

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

Mariana Sampaio Rodrigues de Lima

**CARGA ANTICOLINÉRGICA DA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES COM  
MIELOMA MÚLTIPLO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA  
RELACIONADA À SAÚDE**

Belo Horizonte

2022

Mariana Sampaio Rodrigues de Lima

**CARGA ANTICOLINÉRGICA DA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES COM  
MIELOMA MÚLTIPLO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA  
RELACIONADA À SAÚDE**

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

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira  
Reis

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Cristiane  
Aparecida Menezes de Pádua

Belo Horizonte

2022

L732c Lima, Mariana Sampaio Rodrigues de.  
Carga anticolinérgica da farmacoterapia de pacientes com mieloma múltiplo e sua associação com a qualidade de vida relacionada à saúde [recurso eletrônico] / Mariana Sampaio Rodrigues de Lima. – 2022.  
1 recurso eletrônico (114 f.) : pdf

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

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

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Antagonistas colinérgicos – Teses. 2. Mieloma múltiplo – Teses. 3. Adulto – Teses. 4. Idoso – Teses. 5. Qualidade de vida – Teses. 6. Tratamento farmacológico – Teses. 7. Farmacoterapia – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Pádua, Cristiane Aparecida Menezes de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.99419

Elaborado por Luciene Aparecida Costa – CRB-6/2811



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

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**CARGA ANTICOLINÉRGICA DA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO E SUA ASSOCIAÇÃO  
COM A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE**

**MARIANA SAMPAIO RODRIGUES DE LIMA**

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

Aprovada em 25 de NOVEMBRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Adriano Max Moreira Reis - Orientador (FAFAR-UFMG)  
Cristiane Aparecida Menezes de Padua - Coorientadora (FAFAR-UFMG)  
Mariana Martins Gonzaga do Nascimento (FAFAR-UFMG)  
Caryne Margotto Bertollo (FAFAR-UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a)**, em 25/11/2022, às 16:07, 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 25/11/2022, às 16:08, 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 25/11/2022, às 16:52, 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 **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2022, às 17:19, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1882433** e o código CRC **765F3849**.

*Dedico este trabalho aos idosos, principalmente, àqueles que convivem com mieloma múltiplo*

“O mundo real, compreendido pela ciência, tem sua própria magia. A magia poética, que nos faz sentir plenamente vivos, uma beleza inspiradora que é ainda mais mágica porque é real e podemos compreender como funciona.”

***Richard Dawkins***

## **AGRADECIMENTOS**

Esse trabalho não seria possível sem minha rede de apoio, agradeço a vocês na realização desse sonho!

À minha família, pela liberdade de escolha e de pensamento. Mãe, por sua capacidade de ficar, genuinamente, feliz com tudo que eu faço, mesmo depois de tanto não há nada que seja impossível para nós! Miguel, por ser parceiro e me ensinar que é possível!

À Lud, por ser meu grande apoio, incentivadora e conselheira da vida. Não existe felicidade maior do que poder contar com você, não importa o que aconteça você está por perto para rir e chorar comigo! Sua companhia se faz luz no meu caminho!

Às amigas queridas da vida, que me acompanham sempre. Ana, presente em todos agradecimentos desde 2003! Paulinha, por ser uma pessoa incrível e cheia de vida! Marlucey, que agora me acompanha em boas lembranças!

À Ronara, por me ajudar tanto! Pelo exemplo de farmacêutica e pesquisadora incrível que é! Não existiria esse trabalho sem você! Me ajudou desde o processo de seleção (e muito antes disso também!), é a mão que me ajuda a ir longe e bem acompanhada!

Aos orientadores Adriano e Cris, por me ensinarem tanto e me permitirem realizar esse trabalho em tempos tão difíceis, sempre com muita paciência e dedicação. Adriano, esse trabalho me fez te admirar ainda mais como pesquisador, obrigada por todo incentivo. Cris, obrigada por me receber em seu grupo de pesquisa e permitir conhecer esse lindo trabalho com os pacientes de mieloma múltiplo.

À Assistência Farmacêutica do município de Mariana: equipe do almoxarifado, centro de apoio ao CEAF, farmácia satélite e farmácia central; o trabalho em conjunto sempre vale à pena e fortalece o SUS! Tenho a felicidade de estar cercada de pessoas que prezam por uma assistência honesta, justa e respeitosa. Agradeço em especial às coordenadoras, Marcela e Adriana, pelo incentivo e flexibilização de horários.

À equipe querida da Farmácia Central, pelo convívio saudável, apoio e confiança. Agradeço por terem embarcado nessa comigo e compreenderem minhas limitações para conciliar a realização desse trabalho! Obrigada pela confiança no meu trabalho e pelo cuidado no atendimento aos pacientes! Orgulho mesmo de trabalhar com vocês, na busca da qualificação do nosso trabalho!

Às queridas da residência multiprofissional de saúde do idoso e cuidado humanizado da criança e do adolescente que, na troca de experiências, me ensinaram a buscar a qualificação do cuidado de pessoas, muito carinho por todas vcs! Em especial à Samara e Rafa, pela amizade mesmo à distância. E Marlon, pelo exemplo de pesquisador e profissional.

Aos companheiros de mestrado, Iwysson e Marina pelo incentivo mútuo nesses dois anos, com todas as dificuldades enfrentadas na pandemia.

Ao grupo de pesquisa do mieloma múltiplo Jéssica, Lívia e Paula. O desafio de trabalhar com mieloma pareceu mais fácil com ajuda de vocês, obrigada!

À banca de qualificação pelas considerações valiosas que permitiram qualificar ainda mais esse trabalho!

À UFMG e a todos que fortalecem as instituições públicas de ensino, por garantir e contribuir com a minha formação e a de muitas outras pessoas!

Aos pacientes que contribuíram para que esse, e muitos outros trabalhos, pudessem ser realizados, a pesquisa existe na necessidade de qualificar a assistência para vocês.

À LAFARC UFOP, por ter sido o impulso na minha formação no cuidado de pessoas. Pela contínua troca de experiências nesse período e pelo lindo trabalho de cuidado farmacêutico qualificado!

E a todos que também passaram no meu caminho e me ajudaram! Que o dobro venha para todos nós!

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença incurável caracterizada pela proliferação de plasmócitos. O principal objetivo do tratamento do MM é aumentar a expectativa de vida dos pacientes e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Os medicamentos com atividade anticolinérgica (MAch) são associados a potenciais efeitos adversos como declínio significativo na função física e na qualidade de vida dos pacientes. O estudo tem por objetivo avaliar a utilização de MAch por indivíduos com MM e sua associação com a QVRS. Além disso, analisar a concordância entre três escalas de mensuração da atividade anticolinérgica. Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal. Os dados são oriundos de uma coorte, estruturada entre abril de 2019 e fevereiro de 2020, com pacientes de ambulatórios de onco-hematologia da rede pública e privada de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os dados foram coletados por entrevistas e em prontuários. A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS®), versão 25.0. Identificou-se os MAch através das escalas: Escala Brasileira de Medicamentos com Atividade Anticolinérgica (EBMAA); *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Os escores de QVRS foram obtidos por meio dos instrumentos QLQ-C30 e do módulo específico QLQ-MY20. Realizou-se análise descritiva, para variáveis categóricas e numéricas. Regressão logística múltipla foi realizada para identificar os fatores associados ao uso de MAch. A concordância entre as escalas na classificação e categorização da carga anticolinérgica (CAch) foram mensuradas pelo *Fleiss Kappa* e *Kappa* ponderado, respectivamente. Para avaliação da QVRS, foram realizadas análises univariadas (Mann-Whitney), e regressão linear múltipla. Com esse estudo foi possível concluir que a frequência de utilização de MAch foi de 70% nos pacientes com MM, de acordo com a EBMAA, e positivamente associada à polifarmácia. Identificou-se 56 MAch, sendo os mais frequentes: dexametasona, tramadol, codeína e atenolol. Há baixa concordância entre as três escalas na classificação dos MAch e concordância moderada na categorização da CAch cumulativa. O uso de MAch em pacientes com MM está associado a pior QVRS, identificado pela redução dos escores de status global (QLQ-C30), escala funcional (QLQ-C30), imagem corporal (QLMY-20) e perspectiva futura (QLMY-20). Ao mesmo tempo, aumenta os escores de sintomas das escalas QLQ-C30 e QLQ-MY20. Polifarmácia também está associada a pior QVRS, com redução dos escores de funcionalidade e sintomas da escala QLQ-C30.

**Palavras-chaves:** antagonistas colinérgicos; mieloma múltiplo; adulto; idoso; qualidade de vida relacionada à saúde.



## ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is an incurable disease characterized by the proliferation of plasma cells. The main goal of MM treatment is to increase life expectancy and improve health-related quality of life (HRQoL). Anticholinergic drugs (DACH) are associated with potential adverse effects such as a significant decline in physical function and quality of life. The study aims to analyze the use of DACH by individuals with MM and its association with HRQoL. Furthermore, verify the agreement between three measurement scales of anticholinergic activity. This is an observational, cross-sectional study. The data come from a cohort, carried out between April 2019 and February 2020, in onco-hematology outpatient clinics from the public and private services in Belo Horizonte, Minas Gerais. Data were collected through interviews and from medical records and exported to Microsoft Excel®. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®), version 25.0. DACH were identified through the following scales: Brazilian Scale of Drugs with Anticholinergic Activity; Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) and Anticholinergic Risk Scale (ARS). HRQoL scores were obtained using the QLQ-C30 instruments and the specific module QLQ-MY20. Descriptive analysis was performed for categorical and numerical variables. Multiple logistic regression was performed to identify factors associated with DACH use. The agreement between the scales in the classification and categorization of anticholinergic burden was measured by Fleiss Kappa and Weighted Kappa, respectively. To assess HRQoL, univariate analyzes (Mann-Whitney) and multiple linear regression were performed. It was possible to conclude that the frequency of use of DACH was 70% in patients with MM, according to Brazilian Scale, and positively associated with polypharmacy. It was identified 56 DACH, the most frequent were: dexamethasone, tramadol, codeine and atenolol. There is low agreement between the three scales in the classification of MACH and moderate agreement in the categorization of anticholinergic burden. The use of DACH in patients with MM is associated with worse HRQoL, identified by the reduction of global status scores (QLQ-C30), functional scale (QLQ-C30), body image (QLQ-MY20) and future perspective (QLQ-MY20). At the same time, it increases the symptom scores of the QLQ-C30 and QLQ-MY20 scales. Polypharmacy is also associated with worse HRQoL, with reduction of functionality and symptoms scores on the QLQ-C30 scale.

**Keywords:** cholinergic antagonist; multiple myeloma; adult; aged; health-related quality of life.

## **SUMÁRIO**

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b>	<b>10</b>
1.1 Mieloma Múltiplo	12
1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo	13
1.3 Farmacoterapia do Mieloma Múltiplo	15
1.4 Polifarmácia e Prescrição Potencialmente Inapropriada	17
1.5 Medicamentos com atividade anticolinérgica	20
1.6 Qualidade de vida e farmacoterapia do Mieloma Múltiplo	26
1.7 Qualidade de vida relacionada à saúde e medicamentos com atividade anticolinérgica	28
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>32</b>
3.1 Delineamento, local e população do estudo	32
3.2 Procedimentos Éticos	32
3.3 Coleta de Dados	33
3.4 Instrumentos utilizados	33
3.5 Variáveis do estudo	36
3.6 Análise de Dados	38
<b>4 ARTIGO DE RESULTADO 1</b>	<b>40</b>
<b>5 ARTIGO DE RESULTADO 2</b>	<b>61</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>80</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>92</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>104</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna incurável de células plasmáticas que está associado à idade avançada, é mais comum em homens e a taxa de incidência no mundo, em 2020, foi de 1,78/100.000 habitantes (ALEXANDER *et al.*, 2007; HUANG *et al.*, 2022). Caracteriza-se pela proliferação de plasmócitos dentro da medula óssea (MO) (DURIE, 2017; SILVA, 2007). O acúmulo de plasmócitos malignos na medula promove alterações fisiológicas que levam às manifestações clínicas da doença (DURIE, 2017). A maior parte dos pacientes com MM estão na faixa etária entre 50-70 anos e a média de idade é de 61 anos (GOMEZ- ALMALGUER; HUNGRIA, 2022).

O diagnóstico de MM tem grande impacto nas condições de saúde dos pacientes, dessa forma, um dos principais objetivos do tratamento é promover a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (ZALETA *et al.*, 2020). Os estudos indicam que os pacientes com MM apresentam uma QVRS muito mais baixa do que a população geral, independentemente do tempo de diagnóstico (MOLS *et al.*, 2012). Além disso, relatam ter mais sintomas como dor, fadiga, constipação e problemas relativos à função física e social (JOHNSEN *et al.*, 2009; GULBRANDSEN *et al.*, 2004). A percepção da QVRS, em pacientes com MM, está associada às dificuldades experimentadas durante os processos de diagnóstico e tratamento, sendo que a toxicidade relacionada ao tratamento teve impacto significativo na qualidade de vida (LI *et al.*, 2020).

Ressalta-se que indivíduos com câncer tendem a apresentar um maior número de comorbidades. Essa característica contribui para polifarmácia e a ocorrência de um maior número de interações medicamentosas, reações adversas e toxicidade (SHRESTHA; SHRESTHA; KHANAL, 2019; ALKAN *et al.*, 2017).

Nesse contexto, destaca-se o uso dos medicamentos com atividade anticolinérgica (MAch), que há muito tempo são associados com efeitos adversos que podem ser causados devido a carga anticolinérgica cumulativa (CAch) (FOX *et al.*, 2014). Essa carga é calculada pela soma das pontuações dos medicamentos individuais, de acordo com escalas específicas, as

pontuações mais altas implicam em maior risco para eventos adversos (DURÁN, AZERMAI, VANDER STICHELE; 2013).

A carga anticolinérgica (CACh) está associada a uma piora da fadiga e da qualidade de vida, sabe-se que os medicamentos para tratamento de sintomas são responsáveis pelo incremento na CACh em pacientes com câncer (HOCHMAN *et al.*, 2016). Além disso, há declínio significativo na função física e na qualidade de vida dos pacientes com aumento da carga anticolinérgica (STEWART *et al.*, 2020). Nos cuidados paliativos e no fim de vida, MACh são usados com frequência, principalmente, para o controle de dor, dispneia, secreções e ansiedade, entre outros sintomas (HOCHMAN *et al.*, 2016).

Diante disso, a utilização de MACh pode ter considerável impacto na qualidade de vida dos pacientes pela possibilidade de eventos adversos e declínio da função física, principalmente em contexto de fragilidade como no MM. É de grande valor a compreensão do impacto da utilização desses medicamentos na qualidade de vida dos pacientes, contribuindo para práticas mais seguras, melhores resultados clínicos e conforto no final de vida. É nesse contexto que foi desenvolvida a presente dissertação que visa analisar a utilização de medicamentos por pacientes com MM e sua associação com a QVRS.

## 1.1 Mieloma Múltiplo

O MM é uma neoplasia hematalógica que caracteriza-se pela proliferação de plasmócitos dentro da medula óssea (MO) (DURIE, 2017; SILVA, 2007). O acúmulo desses plasmócitos promove alterações fisiológicas que levam às manifestações clínicas da doença (DURIE, 2017). Tal acúmulo compromete a função normal da MO na produção da série vermelha, levando ao quadro de anemia, uma das principais manifestações clínicas do MM. Além disso, ocorre destruição óssea, devido ao microambiente produzido pelas células do mieloma, que ativam os osteoclastos e inibem os osteoblastos, levando a hipercalcemia, dor óssea e fraturas, características típicas ao diagnóstico (RAO; PICK; 2011).

As células do mieloma produzem uma proteína monoclonal, chamada proteína M ou paraproteína, é uma imunoglobulina ou um fragmento de imunoglobulina. Com a alteração na liberação de imunoglobulinas, tem-se o comprometimento da imunidade humoral, tornando o indivíduo mais suscetível a infecções (DURIE, 2017).

O diagnóstico do MM é estabelecido pela presença de 10% ou mais de células plasmáticas clonais na MO, ou pela presença de plasmocitoma confirmada por biópsia, somada à ocorrência de pelo menos um dos eventos definidores de mieloma (RAJKUMAR, 2020). Esses eventos definidores podem ser: percentual de células plasmáticas clonais na medula óssea; razão das cadeias leves de imunoglobulinas; presença de lesões focais e evidências de danos nos órgãos terminais. As evidências são hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, critérios conhecidos pela sigla CRAB (do inglês: *hypercalcemia, renal failure, anemia e bone lesions*) (RAJKUMAR, 2020).

A doença se inicia em uma fase assintomática, classificada como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e se desenvolve para o Mieloma Múltiplo Indolente (SMM – do inglês *Smoldering Multiple Myeloma*), que pode evoluir para fases sintomáticas, sendo então determinado o MM ativo (RAJKUMAR, 2020).

Com o início da terapia, a doença pode alcançar o estado de remissão, considerado período de controle da doença. Mesmo assim existem células de

mieloma e proteína M circulante, portanto, em algum momento, ocorrerá recidiva da doença. O período livre de doença é variável entre as pessoas, portanto, o MM é considerado umaneoplasia hematológica incurável (DURIE, 2017; BRASIL, 2015).

Dentre os fatores associados ao desenvolvimento do MM, destacam-se a obesidade e o histórico familiar. O risco de MM foi associado a polimorfismos genéticos em alguns estudos, mas mais pesquisas são necessárias para corroborar esses achados (ALEXANDER *et al.*, 2007). Outros fatores de risco evitáveis associados ao MM incluem inatividade física, sobrepeso, obesidade e diabetes (HUANG *et al.*, 2022). A idade influencia em diversos aspectos no curso do MM, incluindo diagnóstico, resultados e sobrevida (MINA *et al.*, 2019). O risco de MM aumenta com a idade e é mais comum entre homens e afro-descendentes (ALEXANDER *et al.*, 2007).

## **1.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo**

De acordo com as estatísticas da *Global Cancer Observatory*, em 2020, 18 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados em todo o mundo os cânceres de pulmão, colorretal, próstata, estômago e mama representam maior incidência global (GLOBOCAN, 2020). Os três cânceres mais comuns em homens são de pulmão, próstata, e colorretal e em mulheres mama, colorretal e pulmão (GLOBOCAN, 2020). Em indivíduos com 55 anos ou mais, a incidência de câncer, em 2020, foi de cerca de 13 milhões de casos seguindo o mesmo perfil de prevalência dos tipos de câncer (GLOBOCAN, 2020).

No Brasil, em 2020, foram cerca de 686 mil novos casos de câncer sendo os mais prevalentes em homens o de próstata, cólon/reto e o de pulmão e em mulheres o de mama, cólon/reto e colo do útero (INCA, 2020). Foi a terceira maior causa de mortalidade, em 2020, aproximadamente 200 mil óbitos em indivíduos com 50 anos ou mais, atrás somente das doenças do aparelho circulatório e doenças infecciosas e parasitárias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Foram 176.404 novos casos de MM no mundo, em 2020, com incidência de 1,78/100.000 habitantes. No geral, houve tendência crescente de incidência,

especialmente em homens, em indivíduos com 50 anos ou mais e em países de alta renda (HUANG *et al*, 2022). No mesmo ano, o MM foi responsável por 117.007 mortes e a mortalidade foi de 1,14/100.000 habitantes. Houve tendência decrescente da mortalidade, menos evidente em homens (HUANG *et al*, 2022).

A tendência crescente da incidência de MM pode estar relacionada a um melhor diagnóstico da doença e ao aumento da prevalência de fatores de risco ambientais e metabólicos (HUANG *et al*, 2022). Acredita-se também que está associado ao aumento de incidência o crescimento populacional, o envelhecimento da população mundial e os aumentos nas taxas de incidência específicas por idade (COWAN *et al.*, 2018).

Por outro lado, a mortalidade global foi decrescente nos últimos 10 anos, acredita-se estar associada aos avanços e disponibilidade de melhores terapias, incluindo o desenvolvimento de transplante autólogo de células-tronco (TACTH), talidomida e lenalidomida, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais (daratumumab e elotuzumab) e fármacos desacetilantes de histonas (HUANG *et al*, 2022).

Na América Latina, as taxas de incidência de MM, para indivíduos com 60 anos ou mais, foram de 14,2 e 12,8 por 100.000 habitantes para homens e mulheres, respectivamente (CURADO *et al.*, 2018). A maior parte dos pacientes com MM estão na faixa etária entre 50-70 anos e a média de idade é de 61 anos (GOMEZ- ALMALGUER; HUNGRIA, 2022). A taxa de mortalidade, em 2020, foi de 117 mil por 100 mil habitantes, foi maior entre os homens e a maioria dos países apresentou tendências crescentes, de forma mais evidente na Guatemala, Equador, Paraguai e no Brasil, o que pode estar relacionado ao acesso limitado ao diagnóstico e novas terapias (GLOBOCAN, 2020; CURADO *et al.*, 2018).

No Brasil, os dados epidemiológicos ainda são escassos; porém, dados do *Global Burden of Multiple Myeloma* (2019) estimam que em 2019, foram cerca de 5 mil novos casos e o MM foi responsável por 3.900 óbitos no Brasil. Já em 2020, estima-se que, foram cerca de 5.655 novos casos e 4.293 óbitos (IHME, 2019; GLOBOCAN, 2020).

### 1.3 Farmacoterapia do Mieloma Múltiplo

O objetivo do tratamento farmacológico se baseia na estabilização da doença, com o intuito de minimizar alterações bioquímicas e imunológicas (RAJKUMAR, 2020). Ainda, visa promover cuidado paliativo, aliviando o mal-estar relacionado com a progressão da doença e induzir a remissão do câncer (RAJKUMAR, 2020).

Os pacientes de MM são avaliados quanto à elegibilidade para realização de TACTH, pois se trata de um dos tratamentos mais efetivos, promovendo maior período de remissão da doença (RAJKUMAR, 2020). Em pacientes elegíveis para o transplante, se inicia com a terapia de indução, que consiste em ciclos de quimioterapia contendo um inibidor de proteassoma, imunomodulador e dexametasona, podendo variar tanto os medicamentos quanto o número de ciclos (RAO; PICK, 2011). Nessa fase, normalmente, faz-se de 3 a 4 ciclos, com intuito de reduzir a carga da doença e coletar as células do paciente para TACTH em um estágio com menor expressividade da neoplasia. Além do tratamento direcionado às células do câncer, o tratamento do MM também compreende a terapia de suporte, para controle das manifestações clínicas, tais como dor, infecções, anemia e demais alterações funcionais (RAJKUMAR, 2020).

Quando o paciente não é elegível para o TACTH, faz-se o tratamento medicamentoso. São amplamente utilizados esquemas terapêuticos que compreendem um inibidor de proteassoma (ex.: bortezomibe, carfilzomibe), um imunomodulador (ex.: talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e dexametasona, seguido de terapias de manutenção com imunomoduladores ou inibidores de proteassoma (RAJKUMAR, 2020). Esse tratamento pode ser isolado ou em associação, o paciente será submetido a ele quando atender aos critérios de diagnóstico e quando houver doença sintomática estabelecida (BRASIL, 2015).

Para os pacientes atendidos no SUS, o acesso aos medicamentos será de acordo com a disponibilidade do serviço vinculado, pois a política que garante serviços oncológicos pelo SUS financia o serviço por meio de ressarcimento de autorizações de procedimentos de alta complexidade (APAC)



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

Nas últimas décadas, novos fármacos e novas classes terapêuticas foram aprovadas pelas agências reguladoras de medicamentos para o tratamento do MM, com a promessa de melhorar ainda mais a sobrevivência global. Paralelamente, foram investigados e aprovados para uso na prática clínica novos esquemas de tratamento com associação de fármacos que agem por diversos mecanismos, no Quadro 1 estão descritas as classes terapêuticas e os medicamentos disponíveis atualmente (RAJKUMAR *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020).

**Quadro 1:** Principais medicamentos e classes farmacológicas disponíveis para tratamento do MM.

<b>Classe farmacológica</b>	<b>Medicamento</b>
Esteroides	dexametasona
Agentes alquilantes	melfalano e ciclofosfamida
Imunomoduladores	talidomida, lenalidomida e pomalidomida
Inibidores da desacetilase	panobinostat*
Inibidores de proteassoma	bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe
Anticorpos Monoclonais	elotuzumabe e daratumumabe
Inibidores de exportina nuclear	selinexor*

\*Medicamento não é registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O bortezomibe e a talidomida são os únicos novos fármacos que estão incorporados no SUS. A talidomida é fornecida aos portadores de MM em unidades públicas dispensadoras pertencentes ao estabelecimento hospitalar credenciado para atendimento destes pacientes (BRASIL, 2011). O bortezomibe é fornecido observando as diretrizes de financiamento do subsistema APAC-SIA e previsto na Portaria SCTIE/MS Nº 45, DE 25 DE

SETEMBRO DE 2020 (BRASIL, 2020), que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com MM, não previamente tratados e inelegíveis ao TACTH (BRASIL, 2020).

#### **1.4 Polifarmácia e Prescrição Potencialmente Inapropriada**

Muitos indivíduos são afetados por condições crônicas de saúde e o impacto da comorbidade em indivíduos com câncer é relevante (WENKSTETTEN-HOLUB, FANGMEYER-BINDER, FASCHING, 2020). Isso se deve ao fato de estarem mais propensos a polifarmácia, já que possuem mais condições de saúde que requerem farmacoterapia (SHRESTHA; SHRESTHA; KHANAL, 2019; ALKAN *et al.*, 2017). No contexto do MM, na América Latina, a maioria dos pacientes apresenta uma ou duas comorbidades, hipertensão e diabetes melitus são as mais freqüentes (GOMEZ- ALMALGUER; HUNGRIA, 2022).

A polifarmácia é, geralmente, caracterizada como o uso de cinco medicamentos ou mais, simultaneamente, essa definição é considerada razoável para identificar pacientes "em risco" de desenvolver algum evento adverso (BLOZIK *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2012; TURNER *et al.*, 2016). No entanto, existem outros conceitos, por exemplo, pode ser caracterizado como o uso de mais medicamentos do que os clinicamente indicados, representando o uso desnecessário de medicamentos (MAHER; HANLON; HAJJAR, 2014).

Sabe-se que a prevalência de multimorbidade e a fragilidade aumentam com a idade, nenhuma se limita aos idosos (HANLON *et al.*, 2018). Tanto a multimorbidade quanto a polifarmácia são prevalentes em indivíduos na meia-idade (geralmente definida como entre 45 e 64 anos) (GALLAGHER, BARRY, O'MAHONY, 2007). Estudos ressaltam a importância da detecção prévia das multimorbidades e polifarmácia e reforçam a necessidade de pesquisas para entender melhor a relação temporal com os outros fatores em indivíduos na meia-idade (SAKIB *et al.*, 2019; SHANG, *et al.*, 2020; PETARLI *et al.*, 2019; GUILLOT, MAUMUS-ROBERT, BEZIN, 2020).

Na presença de várias comorbidades, a terapia medicamentosa pode ser combinada possibilitando maior risco de desenvolver uma reação adversa ao medicamento e interações medicamentosas (SHRESTHA; SHRESTHA; KHANAL, 2019). Neste sentido, deve se considerar os riscos de uma Prescrição Potencialmente Inapropriada (PPI). Considera-se PPI quando os riscos do tratamento superam os benefícios ou onde existe uma alternativa mais segura (GALLAGHER, BARRY, O'MAHONY, 2007).

Geralmente, o foco da PPI tem sido em pessoas idosas, no entanto, diante das evidências atuais, identificou-se a necessidade de elaborar um conjunto de critérios explícitos que indicasse a PPI em pessoas de meia-idade, denominado *Prescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments* (PROMPT) (COOPER *et al*, 2014). O PROMPT é composto por 22 critérios dentre os quais se encontram os MACh, devido aos riscos dos efeitos adversos nesta faixa etária (COOPER *et al*, 2014). Os MACh também constam nos critérios explícitos de PPI em idosos como: Beers 2019 (AGS, 2019), STOPP/START (O'MAHONY *et al*, 2014), PRISCUS (HOLT *et al*, 2010), EU-7 PIM (RENOM-GUITERAS *et al*, 2015), FORTA (KUHN-THIEL *et al*, 2014), NORGEP-NH (ROGNSTAD *et al*, 2009), dentre outros.

Em indivíduos com polifarmácia foi identificada prescrição de algum Medicamento Potencialmente Inapropriado (MPI), sendo 46,2% se referiam a indivíduos com 45-64 anos e 64,8% idosos. Os MPI mais frequentes prescritos foram inibidores da bomba de prótons, benzodiazepínicos, hipnóticos e sulfonilureias (GUILLOT *et al.*, 2020). Em indivíduos de meia-idade, a polifarmácia emultimorbidade foram independentemente associadas à prescrição inapropriada e quase um quinto dos indivíduos estão expostos à MPI (KHATTER *et al.*, 2021). Outro estudo verificou que a prevalência de polifarmácia foi de 36,9% em pacientes de 45 a 54 anos, 50,3% de 55 a 64 anos e 66,2% de  $\geq 65$  anos, e aumentou em todas as faixas etárias no período de quatro anos. Além disso, a prevalência de idosos com pelo menos um MPI diminuiu, enquanto no grupo de meia-idade essa prevalência aumentou no período estudado (OKTORA *et al*, 2021).

Pacientes com câncer, recém diagnosticados, usam mais medicamentos, principalmente nos seis meses anteriores ao diagnóstico de

câncer, o que pode estar relacionado aos sintomas presentes antes do diagnóstico (JORGENSEN *et al.*, 2012). Em idosos com diagnóstico de MM, a polifarmácia também é frequente e está associada ao aumento do risco de uso de MPI, quedas e interações medicamentosas (WILDES *et al.*, 2019). O uso de MPI se refere principalmente ao uso de analgésicos e antidepressivos (UMIT *et al.*, 2020). Em idosos com câncer o uso de MPI foi prevalente e esteve relacionado à ocorrência de fragilidade, as classes medicamentosas mais prevalente foram benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, antagonista alfa-adrenérgico e anti-inflamatórios não esteroidais (SAARELAINEN *et al.*, 2014).

De toda forma, é necessário compreender as alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, independente da faixa etária, quando se considera as mudanças fisiológicas relacionadas à idade (MANGONI, JACKSON, 2004). Embora a idade cronológica seja usada como marcador, as mudanças fisiológicas não ocorrem em um único momento e se desenvolvem continuamente, o fluxo sanguíneo renal diminui 1% ao ano a partir dos 50 anos, por exemplo (GALLAGHER, BARRY, O'MAHONY, 2007; VESTAL, 1997). Considerar a idade cronológica, apenas, pode ser um parâmetro limitado no contexto da heterogeneidade e de fragilidade da população com câncer, já que tanto a comorbidade quanto a polifarmacoterapia podem complicar o tratamento do câncer (ABEL; KLEPIN, 2018; WENKSTETTEN-HOLUB, FANGMEYER-BINDER, FASCHING, 2020).

As alterações farmacocinéticas periféricas da senescência podem determinar diminuição da depuração hepática e renal, elevando os níveis plasmáticos dos fármacos e contribuindo para a ocorrência de eventos adversos anticolinérgicos (LEON, 2010). Há também alterações farmacocinéticas centrais, que possivelmente influenciam na sensibilidade anticolinérgica, como aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e da disfunção da glicoproteína P, que podem facilitar acesso do fármaco ao sistema nervoso central (BRENNER; KLOTZ, 2004). Há também alterações farmacodinâmicas que podem caracterizar aumento da sensibilidade a alguns fármacos, podendo ocorrer por mecanismos de transdução do sinal ou através de uma atenuação dos mecanismos homeostáticos, ficando a

efetividade e segurança da terapêutica comprometidas. Ainda, no SNC ocorre redução no número de receptores muscarínicos e dopaminérgico, tornando os idosos mais susceptíveis aos efeitos antimuscarínicos dos fármacos (MANGONI, JACKSON, 2004).

Nesse sentido, a avaliação das comorbidades e das alterações fisiológicas, no processo de fragilização em oncologia, é importante para complementar o diagnóstico oncológico a fim de se obter tratamento otimizado para um paciente (WENKSTETTEN-HOLUB, FANGMEYER-BINDER, FASCHING, 2020).

### **1.5 Medicamentos com atividade anticolinérgica**

Os medicamentos que possuem propriedade anticolinérgica intrínseca, atuam bloqueando os receptores de acetilcolina do sistema nervoso central e periférico; são considerados anticolinérgicos clássicos, como a atropina e oxibutinina (MESULAN, 2004). Entretanto, há medicamentos que apresentam atividade anticolinérgica indireta e não relacionada à sua indicação primária, como antidepressivos e antipsicóticos (GERRETSEN, POLLOCK, 2013; BOUSTANI *et al.*, 2008). O uso desses medicamentos é uma preocupação especial, devido às alterações fisiológicas relacionadas ao processo de envelhecimento (LEON, 2010; SCHLIEBS; ARENDT, 2011).

Considerando a prevalência do uso de MPI em indivíduos de meia-idade e idosos, sobretudo aqueles com diagnóstico de câncer, deve ser considerada como um ponto importante na farmacoterapia. Nesse contexto, o uso de MACh deve ser identificado e monitorado. A ação desses medicamentos em receptores muscarínicos, periféricos e centrais, pode proporcionar efeitos adversos, conforme descrito no Quadro 2 (GERRETSEN, POLLOCK, 2013; BOUSTANI *et al.*, 2008; LAVRADOR *et al.*, 2020). Além dos efeitos adversos periféricos e centrais, associa-se o uso desses medicamentos com desfechos clínicos como alteração cognitiva, funcional, quedas, hospitalização e mortalidade (LAVRADOR *et al.*, 2020).

**Quadro 2:** Descrição dos receptores muscarínicos e principais efeitos adversos periféricos e centrais dos medicamentos com atividade anticolinérgica.

<b>Efeitos adversos periféricos</b>	
<b>Receptor muscarínico</b>	<b>Efeito adverso</b>
<b>M1 e M3 (Glândulas salivares)</b>	Xerostomia
<b>M2 e M3 (Trato gastrointestinal)</b>	Constipação, redução do peristaltismo e da secreção gástrica
<b>M2 e M3 (Trato genitourinário)</b>	Retenção urinária
<b>M2 (Coração)</b>	Aumento da frequência cardíaca
<b>M3 e M5(Olhos)</b>	Dilatação da pupila, xerofthalmia, aumento da pressão intra-ocular, visão borrada
<b>Efeitos adversos centrais</b>	
<b>M1, M2 e M4 (Sistema Nervoso Central)</b>	Sonolência, tontura, confusão mental, amnésia leve, comprometimento cognitivo, falta de atenção, inquietação, incapacidade de concentração, agitação, desorientação, ataxia, alucinações, delírio, convulsões e hiperreflexia.

Para mensurar a carga relativa à atividade anticolinérgica intrínseca ou indireta dos medicamentos foram elaboradas escalas. No entanto, a associação entre as diferentes escalas e esses desfechos clínicos ainda não está bem estabelecida (LAVRADOR *et al.*, 2020). Na literatura, algumas revisões sistemáticas verificaram estudos que demonstram essas associações; observou-se que a utilização de MACh foi associada ao declínio da função cognitiva e física (FOX *et al.*, 2014) e pode aumentar os riscos de comprometimento cognitivo, quedas e mortalidade por todas as causas em adultos mais velhos (RUXTON; WOODMAN; MANGONI, 2015). Resultados semelhantes foram encontrados para desfechos de perda da função cognitiva e quedas; no entanto, a associação com hospitalização e mortalidade é inconclusiva, em um estudo cuja população alvo eram idosos com 80 anos ou mais (CARDWELL; HUGHES; RAYAN, 2015).

Sabe-se que os efeitos adversos potenciais desses medicamentos podem ser associados à carga anticolinérgica cumulativa (CACh), que se refere à utilização concomitante de múltiplos fármacos com atividade anticolinérgica (FOX *et al.*, 2014). A CACh é calculada pela soma das pontuações referentes as atividades anticolinérgicas individuais dos medicamentos, de acordo com escalas específicas, as pontuações mais altas implicam em maior risco para eventos adversos (DURÁN; AZERMAI; VANDER STICHELE, 2013).

Ainda não há padronização para a mensuração da CACh. Foram realizadas várias tentativas para produzir escalas confiáveis para mensurar a

CAch e, conseqüentemente, o potencial para produzir efeitos adversos (DURÁN; AZERMAI; VANDER STICHELE, 2013). Essas escalas servem como ferramenta para auxiliar a prática clínica e, cada vez mais, torna-se importante a sistematização de informações sobre a atividade anticolinérgica dos medicamentos (AIZENBERG *et al.*, 2002). As principais escalas publicadas se diferem quanto ao número de medicamentos listados, a metodologia e a pontuação, conforme resumido na tabela 1.

Tabela 1: Características das escalas de mensuração da atividade anticolinérgica

Escala anticolinérgica	Ano/Local	Desfecho estudado	Critério para classificação da Atividade anticolinérgica	Nº de medicamentos listados	Sistema de Pontuação
<b>Anticholinergic Burden Classification (ABC)<sup>1</sup></b>	2006/França	Função cognitiva	Atividade anticolinérgica sérica, revisão de literatura e opinião de especialistas	27	0-3
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)<sup>2</sup></b>	2006/Estados Unidos	Atividade anticolinérgica sérica	Escalas previamente publicadas e opinião de especialistas	117	0-3
<b>Cancelli's Anticholinergic Burden Scale (CABS)<sup>3</sup></b>	2008/Itália	Atividade anticolinérgica <i>in vitro</i>	Baseado em uma escala previamente publicada, atividade anticolinérgica sérica e opinião de especialistas	17	0-3
<b>Chew's Scale<sup>4</sup></b>	2008/ Estados Unidos	Atividade anticolinérgica <i>in vitro</i>	Atividade anticolinérgica sérica	107	0-4
<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)<sup>5</sup></b>	2008/ Estados Unidos	Efeitos adversos periféricos e centrais	Baseado em revisão da literatura, constante de dissociação (pkl) para receptor colinérgico e consulta ao <i>Micromedex</i> para efeitos adversos	49	0-3
<b>Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)<sup>6</sup></b>	2008/ Estados Unidos	Função cognitiva	Baseado em uma escala previamente publicada e opinião de especialistas	60	0-3
<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)<sup>7</sup></b>	2008/ Estados Unidos	Efeitos cognitivos	Baseado em revisão sistemática, atividade anticolinérgica sérica, afinidade <i>in vitro</i> para receptores muscarínicos e opinião de especialistas	88	0-3
<b>Anticholinergic Activity Scale (AAS)<sup>8</sup></b>	2010/Noruega	Função cognitiva	Baseado na escala <i>Chew's List</i> , atividade anticolinérgica sérica, revisão da literatura e opinião de especialistas	29	0-4
<b>Anticholinergic Load Scale (ACL)<sup>9</sup></b>	2011/Austrália	Função cognitiva	Escala CrAS, atividade anticolinérgica sérica e opinião de especialistas	49	0-3
<b>Duran's Scale (DS)<sup>10</sup></b>	2013/Equador	-	Escalas ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew's list, AAS e ACL Martindale®	100	Potência elevada e baixa.
<b>Composite Anticholinergic Scale (CAS)<sup>11</sup></b>	2015/ Nova Zelandia	-	Revisão sistemática de escalas prévias	197	Baixa, Moderada e Elevada.
<b>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure (MARANTE)<sup>12</sup></b>	2016/Bélgica	-	Baseado nos medicamentos da Duran'sList, fontes autorizadas e opinião de especialistas	41	Potência 0-2 e dose (0; 0,5; 1; 1,5; 2)
<b>Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)<sup>13</sup></b>	2017/Reino Unido	-	Revisão de literatura, afinidade <i>in vitro</i> para receptores muscarínicos, constante de dissociação (pkl) para receptores colinérgicos, capacidade de atravessara barreira hematoencefálica e relatos de efeitos adversos.	122	0-3
<b>German Anticholinergic Burden Scale (GABS)<sup>14</sup></b>	2018/Alemanha	-	Revisão de literatura; Escalas publicadas: ADS, ABC, CrAS, AAS, ACB, ACL, ACB, <i>Duran's List</i> ; Critério de Beers 2015; DRUGDEX® e opinião de especialistas.	151	0-3
<b>Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)<sup>15</sup></b>	2019/Korea	-	Revisão de literatura; Escalas publicadas previamente: ACB, ADS, ARS, ACL, CrAS, <i>Chew's list</i> , AAS, ABC;	138	1-3



<b>Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale (BADS)<sup>16</sup></b>	2019/Brasil	-	Crêterios de Beers 2015; e opinião de especialistas Revisão de literatura; Escalas publicadas: ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew's list, ACB, AAS, ACL, AEC, MARANTE e AIS; Critério de Beers 2015; Martindale� e opinião de especialistas.	125	1-3
<b>Crıdeco Anthicolineric Activity Scale (CALs)<sup>17</sup></b>	2022/Espanha	Declínio cognitivo	Revisão da literatura; Escalas publicadas: ADS, ARS, ACB, Duran's Scale, CAS, GABS, KABS. Opini�o de especialistas.	217	1-3

- 1 ANCELIN, M. L. *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. **BMJ**, v. 332, n. 7539, p. 455-459, 2006.
- 2 CARNAHAN, R. M. *et al.* The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, n. 12, p. 1481-1486, 2006.
- 3 CANCELLI, I. *et al.* Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 1, p. 63-68, 2008.
- 4 CHEW, M.L. *et al.* Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 7, p. 1333-1341, 2008.
- 5 RUDOLPH, J. L. *et al.* The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. **Archives of internal medicine**, v. 168, n. 5, p. 508-513, 2008.
- 6 HAN, L.; AGOSTINI, J. V.; ALLORE, H. G. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 12, p. 2203-2210, 2008.
- 7 BOUSTANI, M. *et al.* Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. 2008.
- 8 EHRT, U. *et al.* Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 2, p. 160-165, 2010.
- 9 SITTIRONNARIT, G. *et al.* Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 31, n. 3, p. 173-178, 2011.
- 10 DURÁN, C. E.; AZERMAI, M.a; VANDER STICHELE, R. H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. **European journal of clinical pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 1485-1496, 2013.
- 11 SALAHUDEEN, M.S; HILMER, S. N.; NISHTALA, P. S. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. **Journal of the American geriatrics society**, v. 63, n. 1, p. 85-90, 2015.
- 12 KLAMER, T. T. *et al.* A novel scale linking potency and dosage to estimate anticholinergic exposure in older adults: the muscarinic acetylcholinergic receptor ANTagonist exposure scale. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 120, n. 6, p. 582-590, 2017.
- 13 BISHARA, D. *et al.* Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 650-656, 2017.
- 14 KIESEL, E.K.; HOPF, Y. M.; DREY, M.I. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. **BMC geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2018.
- 15 JUN, K. *et al.* Development of an anticholinergic burden scale specific for Korean older adults. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 19, n. 7, p. 628-634, 2019.
- 16 NERY, R. T.; REIS, A.M.M. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 17, 2019.
- 17 RAMOS, H. *et al.* CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 2, p. 207, 2022.

Os estudos indicam que a ARS foi a escala mais frequentemente usada em pacientes institucionalizados, enquanto a ACB foi a mais frequentemente usada em idosos da comunidade e em indivíduos com demência (WELSH *et al.*, 2018). A escala ACB demonstrou associação da CACh com desfechos clínicos da função cognitiva e para a ARS e DBI foi detectado associação com os desfechos funcionais. Para os desfechos queda, hospitalização e mortalidade os resultados são inconclusivos quando se compara os diferentes estudos (LAVRADOR *et al.*, 2020).

A análise de 19 escalas anticolinérgicas, também, considerou que a associação com desfechos clínicos de *delirium*, cognição, mortalidade e quedas foram divergentes, os autores atribuem esses resultados devido à heterogeneidade em termos de desenho do estudo, população de estudo e métodos de medida de resultados (LISIBACH *et al.*, 2020).

A literatura sugere que ainda há dificuldades em se identificar qual escala ou índice prediz melhor um desfecho ou grupo de desfechos (LAVRADOR *et al.*, 2020). Isso se deve, em partes, à heterogeneidade entre os estudos que avaliam o desempenho dos instrumentos de medidas de atividade anticolinérgica, que pode ser explicada pela limitação geográfica; ausência da dose do medicamento; modelos lineares para os efeitos cumulativos e ainda há limitações quanto às características de fragilidade e suscetibilidade dos pacientes (LAVRADOR *et al.*, 2020).

No que se refere à concordância entre os medicamentos listados nas escalas, encontrou-se que a ACB e a ADS foram as escalas mais concordantes entre si, com coeficiente de correlação de *Spearman* de 0,82- 81 dos 104 medicamentos listados na escala ACB também constavam na escala ADS. Tanto ACB quanto ADS foram consideradas adequadas para implementação em estudos observacionais onde a exposição anticolinérgica precisa ser quantificada, pois foram validados com resultados clínicos. As escalas ADS e o ARS exibiram elevado grau de concordância entre os medicamentos, 46 dos 49 medicamentos da escala ARS também são considerados no ADS, porém ao coeficiente de correlação de *Spearman* foi de 0,68 (LOZANO-ORTEGA *et al.*, 2020).

Apesar das limitações da literatura e dos instrumentos de medida, a colaboração de uma equipe multidisciplinar pode melhorar os aspectos da segurança da farmacoterapia no paciente com diagnóstico de câncer. Um estudo americano avaliou a farmacoterapia de indivíduos com MM, onde 75% dos pacientes estavam em uso de MPI. No entanto, quando o farmacêutico estava incluído na equipe observou-se redução para 33% (SWEISS *et al.*, 2019). Outro estudo avaliou a desprescrição de MAch e sedativos em idosos, após seis meses da desprescrição observou-se benefícios significativos no humor, fragilidade e quedas e resultou em um número menor de efeitos adversos relatados (AILABOUNI; MANGIN, NISHTALA, 2019).

### **1.6 Qualidade de vida e farmacoterapia do Mieloma Múltiplo**

A qualidade de vida (QV) é definida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como “a percepção dos indivíduos de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores em que vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHO, 1995). Trata-se de como a limitação de participação nas atividades impactam no bem-estar do indivíduo (CIEZA; STUCKI, 2005). Outro conceito importante é o de Qualidade de vida relacionado à saúde (QVRS), se refere de como a qualidade da vida do indivíduo é influenciada por questões como doenças, tratamentos e acidentes (ROMNEY; JENKINS; BYNNER, 1992).

A avaliação da sobrevida de pacientes vivendo com câncer, a partir dos escores de QVRS, obtém resultados mais seguros do que quando avalia-se apenas variáveis sociodemográficas (ex.: idade) ou clínicas (ex.: estágio da doença) (SITLINGER, ZAFAR; 2018). Os resultados de QVRS refletem de forma mais fidedigna a sobrevida, quando os fatores que interferem negativamente na QVRS são minimizados, os resultados clínicos são melhores (STILINGER; ZAFAR, 2018; SANTOS *et al.*, 2017).

Para avaliação da QVRS é necessário a utilização de instrumentos de medida que sejam capazes de avaliar o impacto de uma doença sobre o indivíduo e que sejam multidimensionais. Em 1990, foi desenvolvido o WHOQOL-100 que é capaz de fazer avaliação global da QV (WHO, 1995). Já no contexto do câncer, a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), desenvolveu o QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire of*

*Cancer Patients-30*), também se trata de questionário transcultural, multidimensional, característico para câncer e de fácil aplicação. No entanto, verificou-se a necessidade de avaliações mais completas e direcionadas para os diferentes tipos de câncer.

A EORTC desenvolveu instrumentos específicos com o objetivo de complementar o QLQ-C30 (AARONSON *et al.*, 1993). No caso do MM, o instrumento específico é o QLQ-MY20 (*Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20*), adaptado em 2007, para complementar a avaliação da QVRS de pessoas com mieloma múltiplo com 20 itens específicos (COKS *et al.*, 2007).

Os instrumentos específicos também são considerados multidimensionais, porém avaliam especificidades da QVRS em situações particulares, abordando com maior detalhe alterações e aspectos relacionados ao grupo de interesse (AGUIAR *et al.*, 2008). Ambos, QLQ-C30 e QLQ-MY20, estão validados no Brasil em pacientes com MM (AARONSON *et al.*, 1993; PAIVA *et al.*, 2014; MALTA *et al.*, 2021).

Pacientes com MM apresentam uma QVRS muito mais baixa do que a população geral, independentemente do tempo do diagnóstico (MOLS *et al.*, 2012). As evidências sugerem que os pacientes têm mais sintomas como dor, fadiga e constipação e problemas relativos à função física e social (JOHNSEN *et al.*, 2009; GULBRANDSEN *et al.*, 2004). Fatores relativos ao paciente, dificuldades experimentadas durante os processos de diagnóstico e tratamento, fatores psicossociais e efeitos relacionados à doença ou ao tratamento estão significativamente associados à QVRS (LI *et al.*, 2020). A toxicidade relacionada ao tratamento impacta significativamente na qualidade de vida dos pacientes com MM e um estudo identificou que 91,5% dos pacientes pretendiam interromper o tratamento de manutenção (LI *et al.*, 2020).

Nos estudos clínicos publicados há diversidade nas medidas e análises de dados da QVRS em pacientes com MM, sendo necessária cautela para generalizar os resultados de dados e sua aplicação na prática clínica (NIELSEN *et al.*, 2019). A incorporação da avaliação de QV na prática clínica e de pesquisa tem o potencial de melhorar os resultados do tratamento (MARTINO *et al.*, 2019). Isso reforça a importância de que mais estudos sejam

realizados para verificar o impacto do tratamento, sua morbidade e as intervenções no bem-estar dos pacientes.

Em termos de avaliação das alternativas terapêuticas para o MM, um estudo clínico avaliou a QVRS dos pacientes submetidos ao tratamento com lenalidomida e dexametasona, a QVRS desses pacientes foi superior ou se manteve estável durante o tratamento (VOGL *et al.*, 2018). Outros estudos corroboram que alguns esquemas terapêuticos podem estar associados a melhores pontuações na QVRS (HUNGRIA *et al.*, 2021; SIEGEL *et al.*, 2021). Porém, observa-se que na literatura a comparação entre esquemas terapêuticos utilizados na prática e a QVRS ainda é pouco estudada (NIELSEN *et al.*, 2019).

No contexto brasileiro, comparando-se diferentes esquemas terapêuticos, não foi evidenciada diferença nos escores obtidos pelas escalas de avaliação específicas para o MM, isso indica que, na perspectiva da QVRS, esses esquemas podem ser equivalentes. No entanto, a polifarmácia demonstrou estar associada à pior QVRS (MALTA *et al.*, 2022).

Dessa forma, considerar a QVRS em pacientes com MM é de grande valor, particularmente pela natureza incurável da doença. Os estudos indicam que com a disponibilidade de terapias mais eficazes e convenientes, há uma necessidade cada vez maior de examinar esses aspectos do cuidado (SEITZLER *et al.*, 2019).

### **1.7 Qualidade de vida relacionada à saúde e medicamentos com atividade anticolinérgica**

Compreender os fatores que influenciam a qualidade de vida é necessário para direcionar ações de melhorias para a função física e a qualidade de vida, principalmente o uso de MACh que está associado a possibilidade de desfechos clínicos de alteração da função cognitiva e funcional. Nos cuidados paliativos e no fim de vida, MACh (por exemplo, atropina, opioides) são usados com frequência, principalmente, para o controle de dor, dispneia, secreções e ansiedade, entre outros sintomas (HOCHMAN *et al.*, 2016). Ocorre um aumento da exposição cumulativa a anticolinérgicos com a proximidade da morte, principalmente de opioides (AGAR *et al.*, 2009).

Estudo de base populacional, com 13 anos de seguimento, verificou a associação da CACh e QV em pacientes entre 39 e 79 anos. A análise demonstrou que o uso de MACh está associado à perda das funções físicas no curto e longo prazo, mas a perda da função cognitiva é mais evidente no curto prazo (YRJANA *et al.*, 2020). A CACh está associada a uma piora da fadiga e da qualidade de vida entre pacientes com e sem diagnóstico de câncer, mas não foi observada diferença estatisticamente significativa (HOCHMAN *et al.*, 2016). Em idosos institucionalizados e com alta prevalência de déficit cognitivo e demência, as exposições a maior CACh e a MPI foram associados a uma menor QVRS (HARRISON *et al.*, 2018).

No que se refere à função física, duas revisões identificaram declínio significativo na função física e da QV com aumento da carga anticolinérgica (STEWART *et al.*, 2020; STEWART *et al.*, 2021). Uma coorte com 112 idosos com diagnóstico de demência, o uso de anticolinérgicos foi associado a reduções no escore do componente relacionado à função física, no entanto, nenhuma associação foi encontrada para alterações no escore do componente de função cognitiva (SURA *et al.*, 2015).

Apesar da associação entre atividade anticolinérgica e QVRS ter sido descrita na literatura, ainda há divergência entre os estudos. Em idosos institucionalizados que receberem pelo menos um MACh, os estudos não encontraram associação da CACh e QV, seja na avaliação do componente da função cognitiva ou física (KOLANOWSKI *et al.*, 2009; AALTO *et al.*, 2020). Semelhante resultado foi encontrado em uma avaliação após seis meses de desprescrição de MACh e sedativos em idosos, onde não observou-se alteração da qualidade de vida (AILABOUNI, MANGIN, NISHTALA; 2019).

Em idosos sem declínio cognitivo ou funcional, verificou-se que CACh da farmacoterapia foi associada a alterações na QVRS, tanto para componente funcional quanto cognitivo, no entanto essa associação não foi clinicamente significativa. Os autores ressaltam que a QVRS é apenas um dos resultados que devem ser considerados na decisão de prescrever um MACh, e outros desfechos relevantes e, clinicamente significativos devem ser considerados, como cognição e quedas (COSSETTE *et al.*, 2017).

De forma geral, os pacientes com MM têm preocupações sobre o impacto físico e emocional da doença e sintomas como depressão, ansiedade e satisfação social, significativamente, alteram a qualidade de vida. À medida que melhora a sobrevida em longo prazo para pacientes com MM, a necessidade de abordar essa carga de sintomas, integrar os cuidados paliativos e melhorar o suporte social e emocional torna-se cada vez mais importante (ZALETA *et al.*, 2020).

As evidências atuais indicam que há impacto da atividade anticolinérgica dos medicamentos na QVRS, principalmente os indivíduos com alguma fragilidade. No entanto, sabe-se pouco sobre esse impacto nos pacientes com MM. Dessa forma, investigar o impacto da carga anticolinérgica na qualidade de vida dos pacientes com MM poderá contribuir para o desenvolvimento de ações assistenciais visando a melhoria da QVRS.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a carga anticolinérgica da farmacoterapia de indivíduos com MM atendidos em ambulatórios da rede pública e privada de Belo Horizonte e sua associação com a qualidade de vida relacionada à saúde.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características sociodemográficas/socioeconômicas, clínicas e relacionadas ao uso de medicamentos na população estudada.
- Descrever os medicamentos com atividade anticolinérgica utilizados pela população estudada.
- Classificar os pacientes quanto à carga anticolinérgica cumulativa presente na farmacoterapia.
- Avaliar a concordância entre escalas de mensuração da atividade anticolinérgica na determinação da carga anticolinérgica cumulativa de medicamentos prescritos.
- Investigar a associação entre a carga anticolinérgica cumulativa da farmacoterapia prescrita e a qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos com mieloma múltiplo.



### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento, local e população do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal. A população compreende pacientes com diagnóstico de MM acompanhados em serviços de saúde da rede pública e privada em Belo Horizonte Minas Gerais. Os serviços de saúde participantes são ambulatórios das seguintes instituições: um hospital público de ensino, o qual é uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON, um hospital da rede estadual do Sistema Único de Saúde (SUS) referência em oncologia e uma clínica particular de onco-hematologia. A amostra se baseia no fluxo de atendimento de pacientes dos serviços incluídos, no período de abril de 2019 a março de 2020. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com MM, que estivessem aptos para responder às perguntas da entrevista. Os pacientes elegíveis foram convidados para participar do estudo, momento em que houve esclarecimento dos objetivos do estudo e apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Aqueles que concordaram em participar voluntariamente do estudo assinaram o TCLE. Foram excluídos aqueles pacientes que não estivessem em uso de medicamento. Os dados do estudo são oriundos de uma coorte de pacientes que investiga adesão, qualidade de vida e a segurança de indivíduos com MM.

#### **3.2 Procedimentos Éticos**

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

Para realização do estudo, foi apresentado aos convidados o TCLE (Apêndice A), já que envolve informações fornecidas pelos próprios pacientes e informações adicionais contidas em prontuários médicos.

Para garantir a confidencialidade das informações obtidas, os pacientes foram identificados por códigos, nenhuma informação pessoal será ligada aos dados coletados e os resultados serão divulgados de forma agrupada. Os

arquivos de bancos de dados foram protegidos por senha e somente a equipe do estudo tem acesso.

### **3.3 Coleta de Dados**

Foi necessária a realização de um estudo piloto com duração de dois meses para uniformização dos procedimentos de aplicação dos instrumentos, coletas de dados e ajustes nos formulários de coleta.

Após esse período, os pacientes foram entrevistados em uma única oportunidade, para aplicação do instrumento de coleta de dados (Apêndice B), e os instrumentos EORTC QLQ-C30 e QLQ-MY20 (Anexos B e C) (EORTC, 2001; EORTC, 2019). Os dados foram coletados por meio de entrevista face a face compreendendo informações relativas às características sociodemográficas, clínicas e farmacoterápicas. As entrevistas foram conduzidas por pesquisadores treinados. As informações sobre uso de medicamentos prescritos e não prescritos foram coletadas no momento da entrevista, e informações sobre os medicamentos antineoplásicos usados e os medicamentos para a terapia de suporte foram coletadas no prontuário. Informações clínicas relativas ao diagnóstico, tratamento e estadiamento do MM também foram coletadas no prontuário (Apêndice C).

As entrevistas foram realizadas com auxílio do programa *Questionnaire Development System* (QDS, versão 2.6.1.1). Em seguida, o banco de dados foi exportado para o programa Microsoft Excel®

### **3.4 Instrumentos utilizados**

#### **3.4.1) Questionário para coleta de dados em entrevistas e formulário para coleta de dados em prontuários médicos (Apêndice B e C)**

Foram coletadas as seguintes informações: i. características sociodemográficas: idade, sexo, renda (até 3 salários mínimos ou > 3 salários mínimos), escolaridade (nunca estudou ou ensino fundamental e ensino médio ou superior), perfil de atendimento (público ou privado); ii. características clínicas: histórico de internação (sim ou não), multimorbidade (presença de duas ou mais doenças), doenças; (ISS – *International Staging System*), evento adverso relatado em prontuário e iii. farmacoterápicas: medicamentos de uso

domiciliar, terapia antineoplásica, polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos parenterais).

### **3.4.2) Instrumentos de avaliação de qualidade de vida (QVRS) - QLQ-C30 e QLQ-MY20 (Anexo B e C)**

Os questionários elaborados pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 (versão 3.0) e QLQ-MY20 foram utilizados para obtenção de escores de QVRS. O grupo EORTC concedeu autorização (Anexo D) e houve isenção de *copyright* por se tratar de pesquisa em âmbito acadêmico (EORTC, 2001; EORTC, 2019).

Os escores de QVRS foram calculados segundo as diretrizes do Manual EORTC.

Todas as escalas variam de 0 a 100 pontos, onde uma pontuação alta na escala representa um nível de resposta mais alto. Dentro da estrutura do EORTC, uma pontuação alta para uma escala funcional representa um nível de funcionalidade alto/saudável, uma pontuação alta para o estado de saúde global representa uma QV alta. No entanto, uma pontuação alta para uma escala/item de sintomas representa um alto nível de sintomatologia. Geralmente, essa valência (direção) da escala fica evidente a partir do nome (por exemplo, para “Dor” uma pontuação de 100 indica altos níveis de dor, enquanto uma pontuação de 100 para “Função Emocional” indica boa saúde mental) (EORTC, 2001).

- i. **QLQ-C30:** Instrumento para avaliação geral da qualidade de vida em pacientes com câncer, desenvolvido pelo grupo EORTC e posteriormente traduzido para o português do Brasil. O protocolo de tradução do grupo envolve a tradução e tradução reversa por nativos da língua portuguesa e inglesa. O instrumento já foi validado para pacientes oncológicos brasileiros (AARONSON *et al.*, 1993; PAIVA *et al.*, 2014).

Possui 30 itens, divididos em três domínios: Avaliação de sintomas, Avaliação funcional e *Status* global de saúde/QV.

QLQ-C30		
ESCALA/ITEM	PERGUNTAS	OPÇÕES DE RESPOSTA
<b>Saúde global</b>	29-30	Escala do tipo <i>likert</i> com pontuação de 1 até 7: – 1 representa a pior resposta - péssimo – 7 representa a melhor resposta - ótimo).
<b>Escala de funcionalidade</b>		
Função física	1-5	4 opções de respostas: 1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; 4. Muito
Desempenho de papéis	6;7	
Função emocional	21-24	
Função cognitiva	20;25	
Função social	26;27	
<b>Escala de sintomas</b>		
Fadiga	10;12;18	4 opções de respostas: 1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; 4. Muito
Náusea e vômito	14;15	
Dor	9;19	
Dispneia	8	
Insonia	11	
Perda de apetite	13	
Constipação	16	
Diarreia	17	
Dificuldades financeiras	28	

- ii. **QLQ-MY20:** Avaliação da QV específica para pacientes diagnosticados com o MM, também elaborado pelo grupo EORTC, para ser utilizado juntamente com o QLQ-C30. O grupo EORTC disponibiliza o instrumento QLQ-MY20 na versão traduzida para o português do Brasil. As etapas de tradução seguiram o processo padronizado segundo o manual EORTC (COCKS *et al.*, 2007; KULIS *et al.*, 2017). A validação do instrumento para pacientes brasileiros com MM foi realizada por Malta *et al.* (2021) com pacientes da coorte que está sendo utilizada no presente projeto.

Possui 20 itens, divididos em dois domínios de sintomas e funcionalidade.

QLQ MY-20		
ESCALA/ITEM	PERGUNTAS	OPÇÕES DE RESPOSTA
<b>Escala de sintomas</b>		4 opções de respostas: 1. Não; 2. Pouco; 3. Moderadamente; 4. Muito
Sintomas da doença	31-36	
Efeitos do tratamento	37-46	
<b>Escala de funcionalidade</b>		
Imagem corporal	47	
Perspectivas futuras	48-50	

### 3.4.3) Escalas de mensuração da atividade anticolinérgica

A identificação e classificação de medicamentos que possuem atividade anticolinérgica foi realizada empregando as seguintes escalas:

- i. **Escala nacional:** Escala Brasileira de Medicamentos com Atividade Anticolinérgica. Classifica os MACh em escores 1-3 que indicam, respectivamente, baixa, moderada e elevada atividade anticolinérgica. Os escores identificados e atribuídos aos fármacos utilizaram sistemática descrita em estudos prévios (NERY, REIS; 2019).
- ii. **Escalas internacionais:** *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) (BOUSTANI *et al.*, 2008) e *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) (RUDOLPH *et al.*, 2008).
  - a. **ACB** classifica MACh em escores 1-3; sendo escore 1- medicamentos com efeitos anticolinérgicos mas sem efeitos cognitivos negativos relevantes e os escores 2 e 3- medicamentos com efeitos anticolinérgicos estabelecido e clinicamente relevantes na função cognitiva (BOUSTANI *et al.*, 2008).
  - b. **ARS** classifica MACh em escores 0-3; escore 0 – medicamentos com potencial anticolinérgico inexistente ou limitado; escore 1- medicamentos com potencial anticolinérgico moderado; escore 2- medicamentos com potencial anticolinérgico forte e escore 3- medicamentos com potencial anticolinérgico muito forte (RUDOLPH *et al.*, 2008).

## 3.5 Variáveis do estudo

### 3.5.1) Variável dependente

Utilização de medicamentos que possuem atividade anticolinérgica presentes nas escalas de mensuração de atividade anticolinérgica selecionadas.

A frequência de indivíduos expostos a medicamentos com atividade anticolinérgica e os medicamentos que contribuem para a atividade anticolinérgica foram identificados segundo cada escala.

A carga anticolinérgica obtida segundo cada escala foi categorizada em: ausente - 0; baixa - 1 a 2 e alta -  $\geq 3$ . Selecionou-se a carga anticolinérgica obtida por apenas uma das escalas para a avaliação da sua associação com a QVRS. O critério para a seleção foi a escala com maior número de identificação de medicamentos nos pacientes com MM. Os MAch foram classificados segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) nível 3.

### 3.5.2) Variáveis independentes

- **variáveis sociodemográficas:** idade, sexo, renda (até 3 salários mínimos ou > 3 salários mínimos), escolaridade (nunca estudou ou ensino fundamental e ensino médio ou superior), perfil de atendimento (público ou privado);
- **variáveis clínicas:** histórico de internação (sim ou não), multimorbidade (presença de duas ou mais doenças), doenças; (ISS – *International Staging System*), evento adverso relatado em prontuário e
- **farmacoterápicos:** terapia antineoplásica oral, medicamentos utilizados para tratamento das comorbidades, terapia de suporte MM e relato de eventos adversos aos medicamentos. A classificação dos medicamentos foi realizada segundo a ATC, nível 3, subgrupo farmacológico. Polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos, sem incluir os antineoplásicos parenterais).
- **relacionadas a QVRS:** escores obtidos pelos instrumentos *Quality of Life of Cancer Patients* (QLQ-C30), para avaliação da QVRS em pacientes com câncer, e o módulo específico para pacientes com MM (QLQ-MY20). A partir das respostas obtidas por meio dos instrumentos, calcularam-se os escores de cada domínio ou escala, de acordo com o manual preconizado pelo grupo EORTC. Os escores foram obtidos por meio de uma transformação linear,

alcançando ao fim pontuações que variam de 0 a 100. A interpretação dos escores foi realizada de acordo com as escalas, ou seja, altos valores de escores nas escalas do domínio de sintomas representam alta sintomatologia ou efeitos colaterais ao tratamento, enquanto altos valores de escores nas escalas funcionais representam alta funcionalidade.

### **3.6 Análise de Dados**

Para variáveis categóricas, realizou-se análise de frequência/proporções e para as variáveis numéricas, média (desvio padrão) e mediana (intervalo interquartil). Observando os preceitos de distribuição de normalidade, identificados pelo teste de *Shapiro Wilk*.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®)* versão 25.0.

#### Análise da concordância entre as escalas de mensuração da atividade anticolinérgica

A concordância entre os escores das três escalas na classificação do medicamento com atividade anticolinérgica foi determinada empregando a estatística *Fleiss Kappa*. Para verificar a concordância entre as escalas em relação à carga anticolinérgica cumulativa na farmacoterapia (ausente, baixa e alta) foi calculado o *Kappa* ponderado (GISEV *et al.*, 2013).

O grau de concordância será interpretado segundo Landis e Koch (1977): <0,00 (pobre); 0,00-0,20 (fraca); 0,21-0,40 (regular); 0,41-0,60 (moderada); 0,61-0,80 (elevada); 0,81-1,00 (quase perfeita) (LANDIS; KOCH, 1977).

#### Análise dos fatores relacionados ao uso de MACh

O teste qui-quadrado de *Pearson* foi utilizado para avaliar a associação entre o uso de medicamentos com atividade anticolinérgica e as variáveis independentes na análise univariada. Realizou-se a análise para cada uma das escalas separadamente. As variáveis com  $p \leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas na análise de regressão logística multivariada. O método *backward*

*step wise* foi usado para obtenção do modelo multivariado final, sendo mantidas as variáveis com valor  $p \leq 0,05$ . A força da associação foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi utilizado para verificar o ajuste do modelo final da análise de regressão múltipla.

#### Análise do uso de MACh e fatores relacionados à QVRS

O teste *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar a mediana dos escores das escalas QLQ-C30 e QLQ-MY20 e as variáveis independentes dicotômicas. Consideraram-se resultados estatisticamente significativos aqueles com valor  $p < 0,05$ .

Para verificar a associação das variáveis independentes com as escalas dos domínios da QVRS foi realizada análise de regressão linear univariada, entre o escore da carga anticolinérgica, mensurado pela Escala Brasileira. As variáveis com  $p \leq 0,20$  foram incluídas na análise de regressão linear multivariada. A estratégia de seleção de variáveis a serem incluídas no modelo final foi backward, sendo consideradas estatisticamente significativas as variáveis com valor  $p \leq 0,05$ .



#### 4 ARTIGO DE RESULTADO 1

Artigo submetido a: *European Journal of Clinical Pharmacology* (Anexo E-Comprovante de Submissão)

### USE OF DRUGS WITH ANTICHOLINERGIC ACTIVITY IN OUTPATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: ASSOCIATED FACTORS AND AGREEMENT BETWEEN MEASUREMENT SCALES

Mariana Sampaio Rodrigues de Lima<sup>1</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>, Paula Lana de Miranda Drummond<sup>1,2</sup>, Lívia Pena Silveira<sup>1,3</sup>, Jéssica Soares Malta<sup>1</sup>, Roberta Marcia Marques dos Santos<sup>2</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>1</sup>.

1. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil.
2. Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG – Brasil.
3. Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG-Brasil.

#### ABSTRACT

**Purpose:** to determine the frequency of use of DAch and the factors associated with their use in patients with MM. Furthermore, it aims to analyze the agreement between three measurement scales of anticholinergic activity. **Methods:** Cross-sectional study with MM outpatients treated at health services in a capital city in southeastern Brazil. Sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic variables were collected by face-to-face interview and complemented by medical record consultation. Anticholinergic activity was identified using the following scales: the Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale (BAADS), Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB), and the Anticholinergic Risk Scale (ARS). Multiple logistic regression was performed to identify factors associated with the use of DAch. The agreement between the scales in the classification and categorization of cumulative anticholinergic burden was determined by Fleiss Kappa and weighted Kappa, respectively. **Results:** 213 patients with MM were included, the median age was 67.2 years. Patients used an average of six drugs and 71.8 % used polypharmacy (> 5 drugs). DAch was identified with the Brazilian Scale. A total of 56 drugs with anticholinergic activity were identified, the most frequent being: dexamethasone, tramadol, codeine, and atenolol. Low agreement was observed between the scores in the classification of the DAch ( $k= 0.144$ ; 95 % CI 0.086-0.202,  $p=0.000$ ). Between BAADS and ACB there is moderate agreement in the classification of cumulative anticholinergic burden ( $k=0.562$ ; 95% CI 0.480-0.645;  $p=0.000$ ;

agreement=66.2%). Polypharmacy was positively associated with the use of drugs with anticholinergic activity according to the three analyzed scales. Female gender showed an independent and positive association with the use of DACh only according to the Brazilian scale (OR 3,55; CI 95% 1,77-7,13; p= 0,000) and depression only according to the ARS scale (OR 5,00; CI 95% 1,23-20,34; p= 0,014). **Conclusion:** The frequency of DACh use was high in patients with MM, according to the BAADS and positively associated with polypharmacy. There is low agreement between the three scales in the classification of DACh and moderate agreement in the categorization of cumulative anticholinergic burden.

**Keywords:** multiple myeloma; cholinergic antagonists; aged; adult.

## 1 INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is characterized by the proliferation of plasma cells within the bone marrow, it is an incurable disease generally associated with advanced age and male gender [1,2]. The accumulation of these malignant plasma cells in the marrow promotes physiological changes that lead to the clinical manifestations of the disease [2]. In 2020, there were 176,404 new cases of MM, with an incidence of 1.78/100,000 inhabitants [3] In the same year, MM was responsible for 117,007 deaths and mortality was 1.14/100,000 inhabitants [3]. In Brazil, epidemiological data are still scarce, but it is estimated that in 2020, MM was responsible for 5,655 new cases and the cause of 4,293 deaths [4,5].

The new therapies available for the treatment of MM have significantly contributed to the improvement of patient survival in the last 15 years [6]. Patients living with MM have multimorbidity, requiring the use of multiple medications [7,8]. Polypharmacy is frequent in MM patients and is associated with an increased risk of potentially inappropriate prescribing (PIP) [9,10].

Considering this, it is important to highlight anticholinergic drugs (DACh), which can induce adverse events related to the blockade of the central and peripheral cholinergic system [11,12]. Negative clinical outcomes such as cognitive and functional deficits, falls, and hospitalization can be induced by DACh [13,14]. Classical DACh, such as atropine and oxybutynin, have intrinsic anticholinergic properties and act by blocking acetylcholine receptors in the central and peripheral nervous system. However, there are indirect DACh that are not related to their primary indication, such as some antidepressants and antipsychotics [11,12].

The intrinsic or indirect anticholinergic activity of multiple drugs used concomitantly by the patient defines the cumulative anticholinergic burden of the pharmacotherapy [12,13,14]. The anticholinergic burden is measured by the sum of the individual anticholinergic activity of the drug, available in scales and lists published in the literature [15].

The number of DAch scales and lists available for use in clinical practice and research is increasing. However, there is no definition of a gold standard scale to determine the cumulative anticholinergic burden of pharmacotherapy [15,16].

Reducing the anticholinergic burden is one of the strategies for optimizing pharmacotherapy and preventing negative outcomes [11-16]. Investigations on anticholinergic burden of MM patients have not been identified in the literature yet.

Thus, the main objective of this study was to determine the frequency of use of DAch in patients with MM and factors associated with their use. The secondary objective is to analyze the agreement between three anticholinergic scales in relation to the classification and measurement of anticholinergic burden present in pharmacotherapy.

## **2 METHODS**

### **Study design, location, and population**

This is a cross-sectional study carried out in three health services in a state capital city in southeastern Brazil: i. public teaching hospital, a High Complexity Oncology Unit; ii. hospital of the state network of the Public Health System (SUS) reference in oncology; and iii. private clinic of oncology and hematology. Outpatients aged 18 years or older, diagnosed with MM, able to respond to the interview, and who signed the informed consent were included. Those patients who were not using medication were excluded. All patients identified with MM from the participating centers and who attended any appointments during the period from April 2019 to March 2020 were invited to participate. The study data come from a cohort of patients that investigates adherence, quality of life, and safety of individuals with MM.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais under number CAAE 05400818.3.0000.5149 and authorized by the health services.

## **Data Collection**

It was carried out face-to-face interviews using a structured data collection form, comprising information related to sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics. The interviews were conducted by trained researchers and recorded electronically using the Questionnaire Development System – QDS, version 2.6.1.1. Information on the use of prescribed and non-prescription drugs was collected at the time of the interview. It was collected from medical records information on the anticancer drugs used and drugs for supportive therapy, as well as, clinical information regarding the diagnosis, treatment, and staging of MM was also collected from the medical records.

## **Variables**

The dependent variable of the study was the use of DACh. Anticholinergic activity was identified using the following scales: the Brazilian Anticholinergic Activity Drugs Scale (BAADS) [17], Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) [12], and the Anticholinergic Risk Scale (ARS) [18]. BAADS classifies DACh in scores 1-3 that indicate, respectively, low, moderate and high anticholinergic activity [17]. ACB scale classifies DACh in scores 1-3, being score 1-drugs with anticholinergic effects but without relevant negative cognitive effects, and scores 2 and 3-drugs with established and clinically relevant anticholinergic effects on cognitive function [12]. ARS scale classifies DACh in scores 0-3, with score 0 - drugs with no or limited anticholinergic potential, score 1 - drugs with moderate anticholinergic potential, score 2 - drugs with strong anticholinergic potential, and score 3 - drugs with very strong anticholinergic potential [18]. The frequency of individuals exposed to DACh and the drugs that contribute to anticholinergic activity were identified according to each scale. The anticholinergic burden obtained according to each scale was categorized as: absent – 0; low - 1 to 2; and high -  $\geq 3$ . DACh were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) level 3 classification.

The independent variables were: i. sociodemographic variables: age, sex, income (up to 3 minimum salaries or > 3 minimum salaries), education (never studied or elementary school, or high school, or higher), service profile (public or private); ii. clinical variables: history of hospitalization (yes or no),

multimorbidity (presence of two or more diseases), diseases (ISS – International Staging System), adverse event reported in medical records; and  
iii. pharmacotherapeutic: polypharmacy (use of five or more drugs, not including parenteral antineoplastic drugs).

### **Data Analysis**

Descriptive analysis was performed using frequencies and proportions for categorical variables, and measures of central tendency and variability for quantitative variables. Shapiro Wilk test was used to evaluate the normal distribution of the data.

The agreement between the scores of the three scales in the classification of the drug with anticholinergic activity was determined using the Fleiss Kappa statistic.

To verify the agreement between the scales in relation to the cumulative anticholinergic burden in pharmacotherapy (absent, low, and high), the weighted Kappa was calculated [19]. The following interpretation was used for the degree of agreement: <0.00 (poor); 0.00-0.20 (weak); 0.21-0.40 (regular); 0.41-0.60 (moderate); 0.61-0.80 (high); 0.81-1.00 (almost perfect) [20].

Pearson's chi-square test was used to assess the association between the use of drugs with anticholinergic activity and the independent variables in the univariate analysis. The analysis was performed for each of the scales separately. Participants who used one or more DACh were compared to those who did not use any drugs with this activity. Variables with  $p \leq 0.20$  in the univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis. The backward stepwise method was used to obtain the final multivariate model, remaining the variables with  $p$ -value  $\leq 0.05$ . The strength of the association was estimated by Odds Ratio (OR) with a confidence interval (CI) of 95%. Hosmer-Lemeshow test was used to verify the fit of the final model of the multiple regression analysis. Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences® (SPSS®), version 25.0.

### 3 RESULTS

The study included 213 patients with MM, whose median age was 67.2 years (interquartile range IQR=17; min=39 and max=92). Of these, 56.8 % were assisted by the private network. In the MM staging criteria, patients were mainly concentrated in stages I and III (36.8 % and 34.7 %, respectively), while about 28% were in stage II of the disease. Most patients 120 (56.3%) had multimorbidity. Arterial hypertension was the most frequent disease 133 (62.4%), followed by diabetes mellitus 52 (24.4%). The median number of drugs used was 6 (IQR=6; min=1 and max=19), and approximately 153 (72%) of the patients used polypharmacy. It was identified that 57 (26.8%) patients were on thalidomide-based treatment regimens, 35 (16.4 %) were bortezomib, 23 (10.8%) were thalidomide+bortezomib, 26 (12.2%) were using other regimens, and 72 (33.8%) were not using anticancer drugs at the time of the interview (Table 1).

The frequency of use of one or more DACh by the patients ranged from 12.7% to 70%, depending on the scale used. However, the frequency stratified by age group, showed greater use by individuals aged between 60 and 69 according to the classification by the three scales (Table 2).

We identified 56 drugs used with anticholinergic activity, of which 55 (98.2 %) were in the BAADS, 36 (64.3 %) in the ACB, and 16 (28.6 %) in the ARS. Table 3 presents the drugs with anticholinergic activity used by the participants who presented an absolute frequency >2. Dexamethasone, tramadol, codeine, and atenolol were the most frequent drugs. The most used DACh belong mainly to the following therapeutic groups of the ATC classification: antidepressants, antipsychotics, and opioids (Table 3).

The median of anticholinergic burden according to BAADS was 1 (IQR=2 minimum=0 and maximum=8), for ACB it was 0 (IQR=1 minimum=0 and maximum=7), and ARS was 0 (IQR=0 minimum=0 and maximum=7). Low agreement was observed between the scores of the three scales in the classification of the DACh ( $k=0.144$ ; 95 % CI 0.086-0.202,  $p=0.000$ ). However, agreement was moderate when the scales classified the drugs in score 3 ( $k=0.432$ ; 95 %CI 0.340-0.525;  $p=0.000$ ) (Table 4).

Agreement was moderate between BAADS and ACB scales in the classification of the anticholinergic burden present in the pharmacotherapy of the participants ( $k = 0.562$ ; 95 % CI 0.480-0.645;  $p = 0.000$ ; agreement = 66.2 %); the scales mainly agree with anticholinergic burden for absent (44.7 %) and low (39.7 %). There is low agreement between the ARS scale and the other two scales in the classification of cumulative anticholinergic burden (Table 5).

Univariate analysis showed that the following are associated with the use of DAch: multimorbidity, polypharmacy, hypertension (except according to the ARS scale), depression (except according to the ACB scale), diabetes (only according to the ACB scale), higher education, female, history of hospitalization, and chronic kidney disease (CKD) (only according to the BAADS) (Table 1).

In the final logistic regression model of the multivariate analysis, polypharmacy was positively associated with the use of one or more drugs with anticholinergic activity, according to the three scales analyzed. Female gender showed a positive association with the use of DAch only according to the Brazilian scale, depression only according to the ARS scale, and hypertension only according to the ACB scale (Table 6).

#### **4 DISCUSSION**

To the best of the authors' knowledge, the present study is the first to investigate the use of DAch by patients with MM. The study identified that the use of DAch was positively associated with polypharmacy, considering the three scales used. Depression was independently associated with the use of DAch according to the ARS scale, female gender was associated according to the Brazilian scale, and hypertension according to the ACB scale. BAADS and ACB scales identified high frequency of DAch use.

The use of DAch by cancer patients is little investigated [21], despite their association with adverse events [22,23]. Comparing patients with and without cancer diagnosis, it was found that the anticholinergic burden was higher for the group of elderly patients without cancer diagnosis [21]. In contrast, research with palliative care patients did not identify a significant difference between the groups, with drugs for symptom management being an important contributing factor to the anticholinergic burden of cancer patients [24] as it is for patients



with MM. Considering that the anticholinergic burden is cumulative, drugs for the treatment of comorbidities, which have anticholinergic activity, are also contributing factors to the high prevalence of DAch use [23].

In the MM patients included in the present study, according to the three scales, a higher frequency of DAch use was detected among the elderly aged between 60 and 69 years. This finding can be explained by the profile of the population that has a mean age at diagnosis of approximately 70 years and an estimated survival of 10 years [25,26]. The use of DAch by the elderly is the focus of most studies, but there is growing interest in understanding the effects of exposure to DAch on other age groups [27]. A pharmaco-epidemiological study with participants from the UK Biobank using primary care prescribing data from 220,000 individuals for a period of 25 years, using age-period-cohort (APC) analysis, detected an increasing trend in the use of DAch and showed that the elderly continue to present the greatest anticholinergic burden [28]. Use of DAch by individuals of different age groups and a higher frequency of use among the elderly was also identified in a study developed with data from the German Pharmaco-epidemiological Research Database (GePaRD) [27]. In Brazil, a cross-sectional study investigated the use of DAch in individuals over 40 years of age; the results showed an important prevalence of DAch use among the participants, with a predominance in the age group from 40 to 59 years. The authors emphasize that analyzing the use of DAch before old age can be a differential in the identification of risk factors that lead to their chronic use, which fundamentally can contribute to the development of unfavorable outcomes over time [29].

The association with polypharmacy and female gender identified in this investigation was also detected in studies with databases from the United Kingdom and Germany [28]. Women have a greater chance of being prescribed DAch than men [30,31], possibly due to women's greater concern with health, which leads to greater use of medications. Polypharmacy is a known risk factor for the use of DAch and is commonly associated with high anticholinergic burden, especially in patients with advanced chronic diseases and elderly cancer patients, due to the presence of multi-morbidities [31,32,33]. Polypharmacy and potentially inappropriate medications are commonly used in

the elderly and associated with adverse drug events and worse clinical outcomes [34].

Cancer patients are five times more likely to have depression at diagnosis than the general population, and patients with hematological malignancies are particularly vulnerable to mental health issues [35,36], which reflects on quality of life. As it is an incurable disease, MM can further exacerbate levels of depression and anxiety [35], favoring the prescription of antidepressants and anxiolytics that have anticholinergic activity [37]. Antidepressants are among the most used DACh in this study, explaining the independent association between MAC use, according to the ARS scale, and depression.

Opioids were identified with high frequency in the study as they represent the most common arsenal against refractory pain in hospital and outpatient settings, being used as an alternative to other interventions or in palliative care [38]. As already mentioned, drugs used to relieve symptoms are the ones that most contribute to the increase in the anticholinergic burden in cancer patients, mainly opioids and benzodiazepines [24].

Drugs for the treatment of other chronic health conditions, such as furosemide, atenolol, and metoprolol contributed to the increase in the anticholinergic burden in the studied population. Also, according to the ACB scale, the use of DACh was associated with hypertension, similarly to other studies [39,40]. In one of these studies, the use of antihypertensive drugs was associated with both low and high anticholinergic burden [40].

Opioids, antidepressants, and diuretics are among the DACh most frequently used by patients with MM in this study. In addition to being DACh, these drugs are also classified as FRIDS - fall-risk-increasing-drugs. In this context, it is important to remember that falls are one of the main adverse events associated with the use of DACh [22,23]. In addition, bone loss, pain, functional decline, and peripheral neuropathy are prevalent in MM patients and may be associated with an increased risk of falls and fractures [41].

In this way, the review of pharmacotherapy would be a strategy to ensure that polypharmacy comprises only drugs that are appropriate for the health condition and safe for the patient, thus reducing the risk of cascading prescriptions [42].

In an institutionalized elderly population, deprescription resulted in a reduction in participants' anticholinergic burden, number of falls, adverse drug reactions, and frailty scores six months after deprescription [43].

With regard to cancer patients, it is necessary to consider the relationship of cancer treatment, polypharmacy and the fragility of the patient. However, there are some gaps in the literature, requiring the development of studies on polypharmacy in individuals with cancer to guide clinical practices [44].

BAADS is composed of a greater number of DAch than the other two scales. As a result, a higher frequency of DAch use was detected in patients with MM, attributed to the use of dexamethasone, codeine, and tramadol. It is worth noting that dexamethasone is in first-line treatment in MM protocol, combined with other therapies, and also in regimens for treating relapses [45,46]. Patients with MM make use of other drugs in addition to anticancer drugs, mainly analgesics and antidepressants [10].

The differences in the frequencies of use of DAch according to the three scales can be attributed to their structure. Only 13 drugs identified are simultaneously present in the three scales; dexamethasone and tramadol are included only in the BAADS and represent most of the DAch prescriptions in this study, which justifies the higher prevalence according to this scale. In Colombia, a similar situation was reported with tramadol in the comparison of three scales for the assessment of DAch in elderly patients with fractures [47].

The low agreement between ARS and ACB has been previously described in studies comparing scales measuring anticholinergic activity [47,48]. The following factors contribute to the low agreement identified in the present study: specificities of the scale development methods, differences in the validation process, variability in the number of drugs included in each scale, and systematic definition of the of anticholinergic activity weight magnitude [48,49,50,51]. The inclusion of drugs not available for sale in different countries is another determinant of non-agreement between scales [51]. Considering that the study was carried out in the same country where the Brazilian Scale was developed, this explains the higher frequency of DAch use, as the scale better reflects the usual prescription pattern.

Despite the general agreement of the scales, there is moderate agreement among the three scales in assigning a score of 3 for anticholinergic activity. This is understandable, as a score of 3 is generally assigned to a drug that has well-defined anticholinergic activity and is clearly associated with adverse events [12,17,18]. The ACB scale classifies drugs with established and clinically relevant anticholinergic effects on cognitive function in score 3 [12]. It is notable that there are more divergences in the criteria adopted in the classification of the lowest value scores [12,17,18].

An immense variability of drugs that make up each scale is evident, as well as in the anticholinergic activity weight for each drug. In this context, it is challenging to use the existing scales in clinical practice and also in the measurement of exposure to DACh in pharmaco-epidemiological research. It is essential to improve the validation process and development of scales to measure anticholinergic activity, including drugs in a universal perspective [52].

The present study brings important contributions to the profile of DACh use in individuals with MM, including analyzing younger age groups that are commonly understudied. In addition, the profile of use of these drugs was analyzed in the light of a comparison between international scales and a national scale, allowing a broad reflection on the anticholinergic burden measurement tools available in the literature.

However, the study has limitations because it refers to the analysis of a single region of Brazil, which makes it impossible to generalize the results. Due to the design of the study and the availability of information in medical records, it was not possible to access other chronic health conditions and self-medication, which is important, considering that many drugs commonly used as self-medication have significant anticholinergic activity. There is no information about which patients were in palliative care, which is relevant since they are more likely to be prescribed some MACh. The use of DACh may be underestimated by the self-report of patients during the interview and the incompleteness of information in the medical records.

The study, by expanding knowledge about the use of DACh in patients with MM, can contribute to optimizing care, especially from the perspective of treatment

safety, considering the multimorbidity among patients with MM. In addition, it reinforces the need for further studies to understand factors associated with anticholinergic burden in MM.

## CONCLUSION

The frequency of DAch use was high in the population, according to the Brazilian and ACB scales, and was positively associated with polypharmacy. There is low agreement between the three scales in the classification of DAch and moderate agreement in the categorization of cumulative anticholinergic burden.

## REFERENCES

1. Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., Trichopoulos, D.. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*. 2007. 120 (S12), 40-61.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do mieloma múltiplo. DOU de 07/08/2015. Available from: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708\\_06\\_08\\_2015.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.html)>.
3. Huang, J., Chan, S. C., Lok, V., Zhang, L., Lucero-Prisno III, D. E., Xu, W., Non-communicable Disease Global Health Research Group. (2022). The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *The Lancet Haematology*, 9(9), e670-e677.
4. Globocan 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Multiple Myeloma. Available from: <[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&population\\_ns=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=12&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&population_ns=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=12&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)>Acessoem: 13/04/2021.
5. Instituto Nacional do Câncer. Manual de Bases técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistemas de Informações Ambulatoriais Ministério da Saúde: 164 p. 2021. Available from: <[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual\\_oncologia\\_a\\_28a\\_edicao\\_setembro\\_2021\\_24\\_09\\_2021.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_a_28a_edicao_setembro_2021_24_09_2021.pdf)> .
6. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020. 95(5), 548-567.

7. Shrestha, S., Shrestha, S., Khanal, S. Polypharmacy in elderly cancer patients: Challenges and the way clinical pharmacists can contribute in resource-limited settings. *Aging Medicine*. 2019. 2(1), 42-49.
8. Alkan, A., Yaşar, A., Karıcı, E., Köksoy, E. B., Ürün, M., Şenler, F. Ç., Akbulut, H. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2017. 25(1), 229-236.
9. Wildes, T. M., Tuchman, S. A., Klepin, H. D., Mikhael, J., Trinkaus, K., Stockerl-Goldstein, K., Colditz, G. Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019. 67(5), 987-991.
10. Umit, E. G., Baysal, M., Bas, V., Asker, I., Kırkızlar, O., Demır, A. M. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020. 26(1), 43-50.
11. Gerretsen, P., & Pollock, B. G. Cognitive risks of anticholinergics in the elderly. *Aging Health*. 2013. 9(2), 159-166.
12. Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*, 208. 4(3), 311-320.
13. Mesulam, M. M. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Progress in Brain Research*. 2004. 145, 67-78.
14. Fox, C., Smith, T., Maidment, I., Chan, W. Y., Bua, N., Myint, P. K., Campbell, N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*. 2014. 43(5), 604-615.
15. Durán, C. E., Azermai, M., Vander Stichele, R. H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013. 69(7), 1485-1496.
16. Lavrador, M., Castel-Branco, M. M., Cabral, A. C., Veríssimo, M. T., Figueiredo, I. V., Fernandez-Llimos, F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacological Research*. 2021. 163, 105306.
17. Nery, R. T., Reis, A. M. M. Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. *Einstein (São Paulo)*. 2019. 17 (2)
18. Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C., McGlinchey, R. E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2008. 168(5), 508-513.
19. Gisey, N., Bell, J. S., Chen, T. F. Interrater agreement and interrater reliability: key concepts, approaches, and applications. *Researching Social and Administrative Pharmacy*. 2013. 9(3), 330-338.
20. Landis, J. R., Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977. 159-174.

21. Yasin, A. I., Topcu, A., Akuc, M. N., Türk, H. M., Soysal, P. A comparison of anticholinergic burden in older patients with and without cancer. *Future Oncology*. 2021. 17(36), 5067-5075.
22. Stewart, C., Yrjana, K., Kishor, M., Soiza, R. L., Taylor-Rowan, M., Quinn, T. J., Myint, P. K. Anticholinergic burden measures predict older people's physical function and quality of life: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021. 22(1), 56-64.
23. Xu, X. J., & Tan, M. P. Anticholinergics and falls in older adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2022. 15(3), 285-294..
24. Hochman, M. J., Kamal, A. H., Wolf, S. P., Samsa, G. P., Currow, D. C., Abernethy, A. P., LeBlanc, T. W. Anticholinergic drug burden in noncancer versus cancer patients near the end of life. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016. 52(5), 737-743.
25. Zhou, L., Yu, Q., Wei, G., Wang, L., Huang, Y., Hu, K., Huang, H. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer*. 2021. 21(1), 1-13.
26. Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Rajkumar, S. V. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014. 28(5), 1122-1128..
27. Reinold, J., Braitmaier, M., Riedel, O., Haug, U. Anticholinergic burden: First comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PloSOne*. 2021. 16(6), e0253336.
28. Mur, J., Cox, S. R., Marioni, R. E., Muniz-Terrera, G., Russ, T. C. Increase in anticholinergic burden from 1990 to 2015: age-period-cohort analysis in UK biobank. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. 88(3), 983-993.
29. Pinto, E. C. P., Silva, A. M. R., Cabrera, M. A. S., Baldoni, A. D. O., Alfieri, D. F., Andrade, G. F. D., Giroto, E. O uso de fármacos anticolinérgicos e fatores associados em adultos de meia-idade e idosos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022. 27, 2279-2290.
30. Reppas-Rindlisbacher, C. E., Fischer, H. D., Fung, K., Gill, S. S., Seitz, D., Tannenbaum, C., Rochon, P. A. Anticholinergic drug burden in persons with dementia taking a cholinesterase inhibitor: the effect of multiple physicians. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016. 64(3), 492-500.
31. Jun, K., Ah, Y. M., Hwang, S., Chung, J. E., Lee, J. Y. Prevalence of anticholinergic burden and risk factors amongst the older population: analysis of insurance claims data of Korean patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2020. 42(2), 453-461.
32. Sevilla-Sánchez, D., Molist-Brunet, N., González-Bueno, J., Solà-Bonada, N., Espauella-Panicot, J., Codina-Jané, C. Prevalence, risk factors and adverse outcomes of anticholinergic burden in patients with advanced chronic conditions at hospital admission. *Geriatrics & Gerontology International*. 2018. 18(8), 1159-1165.
33. Feng, X., Higa, G. M., Safarudin, F., Sambamoorthi, U., Chang, J. Prevalence and factors associated with potentially inappropriate medication use in older medicare

- beneficiaries with cancer. *Researching Social and Administrative Pharmacy*. 2020. 16(10), 1459-1471.
34. Baruth, J. M., Gentry, M. T., Rummans, T. A., Miller, D. M., Burton, M. C. Polypharmacy in older adults: the role of the multidisciplinary team. *Hospital Practice*. 2020. 48(sup1), 56-62.
  35. Kuczmariski, T. M., Jaung, T., Mancuso, C. E., Mozessohn, L., Roemer, L., Abel, G. A., Odejide, O. O. Precancer and cancer-associated depression and anxiety among older adults with blood cancers in the United States. *Blood Advances*. 2022. 6(4), 1126-1136.
  36. Hartung, T. J., Brähler, E., Faller, H., Härter, M., Hinz, A., Johansen, C., Mehnert, A. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *European Journal of Cancer*. 2017. 72, 46-53.
  37. Mantri, S., Fullard, M., Gray, S. L., Weintraub, D., Hubbard, R. A., Hennessy, S., Willis, A. W. Patterns of dementia treatment and frank prescribing errors in older adults with Parkinson disease. *JAMA Neurology*. 2019 76(1), 41-49.
  38. Geyer, H. L., Gazelka, H., Mesa, R. How I treat pain in hematologic malignancies safely with opioid therapy. *Blood*. 2020. 135(26), 2354-2364.
  39. Xu, X. J., Myint, P. K., Kioh, S. H., Mat, S., Rajasuriar, R., Kamaruzzaman, S. B., Tan, M. P. (2022). A five-year prospective evaluation of anticholinergic cognitive burden and falls in the Malaysian elders longitudinal research (MELoR) study. *Archives of gerontology and geriatrics*, 98, 104535.
  40. Niznik, J., Zhao, X., Jiang, T., Hanlon, J. T., Aspinall, S. L., Thorpe, J., Thorpe, C. (2017). Anticholinergic prescribing in Medicare part D beneficiaries residing in nursing homes: results from a retrospective cross-sectional analysis of Medicare data. *Drugs&aging*, 34(12), 925-939.
  41. Wildes, T. M., Fiala, M. A. Falls in older adults with multiple myeloma. *European Journal of Haematology*. 2018. 100(3), 273-278.
  42. Kantilal, K., Kantilal, K., Nightingale, G., Ramsdale, E. How-to guide for medication reviews in older adults with cancer: A Young International Society of Geriatric Oncology and Nursing & Allied Health Interest Group initiative. *Journal of Geriatric Oncology*. 2022. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.05.012>>
  43. Ailabouni, N., Mangin, D., Nishtala, P. S. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019. 41(1), 167-178.
  44. Nightingale, G., Mohamed, M. R., Holmes, H. M., Sharma, M., Ramsdale, E., Lu-Yao, G., Chapman, A. Research priorities to address polypharmacy in older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021. 12(6), 964-970.
  45. Van de Donk, N. W. C. J., Pawlyn, C., Yong, K. L. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2012. 397(10272), 410-427. <doi:10.1016/s0140-6736(21)00135-5>



46. Hemminki, K., Försti, A., Houlston, R., Sud, A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *International Journal of Cancer*. 2021. 149(12), 1980-1996.
47. Valladales-Restrepo, L. F., Duran-Lengua, M., Castro-Osorio, E. E., Machado-Alba, J. E. Consistency between anticholinergic burden scales in the elderly with fractures. *PlosOne*. 2020. 15(2), e0228532.
48. Naples, J. G., Marcum, Z. A., Perera, S., Gray, S. L., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Concordance between anticholinergic burden scales. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015, 63(10), 2120-2124.
49. Salahudeen, M. S., Hilmer, S. N., Nishtala, P. S. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015. 63(1), 85-90.
50. Turró-Garriga, O., Calvó-Perxas, L., Vilalta-Franch, J., Blanco-Silvente, L., Castells, X., Capellà, D., Registry of Dementia of Girona Study Group. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: a comparative study of nine anticholinergic risk scales. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018. 33(5), 710-717.
51. Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., Hernandez, R., Peral, J., Medrano, J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013. 13(1), 17-24.
52. Lavrador M., Fernandez-Llimos F., Cabral A. C., Figueireido I. V., Castel-Branco M. Escalas de predição de efeitos anticolinérgicos em idosos. In: Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; Pereira LPL, Farias MR, Castro MS, organizadores. PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas à Farmácia Clínica: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. P.67-125.

**TABLE 1:** Description of MM patients treated at the three outpatient clinics and univariate analysis of sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic variables with the use of drugs with anticholinergic activity according to the scales used (n=213).

VARIABLE	BAADS				ACB				ARS	
	General Description	USE OF DAch	UNIVARIATE ANALYSIS		USE OF DAch	UNIVARIATE ANALYSIS		USE OF DAch	UNIVARIATE ANALYSIS	
	N (%)	N (%)	OR (CI 95%)	p*	N (%)	OR (CI 95%)	p*	N (%)	OR (CI 95%)	p*
<b>Sociodemographic</b>										
<b>Sex</b>										
Female	111 (52.1)	89 (80.2)	2.83 (1.54-5.22)	0.001	58 (52.3)	1.44 (0.84-2.48)	0.183	15 (13.5)	1.17 (0.52-2.64)	0.702
Male	102 (47.9)	60 (58.8)	1		44 (43.1)	1		12 (11.8)	1	
<b>Income**</b>										
≤3 minimum salaries	98 (46.0)	70 (78.4)	1.14 (0.63-2.95)	0.665	51 (52.0)	1.36 (0.79-2.34)	0.263	15 (15.3)	1.55 (0.69-3.49)	0.287
>3 minimum salaries	115 (54.0)	79 (68.7)	1		51 (44.3)	1		12 (10.4)	1	
<b>Schooling</b>										
Never studied + elementary school	98 (46.0)	73 (74.5)	1.50 (0.83-2.72)	0.182	48 (49.0)	1.08 (0.63-1.86)	0.768	14 (14.2)	1.31 (0.58-2.93)	0.515
High school + higher education	115 (54.0)	76 (66.1)	1		54 (47.0)	1		13 (11.3)	1	
<b>Age</b>										
≥ 60 years	155 (72.8)	108 (69.7)	0.95 (0.49-1.85)	0.886	77 (49.7)	1.30 (0.71-2.39)	0.393	20 (12.9)	1.08 (0.43-2.71)	0.871
< 60 years	58 (27.2)	41 (70.7)	1		25 (43.1)	1		7 (12.1)	1	
<b>Service type</b>										
Public	92 (43.2)	66 (71.7)	1.16 (0.64-2.10)	0.620	45 (48.9)	1.07 (0.62-1.85)	0.794	14 (15.2)	1.49 (0.66-3.35)	0.331
Private	121 (53.8)	83 (68.6)	1		57 (47.1)	1		13 (10.7)	1	
<b>Clinical</b>										
<b>Hospitalization history</b>										
Yes	57 (26.8)	42 (73.7)	1.28 (0.65-2.53)	0.047	24 (42.1)	0.73 (0.39-1.34)	0.307	5 (8.8)	0.58 (0.21-1.63)	0.301
No	156 (73.2)	107 (68.6)	1		78 (50.0)	1		22 (14.1)	1	
<b>Multimorbidity</b>										
Yes	120 (56.3)	93 (77.5)	2.28 (1.25-4.13)	0.006	66 (55)	1.93 (1.12-3.36)	0.018	19 (15.8)	1.99 (0.83-4.79)	0.116
No	93 (43.7)	56 (60.2)	1		36 (38.7)	1		8 (8.6)	1	
<b>SAH</b>										
Yes	133 (62.4)	102 (76.7)	2.31 (1.27-4.21)	0.006	76 (57.1)	2.77 (1.55-4.95)	0.000	19 (14.3)	1.50 (0.62-3.61)	0.363
No	80 (37.6)	47 (58.8)	1		26 (32.5)	1		8 (10.0)	1	
<b>CKD</b>										
Yes	31 (14.5)	25 (80.6)	1.95 (0.76-5.01)	0.160	17 (54.8)	1.38 (0.645-2.98)	0.402	4 (12.9)	1.02 (0.33-3.19)	0.967
No	182 (85.5)	124 (68.1)	1		85 (46.7)	1		23 (12.6)	1	

<b>Depression</b>										
Yes	11 (5.2)	10 (90.9)	4.53 (0.57-36.2)	0.179	6 (54.5)	1.32 (0.39-4.48)	0.650	4 (36.4)	4.45 (1.21-16.36)	0.015
No	202 (94.8)	139 (68.8)	1		96 (47.5)	1		23 (11.4)	1	
<b>Diabetes</b>										
Yes	52 (24.4)	39 (75.0)	1.391 (0.68-2.83)	0.361	29 (55.8)	1.52 (0.81-2.85)	0.191	7 (13.5)	1.09 (0.43-2.76)	0.845
No	161 (75.6)	110 (68.3)	1		73 (45.3)	1		20 (12.4)	1	
<b>Pharmacotherapeutic</b>										
<b>Adverse events</b>										
Yes	192 (90.1)	134 (69.8)	1.28 (0.41-4.00)	0.765	91 (47.4)	0.90 (0.304-2.667)	0.851	24 (12.5)	1.86 (0.23-12.84)	0.553
No	14 (9.9)	9 (64.3)	1		7 (50.0)	1		1 (7.1)	1	
<b>Polypharmacy</b>										
Yes	153 (71.8)	125 (86)	8.66 (4.46-16.82)	0.000	87 (56.90)	3.95(2.03-7.70)	0.000	26 (17.0)	12.08(1.60-91-14)	0.002
No	60 (28.2)	24 (40.0)	1		15(25.0)	1		1 (1.7)	1	

\*Pearson's chi-square test. \*\*1 minimum salarie= 228,93 dolars (exchange rate: December/2022)

SAH-Systemic Arterial Hypertension; CKD- Chronic Kidney Disease; OR-Odds ratio; CI- Confidence interval.

**TABLE2:** Use of anticholinergic drugs by age group and by scale (n=213).

Scale	BAADS			ACB			ARS		
	Use of DAch			Use of DAch			Use of DAch		
Age Range	Yes	No	x <sup>2</sup> (p- value)	Yes	No	x <sup>2</sup> (p- value)	Yes	No	x <sup>2</sup> (p- value)
<60	41 (27.5)	17 (26.6)		25 (24.5)	33 (29.7)		7 (25.9)	51 (27.4)	
60-69	46 (30.9)	23 (35.9)	2.379 (0.498)	34 (33.3)	35 (31.5)	3.153 (0.369)	8 (29.6)	61 (32.8)	2.768 (0.429)
70-79	41 (27.5)	12 (18.8)		30 (29.4)	23 (20.7)		5 (18.5)	48 (25.8)	
80	21 (14.1)	12 (18.8)		13 (12.7)	20 (18)		7 (25.9)	26 (14.0)	
<b>Total</b>	149 (70.0)	64 (30.0)		102 (48.0)	111 (52.0)		27 (12.7)	186 (87.3)	

**TABLE 3:** Anticholinergic drugs with a frequency greater than 2, stratified by scale.

ATC Classification ATC 3rd Level *	Drug	Frequency	Scales		
			BR	ACB	ARS
H02A Corticosteroids for systemic use	Dexamethasone	54	X		
N02A Opioids	Tramadol	20	X		
R05D Antitussives**	Codeine	20	X	X	
C07A Beta Blockers	Atenolol	18	X	X	
C07A Beta Blockers	Metoprolol	16	X	X	
C03C Loop Diuretics	Furosemide	14	X	X	
N03A Antiepileptics	Clonazepam	13	X		
N02A Opioids	Morphine	10	X	X	
N05B Anxiolytics	Alprazolam	10	X	X	
N06A Antidepressants	Escitalopram	9	X		
N06A Antidepressants	Citalopram	8	X		
H02A Corticosteroids for systemic use	Prednisone	8	X	X	
B01A Antithrombotic	Warfarin	7	X	X	
N06A Antidepressants	Fluoxetine	6	X		
N07B Drugs used in addictive disorders	Methadone	5	X		
N05A Antipsychotics	Quetiapine	5	X	X	X
C03B Thiazide diuretics	Chlorthalidone	4	X	X	
A03F Propulsives	Metoclopramide	4	X		X
N06A Antidepressants	Amitriptyline	3	X	X	X
M03B Centrally acting muscle relaxants	Cyclobenzaprine	3	X	X	X
N06A Antidepressants	Mirtazapine	3	X		X
C01D Vasodilators	Isosorbide	3	X	X	
A02B Drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease	Ranitidine	3	X	X	X
N05A Antipsychotics	Chlorpromazine	2	X	X	X
M04A Anti-hyperuricemic	Colchicine	2	X	X	
C08D Non-dihydropyridine calcium channel blockers	Diltiazem	2	X		
A03F Propulsives	Domperidone	2	X		
N03A Antiepileptic	Phenobarbital	2	X		
N05A Antipsychotic	Haloperidol	2	X	X	X
C02D Arteriolar vasodilator	Hydralazine	2	X	X	
N02A Opioids	Oxycodone	2	X		
N06A Antidepressants	Sertraline	2	X		
N06A Antidepressants	Venlafaxine	2	X	X	

\*The first letter denotes the first level of the ATC classification; \*\*Pure codeine, used as an analgesic, is classified in this group.

**TABLE 4:** Agreement between the scales in the classification of anticholinergic drugs.

General Kappa(CI 95%)	Score	Fleiss Kappa(CI 95%)	P-value
<b>0.144 (0.086-0.202)*</b>	0	-0.102 (-0.914--0.010)	0.030
	1	0.147 (0.055 -0.240)	0.002
	2	0.242 (0.150-0.334)	0.000
	3	0.432 (0.340-0.525)	0.000

\*P-value = 0.000

**Table 5:** Agreement between the scales in the classification of the individuals' anticholinergic burden.

SCALES	Weighted Kappa(CI 95%)	P-value	Agreement (%)	
<b>BR X ACB</b>	0.562 (0.480-0.645)	0.000	Absent	63 (44.7)
			Low	56 (39.7)
			High	22 (15.6)
			Total	141 (66.2)
<b>BR X ARS</b>	0.152 (0.091-0.214)	0.000	Absent	64 (84.2)
			Low	4 (5.3)
			High	8 (10.5)
			Total	76 (35.7)
<b>ACB X ARS</b>	0.152 (0.091-0.214)	0.000	Absent	109 (86.5)
			Low	10 (8.0)
			High	7 (5.5)
			Total	126 (59.2)

**TABLE 6:** Odds Ratio (OR) estimate via multivariate logistic regression of factors associated with the use of drugs with anticholinergic activity in patients with multiple myeloma treated at the three outpatient clinics.

VARIABLE	BAADS		ACB		ARS	
	OR (CI 95%)	p*	OR (CI 95%)	p**	OR (CI 95%)	p***
<b>Women</b>	3.55 (1.77-7.13)	0.000	-	-	-	-
<b>Polypharmacy</b>	7.87 (3.87-16.00)	0.000	3.24(1.62-6.44)	0.001	12.69 (1.65-97.12)	0.006
<b>Depression</b>	-	-	-	-	5.00(1.23-20.34)	0.014
<b>Hypertension</b>	-	-	2.152(1.17-3.96)	0.014	-	-

Hosmer-Lemeshow Quality of Fit Test: (\*) Chi-square= 0.784; degrees of freedom= 2; p=0.676, (\*\*) Chi-square=0.398 degrees of freedom=2; p=0.819 (\*\*\*) Chi-square=4.604 degrees of freedom=2; p=0.100.

## 5 ARTIGO DE RESULTADO 2

Artigo a ser submetido à revista *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*

### HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND USE OF MEDICATION WITH ANTICHOLINERGIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Mariana Sampaio Rodrigues de Lima<sup>1</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>, Paula Lana de Miranda Drummond<sup>1,2</sup>, Lívia Pena Silveira<sup>1,3</sup>, Jéssica Soares Malta<sup>1</sup>, Roberta Marques dos Santos<sup>2</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>1</sup>.

1. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil.
2. Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, MG – Brasil.
3. Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG- Brasil.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Myeloma (MM) is an incurable hematological cancer, and one of the goals of MM treatment is to promote better health-related quality of life (HRQoL). MM patients use multiple drugs, including drugs with anticholinergic activity (DAch) that can significantly alter HRQoL. The study aims to verify the association between anticholinergic burden and HRQoL of patients with MM. **Methods:** Cross-sectional study with MM patients treated at outpatient services in a state capital city in southeastern Brazil. Sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic variables were collected by face-to-face interview. Clinical data were complemented by medical records. Anticholinergic activity was identified using the Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale. HRQoL scale scores were obtained using the QLQ-C30 instrument and the QLQ-MY20 module. The Mann-Whitney test was used to compare the median of the HRQoL scale scores and the independent variables. Multivariate linear regression was performed to verify the association between independent variables and HRQoL scores. **Results:** 213 patients with MM were included, 56.3 % had multimorbidities and 71.8 % used polypharmacy (>5 drugs). In all HRQoL domains, statistically significant differences were observed between the medians of the polypharmacy variable. A significant difference was identified between the anticholinergic burden of pharmacotherapy and the scores obtained on the QLQ-C30 and QLQ-MY20 scales. Linear regression indicates that the use of DAch was associated with worse HRQoL, identified by the reduction of global status scores (QLQ-C30), functional scale (QLQ-C30), body image (QLQ-MY20), and future perspective (QLQ-MY20). At the same time, DAch increases the symptom scores of the QLQ-C30

and QLQ-MY20 scales. No association was identified between the side effects domain and anticholinergic burden. The presence of polypharmacy reduces the functionality score and increases the symptom score on the QLQ-C30 scale. **Conclusion:** Anticholinergic burden in MM patients is associated with lower scores in the quality of life domains: global health and symptoms of the QLQ-C30, functionality of the QLQ-C30, and QLQ-MY20, indicating lower HRQoL. The presence of polypharmacy also alters HRQoL and is associated with lower scores for functionality and symptoms, on the QLQ-C30 scale.

**Keywords:** multiple myeloma; aged; adult; cholinergic antagonists; health-related quality of life.

## 1 INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is an incurable disease of plasma cells that is associated with advanced age and the male gender [1]. It is characterized by the proliferation of plasma cells within the bone marrow, the accumulation of these malignant plasma cells in the marrow promotes physiological changes that lead to the clinical manifestations of the disease [2]. New therapies available for the treatment of MM have significantly contributed to the improvement of patient survival in the last 15 years [3].

One of the goals of MM treatment is to promote a better health-related quality of life (HRQoL) as it is an incurable disease [4,5]. In this sense, the patient's report has been valued in the evaluation of the impact of interventions on health conditions, called Patient Reported Outcome (PRO). HRQoL is considered an important PRO in MM clinical studies [6]. To assess HRQoL, measurement instruments are used that are capable of assessing the impact of a disease on the individual. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) developed the QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire of Cancer Patients-30) and the specific module QLQ-MY20 (Quality of Life Questionnaire of Multiple Myeloma-20). Both are validated in Brazil [7,8,9].

HRQoL assessment is multidimensional, however it is known that treatment and its side effects significantly alter HRQoL [10]. Polypharmacy is frequent in MM patients and is associated with an increased risk of potentially inappropriate medication (PIM) use for older adults, falls, and drug interactions [11,12]. In addition, anticholinergic drugs (DAch) are associated with the possibility of impaired cognitive and functional skills and are frequently used in palliative and end-of-life care [13;14].

Understanding the influencing factors on quality of life is necessary, especially when the use of these drugs is associated with unfavorable clinical outcomes. There is a growing interest in understanding the effects of this exposure on younger age groups, although the use of DAch by older adults is the focus of most studies [15]. The previous analysis of the use of DAch can be a differential in the identification of risk factors that lead to their chronic use, which can contribute to the development of unfavorable outcomes over time [16].

Thus, there is evidence of the impact of the anticholinergic load on HRQoL of cancer patients, especially those hospitalized or in palliative care, however little



is known about this impact on patients with MM. The present work aims to investigate the association between anticholinergic load and HRQoL in individuals with MM.

## **2 METHODS**

### **Study design, location and population**

This is a cross-sectional study with outpatients undergoing MM treatment, conducted in a state capital city in southeastern Brazil. The study was carried out in outpatient of three health services: i. a public teaching hospital, a high complexity oncology unit; ii. a state hospital of the Public Health System (*Sistema Único de Saúde* - SUS) reference in oncology; and iii. a private oncology and hematology clinic. Patients aged  $\geq 18$  years, diagnosed with MM, able to respond to the interview and who signed the informed consent were included in the study. The exclusion criteria was those patients who were not taking medication. It was included all patients identified with MM at participating centers and who attended any appointments during the period from April 2019 to March 2020. The study data come from a cohort of patients that investigates adherence, quality of life, and safety of individuals with MM.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais under number CAAE 05400818.3.0000.5149 and authorized by the health services.

### **Data Collection**

Data were collected through face-to-face interviews using a structured data collection form, comprising information related to sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics. The interviews were conducted by trained researchers and recorded electronically using the Questionnaire Development System – QDS, version 2.6.1.1. Information on the use of prescribed and non-prescription drugs was collected at the time of the interview, and information on the anticancer drugs used and drugs for supportive therapy was collected from the medical records. Clinical information regarding the diagnosis, treatment and staging of MM was also collected from the medical records.

### **Dependent Variable**

The dependent variable is health-related quality of life (HRQoL), measured using the Quality of Life of Cancer Patients (QLQ-C30) to assess HRQoL in cancer patients, and the specific module for MM patients (QLQ-MY20) instruments. The use of the instruments was authorized by the quality of life study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and was copyright-free as this was academic research [17].

The QLQ-C30 instrument has 30 assessment items divided into three main domains: global health status, symptom scales, and functional scales [7]. The QLQ-MY20 contains twenty questions divided into two main domains, symptom scales that include disease symptoms and treatment side effects; and a functional scale divided into body image and future perspectives [18]. Both instruments, QLQ-C30 and QLQ-MY20, were validated for Brazil [19,8].

Based on the answers obtained, the scores for each domain or scale were calculated, according to the manual recommended by the EORTC group. The scores were obtained through a linear transformation, resulting in scores ranging from 0 to 100. The interpretation of scores was performed according to the domains, where high scores on the symptom domain scales represent high symptomatology or side effects to treatment, while high scores on the functional scales represent greater functionality. The score related to the question about dry mouth was also calculated, referring to domain of Treatment Side Effects of the QLQ-MY20.

### **Independent variables**

The independent variables grouped by categories are:

- a. Sociodemographic:** age, gender, income (up to 3 minimum wages or > 3 minimum wages), education (never studied or elementary school and high school or higher), service profile (public or private);
- b. Clinical:** multimorbidity (presence of two or more diseases)
- c. Pharmacotherapeutic:** i. polypharmacy (use of five or more drugs, not including parenteral antineoplastics); ii. therapeutic

regimen being used at the time of the interview or absence of treatment due to some stage of remission of the disease; iii. anticholinergic load - the use of medications with anticholinergic activity was identified using the Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale (BAADS) [20]; The anticholinergic burden was calculated by the sum of anticholinergic activity according to the BAADS. After summing the scores, the anticholinergic burden of each patient was categorized as: high  $\geq 3$  and low  $< 3$  [21].

### **Data Analysis**

A descriptive analysis of the data was carried out, it was calculated absolute and relative frequencies and measures of central tendency, respectively. Data distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk normality test.

The Mann-Whitney test was used to compare the median of the scores of the QLQ-C30 and QLQ-MY20 scales and the dichotomous independent variables. Statistically significant results were those with p-value  $< 0.05$ .

To verify the association of the independent variables with the scales of the HRQoL domains, a univariate linear regression analysis was performed, and variables with  $p \leq 0.20$  were included in the multivariate linear regression analysis. The selection strategy backward step wise was used to get to the final model, variables with p-value  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) software, version 25.0.

### **3 RESULTS**

A total of 213 patients were included in the study, majority were older adults 155 (72.8 %) and female 111 (52.1 %). Of the patients included, 120 (56.3 %) had multi-morbidities and 53 (71.8 %) used polypharmacy. There were statistically significant differences between the medians of the quality of life domains for gender (Functional Status QLQ-C30, Side effects QLQ-MY20), income (Functional Status QLQ-C30, Disease Symptoms QLQ-MY20, Side effects QLQ-MY20), multimorbidity and education (Functional Status QLQ-C30, Symptoms Scale QLQ-C30, Symptoms Scale QLQ-MY20), education (Functional Status QLQ-C30, Symptoms Scale QLQ-C30, Symptoms Scale

QLQ-MY20). For polypharmacy in all HRQoL domains of the QLQ-C30 and QLQ-MY20, statistically significant differences were observed.

The population included, on average, scored higher on the global and functional health scales of the QLQ-C30 and on the image and future perspectives scales of the QLQ-MY20. Lower scores were observed on the QLQ-C30 and QLQ-MY20 symptom scales and QLQ-MY20 side effects (Table 2).

Among the patients included in the study, 46 (21.6%) had an anticholinergic burden  $\geq 3$ . Comparing the anticholinergic burden with the QLQ-C30 scores, a statistically significant difference was evidenced for the following domains of the functional scale (physical function, role functioning, emotional function, and social function) and the symptoms scale (fatigue, pain, dyspnea, insomnia, loss of appetite, and constipation).

The domains of the QLQ-MY20 scales, disease symptoms, treatment side effects, future perspectives, and body image also showed significant differences in relation to the anticholinergic burden. The question about dry mouth, a component of the treatment's side effects domain, was analyzed, identifying differences in terms of anticholinergic burden.

In the mean rank analysis of both QLQ-C30 and QLQ-MY20 scores, it was observed that patients with high anticholinergic burden had lower mean ranks scores on the Functional Status, withal higher scores on the Symptoms Scale, when compared to individuals with anticholinergic burden  $< 3$  (Table 3).

The results of the multiple linear regression indicate that the increase of one unit in the anticholinergic burden reduces, on average, 0.07 to 0.20 points in the global status score (QLQ-C30), functional scale (QLQ-C30), body image (QLQ-MY20), and future perspective (QLQ-MY20). Whereas an increase of one unit of anticholinergic load increases, on average, 0.23 the score in symptom scores of the QLQ-C30 and QLQ-MY20 scales. Polypharmacy reduces the functionality score and increases the symptom domain score of the QLQ-C30 scale. The beta coefficients related to gender, education, and income, which also remained in the final multiple linear regression model, are shown in Table 4. In the univariate linear regression, no association was identified between the side effects domain score and the anticholinergic burden.

#### 4 DISCUSSION

The present study showed that the anticholinergic burden is negatively associated to HRQoL of patients with MM, both in the domains of functionality of the QLQ-C30 and QLQ-MY20, and of symptoms of the QLQ-C30. To the best of our knowledge, this investigation into the influence of DACh use on HRQoL is the first carried out with patients with MM.

The influence of CACh on HRQoL was verified in two studies. In a cohort the HRQoL of the participants was measured by the Short Form-36 questionnaire and the anticholinergic load by the Anticholinergic Burden Scale (ACB), participants at baseline with an anticholinergic burden  $\geq 1$  had worse physical health and mental health scores than patients without an anticholinergic burden. This association remained during the 13 years of follow-up of the cohort [29]. In a systematic review of observational studies with the elderly, a reduction in HRQoL with an increase in CACh was also observed, the level of evidence was poor and the authors call attention to the need for further studies to better define the strength of the evidence. However, they still recommend that clinicians consider alternatives to MACh when possible [30]. In the patients with MM studied, the influence of anticholinergic load on functionality was also identified. The anticholinergic burden decreases the functionality domains of QLQ-C30 (functional status) and QLQ-MY20 (body image and future perspectives); lower scores of these domains express worse HRQoL.

The functional scale of the QLQ-C30 includes, among other components related to mental and physical health, cognitive function. The association between cognition and anticholinergic burden is less defined than that reported for outcomes such as changes in physical function and falling [23-24, 26-27, 31]. When comparing the medians of the QLQ-C30 cognitive function scores, lower scores were attributed to the group with anticholinergic load  $\geq 3$ , but without statistically significant difference. In contrast, the Longitudinal Study of Adult Health (*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil*) demonstrated that the use of DACh obtained a significant association with worse cognitive performance, showing the impact of the anticholinergic load in Brazilian individuals. In analyzes stratified by age groups, this association was evident even for individuals younger than 65 years old [28].

Multimorbidity is frequent in patients with MM, resulting in a considerable burden of disease and treatment [32]. Thus, like other cancer patients, the MM treatment burden increases due to supportive therapy, prescribed to manage or prevent adverse events related to antineoplastic drugs. Opioids and benzodiazepines are among the supportive therapy drugs that contribute most to the anticholinergic burden [13]. To approach peripheral neuropathy, a frequent adverse event among patients with MM, neuroleptics, antidepressants, anticonvulsants, or analgesics are used [32]. Drugs in these therapeutic classes also have a clinically important anticholinergic burden, which may explain the association between anticholinergic burden and domains of the QLQ-C30 symptom scale. The presence of dry mouth, a measure related to treatment side effects component of the QLQ-MY20 symptom scale, showed higher mean ranks for the score in the group of patients with anticholinergic burden  $\geq 3$ ; this finding is important because xerostomia is a clinical manifestation directly related to anticholinergic activity. The association of anticholinergic load with dry mouth is well described in the literature [25]. Therefore, the drugs used in MM support therapy may contribute to increase cumulative anticholinergic burden and polypharmacy.

It is known that the subjective aspects of HRQoL are affected by the treatment of MM and symptomatology, being therefore, a reflection of patients who are more comfortable with their health [33]. In the present study, the use of DACh was shown to reduce the scores of the body image scales and future perspectives, indicating worse HRQoL results. Thus, it is reasonable that patients may experience some adverse effect from the use of DACh that subjectively may represent less comfort with their health condition and functionality.

Polypharmacy is associated with a greater burden of symptoms and worse functionality, impacting the QoL of patients in a general context [34;35]. Results of CARE study indicate that mainly, older adults with cancer and polypharmacy were more likely to report functional limitations, frailty, and reduced HRQoL, regardless of the presence of comorbidities [36]. In the context of MM, polypharmacy is frequent and there are indications of impairment in domains of functionality in geriatric assessments [37;38]. In the population included in this

study, patients with polypharmacy had significantly different scores from those who do not have polypharmacy, in all scales of the QLQ-C30 and QLQ-MY20.

The presence of polypharmacy is associated with worse HRQoL due to a greater burden of symptoms and worse physical function, identified mainly among adults with advanced disease and patients who survived cancer [34,35]. Furthermore, the use of at least two different classes of psychotropic drugs in cancer survivors is associated with lower performance on physical and cognitive function scores, negatively impacting HRQoL [39].

Studies reinforce that pharmacotherapy review, in individuals exposed to inappropriate polypharmacy, can result in positive effects on HRQoL [40]. There are benefits mainly in terms of reducing the number of non-myeloma medications [37]. In addition, the assessment of frailty helps the stratification of patients and guides the conduction of prevalent problems in individuals with MM, such as polypharmacy, depression, cognition, and falls. This approach can reduce the risk of functional decline and adverse drug reactions, improving the patient's HRQoL [41,42].

The variables gender, income, and education are independently associated with HRQoL, which is understandable since it is a multidimensional construct. Assessment of HRQoL predictors in MM identified female gender, advanced age, and progressive disease as factors that impact HRQoL, however the literature is still focused on the impact of the burden of symptoms and not on the psychosocial and economic impact of the disease and its therapy [43].

Age is one of the factors that can influence HRQoL; generally advanced age is negatively related to symptom scores and HRQoL functionality [44]. However in the present study, the HRQoL scores did not present a significant difference between the different age groups. This may be due to the fact that in MM the clinical characteristics and the stage of the disease can influence HRQoL more than age [45]. Although chronological age, comorbidity, and functioning status are easier to assess, they have limited use in the context of the heterogeneity and frailty of the hematological cancer population [46]. Thus, the multifactorial aspects related to the frailty of patients with MM may be more associated with HRQoL than age itself.

It was identified that in the population studied, female gender is associated with lower scores on the QLQ-C30 functional scale, indicating worse HRQoL results. The literature indicates that this functionality scale is related to gender; a study identified that the male gender was associated with higher scores on the HRQoL functional scale [45].

Patients with MM who have higher education and income are more likely to have better prognosis, progression-free survival, and overall survival, which may indicate better HRQoL [47]. It is known that the effects of income and educational level can be multidimensional, since greater health literacy of patients and access to health care are essential for patients with MM from a public health perspective and can provide better HRQoL [48]. In the present study, sociodemographic factors indicate better HRQoL, and higher education and income are associated with lower scores on the disease symptoms scale of the QLQ-C30 and QLQ-MY20, respectively, which indicates less symptoms. In addition, higher income indicated better functionality on the QLQ-C30 scale score.

Thus, the study brings relevant information about the relationship between the use of DAch and HRQoL in individuals with MM, covering younger age groups that are, generally, not studied, allowing a reflection on the multifactorial aspects related to frailty, adequate pharmacotherapy, and polypharmacy in the HRQoL of individuals with chronic diseases.

However, there are limitations to the analysis of a single region of Brazil, which makes it impossible to generalize the results. In addition, it was not possible to access self-medication, an important fact considering that many drugs commonly used as self-medication have significant anticholinergic activity. The use of DAch may be underestimated due to the self-report of patients during the interview and the incompleteness of the information in the medical records.



## CONCLUSION

The anticholinergic burden in patients with MM is associated with worse scores in the domains of quality of life: global health and symptoms of the QLQ-C30, and functionality of the QLQ-C30 and QLQ-MY20, indicating lower HRQoL. The presence of polypharmacy also alters HRQoL and is associated with worse functionality and symptom scores on the QLQ-C30 scale.

## REFERENCES

1. Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., Trichopoulos, D.. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International Journal of Câncer*. 2007. 120 (S12), 40-61.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n° 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do mieloma múltiplo. DOU de 07/08/2015. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708\\_06\\_08\\_2015.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.html)
3. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020. 95(5), 548-567.
4. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ (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. doi:10.1186/s12885-016-2410-2
5. Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P (2019) Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population. *Current Hematologic Malignance Report*. doi:10.1007/s11899-019-00500-4
6. 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. doi:10.1016/j.mayocp.2019.04.005.
7. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, *et al.* (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
8. Malta, J. S., Silveira, L. P., Drummond, P. L. D. M., Costa, N. L., Dos Santos, R. M. M., Reis, I. A., 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*, 37(7), 1163-1169.

9. 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*, v. 22, n. 8, p. 2151-2160, 2014.
10. Li, H. W., Lee, W. J., Lin, M. H., Peng, L. N., Loh, C. H., Chen, L. K., & Lu, C. C. (2021). Quality of life among community-dwelling middle-aged and older adults: function matters more than multimorbidity. *Archives of gerontology and geriatrics*, 95, 104423.
11. Wildes, T. M., Tuchman, S. A., Klepin, H. D., Mikhael, J., Trinkaus, K., Stockerl-Goldstein, K., Colditz, G. Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019. 67(5), 987-991.
12. Umit, E. G., Baysal, M., Bas, V., Asker, I., Kirkizlar, O., Demir, A. M. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020. 26(1), 43-50.
13. HOCHMAN, M. J. *et al.*. Anticholinergic drug burden in noncancer versus cancer patients near the end of life. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 52, n. 5, p. 737-743. e3, 2016.
14. Agar, M. *et al.*. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliative Medicine*, v. 23, n. 3, p. 257-265, 2009.
15. Reinold, J., Braitmaier, M., Riedel, O., Haug, U. Anticholinergic burden: First comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PloSOne*. 2021. 16(6), e0253336.
16. Pinto, E. C. P., Silva, A. M. R., Cabrera, M. A. S., Baldoni, A. D. O., Alfieri, D. F., Andrade, G. F. D., Giroto, E. O uso de fármacos anticolinérgicos e fatores associados em adultos de meia-idade e idosos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022. 27, 2279-2290.
17. EORTC (2019) EORTC Quality of life. <https://qol.eortc.org/modules/>. Accessed: 02/2019.
18. 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. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.022
19. Etto, L. Y. *et al.* Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics*, v. 66, p. 1855-1859, 2011.
20. Nery, R. T., Reis, A. M. M. Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. *Einstein*. 2019. 17 (2)
21. Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*, 2008. 4(3), 311-320.
22. Scott, N. W., Fayers, P., Aaronson, N. K., Bottomley, A., de Graeff, A., Groenvold, M., EORTC Quality of Life Group. (2008). EORTC QLQ-C30 reference values manual.

23. Ziad, A., Berr, C., Ruiz, F., Bégaud, B., Lemogne, C., Goldberg, M. Mura, T. (2021). Anticholinergic activity of psychotropic drugs and cognitive impairment among participants aged 45 and over: The CONSTANCES Study. *Drug Safety*, 44(5), 565-579.
24. Ablett, A. D., Wood, A. D., Barr, R., Guillot, J., Black, A. J., Macdonald, H. M., Myint, P. K. (2018). A high anticholinergic burden is associated with a history of falls in the previous year in middle-aged women: findings from the Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study. *Annals of epidemiology*, 28(8), 557-562.
25. Tiisanoja, A., Syrjälä, A. M., Kullaa, A., & Ylöstalo, P. (2020). Anticholinergic burden and dry mouth in middle-aged people. *JDR Clinical & Translational Research*, 5(1), 62-70.
26. Ziad, A., Olekhovitch, R., Ruiz, F., Berr, C., Bégaud, B., Goldberg, M., Mura, T. (2018). Anticholinergic drug use and cognitive performances in middle age: findings from the CONSTANCES cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery&Psychiatry*, 89(10), 1107-1115.
27. Yrjana, K. R., Keevil, V. L., Soiza, R. L., Luben, R. N., Wareham, N. J., Khaw, K. T., Myint, P. K. (2020). Anticholinergic medication exposure predicts poor physical capability: findings from a large prospective cohort study in England. *Maturitas*, 142, 55-63.
28. Dos Santos, A. N. M., Junior, G. A. A. G., Benseñor, I. M., Goulart, A. C., Brunoni, A. R., Viana, M. C., Suemoto, C. K. (2022). Anticholinergic burden and cognitive performance: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(9), 1527-1534.
29. Yrjana, K. R., Neal, S. R., Soiza, R. L., Keevil, V., Luben, R. N., Wareham, N. J., Myint, P. K. (2021). Baseline anticholinergic burden from medications predicts poorer baseline and long-term health-related quality of life in 16 675 men and women of EPIC-Norfolk prospective population-based cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 30(2), 135-143.
30. Stewart, C., Yrjana, K., Kishor, M., Soiza, R. L., Taylor-Rowan, M., Quinn, T. J., Myint, P. K. (2021). Anticholinergic burden measures predict older people's physical function and quality of life: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(1), 56-64.
31. Cossette, B., Bagna, M., Sene, M., Sirois, C., Lefebvre, G. P., Germain, O., Payette, H. (2017). Association between anticholinergic drug use and health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Drugs&Aging*, 34(10), 785-792.
32. van de Donk, N. W., Pawlyn, C., & Yong, K. L. (2021). Multiple Myeloma, Journal: The Lancet, 2021, № 10272, p. 410-427. *The Lancet*, (10272), 410-427.
33. Baz, R., Lin, H. M., Hui, A. M., Harvey, R. D., Colson, K., Gallop, K., Richardson, P. (2015). Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 23(9), 2789-2797.

34. BABCOCK, Zachary R.; KOGUT, Stephen J.; VYAS, Ami. Association between polypharmacy and health-related quality of life among cancer survivors in the United States. *Journal of Cancer Survivorship*, v. 14, n. 1, p. 89-99, 2020.
35. Schenker, Y. *et al.* Associations between polypharmacy, symptom burden, and quality of life in patients with advanced, life-limiting illness. *Journal of general internal medicine*, v. 34, n. 4, p. 559-566, 2019.
36. Outlaw, D. *et al.* The association of polypharmacy with functional status impairments, frailty, and health-related quality of life in older adults with gastrointestinal malignancy-Results from the Cancer and Aging Resilience Evaluation (CARE) registry. *Journal of Geriatric Oncology*, 2022.
37. Sweiss, K., Calip, G. S., Wirth, S., Rondelli, D., Patel, P. (2020). Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(3), 536-542.
38. Wildes, T. M. *et al.* Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 67, n. 5, p. 987-991, 2019.
39. Vyas, A., Alghaith, G., &Hufstader-Gabriel, M. (2020). Psychotropic polypharmacy and its association with health-related quality of life among cancer survivors in the USA: A population-level analysis. *Quality of Life Research*, 29(8), 2029-2037.
40. Romskaug, R., Skovlund, E., Straand, J., Molden, E., Kersten, H., Pitkala, K. H., Wyller, T. B. (2020). Effect of clinical geriatric assessments and collaborative medication reviews by geriatrician and family physician for improving health-related quality of life in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: a cluster randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 180(2), 181-189.
41. Kaweme, N. M., Changwe, G. J., Zhou, F. (2021). Approaches and challenges in the management of multiple myeloma in the very old: future treatment prospects. *Frontiers in Medicine*, 8, 612696.
42. Wildes, T. M., Artz, A. S. (2021). Characterize, optimize, and harmonize: caring for older adults with hematologic malignancies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 41, e266-e274.
43. 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.
44. Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Hajek, R., Kropff, M., Petrucci, M. T., Lewis, P., Delforge, M. (2014). Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged≥ 65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leukemia & Lymphoma*, 55(7), 1489-1497.
45. Robinson Jr, D., Esseltine, D. L., Regnault, A., Meunier, J., Liu, K., van de Velde, H. (2016). The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *British Journal of Haematology*, 174(3), 368-381.

46. Abel, G. A., Klepin, H. D. (2018). Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(5), 515-524.
47. Xu, L., Wang, X., Pan, X., Wang, X., Wang, Q., Wu, B., Li, J. (2020). Education level as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*, 20(1), 1-10.
48. Hsieh, R. W., Go, R. S., Abeykoon, J. P., Kapoor, P., Kumar, S. K., Gertz, M. A., Paludo, J. (2019). Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*, 125(20), 3574-3581.

**Table 1:** Description of sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics according to quality of life domains.

VARIABLE	General Descriptio n N (%)	Global Health Status (QLQ- C30) P-value	Functional Status(QLQ-C30) P-value	Symptoms Scale (QLQ- C30) P-value	Disease Symptoms (QLQ-MY20) P-value	Side Effects(QLQ- MY20) P-value	Body Image (QLQ-MY20) P-value	Future Perspectives (QLQ-MY20) P-value
<b>Gender</b>								
Female	111 (52.1)	0.611	0.007	0.054	0.099	0.004	0.387	0.211
Male	102 (47.9)							
<b>Income*</b>								
≤3 minimum salaries	98 (46.0)	0.857	0.001	0.189	0.004	0.025	0.844	0.223
>3 minimum salaries	115 (54.0)							
<b>Schooling</b>								
Never studied +elementary school	98 (46.0)	0.597	0.013	0.010	0.008	0.079	0.945	0.318
High school + University	115 (54.0)							
<b>Age</b>								
≥ 60 years	155 (72.8)	0.623	0.492	0.710	0.309	0.353	0.159	0.121
< 60 years	58 (27.2)							
<b>Multimorbidity</b>								
Yes	120 (56.3)	0.604	0.046	0.047	0.007	0.204	0.280	0.939
No	93 (43.7)							
<b>Polypharmacy</b>								
Yes	153 (72)	0.049	0.001	0.000	0.024	0.010	0.033	0.029
No	60 (28)							
<b>In treatment</b>								
Yes	72 (34)	0.506	0.935	0.157	0.744	0.582	0.050	0.063
No	141 (66)							

\*1 minimum salarie= 228,93 dolars (exchange rate: December/2022)

**Table 2:** Distribution of quality of life assessment scores using the QLQ-C30 and QLQ-MY20 instruments.

	Global Health Status(QLQ-C30)	Functional Status (QLQ-C30)	Symptoms Scale (QLQ-C30)	Disease Symptoms (QLQ-MY20)	Side Effects (QLQ-MY20)	Body Image (QLQ-MY20)	Future Perspectives (QLQ- MY20)
<b>Median</b>	75.00	73.33	20.51	20.00	22.22	100.00	66.67
<b>25th Percentile</b>	58.33	48.89	10.26	0.00	9.26	33.33	33.33
<b>75th Percentile</b>	83.33	86.67	41.02	40.00	40.00	100.0	77.78
<b>Minimum</b>	0.00	4.44	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Maximum</b>	100.0	100.0	100.0	100.0	86.67	100.0	100.0

**Table 3:** Comparison of HRQoL domains according to anticholinergic burden measured by the Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale.

	Median	Anticholinergic Load Mean Rank $\geq 3$	Anticholinergic Load Mean Rank $< 3$	P-Value ( <i>Mann-Whitney Test</i> )
<b>Domain</b>				
<b>QLQ-C30 Scale</b>				
<b>Global health status /QoI</b>	75.0	98.38	109.37	0.278
<b>Functional Scale</b>	73.3	81.42	114.04	0.001
Physical Function	66.6	89.27	111.88	0.027
Role Functioning Performance	83.3	78.25	114.92	0.000
Emotional Function	83.3	84.93	113.08	0.003
Cognitive Function	83.3	98.92	109.22	0.290
SocialSocial Function	66.6	81.32	114.07	0.001
<b>Escala de Sintomas</b>	20.5	142.36	97.26	0.000
Fatigue	22.2	137.57	98.58	0.000
Nausea and Vomitting	0.00	116.32	104.34	0.102
Pain	33.3	132.59	99.95	0.001
Dyspnea	0.00	120.64	103.24	0.006
Insomnia	0.00	127.95	101.23	0.004
Loss of Appetite	0.00	125.51	101.90	0.004
Constipation	0.00	128.89	100.97	0.001
Diarrhea	0.00	107.09	106.98	0.985
Financial Difficulty	66.6	81.32	114.07	0.001
<b>Domain</b>				
<b>QLQ-MY20 Scale</b>				
<b>Symptoms Scale</b>				
Symptoms	20.0	128.62	101.04	0.006
Treatment Side Effects	22.2	124.07	102.30	0.034
Dry Mouth*	33.3	123.63	102.42	0.029
<b>Functional Scale</b>				
Body Image	100.0	89.23	111.90	0.015
Future Perspectives	66.6	85.90	112.81	0.008

\* Treatment side effects component

**Table 4:** Multiple linear regression analysis of HRQoL domains and selected variables.

Variables*	Global Health Status (QLQ-C30)		Functional Scale(QLQ-C30)		Symptoms Scale(QLQ-C30)		Disease Symptoms (QLQMY-20)		Body Image (QLQ-MY20)		Future Perspectives (QLQ-MY20)	
	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value	Beta Coefficient (95%CI)	P-Value
<b>Anticholinergic burden</b>	-0.156 (-3.620; -0.277)	0.023	-0.206(-4.805; -0.982)	0.003	0.233(1.251; 5.373)	0.002	0.233(1.566; 5.522)	0.001	-0.159(-7.530; -0.635)	0.021	-0.071 (-5.831; -0.694)	0.013
<b>Gender</b>			-0.136(-11.822; -0.480)	0.034								
<b>Income</b>			0.258 (5.942; 17.328)	0.000			-0.239(-18.084; -5.361)	0.000				
<b>Polypharmacy</b>			-0.178 (-15.647; -2.136)	0.010	0.162(1.234; 15.919)	0.022						
<b>Schooling</b>					-0.135(-12.528; -0.315)	0.039						

\*Characteristics of variables: Continuous: Anticholinergic burden and number of diseases. Categorical: gender (reference: male), education (reference: never studied + elementary school) income (reference: up to three minimum wages), polypharmacy (reference: absence of polypharmacy), antineoplastic treatment regimen (reference: no active treatment), older adults (reference <60 years).



## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo permitiu identificar o perfil dos indivíduos com MM em uso de MAch, atendidos nos serviços de saúde de uma região metropolitana do sudeste do Brasil. Foi possível realizar uma análise da farmacoterapia direcionada para a presença de MAch e verificar os fatores associados à sua utilização. Além disso, foram utilizadas três escalas de atividade anticolinérgica distintas para a identificação dos MAch, o que permitiu uma comparação das ferramentas disponíveis na literatura e sua aplicação no cálculo de carga anticolinérgica.

Dessa forma, o estudo fornece um panorama da utilização de MAch demonstrando que sua utilização é elevada e, principalmente, antidepressivos, antipsicóticos e opioides são os grupos terapêuticos que mais contribuem para o aumento da carga anticolinérgica nesta população. A avaliação de uma ampla faixa etária, incluindo adultos e idosos, permite a reflexão de que a análise do uso de MAch previamente à idade avançada pode ser um diferencial na identificação de fatores de risco.

As escalas disponíveis na literatura utilizadas neste estudo, de fato, divergem na identificação e categorização da carga anticolinérgica já que são desenvolvidas e validadas com metodologias diferentes, evidenciada pela concordância baixa a moderada. São ferramentas de grande utilidade na prática, porém, devem ser utilizadas considerando demais fatores e o contexto clínico do indivíduo.

Feita essa análise, foi possível verificar a influência do uso de MAch na QVRS de indivíduos com MM. O resultado encontrado dá suporte a hipótese de que o uso desses medicamentos está associado a pior QVRS. Foi observado piores escores da saúde global, imagem corporal, perspectivas futuras, funcionalidade e de sintomas associados ao uso de MAch. Esse resultado é de grande valor para se compreender melhor o cuidado de pessoas vivendo com MM e para promoção da qualidade de vida.

Além disso, a polifarmácia também foi identificada como sendo um dos fatores para piores escores de funcionalidade e de sintomas da QVRS, sabe-se que essa é uma variável importante no contexto de indivíduos com doenças crônicas

e que, geralmente, utilizam vários medicamentos para tratar suas condições de saúde.

Os resultados desse estudo, ao melhor do conhecimento dos autores, trazem uma avaliação inédita do uso de MACh em indivíduos com MM e os fatores associados. Indicando a importância do acompanhamento farmacoterapêutico para a redução de possíveis danos à QVRS de indivíduos frágeis ou em risco de fragilização. Além disso, deve contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas na área e na atenção aos pacientes com MM.

## **7 CONCLUSÕES**

A prevalência do uso de MACh em indivíduos com MM é elevada e está associada positivamente a polifarmácia. Há baixa concordância entre as três escalas na classificação dos MACh e concordância moderada na categorização da carga anticolinérgica cumulativa. A utilização de MACh e polifarmácia estão associadas a piores escores de funcionalidade e sintomas da QVRS.

Esses resultados trazem contribuições importantes para o cuidado de pessoas com MM, no contexto brasileiro, utilizando instrumentos validados na população e escala de atividade anticolinérgica adequada ao contexto de saúde brasileiro.

## REFERÊNCIAS

AALTO, U. L. *et al.* Relationship Between Anticholinergic Burden and Health-Related Quality of Life Among Residents in Long-Term Care. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, p. 1-6, 2020.

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. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993.

ABEL, G. A.; KLEPIN, H. D. Frailty and the management of hematologic malignancies. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 131, n. 5, p. 515-524, 2018.

AGAR, M. *et al.* Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. **Palliative Medicine**, v. 23, n. 3, p. 257-265, 2009.

AGUIAR, C. C. T *et al.* Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 931-939, 2008.

AILABOUNI, N.; MANGIN, D.; NISHTALA, P. S. DEFEAT-polypharmacy: deprescribing anticholinergic and sedative medicines feasibility trial in residential aged care facilities. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 1, p. 167-178, 2019.

AIZENBERG, D. *et al.* Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study. **International Psychogeriatrics**, v. 14, n. 3, p. 307, 2002.

ALEXANDER, D. D. *et al.* Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. S12, p. 40-61, 2007.

ALKAN, A. *et al.* Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 1, p. 229-236, 2017.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL *et al.* American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.

ANCELIN, M. L. *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. **BMJ**, v. 332, n. 7539, p. 455-459, 2006.

BISHARA, D. *et al.* Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 650-656, 2017.

BLOZIK, E. *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. **Drugs & Aging**, v. 30, n. 7, p. 561-568, 2013.

BOUSTANI, M. *et al.* Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. **Aging Health**, v. 4, n. 3, p.311-320. 2008.

BRASIL. Manual de Bases técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistemas de Informações Ambulatoriais Ministério da Saúde: 164 p. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011\\_21\\_03\\_2011.ht](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.ht). Acesso em: 25 maio 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 06 de agosto de 2015. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do mieloma múltiplo. DOU de 07/08/2015. Pg 38.

BRASIL. Portaria nº 45, de 25 de setembro de 2020. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o bortezomibe para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a assistência oncológica no SUS.. Portaria Sctie/Ms Nº 45, de 25 de Setembro de 2020. Brasil, Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-45-de-25-de-setembro-de-2020-279712043> Acesso em: 25 maio 2021.

BRENNER, S. S.; KLOTZ, U. P-glycoprotein function in the elderly. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 2, p. 97-102, 2004.

CANCELLI, I. *et al.* Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 1, p. 63-68, 2008.

CARDWELL, K.; HUGHES, C. M.; RYAN, C. The association between anticholinergic medication burden and health related outcomes in the 'oldest old': a systematic review of the literature. **Drugs & Aging**, v. 32, n. 10, p. 835-848, 2015.

CARNAHAN, R. M. *et al.* The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, n. 12, p. 1481-1486, 2006.

CARVALHO, M. F. C. *et al.* Polypharmacy among the elderly in the city of São Paulo, Brazil-SABE Study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 4, p. 817-827, 2012.

CHEW, M. L. *et al.* Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 7, p. 1333-1341, 2008.

CIEZA, A.; STUCKI, G. Content comparison of health-related quality of life (HRQOL) instruments based on the international classification of functioning, disability and health (ICF). **Quality of Life Research**, v. 14, n. 5, p. 1225-1237, 2005.

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.

COOPER, J. A. *et al.* The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. **BMC health services research**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2014.

COSSETTE, B. *et al.* Association between anticholinergic drug use and health-related quality of life in community-dwelling older adults. **Drugs & Aging**, v. 34, n. 10, p. 785-792, 2017.

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.

CURADO, M. P. *et al.* Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 5, p. 2101-2108, 2018.

DURÁN, C. E.; AZERMAI, M.; VANDER STICHELE, R. H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 1485-1496, 2013.

DURIE, B. G. M. Mieloma Múltiplo: Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. São Paulo, SP, 2017. Disponível em: <https://myeloma.org.br/publicacoes/> Acesso em: Dec 12.

EHRT, U. *et al.* Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 2, p. 160-165, 2010.

EORTC, Q. O. L. G. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. BELGIUM 2001. Disponível em : <https://qol.eortc.org/manuals/> Acesso em : setembro/2021.

EORTC. EORTC Quality of life. Belgium, 2019. Disponível em: [https://qol.eortc.org/questionnaires/?search\\_category=Core](https://qol.eortc.org/questionnaires/?search_category=Core) . Acesso em: setembro/ 2021.

FOX, C. *et al.* Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. **Age and Ageing**, v. 43, n. 5, p. 604-615, 2014.

GALLAGHER, P.; BARRY, Patrick; O'MAHONY, D.. Inappropriate prescribing in the elderly. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 113-121, 2007

GERRETSEN, P.; POLLOCK, B. G. Cognitive risks of anticholinergics in the elderly. **Aging Health**, v. 9, n. 2, p. 159-166, 2013.

GISEV, N.; BELL, J. S.; CHEN, T. F. Interrater agreement and interrater reliability: key concepts, approaches, and applications. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 9, n. 3, p. 330-338, 2013.

GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Multiple Myeloma. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=12&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=12&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1) Acesso em: 13/04/2021.

GÓMEZ-ALMAGUER, D.; DE MORAES HUNGRIA, V. T.. Multiple myeloma in Latin America. **Hematology**, v. 27, n. 1, p. 928-931, 2022.

GUILLOT, J.; MAUMUS-ROBERT, S.; BEZIN, J.. Polypharmacy: a general review of definitions, descriptions and determinants. **Therapies**, v. 75, n. 5, p. 407-416, 2020.

GULBRANDSEN, N. *et al.* Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. **European Journal of Haematology**, v. 72, n. 3, p. 172-180, 2004.

HAN, L.; AGOSTINI, J. V.; ALLORE, H. G. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 12, p. 2203-2210, 2008.

HANLON, Peter *et al.* Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. **The Lancet Public Health**, v. 3, n. 7, p. e323-e332, 2018.

HARRISON, S. L. *et al.* Associations between the drug burden index, potentially inappropriate medications and quality of life in residential aged care. **Drugs & aging**, v. 35, n. 1, p. 83-91, 2018.

HILMER, S.N. *et al.* A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 8, p. 781-787, 2007.

HOCHMAN, M. J. *et al.* Anticholinergic drug burden in noncancer versus cancer patients near the end of life. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 52, n. 5, p. 737-743. e3, 2016.

HOLT, S.; SCHMIEDL, S.; THÜRMAN, P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 107, n. 31-32, p. 543, 2010.

HUANG, J. *et al.*. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. **The Lancet Haematology**, v. 9, n. 9, p. e670-e677, 2022.

HUNGRIA, V. *et al.*. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. **British Journal of Haematology**, v. 193, n. 3, p. 561-569, 2021.

INCA, N. I. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil> Acesso em: 12/04/2021.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION –IHME. Global Burden of disease. GBD 2019 Cause and Risk Summary. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> Acesso em: 15/08/2022.

JOHNSEN, A.T. *et al.* Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. **European Journal of Haematology**, v. 83, n. 2, p. 139-148, 2009.

JORGENSEN, T.L *et al.*. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 3, n. 1, p. 33-40, 2012.

JUN, K. *et al.*. Development of an anticholinergic burden scale specific for Korean older adults. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 19, n. 7, p. 628-634, 2019.

KHATTER, A. *et al.*. Prevalence and predictors of potentially inappropriate prescribing in middle-aged adults: a repeated cross-sectional study. **British Journal of General Practice**, v. 71, n. 708, p. e491-e497, 2021.

KIESEL, E. K.; HOPF, Y. M.; DREY, M.. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. **BMC geriatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2018.

KLAMER, T. T. *et al.*. A novel scale linking potency and dosage to estimate anticholinergic exposure in older adults: the muscarinic acetylcholinergic receptor ANTagonist exposure scale. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 120, n. 6, p. 582-590, 2017.

KOLANOWSKI, A. *et al.* A preliminary study of anticholinergic burden and relationship to a quality of life indicator, engagement in activities, in nursing home residents with dementia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 10, n. 4, p. 252-257, 2009.

KUHN-THIEL, A. M.; WEIß, C.; WEHLING, M.. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. **Drugs & aging**, v. 31, n. 2, p. 131-140, 2014.

KULIS, D.*et al.* The use of the Eortc item library to supplement Eortc quality of life instruments. **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. A775, 2017.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, p. 159-174, 1977.

LAVRADOR, M. *et al.* Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. **Pharmacological Research**, v. 163, p. 105306, 2021.

LAVRADOR, M. *et al.* Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. **Pharmacological Research**, v. 163, p. 105306, 2020.

LEON, C. *et al.* Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. **Current Psychiatry Reports**, v. 12, n. 1, p. 28-33, 2010.

LI, X.*et al.* Health-related quality of life of patients with multiple myeloma: A real world study in China. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 21, p. 7896-7913, 2020.

LISIBACH, A. *et al.* Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.77, p. 147-162, 2020.

LOZANO-ORTEGA, G. *et al.* A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 87, p. 103885, 2020.

MAHER, R. L.; HANLON, J.; HAJJAR, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 1, p. 57-65, 2014.

MALTA, J. S.*et al.* 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**, p. 1-7, 2021.

MALTA, J.S. *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. **Current Medical Research and Opinion**, p. 1-9, 2022.

MANGONI, A. A.; JACKSON, S.H.D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. **British journal of clinical pharmacology**, v. 57, n. 1, p. 6-14, 2004.



MARTINO, M. *et al.* Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: a summary of recent clinical trials. **Expert Review of Hematology**, v. 12, n. 8, p. 665-684, 2019.

MESULAM, M.M. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. **Progress in Brain Research**, v. 145, p. 67-78, 2004.

MINA, R. *et al.* Approach to the older adult with multiple myeloma. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 39, p. 500-518, 2019.

MOLS, F. *et al.* Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. **European Journal of Haematology**, v. 89, n. 4, p. 311-319, 2012.

NERY, R.T.; REIS, A.M.M. Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. **Einstein**, v. 17, n. 2, p.1-8, 2019.

NIELSEN, L. K. *et al.* Methodological aspects of health-related quality of life measurement and analysis in patients with multiple myeloma. **British Journal of Haematology**, v. 185, n. 1, p. 11-24, 2019.

OKTORA, M.P. *et al.* Trends in polypharmacy and potentially inappropriate medication (PIM) in older and middle-aged people treated for diabetes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 7, p. 2807-2817, 2021.

O'MAHONY, D. *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. **Age and ageing**, v. 44, n. 2, p. 213-218, 2014.

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**, v. 22, n. 8, p. 2151-2160, 2014.

PETARLI, G. B. *et al.* Multimorbidity and complex multimorbidity in Brazilian rural workers. **PLoS One**, v. 14, n. 11, p. e0225416, 2019.

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.

RAMOS, H. *et al.* CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 2, p. 207, 2022.

RAO, K. V.; PICK, A. M. Chapter 136: Multiple Myeloma. In: HILL, M. G. (Ed.). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 2011.

RENOM-GUITERAS, A.; MEYER, G.; THÜRMAN, P. A. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. **European journal of clinical pharmacology**, v. 71, n. 7, p. 861-875, 2015.

ROGNSTAD, S. *et al.*. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: a modified Delphi study. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 27, n. 3, p. 153-159, 2009.

ROMNEY, D.M.; JENKINS, C. D.; BYNNER, J. M. A structural analysis of health-related quality of life dimensions. **Human Relations**, v. 45, n. 2, p. 165-176, 1992.

RUDOLPH, J. L. *et al.*. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 5, p. 508-513, 2008.

RUXTON, K.; WOODMAN, R. J.; MANGONI, A. A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and allcause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 2, p. 209-220, 2015.

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

SAKIB, M. N. *et al.*. The prevalence of multimorbidity and associations with lifestyle factors among middle-aged Canadians: an analysis of Canadian Longitudinal Study on Aging data. **BMC Public Health**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019.

SALAHUDEEN, M. S.; DUFFULL, S. B.; NISHTALA, P. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. **BMC Geriatrics**, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2015.

SANTOS, V. L. C. G. *et al.* Quality of life in patients with chronic wounds: magnitude of changes and predictive factors. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 51, 2017.

SCHLIEBS, R.; ARENDT, T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. **Behavioural Brain Research**, v. 221, n. 2, p. 555-563, 2011.

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.

SHANG, X. *et al.*. Incidence, progression, and patterns of multimorbidity in community-dwelling middle-aged men and women. **Frontiers in public health**, v. 8, p. 404, 2020.

SHRESTHA, S.; SHRESTHA, S.; KHANAL, S. Polypharmacy in elderly cancer patients: Challenges and the way clinical pharmacists can contribute in resource limited settings. **Aging Medicine**, v. 2, n. 1, p. 42-49, 2019.

SIEGEL, D. *et al.*. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 62, n. 12, p. 3002-3010, 2021.

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

SILVA, R. O. D. P. Mieloma Múltiplo: Estudo Prognóstico e verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. 2007. 137 (Mestre). Faculdade de Medicina, UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte

SITLINGER, A.; ZAFAR, S. Y. Health-related quality of life: the impact on morbidity and mortality. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 675, 2018.

SITTIRONNARIT, G. *et al.* Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 31, n. 3, p. 173-178, 2011.

STEWART, C. *et al.*. Anticholinergic burden measures and older people's falls risk: A systematic prognostic review. **Therapeutic advances in drug safety**, v. 12, p. 20420986211016645, 2021.

STEWART, C. *et al.*... Anticholinergic burden measures predict older people's physical function and quality of life: A systematic review. **Journal of the American Medical Directors Association**, v.2, n.1, p.56-64, 2020.

SURA, S. D. *et al.* Anticholinergic drugs and health-related quality of life in older adults with dementia. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 55, n. 3, p. 282-287, 2015.

SWEISS, K. *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use is highly prevalent in multiple myeloma patients and is improved by a collaborative physician–pharmacist clinic. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 26, n. 3, p. 536-542, 2020.

TURNER, J. P. *et al.* Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many?. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 4, p. 1831-1840, 2016.

UMIT, E. G. *et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older patients with multiple myeloma, related to fall risk and autonomous neuropathy. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 26, n. 1, p. 43-50, 2020.

VESTAL, R.E. Aging and pharmacology. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 80, n. 7, p. 1302-1310, 1997.

VOGL, D. T. *et al.* Long-term health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and dexamethasone. **Leukemia & Lymphoma**, v. 59, n. 2, p. 398-405, 2018.

WELSH, T.J. *et al.* Anticholinergic drug burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: a systematic review of reviews. **Drugs & Aging**, v. 35, n. 6, p. 523-538, 2018.

WENKSTETTEN-HOLUB, A.; FANGMEYER-BINDER, M.; FASCHING, P. Prevalence of comorbidities in elderly cancer patients. **Magazine of European Medical Oncology**, v.15, p. 1-5, 2020.

WHO. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995. ISSN 02779536.

WILDES, T. M. *et al.* Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 5, p. 987-991, 2019.

YANG, Y. *et al.* Emerging agents and regimens for multiple myeloma. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1-25, 2020.

YRJANA, K. R. *et al.* Baseline anticholinergic burden from medications predicts poorer baseline and long term healthrelated quality of life in 16 675 men and women of EPICNorfolk prospective populationbased cohort study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 30, n. 2, p. 135-143, 2021.

ZALETA, A. K. *et al.* Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 18, n. 8, p. 1087-1095, 2020.

## **APÊNDICES**

### **APÊNDICE A – 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 seu tratamento nessa unidade/clínica. Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar efeitos colaterais e as mudanças na qualidade de vida de pessoas que usam talidomida e os outros medicamentos para o seu problema de saúde. Neste estudo desejamos também conhecer os motivos que levam as pessoas a não utilizar a talidomida e os demais medicamentos da forma como os profissionais de saúde orientam.

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

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

#### **CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO**

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

#### **RISCOS E DESCONFORTOS**

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

#### **CONFIDENCIALIDADE**

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

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico. Os dados coletados serão avaliados por um estudante do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

## **OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES**

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

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

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

## **CONSENTIMENTO**

Declaro que li ou leram para 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:

Assinatura:

Local e Data:

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

Nome:

Assinatura:

Data:



- O Sr (a Sra) usa algum medicamento? ( ) Sim ( ) Não

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

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

- O Sr. (a Sra) já apresentou algum dos seguintes sintomas/eventos adversos seguintes? (marcar X)

Eventos adversos	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Baseline	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Ciclo:	Pós-TTO
Sonolência							
Cansaço/Fadiga							
Rash/descamação							
Pele seca							
Enjoo/Náusea							
Diarreia							
Intestino preso/Constipação							
Vômito							
Ganho de peso							
Perda de peso							
Febre >38°C Convulsão							
Tontura							
Inchaço/Edema Trombose Embolia							
Problema cardíaco /Insuficiência Cardíaca							
Pressão baixa/Hipotensão							



<b>Problema de fígado / Insuficiência hepática Hepatite</b>							
<b>Fraqueza</b>							
<b>Dormência</b>							
<b>Alteração na sensibilidade/Parest esias e distesias Formigamento</b>							
<b>Formigamento</b>							
<b>Perda de equilíbrio</b>							
<b>Dor*</b>							
<b>Outros _____ _____</b>							

## APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

### Avaliação clínica

ID \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_ Data do Diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### - Ao diagnóstico do Mieloma Múltiplo:

Hb \_\_\_\_\_ g/dl GB \_\_\_\_\_ mm3 Plasmócitos \_\_\_\_\_ % Plaquetas \_\_\_\_\_ mm3 Ca \_\_\_\_\_ mg/dl Ca++ \_\_\_\_\_ mEq AU \_\_\_\_\_ mg/dl DHL \_\_\_\_\_ UI U \_\_\_\_\_ mg/dl Crt \_\_\_\_\_ mg/dl Alb \_\_\_\_\_ g/dl g \_\_\_\_\_ g/dl b \_\_\_\_\_ g/dl Ig \_\_\_\_\_ mg/dl b2 microglobulina \_\_\_\_\_ mg/l Il 6 \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ Proteinúria 24h \_\_\_\_\_ Cadeia leve \_\_\_\_\_

ESCALA LESÕES ÓSSEAS (RX): 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )

#### - Estadiamento clínico

ESTADIAMENTO CLÍNICO DE DÜRIE & SALMON: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) a ( ) b

ISS (Sistema de Estadiamento Internacional): ( ) I ( ) II ( ) III

- Performance status: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

- Elegível para transplante autólogo? ( ) Sim ( ) Não

-

Comorbidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Medicamentos de uso prévio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Medicamentos de uso concomitante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_











AST													
ALT													
FA													
Gama GT													
Glicose													
Calcio Total													
LDH													

Resposta ao final do tratamento:

Resposta global (ORR) ( ); resposta completa (CR) ( ); resposta parcial muito boa (VGPR) ( ); resposta parcial (PR) ( ); doença estável (SD) ( ) ou progressão da doença (DP) ( ).

Duração da resposta (DOR) ( ); sobrevida global ( ); sobrevida livre de progressão (PFS) ( ) ou

Óbito? ( ) Sim ( ) Não - Causa do óbito: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_



## ANEXOS

### ANEXO A – PARECER DE APRECIÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 05400818.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.186.543

##### 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 SI 2005  
**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: 3.186.543

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 incluam 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 2º Ad SI 2005  
 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: 3.186.543

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: ASSOCIACAO 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, 6627 2º Ad SI 2005  
**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: 3.186.543

- Parecer de aprovação e aceite do projeto pela Hematológica;
- Parecer GEP - 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_BASICAS_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 2º Ad SI 2005  
 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: 3.186.543

Outros	Parecer_Hematologia_HC_UFGM.pdf	18/12/2018 16:46:37	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_FAS_UFGM.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_UFGM.pdf	18/12/2018 16:33:54	Paula Lana de Miranda Drummond	Aceito
Outros	Parecer_GEP_HC_UFGM.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, 08 de Março de 2019

Assinado por:  
Eliane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**ANEXO B – EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire of Cancer Patients-30) 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
<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
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 tem lhe trazido dificuldades <u>financeiras</u> ?	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 C –EORTC QLQ-MY20 (Quality of Life Questionare of Multiple Myeloma-20)**

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 D – AUTORIZAÇÕES DO EORTC PARA UTILIZAÇÃO DOS INSTRUMENTOS QLQ-C30 E QLQ-MY20

---

From: <[qlqc30@eortc.be](mailto: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](mailto: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](mailto: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](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 E – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

## Use of drugs with anticholinergic activity in outpatients with multiple myeloma: associated fact...

 CURRENT STATUS**We've received your submission and are now running technical checks**

We are checking your submission against our journal guidelines and policies. If there is anything we need we will email [amreis1964@gmail.com](mailto:amreis1964@gmail.com).

**Need help?**

If you have any questions about this submission, you can [email the Editorial Office](#).

For general enquiries, please look at our [support information](#).

**Progress so far**

-  Submission received
-  Initial technical check

**Your submission**

## Title

Use of drugs with anticholinergic activity in outpatients with multiple myeloma: associated factors and agreement between measurement scales

## Type

Research

## Journal

European Journal of Clinical Pharmacology

## Submission ID

a7bbb7e1-c0ce-4892-b100-492babc02949