of our patients were from a private clinic, where it was possible to recruit more participants. Even so, our data were similar to other cohorts conducted in Latin America in terms of the availability of MM regimens, mostly thalidomide and bortezomib-based, or a combination of both drugs, in first line. Similarly to the HOLA patients, almost one third of our patients received ASCT and most patients had ISS III. Our patients were older at diagnosis than the Argentinians (57 years), Chileans (53 years) and HOLA patients (62 years), which may have influenced different age-dependent outcomes (13,20,33,35).

The introduction of new drugs in the treatment of MM increased interest in drugs that improve survival, but there is also a growing demand for drugs that reduce the burden of treatment, decrease AE and improve quality of life (36). In this sense, our study combined the clinical effectiveness with the safety profile in the real-world context. Peripheral neuropathy must be adequately managed in the treatment of patients with MM to avoid AE and reduce the frequency of occurrence that was high in the cohort. In contrast, we found a low incidence for severe AE (venous thromboembolism, severe leukopenia and severe thrombocytopenia), showing a favorable safety profile. MM treatment regimens were not statistically associated with AE (except T+B-based regimens with leukopenia), in our cohort. For the Argentinian cohort, the authors found more AE related to the T+B-based regimen, compared to the bortezomib-based regimen, especially grade 3-4 neuropathy (7.14 % vs 1.26 %, respectively; $P = 0.005$) and thrombosis (13.10 % vs 3.36 %; $P = 0.001$). They also found more hematologic AE in the bortezomib-based group, especially thrombocytopenia (16.39 % vs 5.95 %; $P = 0.017$). However, bortezomib-based is the preferred induction regimen in Argentina, based on safety profile (33).

We acknowledge our study had some limitations, such as the single source of data (regarding clinical data), which restricted us to the information recorded by health professionals; thus, some variables had a large amount of missing data, such as ISS, treatment response, performance status, as in other Latin cohort studies (13,34). We could not evaluate accurately the number of treatment lines and progressions, nor the occurrence of death for all patients, especially those diagnosed between 2009-2012. However, our study had some strong points, such as being conducted in one of the biggest metropolises in Brazil, in three different centers, including patients from diverse socioeconomical profiles, with access to different MM medications.

Further studies should be conducted with more patients in a real-world context in Brazil, from different regions, allowing extrapolation of the data. We must consider that Brazil is a continental country and the realities are different for each region of the country. Also, newer drugs are becoming available for Brazilian patients and their effectiveness and safety should be further evaluated to inform clinical decision.

Conclusion

Our eleven-year study showed that patients on polypharmacy and who did not receive ASCT were at higher risk of death/progression. Most patients used thalidomide-based and bortezomib-based

regimens as first-line treatments and the median survival time was similar to other Latin countries. MM treatment regimens were considered relatively safe, especially regarding the low incidence of serious AE.

References

1. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548–67.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. Seattle, WA: IHME, University of Washington. 2015 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
4. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–8.
5. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: Novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(2):252–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.329>
6. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2019;19(1):e43–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.08.005>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n° 708, de 6 de agosto. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. DOU 07/08/2015. 2015. p. 38.
8. BRASIL. Portaria SCTIE/MS n° 45, de 25 de setembro de 2020. DOU 08-09-2020; 2020 p. 543.
9. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J*. 2018 Nov;8(11):109.
10. Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ Br Med J*. 2014;349.
11. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*. 2016 Feb;352:i157.
12. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma : a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* [Internet]. 2018;1542–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>
13. Hungria VT de M, Chiattoni C, Pavlovsky M, Abenozza LM, Agreda GP, Armenta J, et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol*. 2019;5:1–19.
14. Drummond PL de M, dos Santos RMM, Silveira LP, Malta JS, Reis AMM, Costa NL, et al.

- Chemotherapy-induced peripheral neuropathy impacts quality of life and activities of daily living of Brazilian multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract.* (in Press).
15. Malta JS, Drummond PL de M, Silveira LP, Costa NL, Santos RMM dos, Machado CJ, et al. Effect of therapeutic regimens and polypharmacy on health-related quality of life of people with multiple myeloma: a cross-sectional study in Belo Horizonte, Brazil. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2022 Jan 27;1–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2034387>
 16. Otávio Clark, Luciana Fanti, Bonnie Donato, Laura Murta Amaral, Carolina Santinho, Graziela Bernardino. Valor clínico das terapias biológicas em oncologia: mensuração de desfechos para a avaliação de benefícios. *Jbes* [Internet]. 2013;5(1):29–37. Available from: <http://www.evidencias.com.br/pdf/publicacoes/914b243d35e56c1c8a5641ace8de6d3d.pdf>
 17. ANVISA. Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos [Internet]. 2015. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+clínicos+de+medicamentos+oncológicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>
 18. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2015 Aug 13;126(7):921–2. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647636>
 19. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the national cancer institute’s patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):1–11.
 20. Hungria VT de M, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020 Feb;188(3):383–93.
 21. Barlow A, Prusak ES, Barlow B, Nightingale G. Interventions to reduce polypharmacy and optimize medication use in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2021 Jul;12(6):863–71.
 22. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen H-O, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Dec;76(3):208–17.
 23. Elliot K, Tooze JA, Geller R, Powell BL, Pardee TS, Ritchie E, et al. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res.* 2014 Oct;38(10):1184–90.
 24. Cortellini A, Di Maio M, Nigro O, Leonetti A, Cortinovis DL, Aerts JG, et al. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy. *J Immunother cancer.* 2021 Apr;9(4).
 25. Sugidono M, Lo M, Young R, Rosario K, Jung Y, Huang C-Y, et al. Impact of Polypharmacy Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Older Adults. *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr;27(4):344.e1-344.e5.
 26. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Jul;387(2):132–47.

27. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N, Verma P, Ahmed R, Mehta P, et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2018 Oct;97(10):1869–77.
28. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Bladé J, San Miguel J, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1599–605.
29. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017 May;102(5):910–21.
30. Antoine-Pepeljugoski C, Braunstein MJ. Management of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients. *Curr Oncol Rep.* 2019 May;21(7):64.
31. Yang Y, Li Y, Gu H, Dong M, Cai Z. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. *J Hematol Oncol [Internet].* 2020;13(1):150. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00980-5>
32. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J V, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2018 Jan;131(3):301–10.
33. Schütz NP, Ochoa P, Duarte P, Remaggi G, Yantorno S, Corzo A, et al. Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosphamide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A Retrospective Cohort Study from Grupo Argentin. *Hematol Oncol.* 2020;38(3):363–71.
34. Peña C, Rojas-Vallejos J, Espinoza M, Donoso J, Soto P, Cardemil D, et al. Mieloma múltiple en Chile: Respuesta a tratamiento en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. 2019;(147):1518–26.
35. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chil.* 2018;146(7):869–75.
36. LeBlanc R, Bergstrom DJ, Côté J, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ. Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Jan;22(1):e41–56.

Figure1: Patients' flowchart

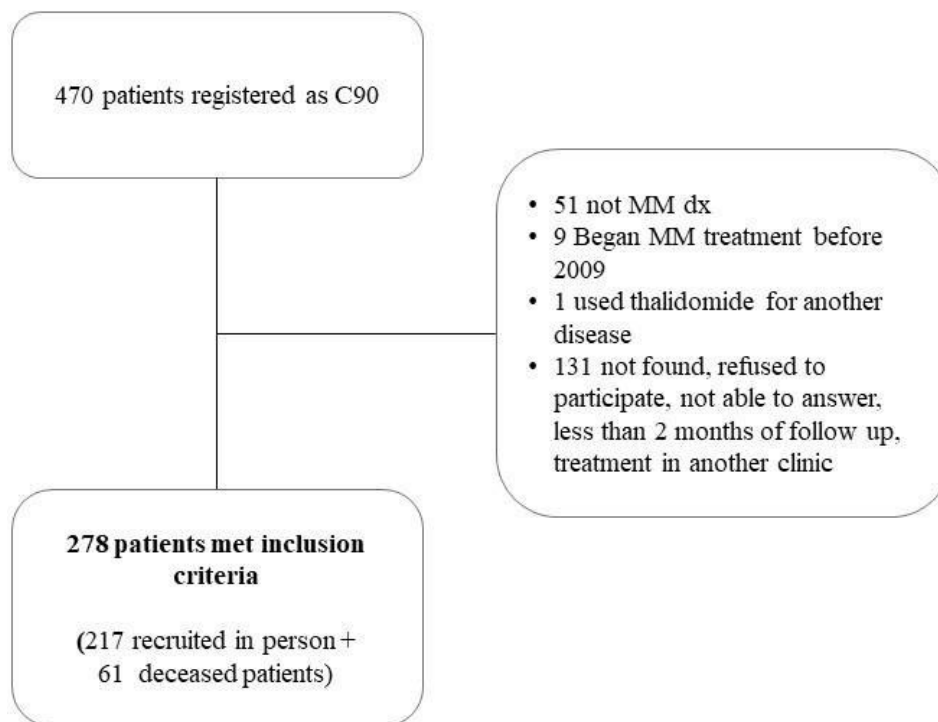


Table 1: Baseline characteristics of multiple myeloma patients (n=278)

Variable	n	(%)
Sex		
Male	138	(49.6)
Female	140	(50.4)
Age		
<65	141	(50.7)
≥65	137	(49.3)
Self-declared skin color*		
White	79	(28.4)
Others	199	(71.6)
Household income* (1 min. Wage = 275 USD**)		
Low (≤3 min. wages)	112	(51.6)
High (>3 min. wages)	105	(48.4)
Education level*		
Low (Never studied + Elementary school)	103	(47.5)
High (High school + Higher education)	114	(52.3)
Type of clinic		
Public	123	(44.2)
Private	155	(55.8)
ISS		
I	77	(27.7)
II	74	(26.6)
III	83	(29.8)
Missing	44	(15.9)
Comorbidities (Yes)	269	(96.8)
Polypharmacy (Yes)	90	(32.4)
Year of treatment initiation		
2009 - 2012	47	(16.9)
2013 - 2016	101	(36.3)
2017 - 2020	130	(46.8)

*Only for patients met in person

** Date of dollar exchange rate: January 2019.

Figure 2: Multiple Myeloma Treatment Regimens by Lines of Treatment, Treatment Response and ASCT



VGPR: Very good partial response; ASCT: Autologous stem cell transplantation

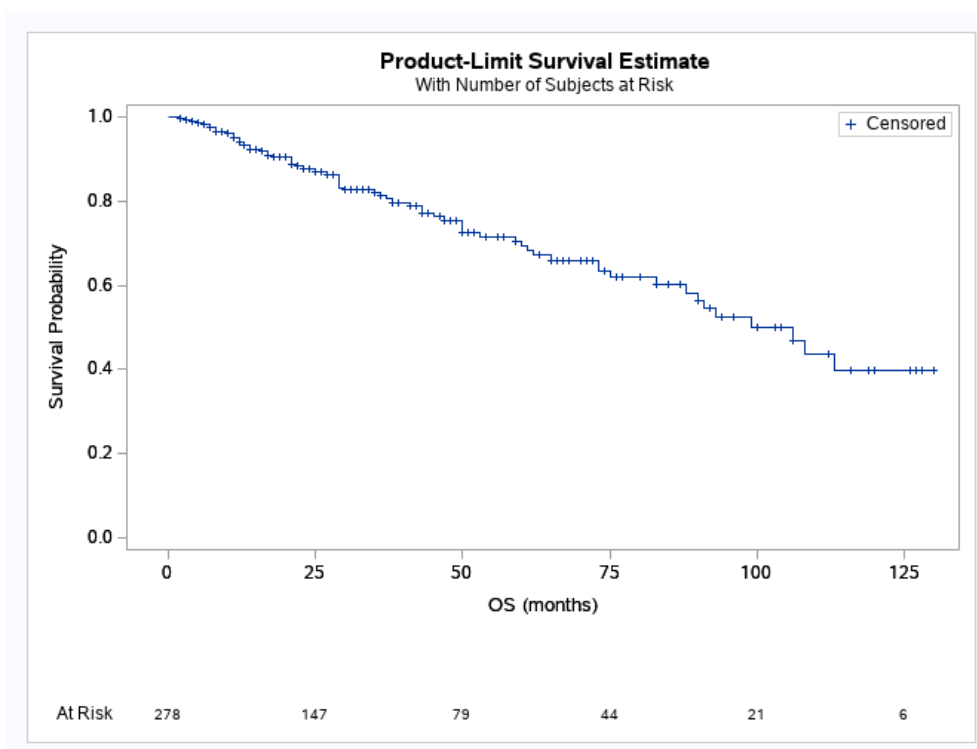
Figure 3: Kaplan-Meier of Overall Survival

Figure 4 – Kaplan-Meier of Progression-free survival in first line of treatment ($p \leq 0.05$)

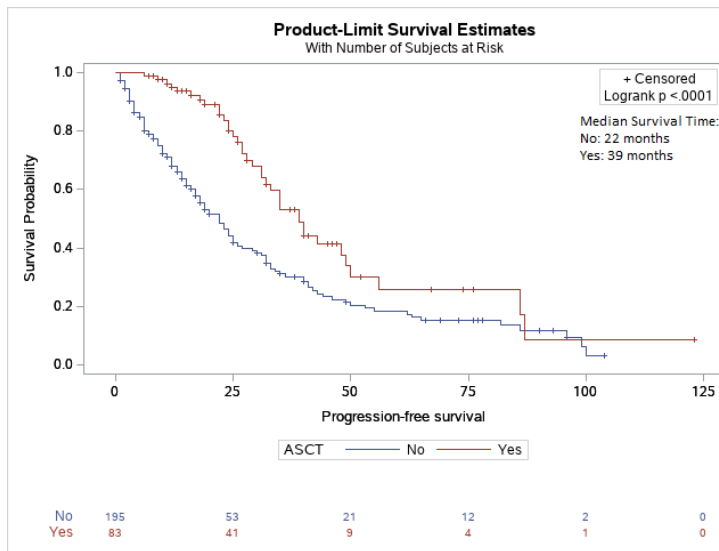
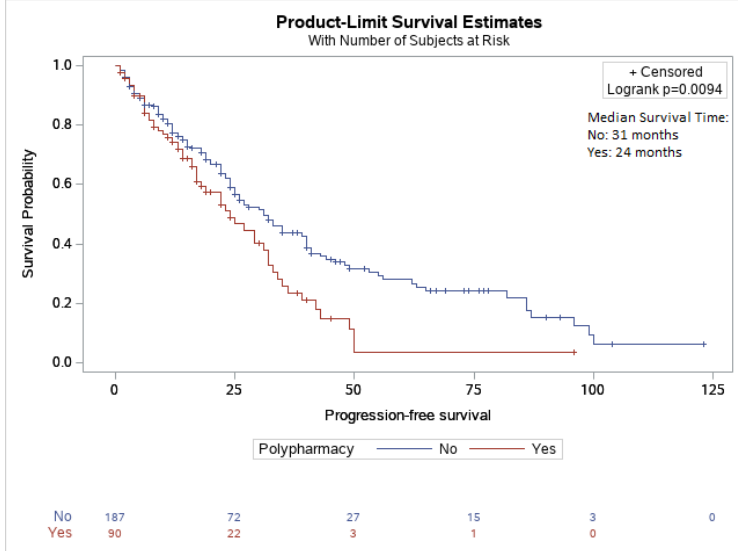
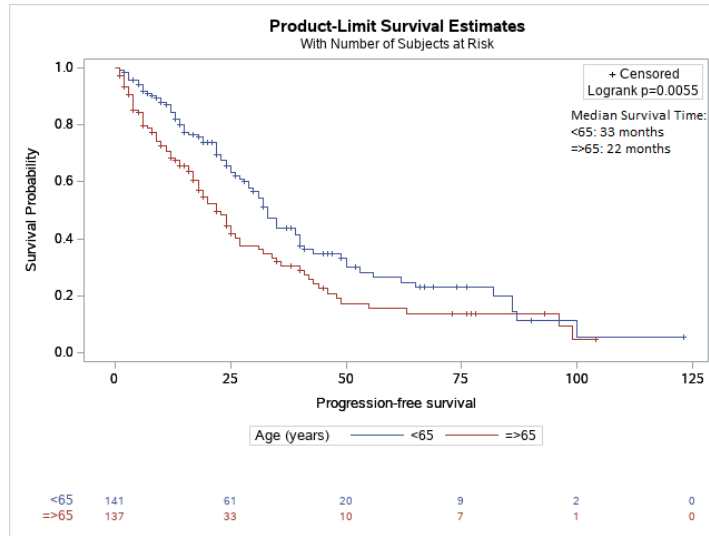
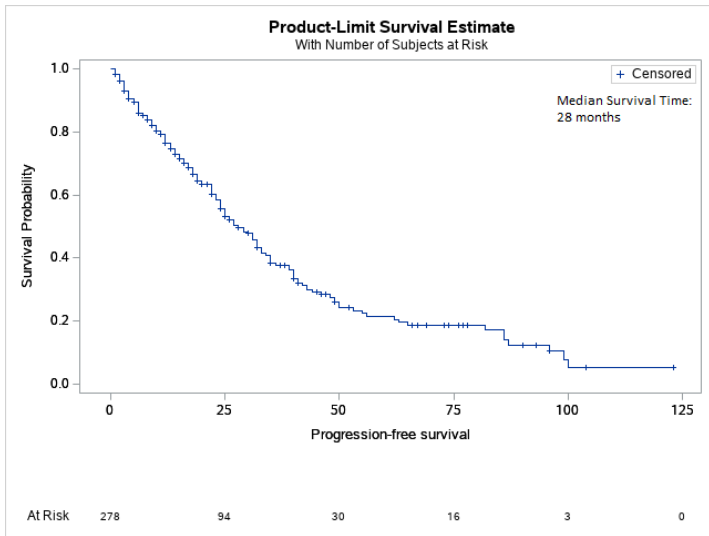


Table 2: Cox regression analysis for PFS in first line of treatment (n=278)

Variable	Category	Univariate analysis				Multivariate analysis			
		HR	95% CI		p-value	HR	95% CI		p-value
Sex	Female	1.000	-	-	-	-	-	-	-
	Male	1.107	0.813	1.507	0.520	-	-	-	-
Age (years)	<65	1.000	-	-	-	-	-	-	-
	≥65	1.538	1.128	2.097	0.007	-	-	-	-
Type of clinic	Public	1.000	-	-	-	-	-	-	-
	Private	1.207	0.883	1.649	0.239	-	-	-	-
Comorbidity	No	1.000	-	-	-	-	-	-	-
	Yes	0.640	0.282	1.451	0.285	-	-	-	-
Polypharmacy	No	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
	Yes	1.548	1.106	2.166	0.011	1.472	1.051	2.061	0.025
ASCT	No	2.085	1.442	3.015	<0.001	2.020	1.395	2.924	<0.001
	Yes	1.000	-	-	-	1.000	-	-	-
MM regimens	Thalidomide-based	1.000	-	-	-	-	-	-	-
	Bortezomib-based	0.868	0.618	1.220	0.416	-	-	-	-
	T+B-based	0.599	0.599	2.832	1.302	-	-	-	-
	Others	0.376	0.376	1.485	0.747	-	-	-	-

HR=Hazard Ratio; CI=Confidence Interval

Table 3: Incidence of main adverse events in first-line treatment (n=278)

Adverse event	New Cases	Incidence	(95% CI)
Leukopenia	109	39.2	(33.4 – 45.2)
Thrombocytopenia	44	15.8	(11.7 – 20.7)
Peripheral neuropathy	110	39.6	(33.8 – 45.6)
Venous thromboembolism	18	6.5	(3.9 – 10.0)
Infection	84	30.2	(24.9 – 36.0)

CI=Confidence Interval

Table 4: Incidence and relative risk of main adverse events by MM treatment regimens at first-line treatment

Adverse event	MM regimens							
	T (%)	RR	B (%)	RR	T+B (%)	RR	Others (%)	RR
Leukopenia	20.9	0.9	15.5	1.0	0.7	3.7*	2.2	1.0
Thrombocytopenia	7.6	1.1	6.8	0.8	0.4	2.9	1.1	0.8
Peripheral neuropathy	18.3	1.1	17.3	0.8	2.9	0.9	1.1	2.0
Venous thromboembolism	3.6	0.8	2.5	1.0	0.4	1.0	0.0	0.0
Infection	14.7	1.0	13.3	0.8	1.1	1.9	1.1	1.5

RR=Relative Risk; *p≤0.05

5 ARTIGO DE RESULTADOS 2

Este artigo refere-se ao Componente 2 – *Chemotherapy -induced peripheral neuropathy impacts quality of life and activities of daily living of Brazilian multiple myeloma patients.*

O artigo foi submetido ao periódico *Journal of Oncology Pharmacy Practice* e está em fase de revisão por pares (Anexo G – Comprovante de submissão).

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IMPACTS QUALITY OF LIFE AND ACTIVITIES OF DAILY LIVING OF BRAZILIAN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Survival in multiple myeloma has improved in the past years with the introduction of immunomodulators and proteasome inhibitors. However, chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is associated with both drug classes affecting Health-Related Quality of Life (HRQoL) and activities of daily living (ADL). **Objective:** We evaluated CIPN in multiple myeloma patients to identify associated factors and impacts on HRQoL and ADL. **Methods:** This is a cross-sectional study with Brazilian patients from public and private health services. Patients were interviewed using validated tools to measure CIPN and HRQoL, along with sociodemographic and clinical questions. Logistic regression was used to assess the association of CIPN with sociodemographic, clinical, and HRQoL variables. **Results:** In total, 217 patients were eligible for the study. The median age was 67 years, 50.9% were women, 51.6% had low income, 47.5% had low education, and 55.3% attended private health service. The chemotherapy regimen most used was the combination of cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (17.5%) among the 24 types of regimens found. Most patients (90.3%) had at least one CIPN symptom: 62.7% were severe, and 51.62% were extremely bothered ADL. Numbness was the most common symptom (40.6%). CIPN was independently associated with education, hospitalization, chemotherapy, side effects, disease symptoms, and global health status in HRQoL. **Conclusion:** MM patients showed high frequency of CIPN, which affected ADL and impaired HRQoL. Early and accurate detection of CIPN and dose management in patients with thalidomide and bortezomib-based regimens should be performed to provide better treatment outcomes and avoid permanent disabilities.

Keywords: Peripheral neuropathy, health-related quality of life, multiple myeloma, thalidomide, bortezomib.

INTRODUCTION

Multiple myeloma is a malignant neoplasm that primarily affects older adults. It accounts for 1% of all cancers and approximately 10% of all hematologic malignancies,^{1,2} with an age-standardized rate of 30.3 Disability-Adjusted Life Years (DALYs) per 100,000 persons worldwide in 2019.³ Multiple myeloma survival has improved significantly in the past 15 years, with the introduction of immunomodulators and proteasome inhibitors, such as thalidomide and bortezomib respectively,² which are the most accessible options of treatment in Brazil.⁴ However, chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), associated with treatment with these drug classes, affects activities of daily living (ADL) and the Health-Related Quality of Life (HRQoL).⁵⁻⁸

CIPN is one of the most severe and potentially permanent non-hematological adverse events (AE) among multiple myeloma patients; the incidence ranges from 31% to 64% for bortezomib and 10% to 55% for thalidomide. CIPN is triggered in the first two months of

the treatment, progresses with chemotherapy, and may stabilize after treatment completion. It is often a painful, dose-limiting AE that will increase due to the progress in cancer survival and may significantly reduce the quality of life in the intervening years.⁹ Oncologists and hematologists frequently weigh the risks of impairments in the quality of life and the benefits of possible cancer remission^{8,10} when making changes in therapeutic regimens to manage CIPN. The pathological mechanism of CIPN is not well known.

The main symptoms associated with bortezomib are peripheral sensory neuropathy with dysesthesia (burning sensation), a sensation of cooling of the extremities, numbness, hyperesthesia, tingling in the distribution in gloves and socks, neuropathic pain, and neurovegetative disorders, particularly in the lower limbs, which can persist up to two years and is described as reversible for the majority of patients.^{8,11–13} Thalidomide-induced peripheral neuropathy comprises sensory and sensorimotor peripheral neuropathy presenting as numbness or painful paresthesia in the fingers and toes.¹⁴ The main symptoms are tingling, pins and needles, dysesthesia and numbness in the extremities, and moderate motor disturbances. There is no clear information on the duration of thalidomide-induced neuropathy in the literature. These neuropathies progress to functional and motor impairments in the most severe cases and may become permanent even after interrupting treatment. Permanent peripheral neuropathy is more common with thalidomide than with bortezomib, especially when treatment is not discontinued after the beginning of symptoms.^{8–10,13}

The association of CIPN and HRQoL in multiple myeloma patients has been well described,^{6,15,16} but few studies have evaluated the impact of CIPN on ADL in patients with cancer.⁷ To the best of our knowledge, no study has assessed both outcomes in multiple myeloma patients using validated tools. Thus, our study aims to evaluate CIPN in Brazilian multiple myeloma patients in different treatment stages to identify its associated factors and impact on HRQoL and ADL.

METHODS

Population and study design

This is a cross-sectional study of multiple myeloma patients attending two public outpatient clinics (Brazilian Unified Health System - SUS) and one private oncology and hematology clinic (Hematológica/Grupo Oncoclínicas) in Belo Horizonte, Brazil, from April 2019 to February 2020.

Patients derived from a historical cohort designed to assess adverse events, adherence to the treatment and quality of life of patients initiating treatment for multiple myeloma between 2009 and 2020. Eligibility criteria comprised patients aged 18 years or older at all treatment phases or disease remission. Patients unable to communicate who did not have a companion to be interviewed were excluded from the study.

Data collection

Participants comprised almost all eligible multiple myeloma patients attending the selected centers during the study period. Clinics' databases were assessed, and multiple myeloma patients were identified through the ICD-10 International Statistical Classification of

Diseases and Related Health Problems (code C90 multiple myeloma) and consecutively recruited. Patients were reached in person before scheduled medical consultation and were invited to participate. A single face-to-face interview was performed with the participants or their caregivers, using two validated tools to measure CIPN and HRQoL, along with sociodemographic and clinical questions. Patients' medical records were assessed to complement clinical data 12 months before the interview.

Study variables

The primary outcome of the study was CIPN in two major body sites - lower extremity (LE) and upper extremity (UE) of relevance for the occurrence of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. CIPN impact on patients' ADL (age-appropriate instrumental routine activities, like preparing meals) was additionally evaluated.

Exposure variables comprised HRQoL, clinical variables (place of treatment – public or private sector, comorbidities, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grading – 0 to 5, ¹⁷ the International Staging System (ISS), have undergone an autologous stem cell transplant (ASCT), the line of treatment, the treatment's phase (induction, maintenance, or remission), the chemotherapy regimen at the time of the interview, hospitalization (if patients have been hospitalized during treatment for any reason), and polypharmacy (>5 medicines ¹⁸ other than chemotherapy), disease duration (in months), and the sociodemographic variables (sex, age, self-declared skin color, household income, and education level). Chemotherapy regimens were categorized based on primary medicines related to CIPN shown in our sample: thalidomide-based regimens, bortezomib-based regimens, thalidomide + bortezomib regimens, other regimens, and remission group (no active treatment at the time of the study, but with previous exposure to multiple myeloma drug regimens).

Instruments

Chemotherapy-Induced Neurotoxicity Questionnaire (CINQ)

CIPN was measured applying Chemotherapy-Induced Neurotoxicity Questionnaire (CINQ), validated, and translated to Brazilian Portuguese (Cronbach's alpha=0.863; good internal consistency). ¹⁹ CINQ was developed to measure CIPN in patients with cancer and its impact on the individual's ability to perform ADL. ^{19,20} CINQ is a structured questionnaire containing 29 questions regarding peripheral neurotoxicity symptoms in the extremities (LE - 9 questions, UE - 10 questions), and oral/facial area (OF - 10 questions), the latter not evaluated in the study.

Initially, patients should answer "yes" or "no" if they have each of the specific symptoms. If the answer were "yes", they would be asked to rate symptom's frequency through a 5-point scale and the impact of CIPN symptoms on the individual's ability to perform ADL ranging from hardly at all bothered (score 1-3) to extremely bothered (score 4 or 5). The questionnaire can reach a total of 87 questions, depending on the number of "yes" answers. Patients who had at least one answer "yes" were placed at the CIPN group.

Symptoms' frequency scores 1 and 2 in CINQ were converted to severity grade 1, score 3 was converted to grade 2, score 4 was converted to grade 3, and score 5 was converted to

grade 4. If the answer were “no”, we considered it grade 0.²⁰ We converted the frequency into scores according to the NCI CTCAE v5.0: 1-Mild (asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated); 2- Moderate (minimal, local, or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL - e.g., preparing meals, shopping for groceries or clothes); 3- Severe or medically significant but not immediately life-threatening (hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL - e.g., bathing, dressing, and undressing, feeding self); 4- life-threatening consequences (urgent intervention indicated).²¹

Health-Related Quality of Life - HRQoL

HRQoL was measured using the questionnaires developed by The European Organization Research Treatment of Cancer (EORTC). We used the general instrument that assesses HRQoL in people living with cancer (Quality of Life Questionnaire Core, QLQ-C30) and the specific module for MM (Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module, QLQ-MY20).^{22,23} QLQ-C30 comprises 30 items, divided into three main domains, representing the functional scales, symptom scales, global health status, and quality of life. This instrument was validated for Brazilian cancer patients, including MM patients.^{24,25} QLQ-MY20 includes 20 items and covers the disease’s scales symptoms, treatment side effects of treatment, body image, and future perspective. EORTC has translated it into Brazilian Portuguese, and our group validated this module in a previous study.²⁶

The scores obtained using the QLQ-C30 and QLQ-MY20 instruments were calculated per the EORTC guidelines. High scores for symptom scales (disease symptoms and side effects of treatment) are interpreted as high levels of symptoms or problems. High scores of functional scales (body image and future perspective) represent high functionality.^{22,23,27} The use of the instruments was authorized by the EORTC group and is exempted from copyright for academic research.

Statistical analyses

Descriptive analysis was conducted through absolute and relative frequencies. CIPN in LE and UE symptoms were converted from continuous to dichotomous variables (if the patients had at least one CIPN symptom, they were allocated to the CIPN group for the corresponding body area) and were compared with sociodemographic, clinical, and HRQoL variables. Concerning HRQoL, we used the scores obtained for each domain (continuous variable). Logistic regression was employed for both univariate and multivariate analyses for each CIPN body area. The strength of association was estimated using odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CI). Variables included in the initial model were those statistically associated with CIPN symptoms in the univariate analysis ($p \leq 0.20$).²⁸ Modeling was initially performed with all variables followed by sequential deletion to assess each one’s statistical significance (backward stepwise), and only those with $p \leq 0.05$ were retained in the final model. Variables with many missing data were excluded from the analysis (ASCT, ISS, and performance status). A likelihood ratio test was used to compare models, and the goodness-of-fit was assessed via the Hosmer-Lemeshow test. All analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences® (SPSS®), 25.0 version.

Ethical considerations

The ethics committees of the Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) and the Hospital Foundation of Minas Gerais State (FHEMIG) approved the study (CAAE 05400818.3.0000.5149 and 05400818.3.3004.5119). Written informed consent was obtained from all the participants.

RESULTS

Patients' profile

In total, 470 records of patients with ICD C90 were identified from the cohort (2009-2020). Of these, 217 met the eligibility criteria and were included in the cross-sectional study (Figure 1). Half of these were females (50.7%), 18.4% self-declared black skin color, with a low household income (51.6%), low education level (47.5%), and a median age of 66.68 years (interquartile range-IQR:57.04-75.16). Most patients attended private health services (55.3%); had at least one comorbidity (86.2%). Data on staging and performance status were incomplete in medical records - ISS distribution was about 30% for each staging level, and most patients had status 0 (28.1.0%) in the ECOG scale. Approximately 40% of patients received ASCT, and most of them were on the first line of treatment (59.7%), with a median diagnosis time of about 25 months (IQR: 8-49.5 months). Out of the 24 types of chemotherapy regimens, the most frequent were cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone combination (17.5%), bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone combination (9.7%), and bortezomib, thalidomide, and dexamethasone combination (9.7%) (Table 1). Patients using all types of chemotherapy regimens and also in remission group presented CIPN symptoms, the most frequent being the thalidomide-based in LE (67.7%) and in UE (52.1%) and the remission group in LE (36.0%). Patients also presented severe symptoms and severe impact in ADL using all types of regimens (Table 2).

Insert: Figure 1. Patients' flowchart

Insert: Table 1. Sociodemographic and clinic profile of patients

Insert: Table 2. Frequency of CIPN symptoms and impact on ADL by chemotherapy regimen

QLQ-C30 median scores by domain were: Functional Scale - 77.78 (IQR: 56.67-91.11); Symptoms scale - 15.38 (IQR: 5.13-30.77) and Global Health Status - 75.00 (IQR: 66.67-100.00). The median scores by the domain of QLQ-MY20 were 13.33 (IQR: 0.00-33.33) for the Disease Symptoms, 16.67 (IQR: 3.70-33.33) for the Side Effects of Treatment, 100.00 (IQR: 33.33-100.00) for the Body Image, and 66.67 (IQR: 33.33-100.00) for the Future Perspective.

CINQ Frequency and Grade

Most patients (90.3%) answered positively to at least one question on CIPN symptoms in CINQ; 62.7% had grade 3/4 symptoms, and 51.6% were extremely bothered while performing ADL. Regarding LE questions, 67.7% had at least one symptom, 37.3% had grade 3/4, and 26.7% were extremely bothered on ADL. In UE questions, 52.1% had at least one symptom, 20.7% had grade 3/4, and 14.7% were extremely bothered while performing ADL (Table 3).

Insert: Table 3. Most commonly reported CIPN symptoms, severity, and impact on ADL (n=217)

In Figure 2, we present the distribution of frequency scores for the most prevalent symptoms.

Insert: Figure 2. Scores distribution among the most frequent symptoms

Association analysis between CIPN symptoms and selected variables

We found statistical significance ($p < 0.05$) between CIPN and household income, education level, comorbidities, polypharmacy, phase of treatment, and chemotherapy regimens in the univariate analysis. Regarding HRQoL, we found a statistical association between CIPN and functional scales, symptoms scales, disease symptoms, side effects, and body image (Table 4).

Insert: Table 4. Univariate analysis for CIPN and selected variables (n=217)

In the multivariate analysis (Table 5), CIPN in LE was independently associated with education, hospitalization during MM treatment Global health status and Side effects (HRQoL scores). CIPN in UE was independently associated with chemotherapy regimens and Disease symptoms (HRQoL score).

Regarding HRQoL scores, CIPN was independently associated with side effects, disease symptoms, and global health status domains. We found that each unit increase in the side effect score increases the likelihood of having CIPN by a factor of 1.05 in LE, in disease symptoms of 1.02 in UE.

Insert: Table 5. Final model of multivariate analysis for CIPN and selected variables (n=217)

DISCUSSION

Our study showed that almost every MM patient who received chemotherapy had at least one CIPN symptom, which is aligned with other studies.^{19,29} We found many patients with severe CIPN (63.4%), and almost half of them complained about having ADL impaired due to it. We also observed that patients tended to report more impact on ADL when the symptom was rated as severe.²¹ Most studies evaluating CIPN in MM patients do not present symptoms by body area.³⁰ CIPN seemingly affected mainly lower extremities in our study. In contrast, Hsu et al.¹⁶ found CIPN affecting mainly the upper limbs of cancer patients using platins. In other types of cancer, impairment of ADL by CIPN is often reported and may result in depression and emotional distress.^{7,16} Therefore, this matter should be further explored in MM patients.

Numbness and tingling were very frequent symptoms among our patients. The predominance in numbness and tingling was found in patients using oxaliplatin, docetaxel, or paclitaxel chemotherapy.¹⁹ Those symptoms are also widespread for thalidomide and bortezomib³⁰; however, since we found no statistical association between CIPN and chemotherapy regimens in our sample, we can't affirm which one is safer.

Less educated patients, mainly SUS users, were about twice as likely to have CIPN, which may be related to the more frequent use of thalidomide, provided free of charge by the

universal health system in Brazil. Hospitalization showed a protective effect, with a lower likelihood of having CIPN, probably due to more intensive care, allowing patient orientation to prevent and monitor CIPN. Moreover, hospitalized patients may be more closely monitored regarding drug safety and it should be easier to avoid AE.³¹ Once an AE is identified, dose reduction or treatment discontinuation measures might be readily managed in hospitalized patients rather than outpatients.

CIPN was associated with the side effects and the symptoms of the disease domains in our study, this finding is in line with a systematic review³² that found CIPN associated with a lower quality of life. Moreover, other studies have observed that the severity of AEs, including CIPN, was associated with worse HRQoL.^{6,15,16}³³ Patients who reported more CIPN also had worse scores on all functioning scales and global health status scales of the EORTC QLQ-C30 than patients with fewer CIPN.⁶ A cross-sectional study with multiple myeloma patients treated with bortezomib developed in France found a moderate to strong correlation between (sensory and motor) CIPN and HRQoL domains, and scores were significantly different between patients with and without CIPN, showing that CIPN considerably reduces HRQoL.³⁴

The lack of association between bortezomib-based regimens and neuropathy should be interpreted with caution. It would be plausible to assume that patients had significant CIPN symptoms in treatment phases other than that experienced during the interview; therefore, not detected in our cross-sectional analysis. Additionally, we did not check the use of pain medications, which could have masked CIPN symptoms in the bortezomib group.³⁴

Patients using thalidomide-based regimens and in disease remission reported the largest number of symptoms. These patients had already been exposed to treatment and might have developed irreversible CIPN. Also, the disease itself can lead to peripheral neuropathy³⁵ as well as high doses of melphalan used in ASCT.³⁶ It is known that the initial stages of CIPN caused by thalidomide typically resolve within three weeks after interruption of therapy, whereas advanced CIPN improves much more slowly and is fully reversible in only 25% of patients. Immediate dose reduction or discontinuation of thalidomide reduces neuropathy severity if paresthesia is worsened by pain or motor deficits.⁵

We should mention that guidelines recommend a dose reduction of bortezomib in grade 1 or 2 multiple myeloma patients without neuropathic pain and cessation in grade 2 with neuropathic pain, or CIPN grade 3.³⁷ On the other hand, the long-term course of thalidomide-induced peripheral neuropathy has not yet been thoroughly investigated. However, it is suggested that this CIPN may improve after dose reduction or discontinuation of thalidomide, as in the case of bortezomib.^{36,38} The thalidomide dose management in the case of CIPN is not included in the Brazilian package insert, as is the case of bortezomib. Therefore, further studies should be performed with thalidomide to achieve a better definition of dose tapering without loss of effectiveness.

Considering that MM primarily affects older adults and the high frequency of CIPN during treatment with thalidomide and bortezomib-based regimens, the pharmacist along with the hematology healthcare team should adopt approaches to optimize patient care assessing and managing CIPN. One strategy is medication therapy review to identify drugs that contribute

to peripheral neuropathy and older adult inappropriate medication that can interfere with HRoQL and functional status.^{39–41}

We recognize that the cross-sectional design did not provide enough information to establish causality relationships between AEs and chemotherapy regimens, which is a study limitation. Despite, our study should raise awareness that CIPN adds to the burden of the disease and should be carefully evaluated by health professionals to facilitate adherence to treatment, promoting increased life expectancy and HQoL of patients. Moreover, study participants attended public and private health care services from a large capital and should be representative of most multiple myeloma patients in Brazil.

CONCLUSION

Multiple myeloma patients showed CIPN which highly affects ADL and are associated with worse HRQoL. Early and accurate detection of CIPN and dose management in patients with thalidomide and bortezomib-based regimens should be performed, using validated tools, to provide better treatment outcomes and avoid permanent disabilities.

REFERENCES

1. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587–600.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018; 93: 1091–1110.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (2015, accessed 29 March 2022).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 708, de 6 de agosto. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *DOU* 07/08/2015. 2015; 38.
5. Koeppen S. Treatment of multiple myeloma: Thalidomide-, bortezomib-, and lenalidomide-induced peripheral neuropathy. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 506–513.
6. Beijers AJM, Vreugdenhil G, Oerlemans S, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2411–2420.
7. Oh PJ, Lee JR, Kim SK, et al. Changes in chemotherapy-induced peripheral neuropathy, disturbance in activities of daily living, and depression following chemotherapy in patients with colorectal cancer: A prospective study. *Eur J Oncol Nurs*; 44. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.ejon.2019.101676.
8. Kerckhove N, Collin A, Condé S, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bull Cancer* 2018; 105: 1020–1032.

9. Zajaczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*; 20. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.3390/ijms20061451.
10. Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017; 81: 772–781.
11. Richardson PG, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Complications of multiple myeloma therapy, part 1: risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 1: S4–S12.
12. Li T, Timmins HC, King T, et al. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic review of phase III trials. *Hematol Oncol* 2020; 38: 229–243.
13. Li T, Timmins HC, Lazarus HM, et al. Peripheral neuropathy in hematologic malignancies - Past, present and future. *Blood Rev* 2020; 43: 100653.
14. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, et al. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872–1875.
15. Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, et al. Living with advanced but stable multiple myeloma: A study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 671–680.
16. Hsu HT, Wu LM, Lin PC, et al. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Med (United States)*; 99. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000019029.
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655.
18. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: A public health challenge. *Rev Saude Publica* 2016; 50: 1–12.
19. Simão DA da S, Teixeira AL, Souza RS, et al. Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2767–2773.
20. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 1–10.
21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017; 155.
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376.

23. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1670–1678.
24. Paiva CE, Carnesecca EC, Barroso EM, et al. Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2014; 22: 2151–2160.
25. Etto LY, Morelli VM, Silva VC, et al. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1855–1859.
26. Malta JS, Silveira LP, Drummond PL de M, et al. Validity and reliability of the QLQ-MY20 module for assessing the health-related quality of life in Brazilians with multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2021; 0: 1–14.
27. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. *Eur Organ Res Treat Cancer*.
28. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward ‘Stepwise’ Regression. *J Am Stat Assoc* 1977; 72: 46.
29. Fallon MT, Colvin L. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013; 111: 105–111.
30. Moreira MMC, Rodrigues AB, Oliveira PP de, et al. Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo. *Acta Paul Enferm* 2018; 31: 439–445.
31. van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LTW. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Soc Adm Pharm* 2005; 1: 126–133.
32. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: A systematic review. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2261–2269.
33. Jaskólska M, Chylińska M, Masiak A, et al. Peripheral neuropathy and health-related quality of life in patients with primary Sjögren’s syndrome: a preliminary report. *Rheumatol Int* 2020; 40: 1267–1274.
34. Selvy M, Kerckhove N, Pereira B, et al. Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol* 2021; 12: 1–12.
35. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26: 595–608.
36. Angus J, Cumpston A, Veltri L, et al. Toxicity assessment of concurrent gabapentin/pregabalin administration with high-dose melphalan in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2021; 29: 7925–7930.

37. Janssen-Cilag International NV. Velcade product information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_en.pdf (accessed 18 October 2020).
38. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51–77.
39. Sweiss K, Calip GS, Wirth S, et al. 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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 536–542.
40. Umit EG, Baysal M, Bas V, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 43–50.
41. Machado TRL, Menezes de Pádua CA, Drummond PL de M, et al. Use of fall risk-increasing drugs in older adults with multiple myeloma: A cross-sectional study. *J Geriatr Oncol* 2022; 13: 493–498.

Figure 1. Patients' flowchart

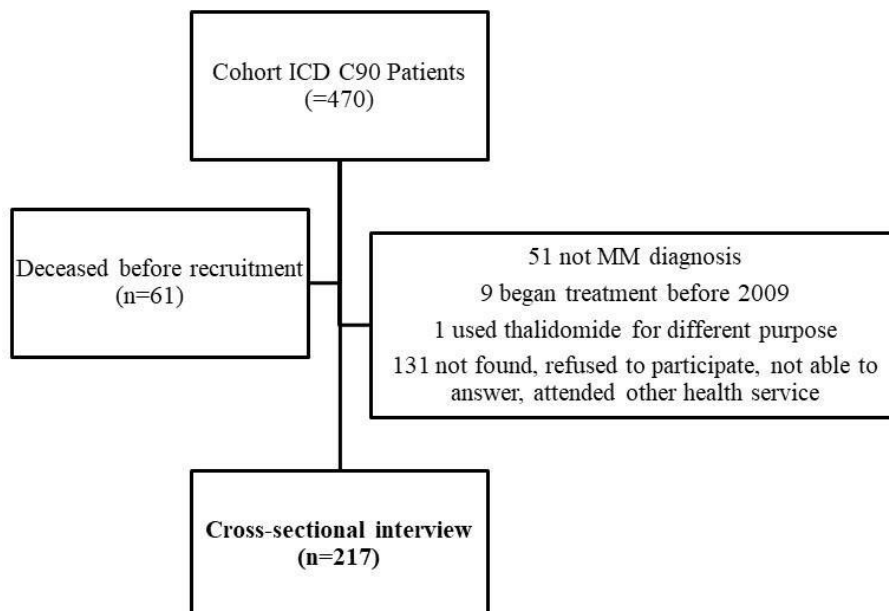


Table 1. Sociodemographic and clinic profile of patients

Variable	n	(%)
Sex		
Male	110	(50.7)
Female	107	(49.3)
Self-declared skin color		
Black	40	(18.4)
Others	177	(81.6)
Household income (1 min. Wage = 275 USD*)		
Low (≤ 3 min. wages)	112	(51.6)
High (> 3 min. wages)	105	(48.4)
Education		
Low (Never studied + Elementary school)	103	(47.5)
High (High school + Higher education)	114	(52.3)
Type of clinic		
Public	97	(44.7)
Private	120	(55.3)
Comorbidities		
	187	(86.2)
ISS		
I	71	(32.7)
II	55	(25.3)
III	66	(30.4)
Missing	25	(11.5)
Performance status (ECOG)		
0	61	(28.1)
1	37	(17.1)
2	8	(3.7)
3	3	(1.4)
Missing	108	(49.8)
Polypharmacy		
	149	(68.7)
ASCT		
	84	(38.7)
Hospitalization		
	61	(28.1)
Chemotherapy regimens		
Thalidomide-based	61	(28.1)
Bortezomib-based	36	(16.6)
Thalidomide + bortezomib	23	(10.6)
Others	25	(11.5)
Remission group	72	(33.2)
Number of lines of treatment		
1	129	(59.5)
>1	87	(40.3)
Phase of treatment		
Induction	126	(58.1)
Maintenance	19	(8.8)
Remission	72	(33.2)

* Date of dollar exchange rate: January 2019.

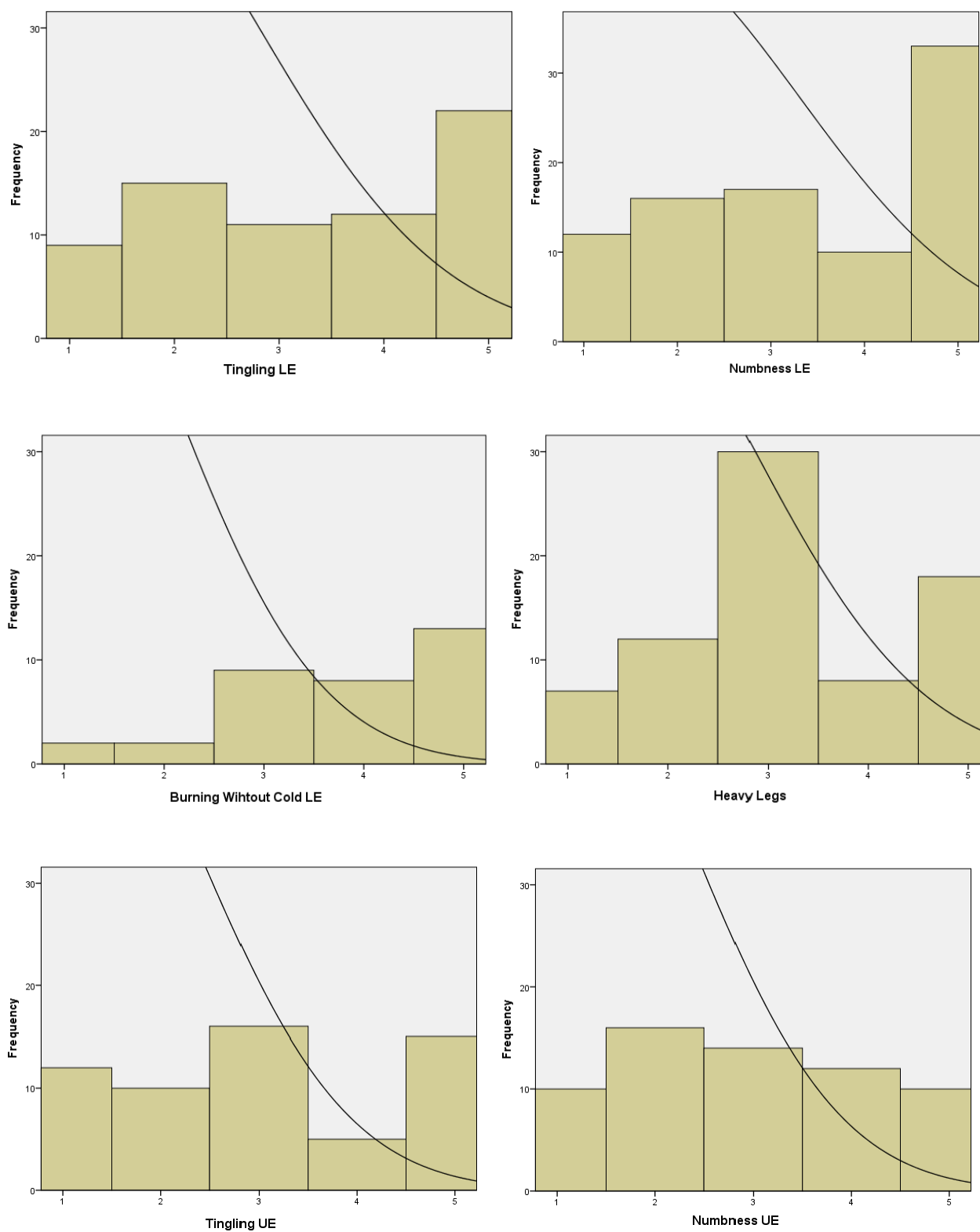
Table 2: Frequency of CIPN symptoms and impact on ADL by chemotherapy regimen

CIPN		Chemotherapy regimen										
		Thalidomide-based		Bortezomib-based		Thalidomide+Bortezomib-based		Others		Remission group		
Body area	n	(%)	Yes	%	Yes	(%)	Yes	(%)	Yes	(%)	Yes	(%)
LE	147	(67.7)	43	(29.2)	22	(15.0)	12	(8.2)	16	(10.9)	53	(36.0)
Severe LE	81	(37.3)	24	(29.6)	15	(18.5)	5	(6.2)	9	(11.1)	28	(34.6)
Extremely bothered on ADL LE	58	(26.7)	20	(34.5)	11	(19.0)	4	(6.9)	4	(6.9)	19	(32.8)
UE	113	(52.1)	36	(31.9)	17	(15.0)	13	(11.5)	20	(17.7)	26	(23.0)
Severe UE	45	(20.7)	14	(31.1)	6	(13.3)	7	(15.6)	6	(13.3)	12	(26.7)
Extremely bothered on ADL UE	32	(14.7)	10	(31.2)	3	(9.4)	4	(12.5)	5	(15.6)	10	(31.2)

Table 3. Most commonly reported CIPN symptoms, severity, and impact on ADL (n=217)

	CIPN	(%)	Severe Grade 3 / 4	(%)	Extremely bothered on ADL	(%)
Lower Extremity Symptoms						
... Do you feel numbness in the						
lower extremity?	88	(40.6)	43	(19.8)	31	(14.3)
... Do your legs feel heavy?						
	75	(34.6)	26	(12.0)	29	(13.4)
... Do you feel tingling (pins and needles) in the lower extremity?						
	69	(31.6)	34	(15.6)	22	(10.1)
Do you feel burning pain or discomfort without cold?						
	34	(15.7)	21	(9.7)	15	(6.9)
Upper Extremity Symptoms						
... Do you feel numbness in the upper extremity?						
	62	(28.6)	22	(10.1)	17	(7.8)
... Do you feel tingling (pins and needles) in the upper extremity?						
	58	(26.7)	20	(9.2)	14	(6.5)
Do you have involuntary hand movements?						
	37	(17.1)	11	(5.1)	11	(5.1)
Do you have a greater than normal sense of touch?						
	14	(6.5)	7	(3.2)	6	(2.8)

Figure 2. Scores distribution among the most frequent symptoms



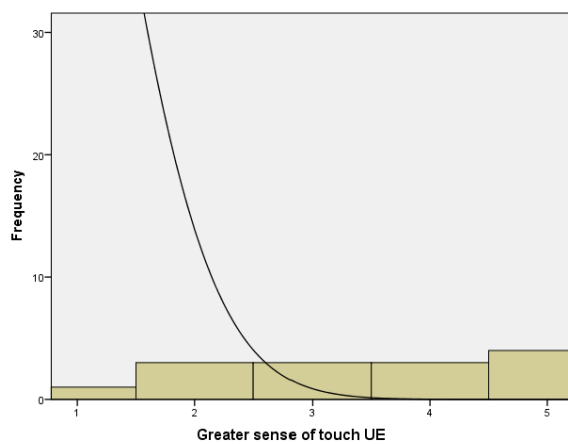
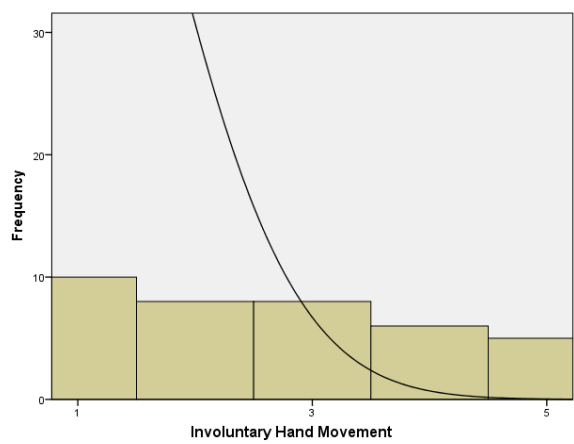


Table 4. Univariate analysis for CIPN and selected variables (n=217)

Characteristic Category	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Sex				
Female	0.74 (0.42 - 1.32)	0.31	1.32 (0.77 - 2.25)	0.31
Male	1.00		1.00	
Black				
Yes	1.81 (0.81 - 4.05)	0.15	0.80 (0.40 - 1.59)	0.52
No	1.00		1.00	
Household income				
Low (\leq 3MW)	1.80 (1.01 - 3.22)	0.05	1.30 (0.75 - 2.18)	0.37
High ($>$ 3MW)	1.00		1.00	
Education				
Low (NS+HE)	1.86 (1.04 - 3.33)	0.04	1.28 (0.75 - 2.19)	0.36
High (HS+HE)	1.00		1.00	
Age				
\geq 60 years	1.03 (0.55 - 1.95)	0.92	0.74 (0.41 - 1.35)	0.33
$<$ 60 years	1.00		1.00	
Clinic type				
Public	1.03 (0.58 - 1.82)	0.93	1.40 (0.82 - 2.40)	0.22
Private	1.00		1.00	
Hospitalization				
Yes	0.65 (0.35 - 1.20)	0.16	1.48 (0.81 - 2.69)	0.20
No	1.00		1.00	
Comorbidity				
Yes	2.40 (1.01 - 5.24)	0.03	1.10 (0.51 - 2.38)	0.81
No	1.00		1.00	
Polypharmacy				
Yes	1.01 (0.55 - 1.56)	0.98	2.27 (1.26 - 4.08)	0.01
No	1.00		1.00	
Line of treatment				
1 st	0.69 (0.38 - 1.24)	0.21	0.63 (0.37 - 1.10)	0.10
$>$ 1 st	1.00		1.00	
Phase of treatment				
Induction	0.67 (0.35 - 1.27)	0.22	2.78 (1.53 - 5.06)	$<$ 0.01
Maintenance	0.62 (0.21 - 1.79)	0.37	1.97 (0.71 - 5.46)	0.19
Remission	1.00		1.00	
Chemotherapy regimens				
Thalidomide-based	0.86 (0.40 - 1.83)	0.69	2.55 (1.26 - 5.14)	0.01
Bortezomib-based	0.63 (0.27 - 1.50)	0.30	1.77 (0.79 - 3.98)	0.17
Thalidomide + Bortezomib	0.39 (0.15 - 1.03)	0.06	2.30 (0.87 - 5.97)	0.09
Others	0.64 (0.24 - 1.68)	0.36	7.08 (2.38 - 21.08)	$<$ 0.01
Remission group	1.00		1.00	
HRQoL				
Functional scales	0.98 (0.97 - 0.99)	$<$ 0.01	0.99 (0.98 - 0.99)	$<$ 0.01
Symptom scales	1.02 (1.01 - 1.03)	$<$ 0.01	1.02 (1.01 - 1.03)	$<$ 0.01
Global health status	1.00 (1.00 - 1.00)	0.14	1.00 (1.00 - 1.00)	0.75

Disease symptoms	1.01 (1.00 - 1.02)	0.02	1.02 (1.01 - 1.03)	<0.01
Side effects	1.02 (1.01 - 1.04)	<0.01	1.01 (1.00 - 1.02)	0.01
Body image	0.99 (0.99 - 1.00)	0.03	0.99 (0.99 - 1.00)	0.06
Future perspective	0.99 (0.99 - 1.00)	0.12	1.00 (0.99 - 1.00)	0.23

MW: min. wage; Date of dollar exchange rate: January 2019. NS+ES=Never Studied+ Elementary school; HS+HE=High school+

Higher education.

Table 5. Final model of multivariate analysis for CIPN and selected variables (n=217)

Characteristic (N=224) Category (%)	LE OR (95%CI)¹	p-value	UE OR (95%CI)²	p-value
Education				
Low (NS+ ES)	2.19 (1.15 - 4.20)	0.02	-	
High (HS+ HE)	1.00		-	
Hospitalization				
Yes	0.43 (0.21 - 0.86)	0.02	-	
No	1.00		-	
Chemotherapy regimens				
Thalidomide-based	-		3.33 (1.58 - 7.07)	<0.01
Bortezomib-based	-		1.94 (0.83 - 4.54)	0.13
Thalidomide+Bortezomib	-		3.59 (1.30 - 9.96)	0.01
Others	-		7.22 (2.39 - 21.85)	<0.01
Remission group	-		1.00	
HRQoL				
Global health status	1.001 (1.000 - 1.002)	<0.01	-	
Disease symptoms	-		1.02 (1.01 - 1.03)	<0.01
Side effects	1.05 (1.03 - 1.08)	<0.01		

NS+ES = Never Studied+ Elementary school; HS+HE = High school+ Higher education.

1- Hosmer-Lemeshow test= 14.04; p-value=0.08; 2- Hosmer-Lemeshow test= 10.20; p-value=0.25

6 ARTIGO DE RESULTADOS 3

Este artigo refere-se ao Componente 3 - Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo após o tratamento de primeira linha: resultados de um estudo de coorte prospectiva.

O artigo foi publicado no periódico *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, e351111234709, 2022.

ISSN 2525-3409

DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34709>

Health-related quality of life of multiple myeloma patients after the first-line treatment: results of a prospective cohort study

Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo após o tratamento de primeira linha: resultados de um estudo de coorte prospectiva

Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con mieloma múltiple después del tratamiento de primera línea: resultados de un estudio de cohorte prospectivo

Received: 01/00/2022 | Reviewed: 01/00/2022 | Accept: 01/00/2022 | Published: 01/00/2022

Paula Lana de Miranda Drummond

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4639-7424>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Ezequiel Dias Foundation, Brazil

E-mail: paulalana.86@gmail.com

Roberta Márcia Marques dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1844-6628>

Ezequiel Dias Foundation, Brazil

E-mail: santosrmm@yahoo.com.br

Adriano Max Moreira Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0017-7338>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: amreis@outlook.com

Jéssica Soares Malta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4610-393X>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: malta.jessicas@gmail.com

Lívia Pena Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8576-6096>

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: pena.silveira@gmail.com

Iwysson Henrique Fernandes da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8629-334X>

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: i_wyson@gmail.com

Bárbara Soares Diniz Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9635-4871>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: barbaramarques@outlook.com

Roberta Oliveira de Paula e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-5678>

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: betaops@gmail.com

Evandro Maranhão Fagundes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-9779>

Hematológica Clínic, Oncoclínicas Group, Brazil

E-mail: evandro.fagundes@medicos.oncoclinicas.com

Enrico Antônio Colosimo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8705-4674>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: enricoc57@gmail.com

Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-3188>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

E-mail: cmenezespadua@gmail.com

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate whether there was an improvement or a deterioration of health-related quality of life (HRQoL) of multiple myeloma patients (MM), and to assess the associated factors with HRQoL after 12 months of treatment. Methods: We performed a prospective cohort study with MM patients in

first-line treatment from public and private onco-hematology health services in a Brazilian metropolis. HRQoL, socio-demographic and clinical variables were obtained by interviews and review of medical charts. HRQoL and peripheral neuropathy (PN) were collected through validated instruments (QLQ-C30, QLQ-MY20, CINQ). Medians of the HRQoL scores, obtained at baseline and follow-up interviews, were compared. Median HRQoL scores at follow-up were compared by variables. The improvement or deterioration in HRQoL and the association with variables were measured. Results: Thirty-three patients completed the follow-up, with ISS III (25.0 %), on polypharmacy (72.2 %), using a thalidomide+bortezomib-based regimen as first-line (19.4 %), and median age of 66.5 years. HRQoL Summary score, Functioning, Symptom scales, and Future Perspective scores were improved between periods ($p<0.05$). Patients who were on polypharmacy, with severe PN, and with ISS III had deterioration in HRQoL; younger patients had improvement and older patients had deterioration in HRQoL ($p<0.05$). Conclusions: Our study showed that first-line treatment improved HRQoL of patients in the following QLQ-C30 scales: Summary score, Role functioning, Emotional functioning, Fatigue, Pain, and Constipation; and in QLQ-MY20, Future perspective was improved. Our study shows the importance of using patient-reported outcomes during MM treatment.

Keywords: Multiple Myeloma; Quality of Life; Thalidomide; Bortezomib; Peripheral Neuropathy.

Resumo

Objetivo: O objetivo foi avaliar se houve melhora ou piora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com mieloma múltiplo (MM) e fatores associados à QVRS após 12 meses de tratamento. **Métodos:** Realizou-se estudo de coorte prospectiva com pacientes com MM em tratamento de primeira linha em serviços de saúde de onco-hematologia públicos e privado no Brasil. QVRS, variáveis sociodemográficas e clínicas foram obtidas por meio de entrevistas e revisão de prontuários. QVRS e neuropatia periférica (NP) foram coletadas por meio de instrumentos validados (QLQ-C30, QLQ-MY20, CINQ). As medianas dos escores de QVRS, obtidos nas entrevistas basais e de seguimento, foram comparadas. Os escores medianos de QVRS no seguimento foram comparados por variáveis. A melhora ou piora da QVRS e a associação com variáveis foram mensuradas. **Resultados:** Trinta e três pacientes completaram o seguimento, com ISS III (25,0 %), polifarmácia (72,2 %), em uso de talidomida+bortezomibe como primeira linha (19,4 %), e idade mediana de 66,5 anos. O Escore sumarizado, escalas Funcionais e de Sintomas e Perspectiva Futura melhoraram entre os períodos ($p<0,05$). Pacientes em polifarmácia, com NP grave e ISS III apresentaram piora da QVRS; pacientes mais jovens tiveram melhora e pacientes mais velhos pioraram na QVRS ($p<0,05$). **Conclusões:** O tratamento de primeira linha melhorou a QVRS dos pacientes nas seguintes escalas QLQ-C30: escore sumarizado, escala funcional, escala emocional, fadiga, dor e constipação; e no QLQ-MY20, a perspectiva futura melhorou. Nosso estudo mostra a importância de usar resultados relatados pelo paciente durante o tratamento do MM.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; Qualidade de Vida; Talidomida; Bortezomibe; Neuropatias Periféricas.

Resumen

Objetivo: El objetivo fue evaluar si hubo una mejora o empeoramiento en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de pacientes con mieloma múltiple (MM) y factores asociados a la CVRS después de 12 meses de tratamiento. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte prospectivo con pacientes con MM en tratamiento de primera línea en servicios oncohematológicos de Brasil. Se obtuvieron variables clínicas, sociodemográficas y CVRS a través de entrevistas y revisión de historias médicas. La CVRS y la neuropatía periférica (NP) se recogieron mediante instrumentos validados. Se compararon las puntuaciones medianas de la CVRS obtenidas de las entrevistas iniciales y de seguimiento. Se midió la mejora o empeoramiento de la CVRS y la asociación con variables. **Resultados:** Treinta y tres pacientes completaron el seguimiento, con ISS III (25,0%), polifarmacia (72,2%), usando talidomida+bortezomib como primera línea (19,4%), y una mediana de edad de 66,5 años. La puntuación resumida, las escalas funcionales y de síntomas y la perspectiva futura mejoraron entre períodos ($p<0,05$). Los pacientes en polifarmacia, con NP grave e ISS III presentaron empeoramiento de la CVRS; los pacientes más jóvenes mejoraron y los pacientes mayores empeoraron en CVRS ($p<0,05$). **Conclusiones:** El tratamiento de primera línea mejoró la CVRS de los pacientes en las siguientes escalas QLQ-C30: puntuación resumida, escala funcional y emocional, fatiga, dolor y estreñimiento; y en QLQ-MY20, la perspectiva de futuro ha mejorado. Nuestro estudio muestra la importancia de utilizar los resultados informados por los pacientes durante el tratamiento del MM.

Palabras clave: Mieloma Múltiple; Calidad de Vida; Talidomida; Bortezomib; Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico.

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) is an incurable cancer of the monoclonal plasma cells of bone marrow. It accounts for 1 % of all cancers and approximately 10 % of all hematologic malignancies. MM is diagnosed by the presence of clonal

plasma cells together with the CRAB criteria: hypercalcemia, renal injury, anemia, and/or bone lesions and the presence of biomarkers of progression (Palumbo & Anderson, 2011; Rajkumar, 2020). MM primarily affects older adults, the median age of patients at the time of diagnosis is about 65 years (Kyle et al., 2003). In Brazil, patients appear to be diagnosed earlier, with the median age being 60 years (Hungria et al., 2008). The 2019 Global Burden of Disease study showed an age-standardized prevalence of 5.6 cases of MM per 100,000. Changes in life expectancy reflect the global disease burden estimated at 2.5 million Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) in 2019, corresponding to the age-standardized rate of 30.26 DALYs per 100,000 inhabitants. Similar prevalence (5.0 cases per 100,000) and higher DALYs (39.5 DALYs per 100,000) were found in Brazil (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2015).

The goals of chemotherapy in MM are to prolong overall survival, to manage symptoms and to reduce or delay organ damage, while preserving quality of life. Survival in MM has improved significantly in the past years, with the introduction of an immunomodulatory drug (IMiD) (thalidomide and derivatives) and proteasome inhibitors (bortezomib and derivatives) (Kumar et al., 2014). Chemotherapy regimens generally containing an IMiD, a proteasome inhibitor or an alkylator, together with a steroid, and even a monoclonal antibody (mAB), followed or not by autologous stem cell transplant (ASCT), are currently used as first-line treatment for newly diagnosed patients (Lu, 2020).

Newer options of drug combinations have been made available for therapeutic regimens (Rajkumar, 2020); however, in Brazil the most common regimens used are based on bortezomib or thalidomide (especially in the public health system) or regimens that combine both (Brasil, 2015; Pessoa de Magalhães Filho et al., 2019). Thalidomide and bortezomib-based regimens are often associated to peripheral neuropathy (PN). This adverse event is treatment-limiting, causes pain, paresthesia, numbness, and tingling, among other symptoms. It can be irreversible if not managed, therefore guidelines recommend clinical assessment of patients during chemotherapy. If PN develops, thalidomide and/or bortezomib doses should be reduced or discontinued. PN is reported to cause deterioration in health-related quality of life (HRQoL) (Kerckhove et al., 2018; Koeppen, 2014; Selvy et al., 2021; Shaheen et al., 2020). Chemotherapy regimens may also influence HRQoL (Roussel et al., 2020; Stewart et al., 2015, 2016).

HRQoL of MM patients becomes an important patient-reported outcome to be evaluated, as well as factors that can influence quality of life outcomes. In spite of treatment improvements, MM still has no cure and patients will live longer with clinical manifestations. Patients will eventually relapse and need subsequent lines of chemotherapy treatment, developing adverse drug events and other disease complications (Ramsenthaler et al., 2016; Warsame & D'Souza, 2019; Zanwar et al., 2019).

Many studies evaluating quality of life of MM patients are cross-sectional studies or clinical trials (Kang & Choi, 2019; Ludwig et al., 2019; Malta et al., 2022; Plesner et al., 2021; Roussel et al., 2020; Stewart et al., 2015); thus, they do not provide information on baseline HRQoL, HRQoL outcomes after chemotherapy treatment, and are not developed in a real-world context. To the best of our knowledge, few longitudinal studies evaluate HRQoL in first-line treatment (Nielsen et al., 2017). Therefore, the aim of this study was to evaluate whether there was an improvement or a deterioration of HRQoL after the first-line chemotherapy treatment of MM patients, and to assess the associated factors to HRQoL achieved after treatment.

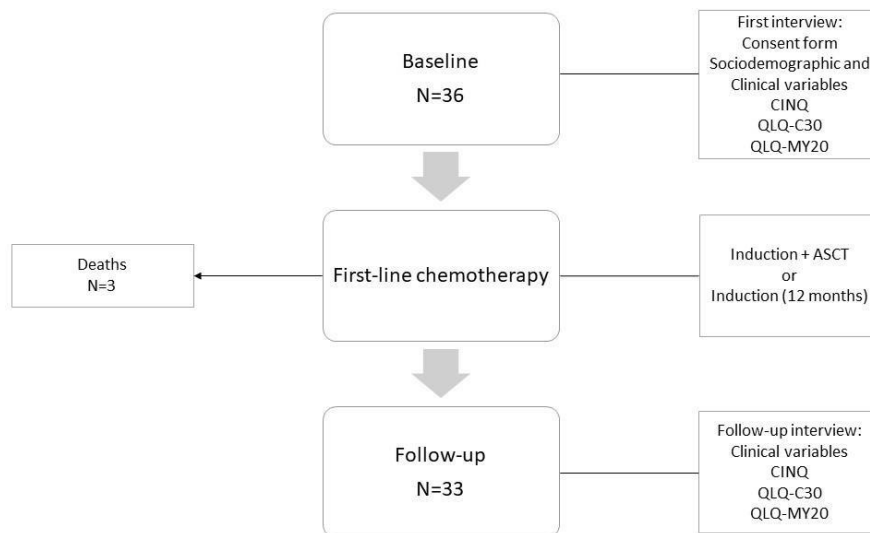
2. Methodology

2.1 Study design and population

We performed a prospective cohort study (Celentano et al., 2019) with newly diagnosed and treatment-naïve MM patients (≥ 18 years-old) attending an outpatient clinic of a public hospital (Hospital das Clínicas, Universidade Federal de

Minas Gerais) and a private oncology and hematology clinic (Hematológica clinic, Oncoclínicas group) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The clinics' databases were assessed, and MM patients were identified through the ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (code C90 multiple myeloma) and consecutively recruited from April 2019 to February 2020. Patients were met in person before the scheduled medical appointment, when they were invited to participate and included in the study after signing the consent form. A single face-to-face interview was performed with the participants or their caregivers, using two validated tools to measure PN and HRQoL, along with sociodemographic and clinical questions. Patients were interviewed as soon as they were identified at the clinic, until 30 days after the initiation of chemotherapy, considering patients would be still in the first cycle of chemotherapy (baseline interview). After receiving ASCT, or after about 12 months subsequently starting chemotherapy (patients not eligible for ASCT) patients were interviewed once more (follow-up interview) to assess HRQoL, PN, and clinical data, until first-line chemotherapy would be concluded (Figure 1). Patients' medical records were accessed to complement clinical data within the 12-month follow-up period, through the collection of all medical appointments during the study period.

Figure 1: Patients follow-up



Source: Authors

The Research Ethics Committee of the participating institutions approved the study (CAAE n° 05400818.3.0000.5149).

2.2 Variables

The study outcome was the change (improvement or deterioration) of HRQoL achieved at the follow-up interview after initiating the first treatment regimen. HRQoL was obtained through the EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) and QLQ-MY20 (Cocks et al., 2007) tools. Exposure variables comprised socio-demographic data: sex, age (continuous variable), self-declared skin color, family income, education, public or private health service attendance; and clinical data: ASCT, comorbidities (yes/no), polypharmacy (use of five or more medications), presence of PN symptoms, International

Staging System – ISS (based on β 2-microglobulin and albumin parameters to stage the disease at diagnosis) (Greipp et al., 2005), and chemotherapy regimen (thalidomide-based, bortezomib-based, and thalidomide+bortezomib-based regimens). Variables were obtained from a previously tested questionnaire, and clinical data were completed through medical charts review. A validated questionnaire was used to assess PN (Chemotherapy-Induced Neurotoxicity Questionnaire – CINQ) (Leonard et al., 2005) data.

2.3 Instruments

2.3.1 HRQoL

This study employed the QLQ-C30 tool to assess HRQoL in cancer patients in association with the specific module for MM patients, QLQ-MY20, as recommended. The former is a general tool for cancer patients and the latter is a module to complement the evaluation specific to MM patients. The use of the instruments was authorized by the quality-of-life group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), responsible for the elaboration and availability of the instruments, and was exempt from copyright due to the use for the purpose of research. EORTC has translated QLQ-MY20 into Brazilian Portuguese (Etto et al., 2011; Paiva et al., 2014), and our group validated this module in a previous study for Brazilian patients (Malta et al., 2021). It had good validity and reliability characteristics by analysis of content validity, internal consistency, convergent and divergent validity, and temporal reproducibility (Malta et al., 2021).

HRQoL domains from QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) were: Summary score (the sum of C30 scales (Giesinger et al., 2016)), Global health status / QoL, Functional scales (Physical functioning, Role functioning, Emotional functioning, Cognitive functioning, Social functioning), and Symptom scales (Fatigue, Nausea and vomiting, Pain, Dyspnea, Insomnia, Appetite loss, Constipation, Diarrhea, Financial difficulties). Domains from QLQ-MY20 (Cocks et al., 2007) comprised: Functional scales (Future perspective, Body image), and Symptom scales (Disease symptoms, Side effects - adverse effects of treatment). All items have four answer options (1=not at all, 2= a little; 3=quite a bit, and 4=very much), except for the Global health status / QoL domain which contains two items with answers from 0 to 7. Answers were converted to a 0-100 scale to obtain the final score in accordance with the EORTC manual (Fayers et al., 2001).

2.3.2 Peripheral Neuropathy

CINQ is a structured questionnaire containing 29 questions regarding PN symptoms in lower extremities (9 questions), upper extremities (10 questions), and orofacial area (10 questions), the latter not evaluated in the study. It has been translated and validated to Brazilian Portuguese. CINQ's Brazilian version showed good internal consistency, with a Cronbach's alpha of 0.863 (Simão et al., 2014). Initially, patients should answer "yes" or "no" if they have each of the specific symptoms. If the answer was "yes", they would be asked to rate the symptom's frequency through a 5-point scale and the impact of PN symptoms on the individual's ability to perform activities of daily living (ADL) ranging from hardly at all bothered (score 1-3) to extremely bothered (score 4 or 5). We categorized scores 4 or 5 into severe PN, according to the CTCAE v5.0 classification (National Cancer Institute., 2017). We considered the lower extremity and upper extremity areas of major relevance for the occurrence of PN in MM patients.

2.4 Data collection

Interviews were conducted with the help of the Questionnaire Development System (QDS, version 2.6.1.1). Data from medical records were recorded in structured forms developed by the research group. All researchers involved in the

data collection were trained and followed up during the first interviews and medical charts collection. A pilot study was carried out in order to standardize the procedures for applying the questionnaires and instruments.

2.5 Statistical analysis

Frequency distribution and measures of central tendency were performed to characterize the population regarding HRQoL and selected exposure variables. The Wilcoxon test was used to compare the medians of the HRQoL scores obtained at baseline and follow-up interviews.

The median scores at the follow-up interview were analyzed using the Mann-Whitney U test to compare the results for each HRQoL scale by group of binary independent variables. Kruskal Wallis and Bonferroni post hoc tests were used to compare median HRQoL scores between chemotherapy regimens.

To measure the improvement or deterioration in HRQoL we subtracted the follow-up median scores from the baseline median scores domains. The linear regression method was used to measure the association between the score differences and exposure variables in univariate and multivariate analyses. Positive beta values obtained in the final models of Summary score, Global health status / QoL, and Functional scales, from QLQ-C30, and Future Perspective, and Body Image from QLQ-MY20 corresponded to improvement (negative values denote deterioration for these domains) in HRQoL. Positive beta values of Symptom scales from QLQ-C30, Disease symptoms, and Side effects - adverse effects of treatment from QLQ-MY20 corresponded to deterioration in HRQoL (negative values indicate HRQoL improvement).

The effect of age on the outcome was not linear. There was empirical evidence that the difference of score reduces with age. We used a linear and a quadratic term to accommodate this behavior of age. Thus, we calculated the effect of specific age or age groups on the changes in the score differences, considering the mean age of MM patients, and the linear (“Age”) and quadratic terms (“Age²”) obtained from the final models. To find the effect of age on HRQoL after first-line treatment, we used the following formula:

$$\text{HRQoL score difference} = (\text{age} - \text{mean age}) \times \text{linear term} + \text{quadratic term} \times [(\text{age} - \text{mean age})]^2$$

Variables included in the initial model of multivariate analysis consisted of those statistically associated with HRQoL in the univariate analysis ($p < 0.20$) (Bendel & Afifi, 1977). Modeling was performed by applying the stepwise method, initially including all variables followed by sequential deletion to assess the statistical significance of each, and only those with $p < 0.05$ were retained in the final model (backward method).

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0.

3. Results

3.1 Patients' profile

Thirty-six patients were included in the study, 33 patients completed the follow-up and three patients died during the study period. The median age of patients was of 66.5 years old (min 47, max 87), 52.8 % were females, 41.7 % self-declared white skin color, 61.1 % had low family income (up to three minimum wages= 275 USD), 41.7 % had low education (up to elementary school), and 41.7 % attended the public health service (Table 1).

Table 1: Patients' sociodemographic profile at baseline (n=36)

Variable	n	(%)
Sex		
Male	17	(47.2)
Female	19	(52.8)
Self-declared skin color		
White	15	(41.7)
Not White	21	(58.3)
Household income (1 min. Wage = 275 USD*)		
Low (≤ 3 min. wages)	22	(61.1)
High (> 3 min. wages)	14	(38.9)
Education level		
Low (Never studied + Elementary school)	15	(41.7)
High (High school + Higher education)	21	(58.3)
Type of clinic		
Public	15	(41.7)
Private	21	(58.3)
ISS		
I	7	(19.4)
II	15	(41.7)
III	9	(25.0)
Missing	5	(13.9)
Comorbidities (Yes)	28	(77.8)
Polypharmacy (Yes)	26	(72.2)
ASCT (Yes)	14	(42.4)
Chemotherapy regimen		
Thalidomide-based	15	(41.7)
Bortezomib-based	14	(42.4)
Thalidomide + bortezomib-based	7	(19.4)
Peripheral Neuropathy		
Lower limbs	8	(22.2)
Upper limbs	6	(16.7)

* Date of dollar exchange rate: January 2019. Source: Authors

Most patients had ISS II (41.7 %), had comorbidities (77.8 %), and were on polypharmacy (72.2 %); 42.4 % had undergone ASCT, and 61.1 % used a thalidomide/thalidomide+bortezomib-based regimen as first-line treatment. Regarding PN, 22.2 % had PN symptoms in lower limbs and 16.7 % in upper limbs.

Three patients died during the study period due to MM complications and did not complete the follow-up. They all had comorbidities, and did not receive ASCT; two attended the public clinic, were on polypharmacy, had no record of ISS and were using a thalidomide-based regimen as first-line treatment. The third was being treated in the private clinic, had ISS III, had a thalidomide+bortezomib-based regimen as first-line of treatment. They were 80, 50, and 54 years old, respectively.

3.2 Changes in HRQoL after the first-line treatment

There were statistically significant ($p < 0.05$) differences for the scores obtained at baseline and follow-up periods for the following scales: Summary score, Role Functioning, Emotional Functioning, Fatigue, Pain, Constipation, and Future Perspective (Table 2).

Table 2: HRQoL scores at baseline and follow-up interviews

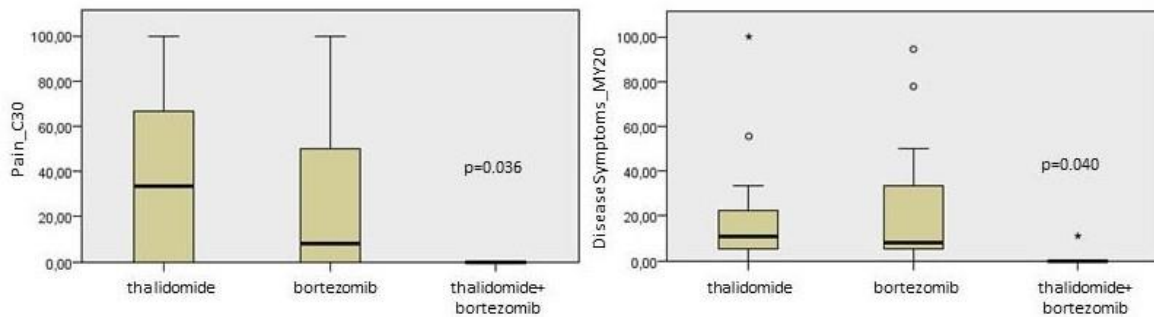
HRQoL scales	Baseline (n=36)	Follow-up (n=33)	Wilcoxon test
	Median	Median	(p-value)
Summary score	64.53	78.97	0.013
Global health status / QoL	75.00	83.33	0.079
Physical functioning	50.00	60.00	0.236
Role functioning	33.33	100.00	0.006
Emotional functioning	58.33	83.33	0.006
Cognitive functioning	75.00	83.33	0.521
Social functioning	50.00	66.67	0.299
Fatigue	38.89	22.22	0.038
Nausea and vomiting	0.00	0.00	0.899
Pain	75.00	0.00	<0.001
Dyspnea	0.00	0.00	0.757
Insomnia	0.00	0.00	0.349
Appetite loss	0.00	0.00	0.336
Constipation	33.33	0.00	0.018
Diarrhea	0.00	0.00	0.589
Financial difficulties	16.67	0.00	0.547
Future perspective	33.33	66.67	0.009
Body image	50.00	100.00	0.208
Disease symptoms	25.00	11.11	0.065
Side effects – adverse effects of treatment	25.00	20.00	0.180

Source: Authors

3.3 Comparison of medians of HRQoL scores by variables at the follow-up

The Mann-Whitney test analysis showed that at the follow-up interview (data not shown in Table), patients on polypharmacy had worse scores on the Social Functioning scale (p=0.047). Patients who received ASCT had better scores for Cognitive Functioning (p=0.048), Insomnia (p=0.049), Constipation (p=0.010), and also for Summary score (p=0.049). Patients with comorbidities had better scores in Global health status / QoL (p=0.033) and Role functioning scales (p=0.040). Patients with severe PN symptoms in lower extremities had worse scores in the Insomnia scale (p=0.017); in upper extremities had worse scores in the Emotional (p=0.040) and Cognitive Functioning (p=0.030) scales and in the Summary score (p=0.045). Kruskal-Wallis and Bonferroni post hoc tests showed that patients on thalidomide + bortezomib-based achieved better scores in the Pain (p=0.036) and Disease symptoms (p=0.040) scales compared to patients on thalidomide-based regimens (Figure 2). The type of clinic (public or private) showed no statistical difference in any of the HRQoL scales.

Figure 2: Kruskal-Wallis test for HRQoL scores follow-up per chemotherapy regimens



Source: Authors

3.4 Mean difference in HRQoL scores from baseline to follow-up

In the univariate analysis (Table 3), we found statistical significance ($p < 0.05$) between HRQoL and sex, type of clinic, having been submitted to ASCT, polypharmacy, PN, skin color, family income, education level, ISS, and age.

Table 3: Association analysis between HRQoL domains and selected variables ($p < 0.20$; $n = 33$)

HRQoL Domain	Score difference between follow-up and baseline															
	Summary score		Global Health Status / QoL		Functional scales		Symptom scales		Future perspective		Body image		Disease symptoms		Side effects	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Female Sex	12.25	0.07	20.09	0.03	10.79	0.10	-14.27	0.09	8.15	0.53	5.56	0.77	-8.83	0.32	-14.67	0.05
Private clinic	-0.19	0.98	-3.14	0.74	-5.34	0.44	-3.13	0.72	10.81	0.42	-40.13	0.03	-3.76	0.68	3.38	0.67
ASCT	-1.27	0.86	-1.94	0.84	-7.11	0.29	0.50	0.95	-17.00	0.19	-20.43	0.29	-0.23	0.98	9.10	0.24
Comorbidities	1.04	0.90	14.83	0.17	10.59	0.17	2.22	0.82	20.78	0.17	18.67	0.40	-10.70	0.30	-12.10	0.17
Polypharmacy	-14.08	0.06	-15.74	0.13	-20.29	0.00	12.25	0.19	10.19	0.49	-21.30	0.32	4.24	0.67	8.15	0.34
PN lower extremities	-8.50	0.28	-24.46	0.02	-10.92	0.16	11.32	0.25	-22.61	0.13	3.33	0.88	18.03	0.08	18.15	0.04
PN upper extremities	-16.33	0.06	-10.34	0.39	-11.16	0.19	16.62	0.12	-2.26	0.89	-58.02	0.01	14.71	0.20	8.83	0.37
White skin	-2.24	0.75	-5.83	0.54	-1.46	0.83	-0.14	0.99	16.29	0.21	-42.22	0.02	-12.90	0.14	-1.63	0.83
High family income	6.34	0.36	5.32	0.58	11.08	0.10	-6.05	0.48	3.76	0.78	23.33	0.23	-8.69	0.34	-15.65	0.04
Low education level	11.51	0.09	10.54	0.27	11.94	0.07	-10.22	0.23	-0.94	0.94	57.05	<0.01	9.40	0.30	-5.50	0.48
ISS_III	-13.52	0.19	-2.83	0.84	-4.05	0.70	15.25	0.22	-44.25	0.01	13.10	0.62	16.37	0.23	6.55	0.58
CR_VTd	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
CR_thalidomide-based	-3.44	0.73	2.03	0.88	5.81	0.55	7.10	0.56	-15.81	0.40	44.02	0.10	15.24	0.23	1.28	0.91
CR_bortezomib-based	-5.17	0.60	-1.59	0.91	0.68	0.94	5.68	0.64	-7.14	0.70	5.55	0.83	16.40	0.19	6.67	0.54
Age	0.02	0.95	-0.35	0.47	-0.07	0.82	-0.14	0.74	0.47	0.49	0.40	0.68	-0.23	0.61	-0.08	0.83
Age ²	-0.07	0.02	0.01	0.80	-0.07	0.01	0.07	0.04	-0.05	0.40	-0.12	0.17	0.06	0.11	0.06	0.06

CR: chemotherapy regimen; VTd= Thalidomide + bortezomib-based. Source: Authors

In the multivariate analysis, HRQoL domains were independently associated with comorbidities, polypharmacy, PN, skin color, ISS, and age (Table 4). The most important results are summarized as follows:

- Patients with comorbidities had improvement in Functional scales score difference (+12 units)
- Patients who were on polypharmacy had a deterioration in the Summary score difference and in the Functional scales score difference (-15 units and -19.4 units, respectively).
- PN had a negative impact on HRQoL scales – patients with PN in lower extremities had a deterioration in Global health status / QoL (-24.5 units) and in Side Effects (+18.2); patients with PN in upper extremities had a deterioration in Functional scales (-13.8 units) and Body image (-54 units).
- Patients with low education level had an improvement in Body image score difference (+54.6 units).
- Patients with ISS III had a deterioration in Summary score difference (- 15 units), and in the Body image score difference (-37.8 units) compared with ISS I and II.
- Patients aged from 50 to 70 years-old improved HRQoL regarding summary score, functional scales and symptom scales (summary score: 50 to 60 years: +15 units; 60 to 70 years: +3 functional scales: 50 to 60 years: +14 units; 60 to 70 years: +2 units; symptom scales: 50 to 60 years: -18 units; 60 to 70 years: -3 units) while patients from older than 70 years had deterioration in HRQoL (summary score: -10 units; functional scales: -9 units; and symptom scales: +12 units).
- Type of clinic, having PN in any body area, family income, education level, and chemotherapy regimen were not associated to any HRQoL domain.

Table 4: Final model between HRQoL domains and independent variables (p<0.05; n=33)

HRQoL domain	Score difference between follow-up and baseline													
	Summary score		Global Health Status / QoL		Functional scales		Symptom scales		Future perspective		Body image		Side effects	
Variable	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Comorbidities					12.09	0.05								
Polypharmacy	-15.02	0.04			-19.43	<0.01								
PN lower extremities			-24.46	0.02									18.15	0.04
PN upper extremities					-13.79	0.05					-53.98	0.01		
Low education level											54.56	<0.01		
ISS_III	-15.00	0.04							-37.75	<0.01				
Age	0.01	0.76			0.08	0.75	-0.14	0.74						
Age ²	-0.06	0.03			-0.06	0.02	0.07	0.04						

Source: Authors

4 Discussion

Our study showed improvement in almost all QLQ C30 and QLQ-MY20 scales after the initiation of the first-line treatment of MM in patients of outpatient clinics. To the best of our knowledge, quality of life in MM was studied only in Brazilian patients eligible to ASCT (Etto et al., 2011). Clinical trials compared HRQoL before and after chemotherapy,

showing benefits for specific chemotherapy regimens (Ludwig et al., 2019; Plesner et al., 2021; Roussel et al., 2020). Our investigation is a longitudinal study conducted in public and private outpatient clinics and analyzed the first-line treatment used in care of MM patients in a Brazilian metropolis. The findings are in line with a systematic review presented that included eleven longitudinal studies and reported that first-line patients had large and medium HRQoL improvements in global quality of life, physical functioning, fatigue, and pain scales (Nielsen et al., 2017)

Patients using thalidomide + bortezomib-based regimens had better scores than thalidomide-based regimens in the Pain and Disease Symptoms scales at the follow-up. However, there was no significant difference between the regimens regarding improvement or deterioration of HRQoL in the multivariate analysis. Perhaps we found no statistical differences in the improvement/deterioration due to the homogeneity of regimens available in our sample. Similar results were observed in a cross-sectional analysis (Malta et al., 2022), where median scores were similar between therapeutic regimens; but the Global health status / QoL scale was different for patients in remission compared to patients in treatment, and Body image was slightly different for patients using VTd compared to patients in remission.

PN leads to deterioration of HRQoL (Mols et al., 2014), and it is also associated to chemotherapy regimens based on thalidomide and bortezomib (Kerckhove et al., 2018). In our study, severe PN in different body areas reflected worse HRQoL in almost all domains. This result is in accordance with another study which also found worse scores on almost all QLQ-C30 sub scales for MM patients with PN, and higher grades of PN reflected in worse scores on QLQ-CIPN20 subscales (Beijers et al., 2016). In another analysis, our group found that MM patients using thalidomide and bortezomib-based treatment showed a high frequency of PN, which affected ADL and led to worse HRQoL. Thus, regardless of the chemotherapy regimen used, patients should be monitored for adverse events from the beginning of the first-line treatment.

The results found for patients with comorbidities were unexpected, as they achieved better HRQoL scores in all the analysis performed. In a systematic review, the authors found an inverse relationship between the number of medical conditions and the quality of life relating to physical domains in all studies. They address this finding to the presence of confounders, such as age, which was controlled in our analysis (Fortin et al., 2004). Of note, we did not assess the number of comorbidities neither the severity of each condition, which could explain the results found. In contrast, having polypharmacy reflected deterioration of the Summary score and Functional HRQoL scales, and also lowest median on the functional scale at follow up. Polypharmacy has already been shown to deteriorate quality of life in life-limiting illness (Schenker et al., 2019) and elderly patients (Tegegn et al., 2019), as well as diminished HRQoL in MM patients (Malta et al., 2022). Nonetheless, not all patients with comorbidities in our study were on polypharmacy at follow-up, according to the medical records.

Patients aged >65 years have been found to score better on emotional functioning ($p < 0.05$) and financial problems ($p < 0.01$) compared with patients ≤ 65 years. In addition, patients aged ≤ 65 years reported better body image and future perspective ($p < 0.01$) whereas younger patients had worse HRQoL compared to the normative population (without MM) than elderly (van der Poel et al., 2015). In our study, changes in HRQoL behaved differently according to the age of patients, considering its non-linear effect on the score differences. We found improvement in summary scores, functional scales, and symptom scale among patients aged from 50 to 70 years; however, younger age strata (< 60 years) showed better quality of life outcomes (higher scores). In contrast, older patients (> 80 years) had deterioration in HRQoL. Older patients have fewer options of chemotherapy regimens and are often ineligible to ASCT, which reflects on a worse prognosis (Zanwar et al., 2019)

Some studies have evaluated the so called minimally important differences (MID) to establish the clinical meaning of HRQoL changes among patients with MM (Sully et al., 2019). We did not perform the MID estimation in our study,

focusing on the statistical significance of changes in HRQoL, which might not represent a clinically relevant improvement or deterioration. In addition to this, we recognize other limitations of our study such as the small sample size of the cohort, the short time interval between ASCT and follow-up and missing data regarding relevant clinical variables, such as ISS and performance status (which was unavailable in most medical records). We emphasize that MM is a rare disease (low incidence); additionally, our recruitment phase had to be interrupted due to the Covid-19 pandemic, which limited the enrollment of newly diagnosed patients. Therefore, we acknowledge our results must be interpreted with caution. Still, we highlight strong points of our study, such as including patients with different profiles from private and public health clinics from a Brazilian metropolis, the follow-up of first-line patients since diagnosis, considering the low incidence of the disease, and being able to assess HRQoL in two different moments, reinforcing the importance of chemotherapy treatment in MM.

4. Conclusion

Our study showed that first-line treatment improved HRQoL of MM patients in the following QLQ-C30 scales: Summary score, Role functioning, Emotional functioning, Fatigue, Pain, and Constipation; in QLQ-MY20, Future perspective was improved after chemotherapy. However, patients who presented severe PN symptoms in any body area had deteriorated HRQoL. Therefore, our study results emphasize the importance of using patient-reported outcomes during MM patients' treatment to monitor both HRQoL and adverse events.

Our study should be continued, with a longer follow-up period and more patients recruited. Newer chemotherapy options are becoming available in Brazil and thus further real-world studies are needed.

Acknowledgments

We thank the collection sites, Hospital das Clínicas / UFMG, Hospital Alberto Cavalcante / FHEMIG, and the Hematológica clinic / Grupo Oncoclínicas, for the partnership and support in the collection of research data.

References

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. J. M., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23073154>
- Beijers, A. J. M., Vreugdenhil, G., Oerlemans, S., Eurelings, M., Minnema, M. C., Eeltink, C. M., van de Poll-Franse, L. V., & Mols, F. (2016). Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Supportive Care in Cancer*, 24(6), 2411–2420. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3032-y>
- Bendel, R. B., & Afifi, A. A. (1977). Comparison of Stopping Rules in Forward "Stepwise" Regression. *Journal of the American Statistical Association*, 72(357), 46. <https://doi.org/10.2307/2286904>
- Brasil. (2015). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 708, de 6 de agosto. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. DOU 07/08/2015. (p. 38).
- Celentano, D. D., Szklo, M., & Gordis, L. (2019). *Gordis epidemiology* (6th ed.). Elsevier.
- Cocks, K., Cohen, D., Wisløff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., Gimsing, P., Turesson, I., Hajek, R., Smith, A., Graham, L., Phillips, A., Stead, M., Velikova, G., & Brown, J. (2007). An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20)

- in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 43(11), 1670–1678. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.022>
- Etto, L. Y., Morelli, V. M., Silva, V. C., Hungria, V. T. M., Ciconelli, R. M., Almeida, M. S. S., Oliveira, J. S. R. de, Barros, J. C., Durie, B. G., & Colleoni, G. W. B. (2011). Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 66(11), 1855–1859. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011001100002>
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Fortin, M., Lapointe, L., Hudon, C., Vanasse, A., Ntetu, A. L., & Maltais, D. (2004). Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-51>
- Giesinger, J. M., Kieffer, J. M., Fayers, P. M., Groenvold, M., Petersen, M. A., Scott, N. W., Sprangers, M. A. G., Velikova, G., & Aaronson, N. K. (2016). Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *Journal of Clinical Epidemiology*, 69, 79–88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Dune, B. G. M., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Harousseau, J. L., Kyle, R. A., Lahuerta, J. J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I., & Westin, J. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3412–3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
- Hungria, V. T. M., Maiolino, A., Martinez, G., Colleoni, G. W. B., Coelho, É. O. D. M., Rocha, L., Nunes, R., Bittencourt, R., Oliveira, L. C. O., Faria, R. M. O., Pasquini, R., Magalhães, S. M. M., Souza, C. A., Pinto Neto, J. V., Barreto, L., Andrade, E., Portella, M. D. S. O., Bolejack, V., & Durie, B. G. M. (2008). Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 93(5), 791–792. <https://doi.org/10.3324/haematol.11637>
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2015). *GBD Compare*. Seattle, WA: IHME, University of Washington. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
- Kang, H.-Y., & Choi, E.-Y. (2019). Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. *Contemporary Nurse*, 55(2–3), 109–121. <https://doi.org/10.1080/10376178.2019.1623699>
- Kerckhove, N., Collin, A., Condé, S., Chaletex, C., Pezet, D., Balayssac, D., & Guastella, V. (2018). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bulletin Du Cancer*, 105(11), 1020–1032. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.009>
- Koeppen, S. (2014). Treatment of multiple myeloma: Thalidomide-, bortezomib-, and lenalidomide-induced peripheral neuropathy. *Oncology Research and Treatment*, 37(9), 506–513. <https://doi.org/10.1159/000365534>
- Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Kapoor, P., Dingli, D., Hayman, S. R., & Leung, N., Lus, J. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28(5), 1122–1128. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313.Continued>
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21–33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- Leonard, G. D., Wright, M. A., Quinn, M. G., Fioravanti, S., Harold, N., Schuler, B., Thomas, R. R., & Grem, J. L. (2005). Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-116>

Lu, S. X. (2020). Modern treatments and future directions for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 33(1), 101151. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101151>

Ludwig, H., Moreau, P., Dimopoulos, M. A., Mateos, M.-V., Kaiser, M., Hajek, R., Feng, S., Cocks, K., Buchanan, J., & Weisel, K. (2019). Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 9(3), 23. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0181-0>

Malta, J. S., Drummond, P. L. de M., Silveira, L. P., Costa, N. L., Santos, R. M. M. dos, Machado, C. J., Reis, A. M. M., & de Pádua, C. A. M. (2022). Effect of therapeutic regimens and polypharmacy on health-related quality of life of people with multiple myeloma: a cross-sectional study in Belo Horizonte, Brazil. *Current Medical Research and Opinion*, 1–22. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2034387>

Malta, J. S., Silveira, L. P., Drummond, P. L. de M., Costa, N. L., dos Santos, R. M. M., Reis, I. A., Reis, A. M. M., & de Pádua, C. A. M. (2021). Validity and reliability of the QLQ-MY20 module for assessing the health-related quality of life in Brazilians with multiple myeloma. *Current Medical Research and Opinion*, 0(0), 1–14. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1929136>

Mols, F., Beijers, T., Vreugdenhil, G., & Van De Poll-Franse, L. (2014). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2261–2269. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2255-7>

National Cancer Institute. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Nielsen, L. K., Jarden, M., Andersen, C. L., Frederiksen, H., & Abildgaard, N. (2017). A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *European Journal of Haematology*, 99(1), 3–17. <https://doi.org/10.1111/ejh.12882>

Paiva, C. E., Carnesecca, E. C., Barroso, E. M., de Camargos, M. G., Alfano, A. C. C., Rugno, F. C., & Paiva, B. S. R. (2014). Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2151–2160. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2206-3>

Palumbo, A., & Anderson, K. (2011). Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med*.

Pessoa de Magalhães Filho, R. J., Crusoe, E., Riva, E., Bujan, W., Conte, G., Navarro Cabrera, J. R., Garcia, D. K., Vega, G. Q., Macias, J., Oliveros Alvear, J. W., Royg, M., Neves, L. A., Lopez Dopico, J. L., Espino, G., Ortiz, D. R., Socarra, Z., Fantl, D., Ruiz-Arguelles, G. J., Maiolino, A., ... Durie, B. (2019). Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 19(1), e43–e50. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.08.005>

Plesner, T., Dimopoulos, M. A., Oriol, A., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Rabin, N., Suzuki, K., Yoon, S.-S., Ben-Yehuda, D., Cook, G., Goldschmidt, H., Grosicki, S., Qin, X., Fastenau, J., Garvin, W., Carson, R., Renaud, T., & Gries, K. S. (2021). Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. *British Journal of Haematology*, 194(1), 132–139. <https://doi.org/10.1111/bjh.17435>

Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5), 548–567. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>

Ramsenthaler, C., Osborne, T. R., Gao, W., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Schey, S. A., & Higginson, I. J. (2016). The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer*, 16(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2410-2>

Roussel, M., Moreau, P., Hebraud, B., Laribi, K., Jaccard, A., Dib, M., Slama, B., Dorvaux, V., Royer, B., Frenzel, L., Zweegman, S., Klein, S. K., Broijl, A., Jie, K.-S., Wang, J., Vanquickenberghe, V., de Boer, C., Kampfenkel, T., Gries, K. S., ... Sonneveld, P. (2020). Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-

- related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Haematology*, 7(12), e874–e883. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30356-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30356-2)
- Schenker, Y., Park, S. Y., Jeong, K., Pruskowski, J., Kavalieratos, D., Resick, J., Abernethy, A., & Kutner, J. S. (2019). Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *Journal of General Internal Medicine*, 34(4), 559–566. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-04837-7>
- Selvy, M., Kerckhove, N., Pereira, B., Barreau, F., Nguyen, D., Busserolles, J., Giraudet, F., Cabrespine, A., Chaleteix, C., Soubrier, M., Bay, J. O., Lemal, R., & Balayssac, D. (2021). Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12(April), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.637593>
- Shaheen, N., Alqahtani, M., Alawbthani, N., Thomas, A., & Alaskar, A. (2020). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among multiple myeloma patients: A single-center experience. *Indian Journal of Palliative Care*, 26(4), 506–511. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_233_19
- Simão, D. A. da S., Teixeira, A. L., Souza, R. S., & Lima, E. D. R. de P. (2014). Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, 22(10), 2767–2773. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2275-3>
- Stewart, A. K., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., Hájek, R., Rosiñol, L., Siegel, D. S., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Buchanan, J., Cocks, K., Yang, X., Xing, B., Zojwalla, N., Tonda, M., Moreau, P., & Palumbo, A. (2016). Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(32), 3921–3930. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.9648>
- Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., Hájek, R., Rosiñol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinova, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Palumbo, A. (2015). Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411321>
- Sully, K., Trigg, A., Bonner, N., Yucel, E., Koehler, A. M., Panjabi, S., Cocks, K., Trennery, C., & Shah, N. (2019). Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ - MY20 scores in multiple myeloma patients. *August*, 500–509. <https://doi.org/10.1111/ejh.13316>
- Tegegn, H. G., Erku, D. A., Sebsibe, G., Gizaw, B., Seifu, D., Tigabe, M., Belachew, S. A., & Ayele, A. A. (2019). Medication-related quality of life among Ethiopian elderly patients with polypharmacy: A cross-sectional study in an Ethiopia university hospital. *PloS One*, 14(3), e0214191–e0214191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214191>
- van der Poel, M. W. M., Oerlemans, S., Schouten, H. C., & van de Poll-Franse, L. V. (2015). Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Annals of Hematology*, 94(4), 651–661. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2264-0>
- Warsame, R., & D'Souza, A. (2019). Patient Reported Outcomes Have Arrived: A Practical Overview for Clinicians in Using Patient Reported Outcomes in Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(11), 2291–2301. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.04.005>
- Zanwar, S., Abeykoon, J. P., & Kapoor, P. (2019). Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 14(2), 70–82. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00500-4>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados avaliados neste estudo, pudemos confirmar as diferenças de perfil dos pacientes brasileiros com mieloma múltiplo e de pacientes de países desenvolvidos. Os pacientes atendidos pelo SUS têm acesso a opções de tratamentos diferentes dos pacientes dos serviços privados. Além disso, nem todos os medicamentos utilizados nos países desenvolvidos estão disponíveis no Brasil.

Nos três componentes do trabalho, pudemos observar que a maioria dos pacientes do SUS utiliza tratamentos com esquemas baseados em talidomida e pacientes de serviços privados iniciam com esquemas baseados em bortezomibe. Esse cenário pode alterar com a incorporação do bortezomibe no SUS e definição de código na APAC viabilizando assim a utilização do inibidor de proteassoma no tratamento do mieloma múltiplo dos pacientes atendidos nos serviços públicos e conveniados ao SUS. Vale ressaltar, também, que pode haver diferença de cobertura de tratamentos oncológicos entre os planos de saúde privados, o que também contribui para esta disparidade de acesso aos tratamentos do mieloma múltiplo. O cenário observado em nosso estudo restringe-se a três centros de saúde de Belo Horizonte e não pode ser extrapolado para todo o Brasil, mas se mostrou semelhante a outros estudos realizados na América Latina com relação aos desfechos avaliados. Cabe comentar que os estudos realizados em países desenvolvidos mostram melhoras nos desfechos relacionados à efetividade dos tratamentos, considerando principalmente a introdução de agentes mais novos e modernos, os quais observamos serem ainda pouco utilizados na nossa amostra.

Com relação à segurança dos tratamentos, pode-se dizer que teratogenicidade não é observada em pacientes com mieloma múltiplo que são na maioria idosos, diferente dos pacientes hansenianos que podem ter qualquer faixa etária, muitos em idade fértil. Para os pacientes com mieloma múltiplo destacamos a neuropatia periférica como evento adverso mais comum. Como a maioria dos esquemas de tratamento possuem talidomida e/ou bortezomibe, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de neuropatia periférica, que se não forem adequadamente manejados, com redução de dose, podem comprometer a continuidade do tratamento e até causar sequelas permanentes nos pacientes. Nos Componentes 2 e 3 do estudo, nos quais aplicamos instrumento para avaliar a neuropatia (NPIQ), houve muitos relatos de sintomas graves, com comprometimento das AVD e piora da QVRS. No Componente 1, em que utilizamos o registro de prontuário como fonte de dados, a neuropatia também se mostrou bastante incidente, mas não conseguimos associá-la a nenhuma das

categorias de esquema de tratamento. Neste componente, pudemos calcular a incidência de outros eventos adversos importantes, como a trombose e eventos hematológicos graves, mas em menor proporção. De qualquer forma, dado o grande número de medicamentos utilizados por estes pacientes no tratamento (somado ao dado de que a maioria estava em polifarmácia), reforça-se a importância de um monitoramento dos sintomas e sinais relacionados a eventos adversos para mitigar prováveis danos aos pacientes. A partir dos dados obtidos sobre a ocorrência de neuropatia periférica e seus impactos, torna-se evidente a necessidade de elaboração de um protocolo nacional bem definido para monitoramento e manejo da neuropatia periférica de pacientes com mieloma múltiplo, principalmente para aqueles em uso de talidomida e bortezomibe.

Sobre a QVRS dos pacientes com mieloma múltiplo, ela se tornará um aspecto cada vez mais importante ao se escolher um esquema de tratamento. Pudemos observar no Componente 3, que realizar uma primeira linha de tratamento melhorou a QVRS dos pacientes, comparando-se com o momento do diagnóstico. E no Componente 2, encontramos associação da piora da QVRS com a ocorrência de NPIQ. Considerando que o mieloma múltiplo ainda não tem cura, que atinge uma população mais idosa e frágil, que novas linhas de tratamento serão necessárias, preferencialmente com medicamentos mais modernos e que o intuito é prolongar a sobrevida dos pacientes, o ideal seria também preservar a qualidade de vida dessas pessoas.

No presente estudo, pudemos utilizar diferentes fontes de dados, sendo elas as entrevistas e os registros em prontuários, de forma transversal e longitudinal. A utilização de fontes primária e secundária de dados apresenta vantagens e desvantagens do ponto de vista da qualidade dos dados. Podemos destacar a possibilidade de obtenção de dados sociodemográficos e econômicos, assim como mais informações sobre eventos adversos não graves ao se entrevistar os pacientes, porém estando sujeito a viés de memória. Por outro lado, foi possível conseguir informações clínicas mais específicas por meio dos prontuários, apesar de dependermos da qualidade do registro dos profissionais de saúde que acompanharam os pacientes. Das variáveis clínicas pré-definidas, várias apresentavam informações faltantes, destacando-se *performance status*, ISS, número de linhas/ciclos de tratamento, doses prescritas, registros de eventos adversos e os próprios registros de evolução para algumas consultas. Assim, ficamos limitados com relação a análises como associação dos desfechos a variáveis clínicas importantes, avaliação de dose-dependência de

eventos adversos e a possibilidade de se explorar um maior tempo de acompanhamento dentro das linhas de tratamento.

É importante comentar ainda, que o recrutamento e acompanhamento dos pacientes nos locais de coleta, também apresentou diversos desafios, como a dificuldade para se identificar os pacientes em momento oportuno para realização das entrevistas, a falta de local próprio para conversar com eles, além da ansiedade gerada durante as entrevistas, que eram demasiadamente longas, na expectativa de serem chamados para as consultas médicas. Com o início da pandemia de COVID-19 e as medidas restritivas de contato, foi necessário interromper o recrutamento e continuar os acompanhamentos dos pacientes já incluídos por telefone. Isso também nos trouxe algumas dificuldades, visto que alguns pacientes não possuíam telefone próprio, estavam ocupados no momento da ligação, ou mesmo internados no período previsto para acompanhamento, gerando vários atrasos nos acompanhamentos previstos.

A princípio os pacientes recém-diagnosticados, seriam acompanhados a cada três meses para aplicação dos questionários (com ênfase no acompanhamento de eventos adversos durante o tratamento). No entanto, em virtude das dificuldades descritas e da complexidade dos dados obtidos, decidimos por deixar a análise deste banco de dados para um próximo estudo. Ainda assim, foi possível observar que durante a primeira linha de tratamento, muitos pacientes apresentaram sintomas de NPIQ, porém nenhum deles relatou sintomas graves.

Essa avaliação prévia dos resultados reforça ainda mais a importância do monitoramento precoce dos eventos adversos dos pacientes desde o início do tratamento, visando minimizar o agravamento dos sintomas, garantir a continuidade do esquema de tratamento, além de proporcionar melhor qualidade de vida no convívio com a doença.

Por fim, gostaria de enfatizar que um estudo desta magnitude demandou uma força tarefa de pesquisadores para desenho do estudo, coleta de dados, construção e análise dos bancos de dados gerados. Além dos três orientadores de diferentes áreas de atuação, também colaboraram no estudo: um professor de estatística, seis mestrandos, três alunas de iniciação científica, seis estagiárias, além dos médicos e outros profissionais de saúde dos locais de coleta que também nos deram bastante suporte. Foi um trabalho realizado a muitas mãos e que sem todas essas pessoas não teria sido possível.

8 CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que o perfil de pacientes com mieloma múltiplo e os esquemas de tratamentos utilizados foram semelhantes aos de outros países da América Latina, assim como os desfechos de efetividade. Encontramos elevada ocorrência de sintomas de NPIQ com impacto em AVD e QVRS em pacientes em diferentes fases de tratamento, reforçando a necessidade de acompanhar os sintomas deste evento adverso, de modo a mitigar a ocorrência de danos aos pacientes e a descontinuação do tratamento, tanto com talidomida quanto com bortezomibe. Os pacientes tiveram melhor QVRS após a primeira linha de tratamento, comparando-se com o momento do diagnóstico, mas fatores como a polifarmácia e eventos adversos impactaram na QVRS após o tratamento. Portanto, nosso estudo demonstra a necessidade de se monitorar eventos adversos e priorizar a QVRS dos pacientes com mieloma múltiplo, diante da disponibilidade de tratamento em cada contexto, visando proporcionar uma melhor sobrevida a estas pessoas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARONSON, N. K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 85, n. 5, p. 365–376, 1993. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23073154>>.

AGUIAR, P. M. *et al.* Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 113, p. 195–212, 2017.

ANVISA. *Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos*. . [S.l: s.n.], 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+clínicos+de+medicamentos+oncológicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>>.

ATTAL, M. *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 14, p. 1311–1320, 6 abr. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>>.

BASCH, E. *et al.* Development of the national cancer institute’s patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *Journal of the National Cancer Institute*, v. 106, n. 9, p. 1–11, 2014.

BASTUJI-GARIN, S. *et al.* Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *The Journal of investigative dermatology*, v. 119, n. 5, p. 1020–1026, nov. 2002.

BENITO-LEÓN, J. *et al.* The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 64, n. 6, p. 675–686, 2011.

BOTTA, C. *et al.* Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Advances*, v. 1, n. 7, p. 455–466, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 21, de 11 de março de 2022. . [S.l: s.n.], 2022

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE Nº 2.437, de 28 de julho de 2022, Registro de medicamento novo, Pomalyst. . [S.l.]: Diário Oficial da União. , 2022a

BRASIL. CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. . [S.l: s.n.], 2022b

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe sobre envio das informações de cadastramento de Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida - UPDT. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/talidomida/informes/informe-sobre-envio-das-informacoes-de-cadastramento-de-unidades-publicas-dispensadoras-de-talidomida-updt>>. ,

2017a

BRASIL. *Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.* . [S.l: s.n.]. , 2011

BRASIL. *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. DOU 07/08/2015.* . [S.l: s.n.]. , 2015

BRASIL. *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Brasília - DF.* Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2014.

BRASIL. *Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.* . [S.l.]: DOU. , 2009

BRASIL. *Portaria SCTIE/MS nº 45, de 25 de setembro de 2020.* . [S.l.]: DOU 08-09-2020. , 2020

BRASIL. *Resolução-RE nº 3.405, de 21 de dezembro de 2017.* . [S.l.]: DOU de 26-12-2017. , 2017b

BRINGHEN, S.; DE WIT, E.; DIMOPOULOS, M. A. New Agents in Multiple Myeloma: An Examination of Safety Profiles. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 17, n. 7, p. 391- 407.e5, 2017.

CAMPBELL, B. A. *et al.* Time to Next Treatment as a Meaningful Endpoint for Trials of Primary Cutaneous Lymphoma. *Cancers*, v. 12, n. 8, ago. 2020.

CAMPOS, F. . *et al.* Controle e utilização da talidomida: Adequados à ampliação do uso e mitigação do risco de teratogenicidade no Brasil? *Cien Saude Colet*, v. x, 2020. Disponível em: <<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/controle-e-utilizacao-da-talidomida-adequados-a-ampliacao-do-uso-e-mitigacao-do-risco-de-teratogenicidade-no-brasil/17698>>.

CAVO, M. *et al.* First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*, v. 89, n. 7, p. 826–831, jul. 2004.

CHANG, X. *et al.* Mechanism of immunomodulatory drugs' action in the treatment of multiple myeloma. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, v. 46, n. 3, p. 240–253, mar. 2014.

COCKS, K. *et al.* An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, v. 43, n. 11, p. 1670–1678, 2007.

CONCATO, J. *et al.* Importance of events per independent variable in proportional hazards

analysis. I. Background, goals, and general strategy. *Journal of clinical epidemiology*, v. 48, n. 12, p. 1495–1501, dez. 1995.

COWAN, A. J. *et al.* Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA Oncology*, v. 4, n. 9, p. 1221–1227, 2018.

CRUSOE, E. D. Q. *et al.* Superiority of the triple combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma, eligible for transplantation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, n. 2, p. 118–124, 2020.

DA SILVA, M. J. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Organization and practices of pharmaceutical services in oncology within the Brazilian National Health System. *Interface: Communication, Health, Education*, v. 23, p. 1–17, 2019.

DIMOPOULOS, M A *et al.* Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 12, n. 7, p. 991–995, jul. 2001.

DIMOPOULOS, MELETIOS A *et al.* Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*, v. 128, n. 4, p. 497–503, 28 jul. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700872>>.

DRUMMOND, P. L. M. *et al.* Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, 2019.

DRUMMOND, P. L. M. *et al.* Pharmacovigilance of thalidomide in the Brazilian Health System and patient safety. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 56, 2020.

DURIE, B. G. M. *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, v. 389, n. 10068, p. 519–527, fev. 2017.

ETTO, L. Y. *et al.* Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, v. 66, n. 11, p. 1855–1859, 2011.

FACON, T.; LEE, J. H.; *et al.* Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, v. 133, n. 18, p. 1953–1963, 2 maio 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-874396>>.

FACON, T.; KUMAR, S.; *et al.* Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 22, p. 2104–2115, 29 maio 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249>>.

FACON, T. *et al.* Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly

Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Advances in Therapy*, v. 39, n. 5, p. 1976–1992, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02083-8>>.

FAVER, I. R. *et al.* Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. *International journal of dermatology*, v. 44, n. 1, p. 61–67, jan. 2005.

FAYERS, P. *et al.* The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, 2001.

GHOBRAL, I. M.; RAJKUMAR, S. V. Management of thalidomide toxicity. *The journal of supportive oncology*, v. 1, n. 3, p. 194–205, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15334875>>.

GHOSH, A. *et al.* CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leukemia & Lymphoma*, v. 59, n. 9, p. 2056–2067, 2 set. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393668>>.

GREIPP, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 15, p. 3412–3420, 2005.

HOLSTEIN, S. A.; MCCARTHY, P. L. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*, v. 77, n. 5, p. 505–520, 2017.

HSU, H. T. *et al.* Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Medicine (United States)*, v. 99, n. 6, 2020.

HUNGRIA, V. T. DE M. *et al.* Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *British journal of haematology*, v. 188, n. 3, p. 383–393, fev. 2020.

HUNGRIA, V. T. DE M. *et al.* New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 41, n. 1, p. 76–83, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.07.003>>.

HUNGRIA, V. T. M. *et al.* Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*, v. 93, n. 5, p. 791–792, 2008.

IBGE. *Projeção da População do Brasil e das Unidades de Federação: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. . [S.l.: s.n.], 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). *GBD Compare*. Disponível em: <<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>>. Acesso em: 14 set. 2022.

ITO, T. *et al.* Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science (New York, N.Y.)*, v. 327, n. 5971, p. 1345–1350, mar. 2010.

KERCKHOVE, N. *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bulletin du Cancer*, v. 105, n. 11, p. 1020–1032, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.009>>.

KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide : The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, v. 122, n. 1, p. 1–6, 2011.

KOC, S. *et al.* Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*, v. 96, n. 12, p. 3995–3996, dez. 2000.

KUMAR, S. K. *et al.* Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.*, v. 55905, n. July, p. 867–874, 2004.

KUMAR, S.K. *et al.* Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, v. 28, n. 5, p. 1122–1128, 2014.

KUMAR, SHAJI K. *et al.* Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, v. 17, n. 5, p. 243–251, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.024>>.

LAROCCA, A. *et al.* First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. *Haematologica*, v. 105, n. 4, p. 1074–1080, abr. 2020.

LI, T. *et al.* Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic review of phase III trials. *Hematological Oncology*, v. 38, n. 3, p. 229–243, 2020.

LIPE, B.; VUKAS, R.; MIKHAEL, J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, v. 6, n. 10, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2016.89>>.

LONIAL, S. *et al.* IBERdomide (IBER) in Combination with Dexamethasone (DEX) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Dose-Expansion Phase of the CC-220-MM-001 Trial. *Blood*, v. 138, n. Supplement 1, p. 162, 5 nov. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2021-147704>>.

LOPEZ-GIRONA, A. *et al.* Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*, v. 26, n. 11, p. 2326–2335, nov. 2012.

LUDWIG, H. *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma : a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*, p. 1542–1560, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>>.

LUDWIG, H.; ZOJER, N. Fixed duration vs continuous therapy in multiple myeloma. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, v. 2017, n. 1, p. 212–222, dez. 2017.

LUO, J. *et al.* Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. *European Journal of Cancer*, v. 70, p. 22–33, 2017.

MAGGIORE, R. J.; GROSS, C. P.; HURRIA, A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *The Oncologist*, v. 15, n. 5, p. 507–522, 2010.

MAIOLINO, A.; MAGALHÃES, R. J. P. *O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. [S.l.]: scielo, 2007.

MALTA, J. S. *Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mieloma múltiplo: validade e confiabilidade do módulo EORTC QLQ-MY20 para o Brasil e a influência dos esquemas terapêuticos*. 2020. Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.

MATEOS, M. *et al.* Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *HemaSphere*, v. 0, n. August 2018, 2019.

MATEOS, M.V. *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, v. 378, n. 6, p. 518–528, 2018.

MATEOS, MARIA-VICTORIA *et al.* Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, v. 395, n. 10218, p. 132–141, jan. 2020.

MATEOS, MARÍA-VICTORIA *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 myelo. *The Lancet. Oncology*, v. 11, n. 10, p. 934–941, out. 2010.

MATEOS, MARÍA VICTORIA. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, v. 36, n. SUPPL. 2, p. 24–32, 2010.

MIKKILINENI, L.; KOCHENDERFER, J. N. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, n. 2, p. 71–84, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41571-020-0427-6>>.

MILESHKIN, L. *et al.* Development of Neuropathy in Patients With Myeloma Treated With Thalidomide: Patterns of Occurrence and the Role of Electrophysiologic Monitoring. *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 27, 2011.

MINAS GERAIS. *Fundação Ezequiel Dias. Talidomida*. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/talidomida/>>. Acesso em: 1 fev. 2021.

MOHTY, B. *et al.* Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma:

background and practical recommendations. *Haematologica*, v. 95, n. 2, p. 311–319, fev. 2010.

MOREAU, P *et al.* Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia*. England: [s.n.], jun. 2010

MOREAU, PHILIPPE *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, v. 394, p. 29–38, 2019.

MOREAU, PHILIPPE *et al.* Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 17, p. 1621–1634, 27 abr. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>>.

MOREAU, PHILIPPE *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet. Oncology*, v. 12, n. 5, p. 431–440, maio 2011.

MU, S.-D. *et al.* Subcutaneous versus Intravenous Bortezomib Administration for Multiple Myeloma Patients: a Meta-analysis. *Current medical science*, v. 38, n. 1, p. 43–50, fev. 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf>. Acesso em: 12 set. 2020.

NOLTE, S. *et al.* General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, v. 107, p. 153–163, jan. 2019.

OLIVEIRA, M. A.; CUSTÓDIO, A.; SOUZA, M. DE. Thalidomide in Brazil: monitoring with shared responsibility? *Cad. Saúde Pública*, v. 15, n. 1, p. 99–112, 1999.

OTÁVIO CLARK *et al.* Valor clínico das terapias biológicas em oncologia: mensuração de desfechos para a avaliação de benefícios. *Jbes*, v. 5, n. 1, p. 29–37, 2013. Disponível em: <<http://www.evidencias.com.br/pdf/publicacoes/914b243d35e56c1c8a5641ace8de6d3d.pdf>>.

PAIVA, C. E. *et al.* Further evaluation of the EORTC QLQ-C30 psychometric properties in a large Brazilian cancer patient cohort as a function of their educational status. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, v. 22, n. 8, p. 2151–2160, ago. 2014.

PALUMBO, A *et al.* Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, v. 86, n. 4, p. 399–403, abr. 2001.

PALUMBO, ANTONIO *et al.* Practical management of adverse events in multiple myeloma: Can therapy be attenuated in older patients? *Blood Reviews*, v. 25, n. 4, p. 181–191, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.005>>.

PALUMBO, ANTONIO *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 33, n. 26, p. 2863–2869, set. 2015.

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

PALUMBO, ANTONIO; ANDERSON, K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2011.

PICOT, J. *et al.* The clinical effectiveness and cost effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. [S.l: s.n.], 2011

PIECHOTTA, V. *et al.* Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [S.l: s.n.], 2019

PINTO, F. M. C. *Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro.* 2017. 161 f. Escola Nacional de Saúde Pública. Fiocruz., 2017.

RABIN, N. *et al.* Improved response with post-ASCT consolidation by low dose thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone as first line treatment for multiple myeloma. *British journal of haematology*, v. 158, n. 4, p. 499–505, ago. 2012.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev / Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, v. 106, n. 13, p. 4050–4053, 2005.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 21, p. 4319–4323, nov. 2002.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, v. 15, n. 12, p. e538–e548, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)>.

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*, v. 11, n. 1, p. 29–37, jan. 2010.

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

RAZA, S.; SAFYAN, R.; SUZANNE, L. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. *Current Cancer Drug Targets*, v. 17, n. 999, p. 1–1, 2017.

RICHARDSON, PAUL G.; SONNEVELD, PIETER; SCHUSTE, M. W. R; *et al.* Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, v. 352, n. 24, p. 2487–2498, 2005.

RICHARDSON, P. G. *et al.* Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, v. 100, n. 9, p. 3063–3067, nov. 2002.

RICHARDSON, P. G. *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, v. 116, n. 5, p. 679–686, ago. 2010.

RICHTER, J.; JAGANNATH, S. Are 4-Drug Regimens Here to Stay? Role in Induction and Salvage Therapies. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, v. 25, n. 1, p. 32–37, 2019.

SAN-MIGUEL, J. F. *et al.* Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma : a multicentre , randomised , double-blind phase 3 trial. *Lancet*, v. 15, p. 1195–1206, 2014.

SEITZLER, S. *et al.* Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. *Expert Review of Hematology*, v. 12, n. 6, p. 419–424, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1613886>>.

SHESKIN, J. THALIDOMIDE IN THE TREATMENT OF LEPRA REACTIONS. *Clinical pharmacology and therapeutics*, v. 6, p. 303–306, 1965.

SIMÃO, D. A. DA S. *et al.* Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, v. 22, n. 10, p. 2767–2773, 2014.

SINGHAL, S. *et al.* Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, v. 341, n. 21, p. 1565–1571, 1999.

STEWART, A. K. *et al.* Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, From Duplicate 2 (Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma - Stewart, A Keith; Rajkumar, S Vincent, et al), v. 372, n. 2, p. 142–152, 6 dez. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>>.

UNITED NATIONS. *World Population Ageing 2019*. . New York: [s.n.], 2020. Disponível em:

<<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopul>

ationAgeing2019-Report.pdf>.

VALLET, S. *et al.* Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leukemia & Lymphoma*, v. 49, n. 7, p. 1238–1245, 1 jan. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10428190802005191>>.

VEKEMANS, M. C. *et al.* Recommendations on the management of multiple myeloma in 2020. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 2020.

VITTINGHOFF, E.; MCCULLOCH, C. E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American journal of epidemiology*, v. 165, n. 6, p. 710–718, mar. 2007.

WEISEL, K. *et al.* Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*, v. 61, n. 8, p. 1850–1859, ago. 2020.

WHO. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, v. 41, n. 10, p. 1403–9, 1995.

WUDHIKARN, K.; WILLIS, B.; LESOKHIN, A. M. Monoclonal antibodies in multiple myeloma: Current and emerging targets and mechanisms of action. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, v. 33, n. 1, p. 101143, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101143>>.

XAVIER, F. D.; FERREIRA, F. S. B. DIRETRIZES ONCOLÓGICAS. MIELOMA. Disponível em: <<https://diretrizesoncologicas.com.br/download/>>. Acesso em: 25.01.2021. 2018.

ZHU, Y. X. *et al.* Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*, v. 118, n. 18, p. 4771–4779, nov. 2011.

ZHU, Y. X.; KORTUEM, K. M.; STEWART, A. K. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma*, v. 54, n. 4, p. 683–687, 2013.

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

Anexo A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADESIÃO 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

Apresentação do Projeto:

O mieloma múltiplo é um câncer incurável das células monoclonais do plasma localizadas na medula óssea. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10% a 15% das neoplasias hematológicas, embora sejam escassas as estimativas de diagnóstico desse câncer. O tratamento para mieloma múltiplo vem se desenvolvendo recentemente. No início dos anos 2000, com a introdução dos imunomoduladores (como talidomida e lenalidomida) e inibidores de protease (como o bortezomibe), a expectativa de vida dos pacientes aumentou entre cinco a dez anos aproximadamente. Apesar das maiores taxas de sobrevivência, o mieloma múltiplo mantém-se incurável e, na maioria dos pacientes, a doença tende a progredir após o tratamento. No Brasil, não há protocolo de tratamento bem definido, ficando a critério médico o esquema terapêutico mais adequado para cada paciente. Além disso, os eventos adversos apresentados pelos pacientes costumam ser o fator limitante do tratamento, comprometendo a adesão e a qualidade de vida. A falta de Diretrizes bem estabelecidas e de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes esquemas de tratamento, cria a necessidade de se compreender melhor quais seriam as melhores escolhas terapêuticas para estes pacientes. Neste contexto, o estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2006
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: ceep@ppq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.188.543

acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Pacientes em tratamento para mieloma múltiplo, que contenha talidomida apresentam qualidade de vida, adesão ao tratamento e perfil de segurança diferentes de pacientes cujos tratamentos não incluem este medicamento.

Objetivo Primário:

Avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência (tempo até ocorrência) de eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para os pacientes serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31205
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.188.540

acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

Benefícios:

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a Farmacologia, Medicina (Hematologia, Oncologia, Saúde Pública). Término previsto para 30/11/2021. O estudo terá como Centros Coparticipantes: ASSOCIAÇÃO MARIO PENNA, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais, HEMATOLOGICA - CLINICA DE HEMATOLOGIA S/A. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG e pelos responsáveis nos centros co-participantes.

Em relação ao TCLE, recomenda-se numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa (onde, por quanto tempo serão arquivados).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Esse parecer foi elaborado com base nos seguintes documentos anexados:

- Informações Básicas do Projeto;
- Folha de Rosto;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Orçamento;
- Parecer Hematologia do HC-UFMG;
- Parecer Farmácia do HC-UFMG;
- Email de aceite do Instituto Mário Penna;
- Parecer aprovado pelo Departamento Farmácia Social;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8807 2ª Ad. Sl 2008
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3408-4802

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.188.543

- Parecer de aprovação e aceite do projeto pela Hematológica;
- Parecer CEP - HC-UFMG;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- TCLE.

Recomendações:

Recomenda-se que o projeto de pesquisa "EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO" da Pesquisadora Responsável Profa Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua seja aprovado, solicitando gentileza de realizar pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, com recomendação de que sejam realizados pequenos ajustes no TCLE (numerar as páginas, acrescentar o correio eletrônico da Pesquisadora responsável e acrescentar informações sobre o armazenamento do material obtido na pesquisa).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1258338.pdf	20/12/2018 11:30:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/12/2018 11:28:09	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31.270-901
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4892

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.181.543

Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Acelte_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Email_Acelte_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TGLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Março de 2019

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. Sl 2006

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4802

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 4

CAAE: 05400818.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.660.546

Apresentação do Projeto:

Trata-se de solicitação de emenda ao projeto já aprovado por este CEP "Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO". Projeto aprovado pelo CEP/FHEMIG em 09/07/2019 (caae: 05400818.3.0004.5119).

ORIGINALMENTE, a proposta é composta por um estudo observacional, que será conduzido para avaliação da segurança de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em tratamento em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte. A população de estudo compreende pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo recém-diagnosticados (vírgens de tratamento) e em tratamento prévio, acompanhados em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte, Minas Gerais. Serão conduzidas análises longitudinais

(estudo de coorte) em pacientes que estejam iniciando a terapia de indução e análises seccionais com pacientes que já iniciaram tratamento e estejam em qualquer momento de outras terapias possíveis para o mieloma, com foco na segurança do tratamento, na avaliação da qualidade de vida e adesão ao tratamento do mieloma múltiplo.

Centros co-participantes: Fundação Hospitalar do Estado de Márcia Mascarenhas Niemão

Minas Gerais/Hospital Alberto Cavalcanti - FHEMIG; Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais.

Na versão anterior, foram anexados NA PRESENTE EMENDA, os pesquisadores solicitam a inclusão

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: ceep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.600.546

de um Centro de Coletas de Dados, o

NUCLEO DE HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA OSSEA DE MINAS GERAIS LTDA, e anexam carta de anuência de participação do diretor deste centro o Dr. Wellington Moraes de Azevedo. Pediram ainda, ampliação do período de consulta aos prontuários dos pacientes, com o objetivo de realizar pesquisa (retrospectiva) desde a primeira prescrição de quimioterápicos e inclusão do dado de pesquisa relacionado aqueles que evoluíram para óbito e que não puderam ser identificados durante o período de recrutamento do estudo. De acordo com os pesquisadores, poderá gerar viés no resultado final do estudo. Recomendou-se a inclusão do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo avaliar a segurança dos tratamentos para mieloma múltiplo utilizados nos serviços de Belo Horizonte.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Serão aqueles inerentes à própria patologia e inerentes ao tratamento, como reações adversas. Participar da pesquisa em questão não trará riscos adicionais ao paciente, uma vez que o tratamento definido pelos médicos e a conduta médica não serão alterados em nenhuma hipótese pelo grupo de pesquisa, pois se trata de estudo observacional. Algum constrangimento poderá ocorrer no momento da entrevista durante o relato de informações como renda, religião, escolaridade. O paciente será informado de que a recusa em responder quaisquer perguntas não trará prejuízo em relação a sua participação no estudo ou ao seu atendimento no serviço de saúde. O anonimato dos pacientes será preservado com banco de dados codificados e acesso restrito aos envolvidos na pesquisa. A entrevista não será gravada, nem filmada. Um inconveniente para os pacientes envolvidos será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. O nome do paciente não constará em nenhuma publicação do estudo, pois os dados serão analisados agrupados, de modo que não permita a identificação de participantes.

Os benefícios para os participantes serão indiretos, considerando-se que os conhecimentos obtidos a partir do estudo poderão promover melhoria na qualidade, segurança e assistência para os pacientes. Além disso, o estudo poderá ser um direcionador para tomada de decisão de profissionais de saúde atuantes no cuidado dos pacientes com mieloma múltiplo, contribuindo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31.270-901
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31) 3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.690.548

para o estabelecimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

ORIGINALMENTE, trata-se de projeto de pesquisa observacional para acompanhamento de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, em início de terapia de indução ou em qualquer tempo de tratamento, para avaliação de eventos adversos, qualidade de vida e adesão ao tratamento. Os pacientes serão entrevistados, por meio de questionários próprios e validados, e seus prontuários médicos serão acessados para coleta de dados clínicos.

Foi solicitado a inclusão do Termo de Consentimento de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes, de acordo como modelo disponibilizado por este CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados na sua apresentação, foram anexados:

-Carta de solicitação ao Emenda ao projeto;

Relatando a inclusão do Termo de Consentimento de Utilização de Dados (TCUD), para acesso aos dados dos pacientes.

-Informações Básicas do Projeto, anexado em 17/09/2019;

-Carta de anuência de participação do Núcleo de Hematologia e Oncologia;

-Carta de anuência de participação do Hospital Alberto Cavalcanti/FHEMIG;

Carta de aprovação da GEP/HC-UFMG/Ebserm, para realização do estudo no Hospital das Clínicas;

-Folha de Rosto assinada pelo Diretor da Faculdade de Farmácia;

-Projeto completo;

-Carta de Anuência do diretor do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC/UFMG;

-Cronograma de atividades;

-TCLE

Recomendações:

Não há recomendações.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 200B

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.000.540

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo em vista que todas as diligências foram atendidas, sou, SMJ favorável à aprovação da Emenda ao projeto " **EVENTOS ADVERSOS, ADESAO AO TRATAMENTO E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO**" cujo pesquisador responsável é Cristiane Aparecida Menezes de Pádua.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_143710_6_E2.pdf	08/10/2019 17:05:16		Aceito
Outros	TGUD.pdf	08/10/2019 17:04:36	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Carta_para_cep.pdf	08/10/2019 17:02:57	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Acelite_pesquisa_MM_nucleo.pdf	17/09/2019 15:22:27	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Carta_Emenda_17092019.pdf	17/09/2019 15:05:04	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Acelite_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.PDF	20/12/2018 11:28:51	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Orçamento	ORÇAMENTO.pdf	20/12/2018	Paula Lana de	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. Sl. 2006
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4992

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer 3.690.548

Orçamento	ORCAMENTO.pdf	11:28:09	Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Aceite_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Email_Aceite_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_farmacia_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	18/12/2018 16:32:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Outubro de 2019

Assinado por:

**Ellane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. 31206-900

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

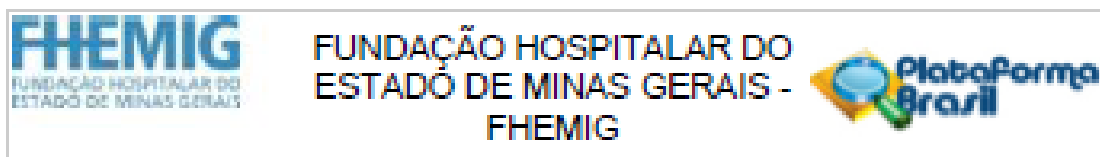
UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4892

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05400818.3.3004.5119

Instituição Proponente: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.374.819

Apresentação do Projeto:

- Estudo reencaminhado ao CEP para a solução de Pendências.

Projeto devidamente encaminhado, contando com aprovação do CEP da Instituição Proponente – UFMG - Número do Parecer: 3.305.726 de 06 de Maio de 2019.

O projeto conta com introdução e justificativa consistentes e bem referenciados. O estudo tem como objetivo avaliar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo. Aspectos importantes relacionados ao tratamento, como a adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, o uso de múltiplos de medicamentos e a qualidade de vida dos pacientes serão também avaliados. Trata-se de estudo observacional, que consiste no acompanhamento de pacientes (estudo de coorte), recém-diagnosticados, ao longo da terapia de indução e análise seccional de pacientes em qualquer tempo de tratamento para mieloma múltiplo, em serviços de saúde de Belo Horizonte. Serão avaliados eventos adversos graves (desfecho) e fatores sociodemográficos/socioeconômicos, clínicos e relacionados ao tratamento, como adesão e polifarmácia, além de avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Este estudo será importante na tomada de decisão clínica e no planejamento de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-280
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-0552 Fax: (31)3239-0552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.374.819

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

Avallar a segurança de esquemas terapêuticos contendo talidomida para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.

ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas, relacionadas ao uso de medicamentos e qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Estimar a incidência da neuropatia periférica e de outros eventos adversos graves entre pacientes em tratamento de mieloma múltiplo utilizando esquemas terapêuticos com e sem talidomida, e verificar potenciais fatores associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- **RISCOS:** o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em entrevistas e preenchimento de questionários, sem intervenção clínica.
- **BENEFÍCIOS:** não há benefícios diretos para os participantes, mas há para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- **Projeto:** Relevante, pertinente e de valor científico;
- **Metodologia:** Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- **Curriculos:** Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- **Cronograma:** Adequado;
- **Aspectos Éticos:** O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- **Projeto:** devidamente descrito.
- **FR:** devidamente preenchida e assinada.
- **Parecer GEP:** aprovado.
- **Cronograma:** adequado.
- **Orçamento:** R\$ 16.000,00 de responsabilidade dos próprios autores.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-360
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-6652 Fax: (31)3239-6652 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.374.019

- TCLE: adequado para o perfil da amostra.

Recomendações:

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SOLUÇÃO DE PENDÊNCIAS:

PENDÊNCIA 1. Incluir no TCLE o contato do CEP-FHEMIG (...)

SOLUÇÃO. Foi encaminhado novo TCLE contemplando todas as exigências da Res.466/2012.

PENDÊNCIA 2. Atestar por meio de documento a parte a responsabilidade do orçamento de R\$ 16.000,00 custeado por qual dos pesquisadores.

SOLUÇÃO. Encaminhada carta com comprovação dos valores e especificação que a maior parte dos custos já estão contemplados com equipamentos do GEMED-UFMG.

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1350810.pdf	04/06/2019 16:28:08		Acelto
Outros	Termo_estagio.pdf	04/06/2019 16:25:54	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	Patrimonio_GEMED.pdf	04/06/2019 16:25:11	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_UFMG_Fhemig.pdf	04/06/2019 16:24:42	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	CartaCEP_FHEMIG_ProjetoMM.pdf	04/06/2019 16:20:26	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Acelto
Outros	PNAP672019HAC.docx	07/05/2019 10:03:46	Jacqueline Soares Pereira	Acelto
Outros	Acelto_Onco_HAC.pdf	15/04/2019 13:04:41	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-6662 Fax: (31)3239-6662 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 3.374.019

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMM.pdf	20/12/2018 11:28:32	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_Hematologia_HG_UFMG.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_FAS_UFMG.pdf	18/12/2018 16:38:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Acelto_Hematologica.pdf	18/12/2018 16:37:53	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Email_Acelto_Instituto_Mario_Penna.pdf	18/12/2018 16:37:29	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_farmacia_HG_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
Outros	Parecer_GEP_HG_UFMG.pdf	18/12/2018 16:33:28	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TGLE.pdf	18/12/2018 16:21:01	Paula Lana de Miranda Drummond	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Junho de 2019

Assinado por:

Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9582 Fax: (31)3239-9582 E-mail: oep@fhemig.mg.gov.br

Anexo C – Autorizações para uso dos instrumentos



Paula Lana <paulalana.86@gmail.com>

Instrumento para avaliação de neurotoxicidade

13 mensagens

Paula Lana <paulalana.86@gmail.com>
 Para: enfdeima@yahoo.com.br

29 de agosto de 2018 18:24

Prezada Dra Delma,
 Tudo bem?

Meu nome é Paula sou farmacêutica na Fundação Ezequiel Dias e doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica/UFMG e estamos trabalhando em projeto de pesquisa com pacientes de mieloma múltiplo em uso de talidomida e outros medicamentos.

O prof. Adriano Max M.Reis da Faculdade de Farmácia me passou seu contato.

Gostaria de solicitar sua autorização para utilizar o Instrumento validado por você na sua tese de doutorado, o "Questionário de neurotoxicidade Induzida por antineoplásicos", na nossa pesquisa. Caso você concorde, poderia me indicar qual seria a melhor forma de referenciá-lo, por gentileza?

Desde já agradeço pela atenção.
 Atenciosamente,
 Paula Lana de Miranda Drummond
 (31)99186-3428

Delma Aurýffe9lla da Silva <enfdeima@yahoo.com.br>
 Responder a: Delma Aurýffe9lla da Silva <enfdeima@yahoo.com.br>
 Para: Paula Lana <paulalana.86@gmail.com>

4 de setembro de 2018 23:31

Boa noite Paula, primeiramente parabênizo pela temática de sua pesquisa e desejo sucesso no seu trabalho.

Tem minha autorização para utilizar o questionário. Utilize, por gentileza, a citação que se segue:

SIMÃO, DELMA AURÉLIA DA SILVA; TEIXEIRA, ANTÔNIO LÚCIO ; SOUZA, RAISSA SILVA ; DE PAULA LIMA, ELENICE DIAS RIBEIRO . Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. SUPPORTIVE CARE IN CANCER^{JCR}, v. 16, p. 1, 2014.

Cordialmente,

Delma Aurélia da Silva Simão

RN, MScN, PhD, Professora Adjunta
 Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública
 Escola de Enfermagem
 Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
 Av. Alfredo Balena, 190 - CEP 30130-100 Belo Horizonte/MG
<http://attes.cnpq.br/3914268304689031>

From: <qlqc30@eortc.be>
Date: 2018-08-14 18:15 GMT-03:00
Subject: QLQ-C30 download request from Cristiane de Padua
To: campadua@farmacia.ufmg.br

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Dr
Firstname: Cristiane
Lastname: de Padua
Hospital/Institution: Universidade Federal de Minas Gerais
Address: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha,
County/State: MG
Postal Code: 31270-901
Country: Brazil
Phone: +553134096859
Fax: +55 3134096862
Email: campadua@farmacia.ufmg.br
Protocol: 00000

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese
QLQ-C30 Scoring Manual
Scoring Instructions: Myeloma MY20

URLs:

<http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf>
<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>
http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/MY20_summary.pdf

Your request for an EORTC-questionnaire Request ID : 58054

1 mensagem

no-reply@eortc.be <no-reply@eortc.be>
Para: malta.jessicas@gmail.com

Dear Jessica Malta,

Thank you for registering on the EORTC Quality of Life Group website.

Your registration to obtain permission to use our tools has been approved. During the registration process you agreed to our terms and conditions regarding the academic use of our questionnaires. You can review the terms and conditions [here](#).

Please find below the links to the requested tools:

[Myeloma Module \(MY20\) - Portuguese \(Brazil\)](#)
[QLQ-C30 Core Questionnaire - Portuguese \(Brazil\)](#)

Scoring Manuals:

[MY20 Scoring Manual](#)

Anexo D – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA)

1) Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades inferiores

Sintomas em extremidades Inferiores		Se você apresentou um dos seguintes sintomas no último ciclo, responda:											
		Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram as suas atividades diárias?						
Você sente...		Quase nada -> Bastante					Quase não incomodou -> Incomodou demais						
		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Formigamento (alfinetes e agulhas)?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dormência?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas quentes?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas frias?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo desconforto com meias)?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto com o frio?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sente as pernas pesadas?		SIM	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Fonte: SIMÃO, DELMA AURÉLIA DA SILVA; TEIXEIRA, ANTÔNIO LÚCIO ; SOUZA, RAISSA SILVA ; DE PAULA LIMA, ELENICE DIAS RIBEIRO . Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. SUPPORTIVE CARE IN CANCER, v. 16, p. 1, 2014

2) Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades superiores

Sintomas em extremidades Inferiores		Se você apresentou um dos seguintes sintomas no último ciclo, responda:										
		Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram as suas atividades diárias?					
Você sente...		Quase nada -> Bastante					Quase não incomodou -> Incomodou demais					
Formigamento (alfinetes e agulhas)?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dormência?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dificuldade em sentir coisas quentes?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dificuldade em sentir coisas frias?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo desconforto ao calçar luvas)?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dor em queimação ou desconforto com o frio?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Dificuldades em identificar objetos nas suas mãos? (Por exemplo: uma moeda)	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Você tem movimentos involuntários nas mãos?	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	

Fonte: SIMÃO, DELMA AURÉLIA DA SILVA; TEIXEIRA, ANTÔNIO LÚCIO ; SOUZA, RAISSA SILVA ; DE PAULA LIMA, ELENICE DIAS RIBEIRO . Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. SUPPORTIVE CARE IN CANCER, v. 16, p. 1, 2014

3) Sintomas orofaciais de neuropatia aguda ou crônica

Sintomas Orais/Faciais		Se você apresentou um dos seguintes sintomas no último ciclo, responda:									
		Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram as suas atividades diárias?				
Você sente...		Quase nada -> Bastante					Quase não incomodou -> Incomodou demais				
Dor no maxilar	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Pálpebras caídas	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Desconforto na garganta	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor de ouvido	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Formigamento na boca	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade na fala	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Queimação ou desconforto nos olhos	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Perda de uma das vistas	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação de choque ou dor nas costas	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em respirar	SIM Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Fonte: SIMÃO, DELMA AURÉLIA DA SILVA; TEIXEIRA, ANTÔNIO LÚCIO ; SOUZA, RAISSA SILVA ; DE PAULA LIMA, ELENICE DIAS RIBEIRO . Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. SUPPORTIVE CARE IN CANCER, v. 16, p. 1, 2014

Anexo E - EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4

25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou tratamento médico o tem trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, você, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua <u>saúde</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima
30. Como você classificaria a sua <u>qualidade de vida</u> em geral, durante a última semana?						
1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

Anexo F - EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20)

Durante a semana que passou, você:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
31. Teve dor nos ossos?	1	2	3	4
32. Teve dor nas costas?	1	2	3	4
33. Teve dor nos quadris?	1	2	3	4
34. Teve dor no braço ou no ombro?	1	2	3	4
35. Teve dor no peito?	1	2	3	4
36. Em caso afirmativo: a dor aumentou com a atividade?	1	2	3	4
37. Sentiu-se sonolento?	1	2	3	4
38. Sentiu sede?	1	2	3	4
39. Sentiu-se mal?	1	2	3	4
40. Teve boca seca?	1	2	3	4
41. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
42. Em caso afirmativo: você se aborreceu com a queda de cabelo?	1	2	3	4
43. Teve dormência (formigamento) nas mãos ou pés?	1	2	3	4
44. Sentiu-se inquieto ou agitado?	1	2	3	4
45. Teve acidez ou azia?	1	2	3	4
46. Teve ardência ou irritação nos olhos?	1	2	3	4
47. Você se sentiu fisicamente menos atraente como resultado de sua doença ou de seu tratamento?	1	2	3	4
48. Tem pensado na sua doença?	1	2	3	4
49. Tem se preocupado com morrer?	1	2	3	4
50. Tem se preocupado com a sua saúde no futuro?	1	2	3	4

Anexo G – Comprovante de Submissão do Artigo 2

25/06/2022 17:29

ScholarOne Manuscripts



Journal of Oncology Pharmacy Practice

[Home](#)[Author](#)[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Oncology Pharmacy Practice

Manuscript ID

JOPP-22-0428

Title

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IMPACTS QUALITY OF LIFE AND ACTIVITIES OF DAILY LIVING OF BRAZILIAN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Authors

de Miranda Drummond, Paula
dos Santos, Roberta
Silveira, Livia
Malta, Jéssica
Reis, Adriano
Costa, Naiane
Oliveira de Paula e Silva, Roberta
Maranhão Fagundes, Evandro
Menezes de Pádua, Cristiane

Date Submitted

25-Jun-2022

[Author Dashboard](#)

Apêndice A – Questionário para Entrevista dos Pacientes com Mieloma Múltiplo

QDS_Entrevista

- Q1. I.0 Pesquisador (Choose one)
- | | | |
|--|---|---------|
| | 0 | Paula |
| | 1 | Jéssica |
| | 2 | Lívia |
| | 3 | Outro |

If Q1 is equal to 0 or Q1 is equal to 1 or Q1 is equal to 2 or Q1 is equal to 3 or Q1 is equal to 4 or Q1 is equal to 5, then skip to Q3.

- Q2. I.1 Você selecionou outro, favor preencher o seu nome

SUBJECT = Concatenated(TODAY, TIME)

- Q3. I.2 Identificação do Paciente

- Q4. I.3 (Para o pesquisador) Qual o tipo de entrevista está sendo realizada? (Choose one)

- | | |
|---|----------------|
| 0 | Baseline |
| 1 | Acompanhamento |
| 2 | Final |
| 3 | Transversal |

If Q4 is equal to 0 or Q4 is equal to 1 or Q4 is equal to 2 or Q4 is equal to 3, then skip to instruction before Q5.

PARTE I: INFORMAÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO

- Q5. I.4 Local de tratamento (Choose one)
- | | |
|---|--------------------------|
| 0 | Hospital das Clinicas |
| 1 | Hospital Luxemburgo |
| 2 | Clinica Hematológica |
| 3 | Hosp. Alberto Cavalcanti |
| 4 | Outro |

If Q5 is equal to 0 or Q5 is equal to 1 or Q5 is equal to 2 or Q5 is equal to 3, then skip to instruction before Q7.

- Q6. I.5 Caso tenha selecionado outro local, descreva qual o local de tratamento

If Q4 is equal to 1 or Q4 is equal to 2, then skip to instruction before Q16.

- Q7. I.6 Iniciais do paciente

- Q8. I.7 Data de nascimento

____/____/____
2097

dd / mm / yyyy

Don't Know

(Year)

- Q9. I.8 Qual o sexo do paciente (anotar)

- | | |
|---|--------|
| 0 | Male |
| 1 | Female |

Q10. I.9 Qual a sua cor de pele? (Choose one)	0	Negro
	1	Branco
	2	Pardo
	3	Amarelo
	4	Recusa

responder

PARTE II: Avaliação Socioeconômica

Q11. II.1 Qual a sua renda familiar mensal? (Choose one)	0	Até 1.000
	1	De 1.000 até 3.000
	2	De 3.000 até 5.000
	3	De 5.000 até
10.000	4	Mais de 10.000
	7	Don't Know
	8	Refuse to Answer

Q12. II.2 Até qual série você estudou? (Choose one)	0	Nunca estudou
	1	Primeira a quinta série
	2	Sexta a oitava série
	3	Ensino médio incompleto
	4	Ensino médio completo
	5	Ensino superior
	6	Ensino superior completo
	7	Don't Know

incompleto

Q13. II.3 Você trabalha?	1	Yes
	0	No
	7	Don't Know
	8	Refuse to

Answer

If Q13 is equal to 0, then skip to instruction before Q15.

Q14. II.5 Trabalha com o que?

If Q13 is equal to 1, then skip to instruction before Q16.

Q15. II.4 Por que não trabalha?

PARTE III: Avaliação clínica e estilo de vida

Q16. III.1 Você tem algum problema de saúde?	1	Yes
	0	No
	7	Don't

Know

If Q16 is equal to 0, then skip to Q18.

Q17. III.2 Quais comorbidades?

Q18. III.3 Você utiliza algum medicamento?

1 Yes
0 No
7 Don't

Know

If Q18 is equal to 0, then skip to Q20.

Q19. III.4 Quais medicamentos utiliza?

Q20. III.5 Você fuma ou já fumou? (Choose one)
Fumei

0 Nunca
1 Já fumei
2 Fumo

Q21. III.6 Você consome bebidas alcoólicas ou já consumiu? (Choose one)

0 Nunca
1 Já consumi
2 Consumo
3 Consumo raramente

frequentemente

Q22. III.7 Você pratica alguma atividade física?

1 Yes
0 No
7 Don't Know
8 Refuse to

Answer

If Q22 is equal to 0, then skip to Q24.

Q23. III.8 Qual tipo de atividade física pratica?

Q24. III.9 Pensando em sintomas gerais no corpo, você sente... (Check all that apply)

— Cansaço/Fadiga

Peso

— Ganho de
— Perda de Peso
— Dor
— Don't Know

Q25. III.10 Pensando na sua pele, você sente... (Check all that apply)

— Irritações/vermelhidão na

pele

— Descamação
— Pele seca
— Don't Know

Q26. III.11 Pensando no seu sistema gástrico, você sente... (Check all that apply)

- | | | |
|--------|--------------------------|-----------------|
| | <input type="checkbox"/> | Enjôo/Náusea |
| | <input type="checkbox"/> | Vômito |
| | <input type="checkbox"/> | Diarreia |
| | <input type="checkbox"/> | Intestino preso |
| fígado | <input type="checkbox"/> | Problema de |
| | <input type="checkbox"/> | Don't Know |

Q27. III.12 Pensando no coração e vasos, você sente ou já teve... (Check all that apply)

- | | | |
|---------|--------------------------|---------------|
| | <input type="checkbox"/> | Inchaço/Edema |
| | <input type="checkbox"/> | Trombose |
| | <input type="checkbox"/> | Embolia |
| coração | <input type="checkbox"/> | Problemas de |
| | <input type="checkbox"/> | Hipertensão |
| | <input type="checkbox"/> | Hipotensão |
| | <input type="checkbox"/> | Don't Know |

Q28. III.13 Pensando em força, músculos, ossos, você sente... (Check all that apply)

- | | | |
|---------------|--------------------------|---------------------|
| | <input type="checkbox"/> | Fraqueza |
| | <input type="checkbox"/> | Dormência |
| sensibilidade | <input type="checkbox"/> | Alteração na |
| | <input type="checkbox"/> | Formigamento |
| | <input type="checkbox"/> | Perda de equilíbrio |
| | <input type="checkbox"/> | Don't Know |

Q29. III.14 Pensando no seu sistema nervoso, você sente... (Check all that apply)

- | | | |
|------|--------------------------|------------|
| | <input type="checkbox"/> | Sonolência |
| | <input type="checkbox"/> | Insônia |
| | <input type="checkbox"/> | Tontura |
| | <input type="checkbox"/> | Convulsão |
| Know | <input type="checkbox"/> | Desmaio |
| | <input type="checkbox"/> | Don't |

Q30. III.15 Sentiu mais alguma coisa diferente do que perguntei?

If Q4 is equal to 0 or Q4 is equal to 1 or Q4 is equal to 2 or Q4 is equal to 3, then skip to instruction before Q31.

PARTE IV: QNIA - QUESTIONARIO DE NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTINEOPLÁSICO

PARTE V: QLQ C30 E MY20 - QUESTIONARIO DE QUALIDADE DE VIDA

Apêndice B – Formulário para Coleta de Dados de Prontuários Médicos de Pacientes com Mieloma Múltiplo

ID	INICIAIS	LOCAL_ATEND		PRONTUARIO	SUS/PART		DT_DIAG	DT_CONSULTA																																																																						
LESOES_OSSEAS	ESTAD_DS	ISS	PERFORM_STATUS	TMO	INTERNACAO S/N	TEMPO_INTERN_DIAS																																																																								
COMORBIDADES	DIABETES	HIPERTENSAO	IRC	OUTRAS		MED_OSTEOL	OUTROS_MEDS																																																																							
QT_LINHA	QT_CICLO Nº	DT_CICLO	MED1	DOSE1	MED2	DOSE2	MED3	DOSE3	MED4	DOSE4	MOT_ALTERACAO																																																																			
<table border="0"> <tr> <td rowspan="6"> EA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO </td> <td><input type="checkbox"/> INFECCAO</td> <td><input type="checkbox"/> QUEDA</td> <td><input type="checkbox"/> SONOLENCIA</td> <td><input type="checkbox"/> FADIGA</td> <td><input type="checkbox"/> RASH_DESCAMACAO</td> <td><input type="checkbox"/> PELE_SECA</td> <td><input type="checkbox"/> NAUSEA</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> DIARREIA</td> <td><input type="checkbox"/> CONSTIPACAO</td> <td><input type="checkbox"/> VOMITO</td> <td><input type="checkbox"/> GANHO DE PESO</td> <td><input type="checkbox"/> PERDA DE PESO</td> <td><input type="checkbox"/> FEBRE>38</td> <td><input type="checkbox"/> CONVULSAO</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> TONTURA</td> <td><input type="checkbox"/> EDEMA</td> <td><input type="checkbox"/> TROMBOSE</td> <td><input type="checkbox"/> EMBOLIA</td> <td><input type="checkbox"/> ICC</td> <td><input type="checkbox"/> BRADICARDIA</td> <td><input type="checkbox"/> HIPOTENSAO</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> HIPERTENSAO</td> <td><input type="checkbox"/> LEUCOPENIA</td> <td><input type="checkbox"/> NEUTROPENIA</td> <td><input type="checkbox"/> TROMBOCITOPENIA</td> <td><input type="checkbox"/> HIPOCALCEMIA</td> <td><input type="checkbox"/> INSUF_HEPATICA</td> <td><input type="checkbox"/> ALT_ENZ_HEPATICAS</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> HEPATITE</td> <td><input type="checkbox"/> SIND_LISE_TUMORAL</td> <td><input type="checkbox"/> SIND_STEVE_JOH</td> <td><input type="checkbox"/> NP</td> <td><input type="checkbox"/> PARESTESIA</td> <td><input type="checkbox"/> DORMENCIA</td> <td><input type="checkbox"/> FRAQUEZA</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> FORMIGAMENTO</td> <td><input type="checkbox"/> PERDA DE EQUILIBRIO</td> <td><input type="checkbox"/> DOR</td> <td><input type="checkbox"/> IRA</td> <td colspan="7" style="text-align: center;">OUTROS_EA</td> </tr> </table>												EA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> INFECCAO	<input type="checkbox"/> QUEDA	<input type="checkbox"/> SONOLENCIA	<input type="checkbox"/> FADIGA	<input type="checkbox"/> RASH_DESCAMACAO	<input type="checkbox"/> PELE_SECA	<input type="checkbox"/> NAUSEA					<input type="checkbox"/> DIARREIA	<input type="checkbox"/> CONSTIPACAO	<input type="checkbox"/> VOMITO	<input type="checkbox"/> GANHO DE PESO	<input type="checkbox"/> PERDA DE PESO	<input type="checkbox"/> FEBRE>38	<input type="checkbox"/> CONVULSAO					<input type="checkbox"/> TONTURA	<input type="checkbox"/> EDEMA	<input type="checkbox"/> TROMBOSE	<input type="checkbox"/> EMBOLIA	<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> BRADICARDIA	<input type="checkbox"/> HIPOTENSAO					<input type="checkbox"/> HIPERTENSAO	<input type="checkbox"/> LEUCOPENIA	<input type="checkbox"/> NEUTROPENIA	<input type="checkbox"/> TROMBOCITOPENIA	<input type="checkbox"/> HIPOCALCEMIA	<input type="checkbox"/> INSUF_HEPATICA	<input type="checkbox"/> ALT_ENZ_HEPATICAS					<input type="checkbox"/> HEPATITE	<input type="checkbox"/> SIND_LISE_TUMORAL	<input type="checkbox"/> SIND_STEVE_JOH	<input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> PARESTESIA	<input type="checkbox"/> DORMENCIA	<input type="checkbox"/> FRAQUEZA					<input type="checkbox"/> FORMIGAMENTO	<input type="checkbox"/> PERDA DE EQUILIBRIO	<input type="checkbox"/> DOR	<input type="checkbox"/> IRA	OUTROS_EA						
EA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> INFECCAO	<input type="checkbox"/> QUEDA	<input type="checkbox"/> SONOLENCIA	<input type="checkbox"/> FADIGA	<input type="checkbox"/> RASH_DESCAMACAO	<input type="checkbox"/> PELE_SECA	<input type="checkbox"/> NAUSEA																																																																							
	<input type="checkbox"/> DIARREIA	<input type="checkbox"/> CONSTIPACAO	<input type="checkbox"/> VOMITO	<input type="checkbox"/> GANHO DE PESO	<input type="checkbox"/> PERDA DE PESO	<input type="checkbox"/> FEBRE>38	<input type="checkbox"/> CONVULSAO																																																																							
	<input type="checkbox"/> TONTURA	<input type="checkbox"/> EDEMA	<input type="checkbox"/> TROMBOSE	<input type="checkbox"/> EMBOLIA	<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> BRADICARDIA	<input type="checkbox"/> HIPOTENSAO																																																																							
	<input type="checkbox"/> HIPERTENSAO	<input type="checkbox"/> LEUCOPENIA	<input type="checkbox"/> NEUTROPENIA	<input type="checkbox"/> TROMBOCITOPENIA	<input type="checkbox"/> HIPOCALCEMIA	<input type="checkbox"/> INSUF_HEPATICA	<input type="checkbox"/> ALT_ENZ_HEPATICAS																																																																							
	<input type="checkbox"/> HEPATITE	<input type="checkbox"/> SIND_LISE_TUMORAL	<input type="checkbox"/> SIND_STEVE_JOH	<input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> PARESTESIA	<input type="checkbox"/> DORMENCIA	<input type="checkbox"/> FRAQUEZA																																																																							
	<input type="checkbox"/> FORMIGAMENTO	<input type="checkbox"/> PERDA DE EQUILIBRIO	<input type="checkbox"/> DOR	<input type="checkbox"/> IRA	OUTROS_EA																																																																									
RESPOSTA_TTO	<input type="checkbox"/> PROGRESSIVE DISEASE <input type="checkbox"/> STRINGENT COMPLETE <input type="checkbox"/> COMPLETE <input type="checkbox"/> VERY GOOD PARTIAL <input type="checkbox"/> PARTIAL <input type="checkbox"/> MINIMA <input type="checkbox"/> STABLE DISEASE																																																																													
PFS_MESES	OS_MESES	OBITO S/N	CAUSA_OBITO		OBSERVACOES																																																																									

Nome do exame	Sigla	Valor	Unidade de medida
Beta 2 microglobulina	B2M		mg/L
Albumina	Alb		g/dL
Alfa 1 globulina	Alfa 1G		g/dL ou %
Alfa 2 globulina	Alfa 2G		g/dL ou %
Beta 1 globulina	Beta 1G		g/dL ou %
Beta 2 globulina	Beta 2G		g/dL ou %
Gamaglobulina	Gama G		g/dL ou %
Relação Albumina/Globulina	Relacao A/G		
Imunoglobulina A	IgA		mg/dL
Imunoglobulina G	IgG		mg/dL
Imunoglobulina M	IgM		mg/dL
Proteína monoclonal sérica	Proteína monoclonal		
Kappa cadeia leve	Cadeia Kappa		mg/dL
Lambda cadeia leve	Cadeia Lambda		mg/dL
Relação Kappa/Lambda	K/L		
Proteinúria 24h			mg/dl
Proteínas			mg/dl
Plasmócitos			% plasmócitos
Leucócitos	Leuc / GB		mm3
Plaquetas	PL / PlaQ		mm3
Veloc sedimentação hemacia	VHS		
Ácido úrico	AU, Ac. U.		mg/dL
Alanina aminotransferase ou transaminase piruvica	ALT ou TGP		U/L
Aspartato aminotransferase ou Transaminase oxalacética	AST ou TGO		U/L
Bilirrubina direta	Bb direta /BD		mg/dL
Bilirrubina indireta	Bb ind		mg/dL
Bilirrubina total	Bb total / BT		mg/dL
Fosfatase alcalina	FA		U/L
Gama GT	GGT		U/L
Cálcio total	Ca / CaT		mg/dL
Cálcio iônico	Ca ++		mmol/L
Creatinina	Cr		mg/dL
Uréia	U		mg/dL
Potássio	K		mmol/L
Glicemia em jejum	Glicemia de jejum		mg/dL
Desidrogenase Láctica	LDH		U/L
Proteína C Reativa	PCR		mg/dL
Pressão Arterial	PA		

Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar de um estudo sobre os medicamentos que você utiliza ou vai utilizar durante o 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 orientaram.

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 são mínimos e podem estar relacionados a algum incômodo durante a realização da entrevista. Você tem a liberdade de não responder alguma pergunta da entrevista. Um inconveniente para você será o tempo a mais no hospital/clínica para responder à entrevista. Para minimizar quaisquer desconfortos, propõe-se realizar a entrevista em momento oportuno, de forma breve e objetiva, buscando gerar mínimo incômodo e evitando constrangimentos. 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 Universidade Federal de Minas Gerais - 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 estudantes 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 – 2° andar – Sala 2005, Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br; Também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Fundação Hospitalar de Minas Gerais – FHEMIG, que pode ser encontrado na Administração central da FHEMIG, setor: Comitê de Ética em Pesquisa.

Alameda Álvaro Celso, 100, Sala 229, Sta. Efigênia, BH-MG. Telefone: (31) 3239-9552 e-mail: cep@fhemig.mg.gov.br.

O Investigador principal deste estudo é a Dra. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser contatada 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: campadua@ufmg.br.

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 ou com o CEP/FHEMIG.

CONSENTIMENTO

Declaro que li ou leram para mim 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:

Telefone de contato:

Assinatura:

Local e Data:

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

Nome:

Assinatura:

Data:
