

Mieloma Múltiplo: A Neoplasia dos Plasmócitos

Luiza Oliveira Batista ¹

Fernanda Estrella Couto e Silva de Ouro Preto Santos ²

Luana Soares Valença ²

Prof. Dra. Dionne da Encarnação Lorena ³

Prof. Dra. Neide Lemos de Azevedo ³

Resumo: Pretende-se neste artigo abordar os aspectos teóricos demonstrados por pesquisas científicas sobre o Mieloma Múltiplo (MM), patologia que corresponde a 1% de todas as neoplasias e a 13% dos cânceres hematológicos. Apesar de a doença permanecer sem cura conhecida, os avanços terapêuticos têm aumentado a sobrevida nos últimos anos quando diagnosticados precocemente. Isso demonstra a importância do conhecimento sobre esta patologia, para o reconhecimento clínico e laboratorial de suas alterações e, portanto, seu diagnóstico precoce. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados com a intenção de fornecer uma compreensão melhor acerca da doença.

Abstract: This article intends to address the theoretical aspects demonstrated by scientific research on Multiple Myeloma (MM), a pathology that corresponds to 1% of all neoplastic diseases and 13% of hematological cancers. Although the disease remains without a known cure, therapeutic advances have increased survival in recent years when diagnosed early. It demonstrates the importance of knowledge about this pathology, for the clinical and laboratory recognition of its changes and, therefore, early diagnosis. This is a literature review based on specialized literature through consultation with scientific

¹ Graduanda do 6º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

² Graduanda do 2º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

³ Professora da disciplina de Morfologia Funcional 1 da Escola de Medicina Souza Marques

articles and selected books with the intention of providing a better understanding of the disease.

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna sistemática e progressiva de células B. Esse câncer tem como origem uma proliferação pré-maligna assintomática de células plasmáticas monoclonais derivadas do centro pós-germinativo de células B, sendo um estágio denominado de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS ou MGSI) (SANDY JR et al, 2015). Com o tempo, o MGSI tem potencial a evoluir a forma latente assintomática do MM (“Smouldering Multiple myeloma” – SMM), que então progride à forma sintomática do MM (BIRD e BOYD, 2019). Essa proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO) resulta em produção de imunoglobulinas monoclonais e disfunção orgânica (SANDY JR et al, 2015).

Epidemiologia

Essa neoplasia representa 1% de todas as neoplasias malignas e de 10 a 15% dos cânceres hematológicos. Apesar de a prevalência na população ser baixa, o Mieloma Múltiplo apresenta alta letalidade, em aproximadamente 50% dos casos, sendo a causa de cerca de 20% dos óbitos por cânceres hematológicos (CORREA, 2019).

O MM é uma doença relacionada principalmente à senilidade, com pico de incidência entre 60 e 70 anos, sendo incomum antes dos 40 anos de idade. Estudos sugerem que em torno de 63% dos pacientes têm 65 anos ou mais e que menos de 2% dos pacientes com essa neoplasia são diagnosticados antes dos 40 anos de idade (SANDY JR et al, 2015). MGUS é uma situação presente em mais de 3% da população acima de 50 anos e transforma-se em mieloma múltiplo na velocidade de 1% ao ano, depois de diversas alterações citogenéticas e no microambiente medular (SANDY JR et al, 2015).

As taxas de incidência na maioria dos estudos foram mais elevadas entre os homens do que mulheres, sendo mais comum na raça negra que nas demais. Em americanos brancos, canadenses e na maioria dos países europeus, a incidência é geralmente semelhante (ALEXANDER et al, 2007).

Alguns estudos recentes reportaram que o número de pacientes diagnosticados com MM vem crescendo no mundo, principalmente na faixa etária jovem (SANDY JR et al, 2015). O aumento da incidência desse câncer está associado ao maior conhecimento da história natural da doença e sua patogênese, à melhora dos recursos laboratoriais, ao aumento da expectativa de vida mundial e à exposição crônica a determinados fatores ambientais e agentes poluentes (SILVA et al, 2009).

A nível mundial, é estimado que em torno de 86 mil casos de MM acontecem a cada ano, o que representa cerca de 0,8% de todos os novos casos de câncer. Aproximadamente 63 mil indivíduos morrem por essa neoplasia a cada ano, representando 0,9% de todas as mortes por câncer (BECKER, 2011). Apesar do aumento das taxas de incidência para essa neoplasia, estudos que utilizam dados populacionais são mais frequentes em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento (CURADO et al, 2018).

No Brasil, não há muitos registros sobre sua epidemiologia (CORREA, 2019). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) produz a cada dois anos a Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil, porém não fornece informações sobre a incidência do Mieloma Múltiplo, embora a estimativa aborde os dados sobre Leucemias, cuja incidência e prevalência, segundo alguns estudos, são inferiores às do Mieloma Múltiplo (SILVA, 2007).

Um estudo feito no Brasil no período de 2008 a 2017 indicou que foram atendidos 29.168 pacientes no SUS com diagnóstico de distúrbios de origem plasmocitária. Entre esses, 27.100 obtiveram o diagnóstico de Mieloma Múltiplo (93% do total) (CORREA, 2019). O diagnóstico de Mieloma Múltiplo e os distúrbios relacionados foram mais prevalentes em pacientes do sexo masculino (52%) e a mediana da idade dos pacientes com MM atendidos foi de 63 anos (CORREA, 2019). A maior parte dos diagnósticos

foram realizados nos estados da região sudeste, principalmente em São Paulo, sendo que isso ocorre pela grande diferença de habitantes em cada região, além de que a literatura aponta que a prevalência de Mieloma Múltiplo é maior em centros urbanos (CORREA, 2019).

É importante ressaltar que o número de pacientes atendidos praticamente duplicou no período analisado, já que em 2008 foram 4.860 pacientes atendidos e 8.439 em 2017, representando um crescimento de 174% (CORREA, 2019). Apesar de isso ser em parte causado pelo aumento da população neste período, houve também evolução no tratamento desse câncer, o que pode ter elevado a sobrevivência dos pacientes (CORREA, 2019). Um estudo anterior do Observatório de Oncologia, porém, obteve dados que demonstraram um aumento da mortalidade por Mieloma Múltiplo no Brasil, entre 2005 e 2015 (MELO, 2018; CORREA, 2019). Além disso, dados analisados pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) evidenciaram grande demora de pacientes para receber o diagnóstico dessa patologia (CORREA, 2019). Desse modo, pode ser que o Brasil tenha aumentado a incidência dessa neoplasia na população, demonstrando a importância de políticas públicas e assistência de saúde voltadas ao Mieloma Múltiplo e os distúrbios associados (CORREA, 2019).

Fatores de Risco

São considerados fatores de risco associados ao MM: sexo masculino, etnia afro-americana, idade avançada, histórico familiar positivo de câncer linfo-hematopoiético e gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Estima-se que a incidência da doença seja 1,5 vezes maior em pacientes do sexo masculino em comparação com o sexo feminino e duas vezes maior em indivíduos afro-americanos do que na população caucasiana, que, por sua vez, exibe taxas de incidência maiores do que asiáticos. Quanto à faixa etária, quase 99% dos pacientes são diagnosticados após quarenta anos, sendo observada maior taxa de prevalência de MM entre 50 e 60 anos (ALEXANDER et al, 2007; KIERSZENBAUM e TRES, 2016). Concomitantemente, a GMSI, que acomete cerca de 3% dos indivíduos caucasianos com idade superior a 70 anos e apresenta taxa de transformação

maligna de 1% ao ano, precede o surgimento do MM quase que universalmente (BIANCHI e MUNSHI, 2015). Além disso, as diretrizes do International Myeloma Working Group associam determinadas mutações genéticas, como as translocações t(4;14), del(17p), t(14;16), t(14;20) e ganho(1q)/del(1p) e hipodiploidia, a um alto risco molecular para o desenvolvimento da doença (LANCMAN et al, 2017).

Fisiopatologia

O mieloma múltiplo tem origem genética, por meio de translocações no locus do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH) e aneuploidias, ou seja, mutações que levam à formação de número anormal de cromossomos, principalmente trissomias, nas células B. Tais alterações geram um estado de doença pré-maligna, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado e o mieloma latente (ML). Em seguida, eventos genéticos secundários, como inserções e deleções, polimorfismos de nucleotídeo único, variações no número de cópias, translocações secundárias no locus do gene MYC, hipometilação e hipermetilação do DNA e mutações adquiridas, por exemplo do gene RAS, aumentam a instabilidade genômica e acarretam a progressão do tumor (RAJKUMAR, 2018; CASTANEDA e BAZ, 2019). A proliferação de clones de linfócitos B neoplásicos leva à formação de células produtoras de imunoglobulinas anormais em excesso, citocinas osteoclastogênicas, como M-CSF, RANKL, IL-3, IL-11 e MIP1 α , e fatores responsáveis por promover a proliferação e sobrevivência das células do mieloma, como IL-6, anexina II, osteopontina, FAP, BAFF e APRIL (VON SUCRO et al, 2009; SILBERMANN e ROODMAN, 2013; KIERSZENBAUM e TRES, 2016). Ademais, as células B neoplásicas bloqueiam a atividade dos fatores de transcrição Runx2 e Cbfa1 nas células mesenquimais e osteoprogenitoras, inibindo a síntese de osteoblastos e de osteoprotegerina (OPG), responsável por modular a osteoclastogênese (GIULIANI et al, 2006).

Clínica e Possíveis Complicações

Devido à hiperativação de osteoclastos e inibição da osteoblastogênese, o MM promove destruição óssea exacerbada, osteopenia difusa, hipercalcemia e dor óssea intensa exacerbada pelo movimento e, em decorrência do excesso de cálcio na circulação sanguínea e do acúmulo de imunoglobulinas anômalas nos túbulos coletores, acarreta insuficiência renal severa, que representa a principal causa de morbidade entre pacientes com a doença (VON SUCRO et al, 2009; HUTCHISON et al, 2011; KIERSZENBAUM e TRES, 2016). Pacientes com MM exibem redução da densidade mineral óssea e perda acelerada de massa óssea quando comparados a controles da mesma idade. Além disso, a hipercalcemia, presente em cerca de 15% dos casos no momento do diagnóstico, pode causar anorexia, náuseas, vômitos, confusão mental, fadiga, cálculos renais, poliúria, constipação e depressão, indicando maior gravidade do quadro (SILBERMANN e ROODMAN, 2013).

Ademais, o crescimento excessivo de plasmócitos neoplásicos nos ossos e na medula óssea (MO) provoca fraturas ósseas em até 20% dos pacientes, além de dificultar a produção de células sanguíneas normais, ocasionando anemia grave, síndrome da hiperviscosidade sanguínea, sangramentos atípicos e imunossupressão, aumentando a suscetibilidade dos indivíduos a infecções recorrentes. Eventualmente, a expansão do plasmocitoma e as fraturas ósseas decorrentes da doença podem promover compressão da medula espinhal, gerando quadros de dor nas costas, dormência e paralisias (VON SUCRO et al, 2009; SILBERMANN e ROODMAN, 2013; KIERSZENBAUM e TRES, 2016; LASOCKI et al, 2017). No momento do diagnóstico, mais de 60% dos pacientes exibe dor óssea, enquanto cerca de 11% é assintomático e tem a patologia identificada durante exames laboratoriais de rotina (SILBERMANN e ROODMAN, 2013). Outros achados comuns na apresentação incluem comprometimento grave da função renal, que contribui para a alta carga da cadeia leve e o uso abusivo de antiinflamatórios não esteroides (AINEs) para a dor (BIRD e BOYD, 2019).

Diagnóstico

Em exames de rotina laboratoriais é possível notar anemia em maior proporção (75% dos casos), hipercalcemia sérica (15%) e uma creatinina sérica maior ou igual a 2mg/dL (20%) (RAJKUMAR e KUMAR, 2016). Aumento de lactato desidrogenase (LDH) pode ser observado e quando em altos níveis pode indicar maior avanço da doença e um pior prognóstico. Diminuição dos níveis séricos de albumina é outro achado no mieloma (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Quando há caso suspeito de MM, é comum a solicitação de exames de imagem para avaliação de lesões ósseas líticas, de exames séricos ou urinários para avaliação de proteína monoclonal (M) e de avaliação de medula óssea (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O pico monoclonal de proteína plasmática, que é uma das principais características do MM, pode ser observado através dos seguintes exames recomendados: Eletroforese de proteínas séricas, Eletroforese com imunofixação de proteínas séricas e teste de cadeia leve livre no soro e eletroforese de proteínas em urina de 24h, sendo que 2 a 3 % dos casos não apresentam proteína M detectável. E o restante varia nas seguintes proporções: IgG (aproximadamente 50% dos casos), IgA (20%), Ig de cadeia leve (20%), IgD (2%) e IgM (0,5%) (RAJKUMAR e KUMAR, 2016).

A comprovação do acometimento da medula óssea é realizada através da aspiração e biópsia de medula, onde há pelo menos 10% de plasmócitos. Outra forma de demonstrar a doença, sendo mais rara, é o diagnóstico através de biópsia de plasmocitoma extramedular. A partir da amostra de tecido o estudo citogenético, imunofluorescência e hibridização fluorescente in situ (FISH) podem ser realizados permitindo melhor avaliação e caracterização do tumor, podendo traçar prognóstico e conduta melhores a cada caso (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

A busca por lesões ósseas líticas pode ser obtida com limitações através da radiografia comum, porém a tomografia computadorizada demonstra melhores resultados. Outros exames que podem auxiliar incluem Ressonância Magnética (RM) e Tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan). Quando há quadro suspeito de amiloidose associada, um

ecocardiograma deve ser incluído nesta avaliação (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). As lesões líticas são encontradas em 80% dos pacientes (BIRD e BOYD, 2019).

O International Myeloma Working Group (IMWG) estabeleceu em 2010 os critérios diagnósticos para mieloma múltiplo, tendo atualizado esses critérios em 2014 adicionando biomarcadores específicos como forma de estabelecer diagnóstico mais precocemente. Em 2014 também, o IMWG estabeleceu critérios diagnósticos para as condições pré-cancerígenas dos plasmócitos (Gamopatia Monoclonal não IgM de significado indeterminado - MGSI e sua forma latente - smouldering multiple myeloma - SMM) como forma de ampliar o cuidado com esta patologia de forma ainda mais precoce (BIRD e BOYD, 2019).

Critérios Diagnósticos Revisados do IMWG de 2014 (BIRD e BOYD, 2019)

Gamopatia Monoclonal não IgM de significado indeterminado (MGSI)

- Proteína monoclonal sérica (não IgM) < 3 g/dL e
- Plasmócitos clonais na medula óssea < 10% e
- Ausência de CRAB

Mieloma Múltiplo Latente (“Smoldering MM”- SMM)

Ausência de eventos que definem mieloma ou amiloidose e:

- Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) 3 g/dL ou ≥
- Proteína monoclonal na urina 500 mg/24h e/ou ≥
- Plasmócitos clonais na medula 10%-60%.

Mieloma Múltiplo (MM)

- Plasmócitos clonais na medula óssea 10% ou plasmócito ≥ na osso ou extramedular comprovado por biópsia; e
- Um ou mais dos seguintes eventos definidores de mieloma:
 - Evidência de dano a órgão-alvo que pode ser atribuído a distúrbio proliferativo de células plasmáticas subjacente (CRAB):

- Hipercalcemia: cálcio sérico > 0,25 mmol / L (> 1 mg / dL) superior ao limite superior do normal ou > 2,75 mmol / L (> 11 mg / dL);
- Insuficiência renal: Clearance de creatinina < 40 mL por minuto ou creatinina sérica > 177 mol / L (> 2 mg / dL); μ
- Anemia: valor de hemoglobina > 2 g / dL abaixo do limite inferior do normal ou valor de hemoglobina < 10 g / dL;
- Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografiado esqueleto, tomografia computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC).
- ✓ Porcentagem clonal de células plasmáticas da medula óssea 60%); \geq
- ✓ Envolvido: proporção da cadeia leve livre sérica (FLC) não envolvida 100 (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser \geq \geq 100 mg / L);
- ✓ 1 lesão focal em estudos de ressonância magnética (MRI) (pelo menos 5 mm de tamanho) (BIRD e BOYD, 2019).

Classificação e Estadiamento

O MM é classificado e estratificado com base em suas características moleculares, através da citogenética e hibridização fluorescente in situ (FISH). A maioria dos MM (40% aproximadamente) apresentam trissomias, enquanto do restante, em grande parte, apresentam translocações, além de outras alterações como adições e deleções dentre outras. Essas anormalidades citogenéticas influenciam o padrão de evolução da doença, assim como a conduta e o prognóstico (BIRD e BOYD, 2019).

O IMWG definiu um sistema de estadiamento para MM internacional revisado devido a heterogeneidade de apresentações clínicas da doença em associação a suas anormalidades clínicas como forma de unificar o estadiamento da doença (RAJKUMAR e KUMAR, 2016).

Tratamento

As melhorias impressionantes na sobrevivência vistas nas últimas décadas devem-se a melhores tratamentos, incluindo novos medicamentos, quimioterapia, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e cuidados de suporte aprimorados (BIRD e BOYD, 2019). O tratamento se baseia na combinação de diferentes classes de drogas como as descritas na tabela a seguir. Com os novos tratamentos, sendo eles os imunomoduladores (IMiDs) e os inibidores de proteassoma (IPs), a sobrevida relativa em cinco anos melhorou de 30% para 50% no período de 20 anos (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Tabela 1: Sistema de Estadiamento de Mieloma Múltiplo Internacional Revisado (RISS): (RAJKUMAR e KUMAR, 2016)

Estágio	Percentual de pacientes	Taxa de Sobrevida em 5 anos (%)
Estágio I: ISS Estágio I (Albumina séria > 3,5, Beta-2-microglobulina < 3,5), LDH normal e sem alto risco citogenético.	28 %	82%
Estágio II Não apresenta critérios para estágio I ou III.	62%	62%
Estágio III ISS Estágio III (Beta-2-microglobulina > 5,5) com LDH elevado e/ou com Alto risco citogenético: t(4,14), t(14,16) ou del(17p).	10%	40%

Há ainda evidências de outro novo medicamento, Inibidores de histona-desacetilase (HDACis), que tem como exemplo o Panobinostat. Há também a possibilidade, em um futuro próximo, de podermos realizar

terapia alvo no MM, graças aos avanços frequentes na capacidade de determinar as mutações determinantes da doença de cada indivíduo (BIRD e BOYD, 2019).

Pacientes com doença assintomática são geralmente impostos a observação clínica criteriosa incluindo avaliação hematológica, renal e níveis plasmáticos de proteínas monoclonais e cálcio, mas não são inicialmente tratados, à exceção de pacientes que apresentem 60% de medula óssea infiltrada, mais do que uma lesão óssea em escaneamento por ressonância magnética ou proteína de cadeia leve sérica > 100. Nesses casos a terapia deve ser instituída devido ao alto risco de desenvolver sintomas em um curto prazo (BIRD e BOYD, 2019).

Tabela 2: Drogas utilizadas no tratamento de Mieloma Múltiplo (XAVIER e FERREIRA, 2018):

Classe	Drogas
Corticosteroides	Dexametasona Prednisona
Imunomoduladores (IMiDs)	Talidomida Lenalidomida Pomalidomida* (Não Disponível No Brasil)
Inibidores de Proteassoma (IPs)	Bortezomibe carfilzomibe* ixazomibe*
quimioterapia (QT)	Ciclofosfamida Doxorrubicina Doxorrubicina lipossomal
Anticorpos Monoclonais	daratumumabe* elotuzumabe* (Não Disponível No Brasil)
<i>*Drogas Não aprovadas ainda em primeira linha de terapia.</i>	

Em pacientes que apresentem evidência de lesão orgânica pelo MM ou apresente indicadores de alto risco, o tratamento é iniciado imediatamente com objetivo de controle da doença e reversão de complicações, minimizando toxicidade e mortalidade precoce (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Os pacientes são inicialmente então divididos de acordo com sua elegibilidade para o transplante de medula óssea (BIRD e BOYD, 2019). São critérios de elegibilidade para o transplante: Idade: ≤ 75 anos; Bilirrubina direta $\leq 2,0$ mg/dL; Capacidade funcional (escala de \leq Zubrod) ≤ 2 ou Karnofsky Performance Status ≥ 70 , exceto se comprometida principalmente

por dor óssea; Função cardíaca preservada (classe funcional I ou II da escala New York Heart Association) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 45\%$; Capacidade vital forçada $\geq 60\%$. DLCO (Difusão de monóxido de carbono) $\geq 60\%$; adequado suporte psicossocial (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Em pacientes não elegíveis ao transplante, é estabelecida uma terapia inicial que é mantida por um tempo prolongado, geralmente em menor dose e com uma combinação de dois ou três medicamentos de classes diferentes, associando sempre esteroides a terapia (BIRD e BOYD, 2019). Os esquemas duplos e triplos de primeira opção incluem: VMP (bortezomibe-melfalana-prednisona) ou Rd (lenalidomida-dexametasona) ou VRd (bortezomibe-lenalidomida-dexametasona). Existem ainda outros esquemas possíveis (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Em pacientes elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo, o tratamento é dividido em três fases: Indução, Consolidação (incluindo Transplante), e Manutenção (XAVIER e FERREIRA, 2018).

A terapia de indução geralmente compreende uma combinação de três medicamentos de diferentes classes, sendo preconizados quatro a seis ciclos na indução. Os regimes mais comuns usados no tratamento de MM recém-diagnosticado são: VTd (bortezomibe-talidomida-dexametasona), VCd (bortezomibeciclofosfamida-dexametasona), VRd (bortezomibe-lenalidomida-dexametasona) e PAd (bortezomibe-doxorrubicina-dexametasona). A escolha do esquema é definida através da classificação citogenética e estadiamento do paciente (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Após a fase de indução, é realizada a Quimioterapia (QT) e o transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo. Nesta fase, são colhidas células tronco hematopoiéticas antes da administração de altas doses de quimioterapia, que destrói células malignas, assim como a função normal da medula óssea. Após a QT, o material colhido é reinfundido na medula, permitindo reconstituição da medula óssea. O procedimento gera remissão da doença em média de 12 a 18 meses. O duplo transplante, sendo o segundo após 6-12 meses, pode ser considerado em pacientes que não

obtiveram resposta parcial muito boa após o primeiro transplante ou no MM de alto risco (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Após o transplante, os pacientes devem receber medicação com o objetivo de prolongar a remissão de doença – a fase de manutenção (BIRD e BOYD, 2019), empregando agentes com baixos perfis de toxicidade na tentativa de eliminar doença residual após o transplante. Para pacientes de risco-padrão recomendam-se dois anos de manutenção com lenalidomida, enquanto para pacientes com risco intermediário a alto, recomenda-se dois anos de manutenção com Bortezomibe (XAVIER e FERREIRA, 2018).

Apenas as recaídas clínicas e bioquímicas rápidas e significativas devem ser tratadas. Sendo que a cada retratamento, a resposta costuma ser inferior e mais curta em comparação à do tratamento inicial. O paciente deve ser sempre acompanhado e reavaliado de forma regular (XAVIER e FERREIRA, 2018).

É importante também instaurar terapias de suporte às complicações causadas pelo MM, tais como por exemplo o tratamento da hipercalcemia e da lesão óssea, com uso de bifosfonados ou até mesmo radioterapia local; realizar a prevenção de infecções devido ao imunocomprometimento, como por exemplo com a vacinação antipneumocócica e contra influenza; e suporte nos casos de insuficiência renal (XAVIER e FERREIRA, 2018). Além disso, é uma condição debilitante e que mesmo em remissão de doença é capaz de provocar muita dor aos pacientes. Além dos efeitos colaterais da terapia, a doença está associada também a múltiplas internações e ainda permanece incurável, sendo assim importante avaliação da saúde mental do paciente, com apoio psicológico especializado e acionar atenção de cuidados paliativos nos casos indicados (BIRD e BOYD, 2019).

Prognóstico

Como o Mieloma Múltiplo não tem a mesma biologia em todos os portadores, ele é visto como uma patologia heterogênea com prognóstico, evolução clínica e resposta a intervenções terapêuticas diferentes entre os pacientes (DURIE, 2001). Ainda que essa neoplasia maligna agressiva responda muito aos agentes quimioterápicos em esquemas padrão, ela

possui um potencial de recidiva e refratariedade muito elevadas, além de consequências fatais ao paciente (CASARETTO, 2005). Tendo isso em vista, é importante que o paciente seja avaliado quanto ao prognóstico após a confirmação do diagnóstico de Mieloma Múltiplo para avaliar a expectativa de vida do paciente, adequar a terapia segundo grupo de risco e utilizar a terapia de suporte para controlar as principais manifestações clínicas dos doentes. A sobrevida média atualmente está entre 4-8 anos, em parte dependendo da idade na apresentação (BIRD e BOYD, 2019). A sobrevida dos portadores de Mieloma Múltiplo é variável e essa discriminação está associada às características do próprio câncer e do indivíduo, além da precocidade do diagnóstico e da escolha do tratamento adequado (SILVA, 2007; MELO, 2018). A ausência de intervenção terapêutica prevê uma sobrevida média baixa, enquanto os pacientes diagnosticados em estágios iniciais da neoplasia e que recebem esquemas de quimioterapia sistêmica costumam viver mais. A sobrevida muda dependendo do estágio da doença em que o paciente se encontra (MARTINEZ, 2007). No Brasil, a falta de acesso a tratamentos eficazes impacta o sucesso do tratamento do Mieloma Múltiplo o que prejudica o prognóstico e aumenta a taxa de mortalidade da doença (MARTINEZ, 2007).

Conclusão

O mieloma múltiplo apresenta diagnóstico complexo, exigindo uma avaliação criteriosa através de exames complementares para definição diagnóstica, e como sua clínica pode confundir-se com muitos diagnósticos diferenciais, é importante portanto que o médico assistente o cogite para que este diagnóstico seja realizado com precocidade. Os avanços em pesquisas de medicamentos e terapias específicas para as doenças hematológicas têm permitido uma maior sobrevida aos portadores dessa neoplasia. Entretanto, a patologia permanece incurável e as terapias atualmente instituídas têm como objetivo melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida desses pacientes. É importante salientar a importância da investigação citogenética e grau de avanço da doença, a fim de um estadiamento e estratificação de risco adequados, e assim definição da

melhor conduta possível a cada caso, fornecendo terapias específicas e de suporte, além de apoio psicossocial e quando indicado o cuidado paliativo.

Referências Bibliográficas

ALEXANDER, D. A.; 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*, 120(S12),40-61, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Multiple Myeloma Early Detection, Diagnosis, and Staging. Published at: cancer.org | 1.800.227.2345.

BECKER, N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.*, 25-35, 2011.

BIANCHI, G. e MUNSHI, N. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *BLOOD*, 125(20), 2015.

BIRD, S. A. e BOYD, K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract*. Vol. 13. Publicado 9 de out de 2019.

CASARETTO, L. Mieloma Múltiplo-Como o vemos nos dias atuais. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 1(4):13-18, 2005.

CASTANEDA, O. e BAZ R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *Acta Médica Acadêmica*, 48(1):57-67, 2019. Disponível em: <<http://www.ama.ba/index.php/ama/article/view/358/pdf>>. Acesso em maio de 2020.

CORREA, N. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e Distúrbios Relacionados no Brasil. *Observatório de Oncologia*, 2019. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>>. Acesso em junho de 2020.

CURADO, M. P.; OLIVEIRA, M. M.; SILVA, D. R. M; SOUZA, D. L. B. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Medicine*, 7(5):2101-2108, 2018.

DURIE, B. G. M. The epidemiology of multiple myeloma. In: *Seminars in hematology*. WB Saunders, 1-5, 2001.

GIULIANI, N., RIZZOLI, V.; ROODMAN, G. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*, 108(13):3992-3996, 2006. American Society of Hematology.

HUTCHISON, C., BATUMAN, V., BEHRENS, J., BRIDOUX, F., SIRAC, C., DISPENZIERI, A., HERRERA, G., LACHMANN, H.; SANDERS, P. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology*, 8, (1):43-51, 2011.

KIERSZENBAUM, A. e TRES, L. Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LANCMAN G., TREMBLAY D., BARLEY K., BARLOGIE B., CHO H., JAGANNATH S., MADDURI D., MOSHIER E., PAREKH S.; CHARI A. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol., 15(11):870-879, 2017.

LASOCKI A., GAILLARD F., HARRISON S. Multiple myeloma of the spine. Neuroradiol J., 30(3):259-268, 2017.

MARTINEZ, G. A. Fatores prognósticos no mieloma múltiplo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 29(1):27-30, 2007.

MELO, N. O atual cenário da mortalidade do Mieloma Múltiplo no Brasil. Observatório de Oncologia, 2018. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/o-atual-cenario-da-mortalidade-do-mieloma-multiplo-no-brasil/>>. Acesso em junho de 2020.

RAJKUMAR, S. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology, 93(8):1091-1110, 2018.

RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 91(1):101-19, 2016.

SANDY JR, P. A., CARVALHO, H. J., RABELO, I. B., VELANO, C. E. Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica, 13(3):210-212, 2015.

SILBERMANN, R., e ROODMAN, G. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. Journal of Bone Oncology, 2(2):59-69, 2013.

SILVA, R. O. P.; BRANDÃO, K. M. A.; PINTO, P. V. M.; FARIA, R. M. D.; CLEMENTINO, N. C. D.; SILVA, C. M. F.; LOPES, A. F. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 31(2):63-68, 2009.

SILVA, R. O. P. Mieloma múltiplo: estudo prognóstico e verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde, 2007. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA. BH, 2007.

VON SUCRO, L., SILVA, J., GEHLEN, G., FERNANDO, J., ELDIN, S., AMARAL, G.; SANTANA, M. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Revista Médica de Minas Gerais, Minas Gerais, 19(1):58-62, 2009.

XAVIER, F. D.; FERREIRA, F. S. B. Mieloma. Diretrizes oncológicas: 2ª Edição, Capítulo 30, 2018. Disponível em:< https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte30.pdf>. Acesso em setembro de 2020.