

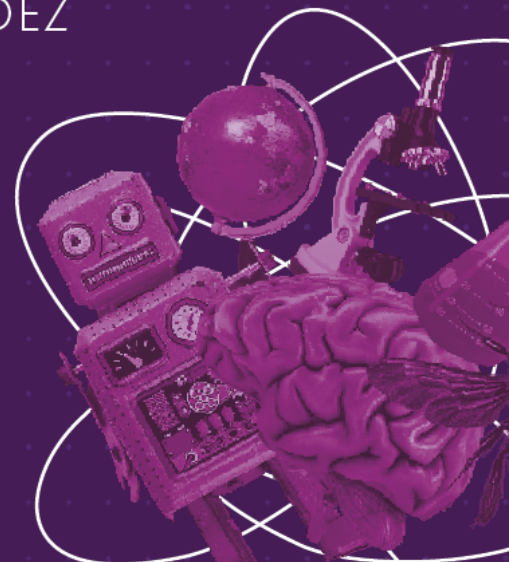
SOBREVIDA E AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Professor orientador: Milton Rego de Paula Junior

Alunas: Natália Barros Salgado Vieira e Mariana
Valadares Bittar

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**NATÁLIA BARROS SALGADO VIEIRA
MARIANA VALADARES BITTAR**

**SOBREVIDA E AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES
COM MIELOMA MÚLTIPLO**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.
Orientação: Milton Rego de Paula Junior

**BRASÍLIA
2025**

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a todos os pacientes que enfrentam o Mieloma Múltiplo, em especial Grace Maria Carneiro Valadares e aos que se dispuseram a participar desse humilde estudo acadêmico. Admiramos sua força e coragem, que nos inspiram a buscar, incansavelmente, um futuro com mais esperança.

AGRADECIMENTOS

A realização deste estudo foi possível graças ao apoio e colaboração de diversas pessoas e instituições a quem expressamos nossa mais profunda gratidão.

Aos nossos pais, Taiene Moura Barros Vieira e Marcelo de Sousa Vieira, bem como Ana Maria Valadares Bittar e Rui Bittar, cujo amor e incentivo incondicionais nos guiaram em cada passo.

À Bianca, por seu apoio nos momentos desafiadores.

Ao Professor Milton Rego de Paula Junior, pela paciência e por compartilhar seu vasto conhecimento, que foram fundamentais para a execução deste projeto.

“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é o momento de compreender mais, para que possamos temer menos”.

(Marie Curie)

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos que representa 10% dos cânceres hematológicos. Caracterizado pelo acúmulo de células clonais na medula óssea, ele causa danos teciduais em pacientes sintomáticos. Este estudo teve como objetivo geral investigar a relação entre o perfil demográfico, os aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem, e a sobrevida dos pacientes, buscando identificar fatores prognósticos da doença. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, analisando prontuários de 114 pacientes diagnosticados entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024. Os dados coletados foram submetidos à análise estatística descritiva e inferencial utilizando o software IBM SPSS Statistics, com a aplicação de testes como o de Kaplan-Meier, Log-Rank e regressão de Cox para avaliar a sobrevida. O diagnóstico de mieloma múltiplo foi confirmado em 114 indivíduos, com uma idade mediana de 61 anos, alinhada com a literatura nacional. A amostra apresentou um equilíbrio entre os sexos, com 49,1% de homens e 50% de mulheres. Notou-se uma predominância de indivíduos pardos (84,2%), um resultado que difere acentuadamente dos estudos norte-americanos. As manifestações clínicas mais comuns foram dor óssea (57,8%) e fratura patológica (31,5%), com taxas superiores às encontradas em outras populações. Sintomas sistêmicos como fadiga (31,5%) e perda de peso (24,5%) foram compatíveis com a literatura. Exames laboratoriais revelaram uma alta prevalência de anemia no momento do diagnóstico, com mediana de hemoglobina de 9,97 g/dL. Outros achados relevantes incluíram hipercalcemia em 36,8% dos casos e leucopenia em 14,4%, compatíveis com a literatura. A avaliação de marcadores de atividade tumoral também demonstrou resultados notáveis, como a Desidrogenase Láctica (DHL) elevada em 71,2% dos pacientes analisados. Na eletroforese de proteínas, a frequência de pico monoclonal na região de gamaglobulinas (39,7%) foi inferior a estudos de referência, o que pode indicar inconsistências no registro. O estadiamento revelou que a maioria dos pacientes foi diagnosticada em estágios avançados (Estágio III), com 74,4% no sistema de Durie & Salmon e 45,5% no ISS, refletindo um desafio no diagnóstico precoce. No entanto, a taxa de sobrevida ao final do estudo foi de 69,3%, similar aos achados de outros estudos nacionais. A alta proporção de pacientes diagnosticados em estágios avançados da doença ressalta a necessidade de aprimorar as estratégias de detecção precoce. As discrepâncias com a literatura internacional, como a elevada taxa de fraturas patológicas e a frequência de hipoalbuminemia, apontam para particularidades da população brasileira, possivelmente relacionadas a fatores genéticos, ambientais ou à acessibilidade aos serviços de saúde. Entretanto, na comparação das características clínicas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis avaliadas. Apesar das limitações de um estudo retrospectivo, a análise da sobrevida dos pacientes oferece informações valiosas que podem contribuir para o aprimoramento das políticas de saúde, visando a um manejo mais eficaz e à melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; prognóstico; sobrevida.

SUMÁRIO

1 Introdução	7
2 Fundamentação teórica	9
3 Método	16
4 Resultados e discussão	17
5 Considerações finais	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização da pesquisa

O Mieloma Múltiplo (MM), também referido como doença de Kahler, é uma neoplasia maligna caracterizada pelo acúmulo de plasmócitos clonais produzidos em excesso na medula óssea, paraproteinemia e, em pacientes sintomáticos, dano tecidual. (Hoffbrand; Moss, 2018) Representa 10% dos casos de doenças hematológicas malignas e apresenta maior prevalência a partir da quinta década de vida, mostrando maior afinidade pelo sexo masculino e pela raça negra. (de Moraes, 2024)

O primeiro caso de mieloma múltiplo foi descrito em 1844, porém, apenas em 1873 o termo foi introduzido por Von Rustizky. Após 16 anos, Otto Kahler descreveu o caso de um homem de 46 anos com uma história de 8 anos de dor progressiva, fraturas recorrentes, perda de altura e cifose grave. Quando analisada, sua medula óssea apresentava grande quantidade de células plasmáticas e sua urina estava repleta de proteínas, o que configurou a patologia na época e deu origem ao nome doença de Kahler (Kyle et al., 2022).

Frequentemente, essa patologia é precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), que é definida por quantidade menor que 10% de células plasmáticas clonais na medula óssea, presença de proteína M no soro ou na urina e ausência do diagnóstico de mieloma múltiplo ou outras discrasias de células plasmáticas, sem a evidência de dano tecidual atribuído à proteína monoclonal. Essa condição também pode ser precursora de outras doenças que fazem diagnóstico diferencial com a doença de Kahler, como macroglobulinemia de Waldenstrom e amiloidose primária (Hussain; Yellapragada; Hadidi, 2023).

Até os dias atuais, não há cura para o mieloma múltiplo e a maioria dos pacientes precisa de tratamentos contínuos ou seriados ao longo de suas vidas. Por esse motivo, a doença se torna crônica para a maioria dos portadores, necessitando priorizar a qualidade de vida do paciente. Portanto, é essencial o trabalho conjunto com a Atenção Primária para fornecer o cuidado necessário para essa população (Monteith; Sandhu; Lee, 2023).

De acordo com o *The Global Cancer Observatory (GCO)*, em 2022 foram identificados 187.952 casos desse tipo de câncer, e dentre eles, 121.388 óbitos. Sendo assim, a incidência global foi de 1,8 casos por 100 mil habitantes e com uma taxa de mortalidade mundial de 1,5 óbitos por 100 mil habitantes. Na América do Sul, a incidência foi igualmente de 1,8 e a mortalidade de 1,3 óbitos por 100 mil habitantes. Já no Brasil, no mesmo ano, a incidência foi de 1,9 casos e a taxa de mortalidade de 1,4.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Investigar a relação entre o perfil demográfico, aspectos clínicos, laboratoriais e imagéticos dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e seus desfechos de

sobrevida, visando contribuir para uma melhor compreensão dos fatores prognósticos dessa doença.

1.2.2 Objetivos específicos

- A. Identificar o perfil demográfico dos pacientes portadores de mieloma múltiplo ao diagnóstico, incluindo sexo, idade, cor, escolaridade e procedência;
- B. Descrever a história e as manifestações clínicas dos pacientes, abrangendo histórico familiar de malignidades, presença prévia de distúrbio de células plasmáticas e sintomas clínicos específicos;
- C. Analisar os resultados dos exames laboratoriais e de imagem, assim como os achados dos mielogramas e das análises citogenéticas;
- D. Avaliar o estadiamento e o tratamento inicial dos pacientes, incluindo os critérios de Dürrie e Salmon, ISS/R-ISS, bem como a escolha por transplante autólogo de células-tronco, esquemas medicamentosos e radioterapia;
- E. Determinar os desfechos relacionados à sobrevida dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, incluindo sobrevida global, taxa de sobrevivência em 5 anos após o diagnóstico, sobrevida livre de progressão da doença e taxa de mortalidade relacionada ao mieloma múltiplo;
- F. Realizar uma análise estatística detalhada dos dados coletados, com o intuito de identificar variáveis prognósticas independentes associadas à sobrevida dos pacientes;
- G. Interpretar e sintetizar os resultados obtidos, discutindo suas implicações clínicas e contribuições para o entendimento da evolução do mieloma múltiplo;
- H. Elaborar um relatório final do estudo, submetendo-o para publicação em periódicos científicos e apresentação em congressos da área, visando disseminar os achados e contribuir para o avanço do conhecimento científico sobre o tema.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Definições e Apresentação clínica

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica complexa, pertencente a um grupo de distúrbios denominados gamopatias monoclonais, que engloba uma variedade de condições, tanto em estados assintomáticos e pré-malignos, como a GMSI e o mieloma múltiplo indolente, quanto em doença clínica ativa (Mikhael; Bhutani; Cole, 2023; Van de Donk; Pawlyn; Yong, 2021). Essas gamopatias são caracterizadas pela proliferação de um único clone de plasmócitos, resultando na produção de uma proteína monoclonal homogênea denominada "M", composta por duas cadeias de polipeptídeos pesadas, formadas por imunoglobulinas, juntamente com duas cadeias de polipeptídeos leves do mesmo tipo, kappa ou lambda. (Zago et al., 2013).

O diagnóstico de MM é confirmado, de acordo com a International Myeloma Working Group (IMWG), pela presença de mais de 10% de plasmócitos clonais na avaliação medular, além de lesão de órgão-alvo conforme critérios CRAB (C: calcium/hipercalcemia, R: renal insufficiency/insuficiência renal, A: anaemia/anemia e B: bone destruction/lesões ósseas) ou biomarcadores de malignidade, seja no aspirado de medula óssea, nos níveis séricos de cadeias leves livres, e em achados de lesões focais à ressonância magnética. A inclusão destes três eventos definidores da doença melhora a sensibilidade do diagnóstico, permitindo a identificação precoce e o início oportuno do tratamento, antes que lesões graves se desenvolvam. A existência de plasmocitoma ósseo/extramedular comprovado por biópsia também cursa como confirmação diagnóstica (CONITEC, 2022).

A principal manifestação clínica do MM está relacionada à destruição óssea. É significativa a incidência de doença óssea nesses pacientes, além de frequentes fraturas patológicas, principalmente vertebrais, o que compromete a qualidade de vida devido a dores crônicas e limitações de movimento. Esse processo resulta de um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, caracterizado por um aumento desproporcional na reabsorção osteoclástica sem uma correspondente formação osteoblástica, sendo impulsionado pela interação entre os plasmócitos malignos e o microambiente da medula óssea. Além disso, outra importante apresentação do MM é a hipercalcemia, consequente ao aumento da reabsorção óssea. Para um melhor entendimento dessa patogênese, estudos recentes vêm destacando o papel de citocinas como IL-6, IL-1 β , TNFs e IL-11, conhecidas por sua atividade osteoclástica, além de moléculas como RANK e RANKL, OPG e MIP-1 α , que têm implicações importantes no desenvolvimento de terapias direcionadas (Hungria, 2007; Bernstein; Kim; Raje, 2022).

A insuficiência renal (IR) também é uma complicação comum em pacientes com MM, podendo estar presente em 35% dos pacientes ao diagnóstico e em mais de 50% durante a evolução da doença. Embora a principal razão para o desenvolvimento da IR seja a superprodução nefrotóxica de imunoglobulina, danificando os túbulos renais e causando o "rim do mieloma", outros fatores podem contribuir para o quadro, como o

depósito tissular de cadeias leves e a Síndrome de Fanconi Adquirida. Hipercalemia, hiperuricemia, desidratação e drogas nefrotóxicas ainda podem agravar a IR, sendo o tratamento de suporte essencial para todos os pacientes, com importante impacto na sobrevida (Maiolino; Magalhães, 2007; Kundu et al., 2022).

Em pacientes com MM, a anemia é muito frequente e se desenvolve de forma secundária à supressão da eritropoese pelas redes de citocinas, semelhante ao mecanismo da anemia de doenças crônicas. Além disso, a infiltração da medula óssea por células neoplásicas, a deficiência de eritropoetina associada à insuficiência renal e o efeito mielossupressor da quimioterapia são importantes fatores desse processo fisiopatológico. A normalização da anemia geralmente ocorre em pacientes com remissão completa após o tratamento quimioterápico, podendo persistir em pacientes sem resposta ao tratamento ou com recaída da doença (Banaszkiewicz et al., 2019; Cançado, 2007).

Além disso, durante o curso clínico do MM, entre 15% a 30% dos pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas. As causas desses sangramentos envolvem principalmente infiltração vascular pela célula maligna, plaquetopenia - devido tanto à infiltração medular quanto ao tratamento -, anormalidades funcionais das plaquetas (incluindo uremia), síndrome de hiperviscosidade e sepse. Contudo, embora a incorporação da talidomida ao tratamento do MM tenha resultado em uma maior taxa de resposta, a incidência de tromboembolismo endovenoso (TEV) aumentou - especialmente quando combinada a outros medicamentos. Por esse motivo, várias medidas tromboprolifáticas e ferramentas de estratificação de risco passaram a ser empregadas e estão sendo constantemente aprimoradas (D'Amico; Villaça, 2007; Fotiou; Gavriatopoulou; Terpos, 2020).

Estudos recentes vêm sugerindo uma associação entre características da síndrome metabólica e o MM, possivelmente relacionada a citocinas derivadas do tecido adiposo e mediadores pró-inflamatórios que estimulam a atividade das células plasmáticas e a mitogênese. O envolvimento de paraproteínas produzidas por plasmócitos malignos no desenvolvimento de hiperlipidemia e diminuição do colesterol HDL foi descrito, assim como uma associação do MM e obesidade, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina. Embora haja evidências dessa relação e da importância de controlar a síndrome metabólica, ainda não há ensaios clínicos prospectivos sobre a adição de terapias redutoras de colesterol ou metformina no tratamento do MM (Ragbourne et al., 2020).

Os avanços no tratamento do MM têm levado a melhores resultados e maiores taxas de sobrevivência a longo prazo; no entanto, esses sobreviventes enfrentam complicações decorrentes do tratamento prolongado. As infecções emergem como uma importante causa de morbidade e continuam sendo a principal causa de morte em pacientes com MM. Embora as bactérias, especialmente as encapsuladas e Gram-negativas, continuem sendo os principais agentes causadores de infecção, fungos filamentosos, como *Aspergillus* sp. e *Fusarium* sp., têm sido relatadas com maior

frequência, causando infecção fúngica invasiva. A seleção da estratégia ideal de prevenção de infecções é crucial, especialmente diante do agravamento da resistência antimicrobiana (Oliveira; Nucci, 2007; Bove et al., 2022).

2.2 Avaliação diagnóstica e prognóstica

Nos últimos anos, houve uma revolução no conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese do MM, principalmente devido à adoção de técnicas avançadas de citogenética molecular, como hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e biologia molecular, incluindo a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (aCGH) e microarranjos de RNA (Baggio; Renault, 2007; Falcão; Dalmazzo, 2007). As translocações cromossômicas recorrentes incluem t(4;14), que afeta o gene MMSET, no cromossomo 4 e o gene FGFR3 no cromossomo 14, associada a um mau prognóstico; t(11;14), envolvendo o gene CCND1 no cromossomo 11 e presente em muitos casos de MM; além de t(14;16) e t(14;20), outras translocações menos frequentes mas associadas a um prognóstico desfavorável. Ademais, a amplificação de loci específicos, como o ganho de cópias do gene 1q21, e deleções cromossômicas, como a deleção do braço curto do cromossomo 17 (del(17p)), estão associadas a um pior prognóstico (Hanamura, 2022; Salomon-Perzyński; Jamroziak; Głodkowska-Mrówka, 2021).

Na avaliação diagnóstica do MM, uma série de exames laboratoriais e de imagem desempenham um papel fundamental na identificação da doença e na monitorização da sua evolução. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias é realizada para detectar a presença da proteína monoclonal, seguida da imunofixação, que permite a identificação precisa das cadeias pesadas e leves da imunoglobulina associada à proteína M (Bottini, 2007, Napodano, 2023). O mielograma, um exame de aspirado de medula óssea, é crucial para o diagnóstico definitivo, permitindo a avaliação da presença e quantidade de plasmócitos atípicos na medula óssea, bem como a identificação de anormalidades citológicas características do mieloma (Bottini, 2007; Oliveira; Beitler, 2015).

Além disso, o hemograma completo é realizado para detectar sinais como anemia normocrômica e normocítica, e outras alterações sanguíneas comuns no mieloma múltiplo, como trombocitopenia e a formação em rouleaux no esfregaço sanguíneo. Outros exames laboratoriais, incluindo a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são indicadores inflamatórios que refletem a atividade do MM. Parâmetros como cálcio sérico, ácido úrico, enzimas hepáticas (DHL, fosfatase alcalina, transaminases) e viscosidade sérica são monitorados para detectar complicações metabólicas e avaliar a função orgânica. Os tempos de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) são importantes para avaliar a função de coagulação, especialmente em pacientes com risco de complicações hemorrágicas ou trombóticas (Kyle et al., 2003; Sakae; Santos; Baldessar, 2010).

A monitorização da função renal através da avaliação de ureia, creatinina e albumina é essencial devido ao comprometimento frequentemente observado. Além disso, a β 2-microglobulina (β 2M) é um marcador prognóstico crucial no MM (Dias et al., 2015). Adicionalmente, exames de imagem como radiografias ósseas, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) óssea são utilizados para identificar lesões ósseas típicas do mieloma, como osteoporose, lesões líticas e outras alterações estruturais (Rodríguez-Laval et al., 2024; Kosmala; Bley; Petritsch, 2019).

A avaliação prognóstica relacionada à massa tumoral no MM é fundamental para determinar a progressão da doença e orientar o tratamento. O estadiamento de Durie & Salmon (DSS) continua sendo um método padrão, que considera fatores como hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e acometimento ósseo para identificar o risco dos pacientes. Recentemente, a associação da massa tumoral com a creatinina sérica também foi destacada como indicador prognóstico, levando à subclassificação dos estádios A ou B conforme a função renal (Martinez, 2007).

Além do DSS, exames de imagem como ressonância magnética e PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) têm proporcionado um estadiamento mais preciso da doença. A inclusão desses métodos no DSS resultou no Durie & Salmon PLUS, que quantifica o número de lesões em cada estágio e demonstrou valor prognóstico. Outro sistema de estadiamento recente é o International Staging System (ISS), proposto pela International Myeloma Foundation, baseado nos níveis de β 2M e albumina sérica. Esse sistema classifica os pacientes em três grupos de risco com diferentes medianas de sobrevida, conforme os níveis desses biomarcadores (Martinez, 2007).

A sobrevida em 10 anos para pacientes com menos de 60 anos é cerca de 30%, com uma média geral de sobrevida após o diagnóstico de 8 anos. O prognóstico é mais favorável em pacientes com mieloma indolente e sem lesões ósseas líticas ou níveis elevados de proteína M. Resultados adversos estão associados a indicadores como altos níveis de microglobulina beta-2, baixos níveis de albumina sérica, presença de plasmócitos circulantes, características plasmoblásticas na medula óssea e citogenética desfavorável (Ferri, 2019). Em um estudo realizado em um hospital de Minas Gerais, foi encontrada uma sobrevida global média de aproximadamente 5,5 anos, sendo os pacientes com creatinina mais baixa e hemoglobina mais alta os que apresentaram maior sobrevida média. A maioria dos pacientes foi classificada como estágio III no sistema DSS, refletindo uma doença avançada e associada a uma menor sobrevida média. A análise multivariada destacou que a hemoglobina foi o único fator significativamente associado à sobrevida, sendo a anemia indicativa de estágios avançados da doença (Silva et al., 2009)

Outros fatores prognósticos incluem a desidrogenase láctica, cujos valores elevados estão associados a doença extraóssea, resposta pobre ao tratamento e sobrevida curta. A avaliação das características intrínsecas dos plasmócitos malignos, como o índice de proliferação dos plasmócitos (plasma cell labeling index) e alterações

cromossômicas detectadas por técnicas como FISH e citogenética molecular, também desempenha um papel importante na estratificação de risco e no prognóstico dos pacientes com MM (Wallington-Beddoe; Mynott, 2021; Martinez, 2007).

O desenvolvimento de biomarcadores para o MM está progredindo rapidamente, impulsionado por novas tecnologias e abordagens terapêuticas, e apoiado por um conhecimento mais profundo da biologia tumoral, tendo como objetivo o manejo individualizado do paciente (Wallington-Beddoe; Mynott, 2021). À medida que a terapia para o MM continua a melhorar e mais pacientes alcançam uma resposta completa, surgem necessidades crescentes de técnicas altamente sensíveis para detectar doença residual mínima (DRM). Duas técnicas demonstraram precisão na medição de células plasmáticas clonais residuais na medula óssea: a citometria de fluxo de próxima geração e o sequenciamento de nova geração de genes de imunoglobulina. O crescente respaldo de dados sugere que a DRM pode ser utilizada como um biomarcador preditivo ou prognóstico para avaliar a eficácia do tratamento, guiar decisões terapêuticas e prever a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global (Gozetti et al., 2020; Paiva, San-Miguel, 2022).

2.3 Tratamento e novas perspectivas

O tratamento do mieloma múltiplo considera a progressão da doença e a sintomatologia dos pacientes. Cerca de 10% dos casos apresentam uma evolução indolente, exigindo tratamento apenas quando se tornar sintomático ou com aumento progressivo da proteína M. Plasmocitomas ósseos solitários e extramedulares respondem bem à radioterapia local, enquanto pacientes com mieloma sintomático necessitam de intervenção terapêutica, que pode ser sistêmica para controlar a doença e cuidados de suporte para evitar complicações graves, incluindo uma abordagem terapêutica para prevenir insuficiência renal, mantendo uma hidratação adequada e evitando agentes nefrotóxicos, bem como exames com contraste (Hoffbrand; Moss, 2018; Ferri, 2019).

O tratamento inicial depende da elegibilidade para quimioterapia de alta dose com transplante autólogo de células progenitoras. Em candidatos ao transplante, terapias de indução com agentes mais recentes, como talidomida, bortezomibe e lenalidomida, têm se mostrado eficazes. Para pacientes não elegíveis ao transplante, agentes como talidomida em combinação com melfalano e prednisona têm sido utilizados com sucesso. A terapia de manutenção com lenalidomida ou prednisona tem demonstrado prolongar a sobrevida livre de progressão. Opções de tratamento para casos recorrentes incluem novos agentes como lenalidomida e bortezomibe (Hoffbrand; Moss, 2018)

Para o tratamento crônico do mieloma múltiplo, é crucial diagnosticar e tratar infecções rapidamente, especialmente aquelas causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. A terapia profilática contra *Pneumocystis jiroveci* com sulfametoxazol-trimetoprima deve ser considerada em pacientes em quimioterapia ou

tratamento com altas doses de corticosteroides, além de vacinas contra *S. pneumoniae*, *Influenza* e *H. influenzae*. Para controlar a hipercalcemia, recomenda-se fluidoterapia intravenosa (IV) e corticosteroides, juntamente com infusões mensais de bisfosfonatos como pamidronato ou zoledronato para proteger contra complicações ósseas. O tratamento da dor inclui analgésicos e radioterapia para lesões ósseas dolorosas ou compressão medular, além de estabilização cirúrgica de fraturas patológicas e, em alguns casos, vertebroplastia ou cifoplastia. A anemia pode ser tratada com eritropoietina (Ferri, 2019; Rajkumar, 2022).

As terapias alvo molecular representam uma abordagem inovadora e eficaz no tratamento do MM, oferecendo opções mais específicas e direcionadas em comparação com a quimioterapia convencional. Os agentes que se ligam à cereblon (IMiDs), como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, são fundamentais no tratamento do MM devido às suas propriedades imunomodulatórias, que foram descobertas acidentalmente, mas agora desempenham um papel crucial na terapia. Os inibidores de proteassoma, como bortezomib, carfilzomib e ixazomib, aprovados pela FDA, são capazes de atacar especificamente as células do MM, explorando a sua dependência do sistema proteassômico. Selinexor, um inibidor oral da proteína de exportação nuclear XPO1, aprovado para MM refratário/recidivante, representa outra conquista terapêutica importante nesse cenário. Venetoclax, um inibidor oral de BCL-2, embora inicialmente aprovado para outras condições hematológicas, também demonstrou eficácia em um subconjunto de pacientes com MM (Garfall et al., 2024; Hussain et al., 2023; Bhatt; Kloock; Comenzo, 2023).

Os anticorpos monoclonais, como daratumumab e isatuximab, que têm como alvos o CD38, são exemplos de terapias que utilizam mecanismos imunes para eliminar as células do MM. Elotuzumab, direcionado ao SLAMF7, mostrou eficácia em combinação com IMiDs, ampliando as opções terapêuticas disponíveis. A terapia com células T CAR, que visa o BCMA e GPRC5D, está se destacando como uma abordagem promissora para pacientes com MM refratário. Os anticorpos biespecíficos, como o teclistamab, e os conjugados anticorpo-droga, exemplificados pelo belantamab mafodotina, também têm apresentado resultados promissores, demonstrando eficácia comparável à terapia com células T CAR em certos contextos (Morè et al., 2023; Zhang et al., 2023). Essas terapias alvo molecular têm impulsionado avanços significativos no tratamento do MM, proporcionando maior eficácia, menos efeitos colaterais e uma melhoria geral na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes (Hussain et al., 2023).

Como o prognóstico do MM melhorou e os pacientes permanecem em terapia por mais tempo, há uma necessidade de intervenções de cuidados de suporte para otimizar a qualidade de vida do paciente e o estado funcional ao longo do tratamento. Considerações sobre estilo de vida, incluindo dieta, atividade física, sono e aspectos psicológicos devem ser abordadas, uma vez que impactam o desenvolvimento e a progressão da doença. São necessárias mais pesquisas nessa área para orientar práticas clínicas eficazes (Shapiro et al., 2021).

Apesar do evidente progresso, ainda persistem desafios no manejo do MM. Embora os pacientes possam responder inicialmente bem ao tratamento, muitos desenvolvem resistência medicamentosa ao longo do tempo. Diversos fatores, como alterações epigenéticas e genéticas, anomalias no transporte e no metabolismo de drogas, vias de sinalização intracelular e de apoptose desreguladas, resistência de células-tronco cancerígenas e dependência das células do MM do microambiente da medula óssea, estão envolvidos nos mecanismos de resistência a medicamentos nessa doença. A reversibilidade dos mecanismos epigenéticos tem estimulado estudos para entender sua relação com o estilo de vida (Das et al., 2022).

A compreensão da ampla variedade de manifestações clínicas e das implicações prognósticas do mieloma múltiplo é fundamental para direcionar estratégias terapêuticas eficazes. Abordagens terapêuticas abrangentes que abordem não apenas o controle da doença, mas também o tratamento das complicações associadas, desempenham um papel crucial na melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes com MM. Assim, é essencial adotar uma abordagem integrada que considere as necessidades individuais de cada paciente, personalizando o tratamento para maximizar a sobrevida e minimizar o impacto da doença ao longo do tempo.

3 MÉTODO

Este estudo consistiu em uma análise retrospectiva de pacientes com mieloma múltiplo, com o objetivo de traçar seu perfil demográfico, clínico e laboratorial no momento do diagnóstico e, em seguida, correlacionar essas características com a sobrevida.

A pesquisa foi conduzida no setor de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), a partir da revisão de prontuários médicos. Os dados foram coletados de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024. A inclusão foi baseada nos critérios revisados do International Myeloma Working Group (IMWG), enquanto pacientes com dados insuficientes para o diagnóstico ou com outras desordens de células plasmáticas foram excluídos.

As variáveis analisadas abrangeram cinco categorias:

- 1) Perfil Demográfico: idade, sexo, cor.
- 2) História Clínica e Manifestações: sintomas como dor óssea, fadiga, fraturas patológicas e outras manifestações.
- 3) Exames Laboratoriais e de Imagem: resultados de hemograma, eletroforese de proteínas, imunoglobulinas, e exames de imagem para avaliação de lesões ósseas.
- 4) Análise Medular: porcentagem de plasmócitos no mielograma e dados citogenéticos.
- 5) Estadiamento e Tratamento: sistemas de estadiamento Durie & Salmon e ISS/R-ISS, tipo de tratamento recebido e desfechos como óbito.

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística descritiva e inferencial utilizando o software IBM SPSS Statistics, versão 25.0. Análise descritiva foi utilizada para apresentar os dados em frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas), valores mínimos, máximos, média e desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75 (variáveis numéricas). A normalidade das variáveis contínuas foi verificada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. A associação entre as variáveis categóricas foi avaliada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher (post-hoc de Bonferroni), conforme apropriado, para determinar as diferenças nas proporções. Adicionalmente, foram calculadas as Razões de Chances (Odds Ratio - OR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para quantificar a força das associações. Para comparação das variáveis contínuas entre os grupos, utilizou-se teste t de Student para amostras independentes. Em todas as análises, um valor de p-valor inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise Demográfica

Tabela 1 - Dados Epidemiológicos

IDADE AO DIAGNÓSTICO	N	%
< 40	4	3,5
40-49	13	11,4
50-59	23	20,1
60-69	40	35,08
70-79	17	14,9
≥ 80	4	3,5
Mediana	61	
Variabilidade	27-89	
SEXO		
Masculino	56	49,1
Feminino	57	50
RAÇA/ETNIA		
Pardo	96	84,2
Outros	17	14,9
PROCEDÊNCIA		
Plano Piloto/DF	6	5,2
Cidades Satélites/DF	87	76,3
Outros	17	14,9

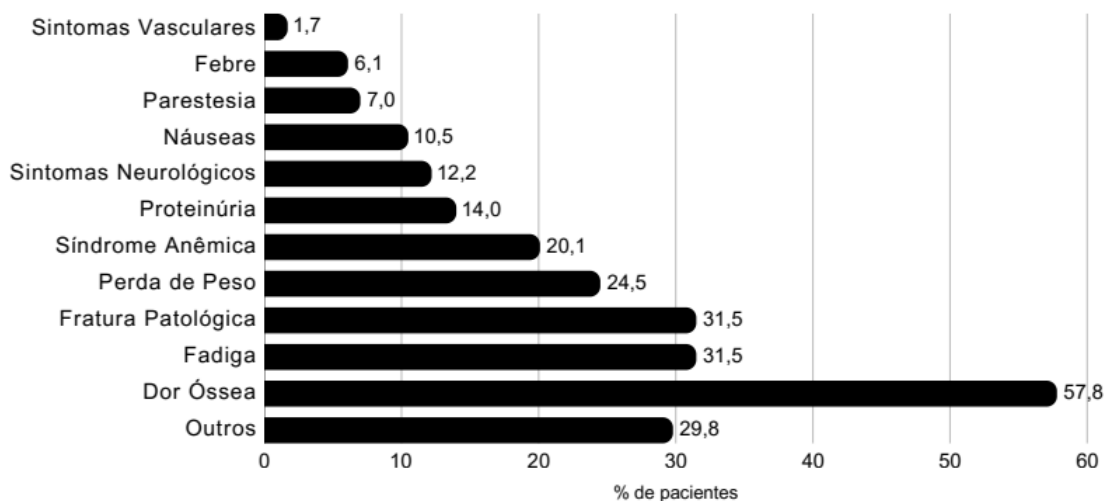
O diagnóstico de mieloma múltiplo foi confirmado em 114 indivíduos, dos quais 4 (3,5%) tinham menos de 40 anos e 40 (35,08%) encontravam-se na faixa etária de 60 a 69 anos no momento do diagnóstico (Tabela 1). A idade mediana foi de 61 anos, valor próximo ao descrito por Silva et al., de 63 anos. Observou-se discreta diferença entre os sexos: 56 (49,1%) eram homens e 57 (50%) mulheres, dados que corroboram os achados de Silva et al. e Sakae et al., que reportaram 52,5% e 56,5%, respectivamente, de participantes do sexo feminino.

O grupo pardo foi predominante, totalizando 96 pessoas (84,2%), provavelmente refletindo uma característica demográfica típica da população brasileira ou uma possível inconsistência no preenchimento do prontuário. Esse resultado contrasta com o estudo norte-americano conduzido por Kyle et al., no qual 97% da amostra era composta por indivíduos brancos.

Para o diagnóstico, a presença de >10% de plasmócitos na medula óssea associada aos critérios CRAB/EDM foi observada em 77 (68,8%) casos. Em 21 (18,7%) registros, constatou-se plasmocitoma associado aos critérios CRAB/EDM. Já o achado de >60% de plasmócitos na medula óssea esteve presente em 14 (12,5%) ocorrências.

4.2 Análise Clínica

Gráfico 1 - Manifestações Clínicas



Dor óssea foi observada em 66 indivíduos (57,8%), achado coerente com os 58% relatados por Kyle et al., mas contrastante com o estudo de Sakae et al., que descreveu 93,5% dos diagnosticados com esse sintoma. Fratura patológica esteve presente em 36 pessoas (31,5%), percentual superior aos 9,9% registrados por Silva et al.

Fadiga foi reportada por 36 participantes (31,5%) e perda de peso por 28 (24,5%), valores próximos aos 32% e 24% descritos por Kyle et al., respectivamente. Febre ocorreu em apenas 7 (6,1%), frequência semelhante à observada por Silva et al. (7,9%), enquanto náuseas foram registradas em 12 ocorrências (10,5%). Parestesia esteve presente em 8 indivíduos (7%), percentual próximo ao descrito por Kyle et al. (5%). Outros sintomas neurológicos foram mencionados em 14 registros (12,2%).

Quanto às manifestações vasculares, foram identificados apenas 2 casos (1,7%), número bastante inferior ao de Sakae et al. (21,7%). Destaca-se ainda que esse achado diverge do reportado na literatura, que indica frequência de 15% a 30% para distúrbios da hemostasia e 10% para trombose venosa. Por fim, a proteinúria foi detectada em 16 participantes (14%).

4.3 Exames Laboratoriais e de Imagem

Tabela 2 - Exames hematológicos

	N	MEDIANA	VARIABILIDADE
Hemoglobina (g/dL)	92	3,5	5.98 - 17.2
Hematócrito (%)	82	11,4	17.29 - 50.2
Leucócitos (/mm ³)	90	6200	1100 - 13360
Plaquetas (/mm ³)	40	204000	17200 - 654200
Reticulócitos (%)	17	1.65	0.8 - 4.16

A hemoglobina inicial foi registrada em 80,7% dos pacientes (N=92) e variou de 5,98 g/dL a 17,2 g/dL, com mediana de 9,97 g/dL, reforçando a alta prevalência de anemia no momento do diagnóstico do MM. O percentual de 20,7% (N=19) foi substancialmente superior ao observado por Kylie et al. (7%), sugerindo que, na população analisada, a apresentação clínica pode ocorrer em estágios mais avançados ou que existam diferenças epidemiológicas e de acesso ao diagnóstico precoce.

Pacientes com hemoglobina abaixo de 10 g/dL ao diagnóstico corresponderam 54,4%, uma frequência muito próxima à descrita por Nabhani et al. Dos pacientes analisados, 33,7% (N=31) apresentaram hemoglobina entre 8 g/dL e 10 g/dL. Apenas 23,9% não apresentaram anemia (Hb<12 g/dL) ao diagnóstico (N=22), proporção ligeiramente superior aos resultados brasileiros de Silva et al. (18,8%).

Os valores de hematócrito ao diagnóstico variaram de 17,29% a 50,2%, apresentando uma mediana de 30,47% (N=82). A substituição acentuada da medula óssea por células neoplásicas, frequentemente associada à deficiência de eritropoetina secundária à insuficiência renal, resulta na queda da produção de hemácias e, consequentemente, sua concentração. Entre os pacientes com reticulócitos registrados (N=19), a mediana foi de 1,65%, o que não indica aumento significativo do turnover medular e sugere um mecanismo de anemia de origem hipoproliferativa, não relacionado à hemólise.

A contagem de leucócitos no momento do diagnóstico (N=90) resultou em uma variabilidade entre $1,1 \times 10^9/\text{mm}^3$ e $13,36 \times 10^9/\text{mm}^3$ e uma mediana de $6,2 \times 10^9/\text{mm}^3$. Leucopenia ($<4 \times 10^9/\text{mm}^3$) foi observada em 14,4% dos pacientes, com apenas 1,1% apresentando valores inferiores a $2 \times 10^9/\text{mm}^3$, enquanto leucocitose ocorreu em 8,9% dos casos. Esses achados são semelhantes aos relatados por Kylie et al., que registraram leucopenia em 20% dos pacientes, contagem $<2 \times 10^9/\text{mm}^3$ em 1% e leucocitose em 8%. Dessa forma, a repercussão sobre as demais linhagens hematopoiéticas pode ocorrer, especialmente nos casos de doença avançada ou de infiltração medular extensa, levando a leucopenia ou, menos frequentemente, a leucocitose reativa.

Além disso, a contagem de plaquetas variou entre 17.200/mm³ e 654.000/mm³, com mediana de 204.000/mm³ entre 89 pacientes. Apenas 5,6% apresentaram trombocitopenia (<100.000/mm³) e 3,4% trombocitose (>500.000/mm³), valores compatíveis com os previamente descritos por Kylie et al., que apontaram 5% de pacientes trombocitopênicos e 2% com trombocitose, e pelo estudo brasileiro de Silva et al., que registrou 5,9% de trombocitopenia. A série megacariocítica costuma permanecer preservada no diagnóstico do MM, entretanto, uma pequena parcela de pacientes pode apresentar alterações plaquetárias devido à substituição da medula óssea por células neoplásicas ou a processos inflamatórios concomitantes.

A desidrogenase láctica (DHL) foi mensurada em 64 pacientes, tendo uma mediana de 331 U/L e variabilidade de 6,0 U/L a 713 U/L. Valores acima de 250 U/L foram identificados em 71,2% dos pacientes analisados (N=46), que costumam refletir uma maior atividade tumoral e alta taxa de renovação celular. A Proteína C-Reativa (PCR) registrou mediana de 0,72 mg/L e variabilidade de 0 mg/L a 31,3 mg/L (N=34), valor discretamente superior ao descrito por Kylie et al. de 0,4 mg/L. Observou-se também a dosagem de ferritina (N=24), com mediana de 841,4 ng/mL e variação entre 69,6 ng/mL e 2704,0 ng/mL, bem como da velocidade de hemossedimentação (VHS), que apresentou mediana de 90 mm/h e variou de 5 mm/h a 140 mm/h, entre 15 pacientes. Os valores elevados de VHS refletem o aumento da concentração de imunoglobulinas monoclonais, que favorecem o agrupamento de pilhas de hemácias, denominada formação de Rouleaux.

A dosagem sérica de cálcio evidenciou hipercalcemia (> 10,5 mmol/L) em 36,8% do total de pacientes (N=87), proporção muito próxima à descrita por Sakae et al., com 37%. A mediana encontrada foi de 10,0 mmol/L, com variação de 7,0 a 18,0, resultados compatíveis com os de Kylie et al., que relataram mediana 9,6 mmol/L e variabilidade entre 7,0 mmol/L e 17,2 mmol/L. Observou-se também hipocalcemia (<8,5 mmol/L) em 9,2 % dos pacientes. O aumento significativo da calcemia pode refletir atividade osteolítica intensa associada à infiltração óssea e costuma estar associado a pior prognóstico.

A hiponatremia (<135 mEq/L) foi observada em 43,4% dos pacientes (N=23), enquanto a hipernatremia foi rara, presente em apenas 3,8% (N=2). No contexto do MM, é importante considerar que parte desses casos de hiponatremia pode não refletir um verdadeiro distúrbio hidroeletrólítico, mas sim pseudohiponatremia, ocorrendo devido à presença de paraproteinemia, que desloca a fração aquosa do soro nas metodologias laboratoriais indiretas de determinação de sódio, resultando em valores artificialmente reduzidos (Tho; Charles; Teo, 2022).

Tabela 3 - Exames renais

	N	MEDIANA	VARIABILIDADE
Creatinina (mg/dL)	92	1.1	0.39 - 11.9
Ureia (mg/dL)	85	42	9 - 237
Albumina (g/L)	66	3.77	1.7 - 5.8
B2-microglobulina (ng/mL)	33	4.45	1.9 - 90
Ácido Úrico (mg/dL)	38	5.865	2.39 - 12.73

O quadro de insuficiência renal é uma complicação frequente ao diagnóstico do MM, frequentemente associada à nefropatia por cilindros, hipercalemia e desidratação. A creatinina sérica apresentou mediana de 1,1 mg/dL, variando entre 0,39 mg/dL e 11,9 mg/dL, valores muito próximos aos descritos por Kylie et al., cuja mediana de 1,2 mg/dL e variabilidade de 0,5 mg/dL a 18,2 mg/dL. Além disso, 26,1% dos pacientes (N=24) apresentaram creatinina >2,0 mg/dL, valor superior aos achados de Silva et al. (23,8%) e de Kylie et al. (19%). Dentre esses, 8 pacientes ultrapassaram o valor de 4,0 mg/dL (8,7%). A dosagem de ácido úrico apresentou mediana de 5,86 mg/dL (variação: 2,29–12,73 mg/dL), semelhante à faixa descrita por Silva et al. (3,1–15,1 mg/dL). Hiperuricemia (> 8,0 mg/dL) foi observada em 13,1% dos pacientes (n = 5), frequência inferior à relatada por Silva et al. (24,8%) e Kylie et al. (27%), possivelmente relacionada a menor prevalência de comprometimento renal avançado ou menor carga tumoral nesta amostra.

A albumina sérica apresentou mediana de 3,77 g/dL (variação: 1,7–5,8 g/dL), compatível com os valores de Silva et al. (1,7–5,9 g/dL). Níveis < 3,0 g/dL ocorreram em 16,7% dos casos, taxa semelhante à descrita por Kylie et al. (15%). A hipoalbuminemia, incorporada ao International Staging System (ISS), reflete inflamação crônica e produção excessiva de paraproteínas, associando-se a pior prognóstico. A fosfatase alcalina (FAL) apresentou mediana de 236 U/L, variando de 96 a 824 U/L. Valores acima de 300 U/L foram observados em 33,3% dos pacientes (N = 18), frequência significativamente maior que a registrada por Kylie et al. (9%). Este aumento pode refletir maior comprometimento ósseo na população estudada, como lesões osteolíticas extensas e prevalentes. O colesterol total apresentou mediana de 182 mg/dL, com variabilidade de 46 mg/dL e 792 mg/dL, enquanto os resultados de Kylie et al. indicaram mediana de 173 mg/dL e variação de 52 mg/dL a 433 mg/dL.

Tabela 4 - Eletroforese de proteínas

	N	%
Pico em γ	25	39,7
Pico β - γ	5	7,9
Pico em β	9	14,3
Pico em	4	6,3
Pico biclonal	2	3,2
Pico de albumina e pequena quantidade de globulina	2	3,2
Hipogamaglobulinemia	5	7,9
Normal	11	17,5

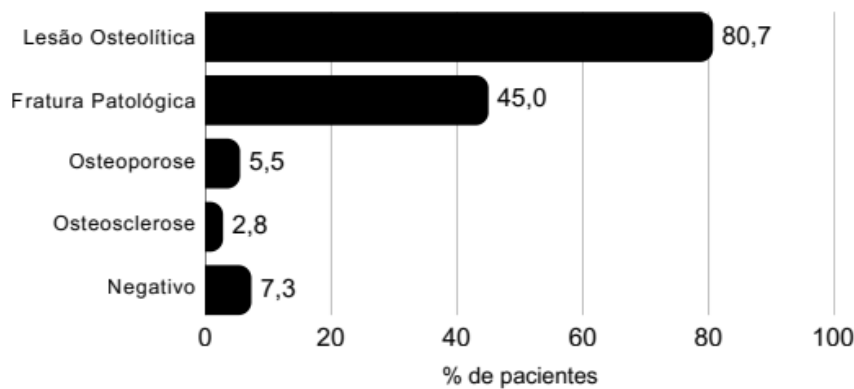
Entre os pacientes analisados (N=63), 39,7% apresentaram pico monoclonal na região de gamaglobulinas, 14,3% em beta-globulinas, 7,9% com pico entre região de gama e betaglobulinas e 3,2% com pico biclonal. Observou-se uma discrepância nos casos com pico em gama em relação aos estudos de Kylie et al. (54%) e Silva et al. (65,9%), possivelmente relacionada à dificuldade de registro ou à inconsistência de informações nos prontuários clínicos. Por outro lado, a frequência de picos em betaglobulinas (14,3%) mostrou concordância com os achados de Silva et al. (14,1%) e Kylie et al. (13%), enquanto o pico biclonal, presente em 3,2% dos pacientes, também se aproximou dos valores de Kylie et al. (2%) e Silva et al. (1,2%). Além disso, hipogamaglobulinemia foi identificada em 7,9% dos casos, valor muito semelhante ao observado por Kylie et al. (8%).

Tabela 5 - Imunofixação

	N	%
IgG κ	34	32,1
IgG λ	23	21,7
IgA κ	10	9,4
IgA λ	11	10,4
Cadeia livre κ	13	12,3
Cadeia livre λ	11	10,4
Biclonal	1	0,9
Não secretor	3	2,8

Conforme a Tabela 5, as imunoglobulinas do tipo IgG κ foram predominantes, correspondendo a 32,1% dos diagnósticos, seguidas pelas IgG λ , com 21,7%. Esses resultados são próximos aos descritos por Kylie et al., que registraram 34% para IgG κ e 18% para IgG λ , indicando concordância quanto ao padrão de predominância das subclasse IgG. As proteínas de Bence-Jones, tanto kappa quanto lambda, foram identificadas em 22,7% dos pacientes, valor compatível com os achados de Silva et al., que relataram 22,9% de casos com cadeia leve detectável.

Gráfico 2 - Achados Radiológicos



Quanto aos exames de imagem, o achado mais frequente, lesões osteolíticas, foi identificado em 88 indivíduos (80,7%), enquanto osteoporose esteve presente em 6 registros (5,5%), valores que contrastam fortemente com os 47,4% e 11,1% observados por Silva et al., respectivamente. Além disso, a taxa de lesões osteolíticas também difere do estudo de Kyle et al., no qual foram detectadas em 67% dos avaliados. Os resultados considerados negativos corresponderam à ausência de alterações relevantes, sendo que, no presente estudo, 8 exames de imagem (7,3%) foram classificados como normais.

4.4 Análise Medular

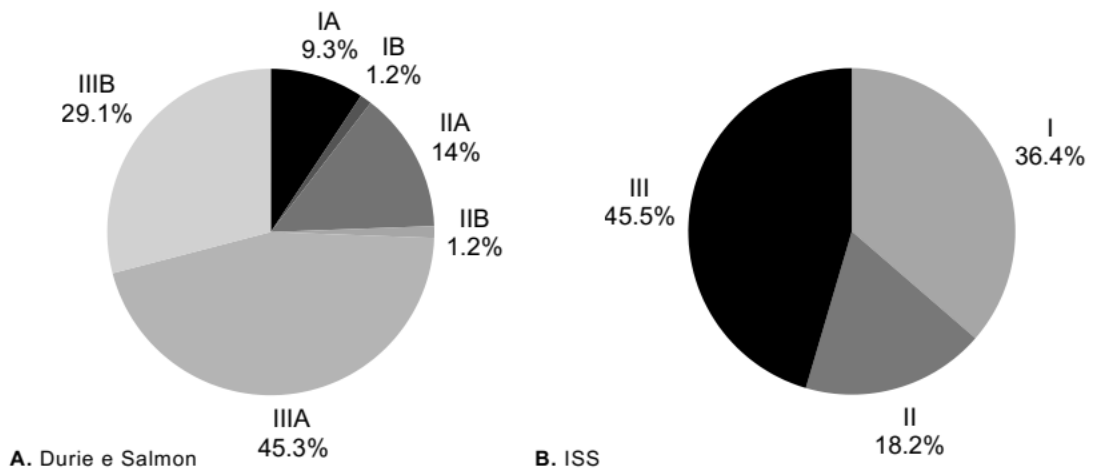
Tabela 6 - Mielograma

Células Plasmáticas (%)	N	% de pacientes
< 10	6	6,5
10-30	42	46,1
31-60	29	31,8
> 60	12	13,1
Mediana	29	
Mín-máx	1.93-87	

As porcentagens de plasmócitos observadas no mielograma apresentaram mediana de 29%, variando entre 1,93% e 87%. Entre os 89 exames analisados (Tabela 6), 6,5% apresentaram valores abaixo de 10%, índices superiores aos 4% relatados por Kylie et al. A faixa de 10% a 60% foi a mais frequente, abrangendo 77,9% dos pacientes, enquanto no estudo de Kylie et al. representou 62%. Por fim, 13,1% dos exames apresentaram plasmocitose acima de 60%, valor inferior aos 33% observados por Kylie et al.

4.5 Estadiamento

Gráfico 3 - Estadiamento



Quando considerado o estadiamento clínico de Durie & Salmon, a maioria dos indivíduos estudados, 64 (74,4%), foi classificada como estadio III, indicando doença avançada e pior prognóstico, resultado semelhante aos 63 (62,4%) relatados por Silva et al. No estadio II, 13 participantes (15,2%) foram identificados, percentual inferior aos 32 registros (31,7%) descritos por Silva et al. Apenas 9 (10,5%) encontravam-se no estadio I, valor ligeiramente superior aos 6 indivíduos (5,9%) reportados pelo mesmo autor. Apesar de a maioria dos avaliados em nosso contexto apresentar-se em estadio III, estudos internacionais apontam que essa porcentagem não ultrapassa 55%.

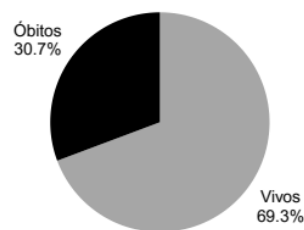
Em relação ao ISS, a maior parte da amostra, 25 indivíduos (45,5%), também pertencia ao estágio III, seguidos por 20 (36,4%) no estágio I e 10 (18,2%) no estágio II. Nossos resultados diferiram dos descritos por Silva et al., nos quais a maior parcela (31; 42,5%) situava-se no estágio II, seguida por 22 (30,1%) no estágio III e 20 (27,4%) no estágio I. Entretanto, em estudo realizado no Brasil, a aplicação do ISS apresentou resultados comparáveis, com 23 participantes (13,4%) classificados no estágio I, 73 (42,4%) no estágio II e 76 (49,2%) no estágio III.

4.6 Prognóstico e Sobrevida

Tabela 7 - Intervalo entre o diagnóstico e o tratamento

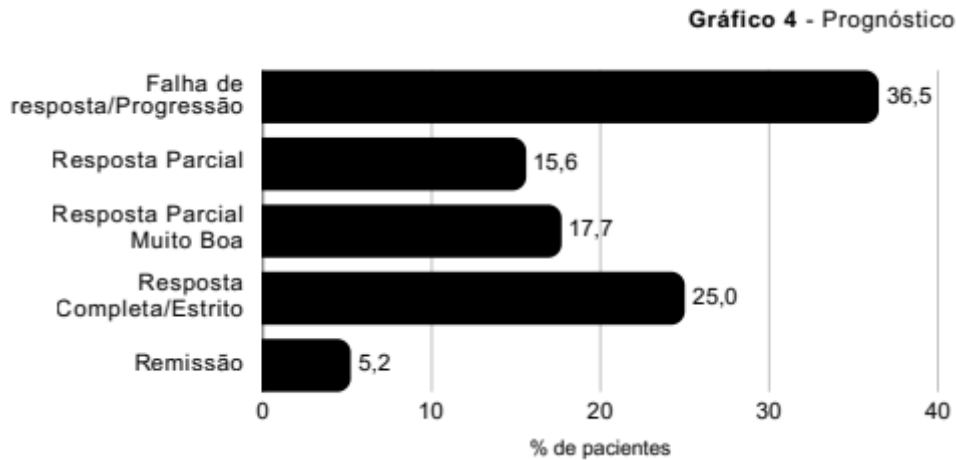
tempo (meses)	N	% de pacientes
< 1	65	57
> 1	24	21
> 3	2	1,7
> 6	3	2,6
Não tratado	1	0,8

Gráfico 5 - Óbitos



Apesar de grande parte estar em estadio avançado, em 65 (57%) indivíduos o intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi inferior a 1 mês. Entre os

demais, 24 (21%) iniciaram após 1 mês, 2 (1,7%) após 3 meses, 3 (2,6%) começaram após 6 meses, e 1 (0,8%) paciente não recebeu tratamento algum.



Quanto às respostas terapêuticas, 35 indivíduos (36,5%) ainda apresentam falha de resposta/progressão, 15 (15,6%) obtiveram resposta parcial, 17 (17,7%) demonstraram resposta parcial muito boa, 24 (25%) alcançaram resposta completa/estrita e apenas 5 (5,2%) encontram-se em remissão da doença.

Ao final da coleta, 79 indivíduos (69,3%) estavam vivos, enquanto 35 (30,7%) haviam evoluído a óbito, resultados semelhantes aos relatados por Silva et al., que apresentaram 70 (69,4%) vivos e 31 (30,6%) falecidos. Também foi analisado o tempo decorrido até o óbito após a realização do tratamento, com os seguintes achados: 11,4% (n=4) faleceram em até 1 ano, 42,8% (n=15) entre 1 e 5 anos, 11,4% (n=4) entre 6 e 10 anos, e 5,7% (n=2) mais de 10 anos após a intervenção terapêutica.

O estudo incluiu dados de 29 prontuários de pacientes com diagnóstico de MM que evoluíram para óbito, a fim de se estabelecer relação prognóstica com os resultados coletados. A Tabela 1 apresenta a análise descritiva das variáveis numéricas da amostra, incluindo valores mínimos, máximos, média, desvio padrão, mediana e percentis. A média de idade no prontuário foi de 70,28 anos ($\pm 11,35$).

Tabela 1. Análise descritiva das características dos pacientes com mieloma múltiplo (n=29).

	Mínimo	Máximo	Média \pm DP	Mediana (P25 – P75)
Idade atual	41,00	94,00	70,28 \pm 11,35	73,00 (63,00 – 78,00)
Idade Diagnóstico	39,00	89,00	66,81 \pm 12,12	69,00 (58,00 – 77,00)
Hemoglobina (g/dL)	5,98	15,80	9,53 \pm 2,83	9,30 (7,26 – 11,85)
Hematócrito (%)	17,29	47,90	28,85 \pm 8,12	27,66 (22,83 – 34,93)
Leucócitos (/mm ³)	1100,00	12720,00	6335,30 \pm 2707,55	6200,00 (3700,00 – 8300,00)
Plaquetas (/mm ³)	71000,00	407000,00	205586,96 \pm 98305,74	184000,00 (140400,00 – 290000,00)
Cálcio total (mg/dL)	7,70	18,00	10,78 \pm 2,47	10,45 (9,00 – 11,85)

Notas: os dados são apresentados em valores mínimos, máximos, média e desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75.

A Tabela 2 apresenta a associação entre diversas variáveis categóricas e a sobrevida dos pacientes, dicotomizada em "Sobrevida < 29 meses" (n=15) e "Sobrevida

> 29 meses" (n=14). Assim, observou-se uma prevalência de 51,72% dos pacientes com sobrevida menor a 29 meses. A maioria dos pacientes tinha mais de 65 anos de idade no momento do estudo (68,97%). Da mesma forma, a maior parte dos pacientes foi diagnosticada com mieloma múltiplo após os 65 anos (53,85%). A maioria dos pacientes era residente do Distrito Federal (82,14%) e apresentava outros sintomas relacionados à doença (71,43%). A análise dos 'Outros sintomas' revelou uma variedade de manifestações clínicas, com destaque para a Síndrome Anêmica, que foi o sintoma isolado mais frequente, relatado em 5 pacientes (17,24%). Outros sintomas relacionados foram Proteinúria e Pneumonia. Sintomas gastrointestinais, como náuseas e êmese (vômitos), também foram recorrentes, aparecendo de forma isolada e em combinação com outras manifestações em 3 pacientes no total. A fraqueza muscular foi outro sintoma notável, observado em 2 pacientes (6,90%). Uma parte considerável dos dados (27,59%) foi categorizada como 'Não informado'. Dessa forma, para análise, foram agrupados em presença x ausência de outros sintomas.

Tabela 2. Associação entre características clínicas e laboratoriais e a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo (n=29).

		Sobrevida			P-valor	OR	IC(OR)95%
		Total (n=29)	<29 meses (n=15)	>29 meses (n=14)			
		n (%)	n (%)	n (%)			
Idade atual	> 65 anos	20 (68,97)	9 (60,00)	11 (78,57)	0,427	0,409	(0,079 - 2,114)
	<65 anos	9 (31,03)	6 (40,00)	3 (21,43)			
Idade no diagnóstico	> 65 anos	14 (53,85)	8 (57,14)	6 (50,00)	0,716	1,333	(0,283 - 6,279)
	<65 anos	12 (46,15)	6 (42,86)	6 (50,00)			
Local	DF	23 (82,14)	12 (80,00)	11 (84,62)	0,750	0,727	(0,102 - 5,201)
	Entorno	5 (17,86)	3 (20,00)	2 (15,38)			
Presença de outros sintomas	Sim	20 (71,43)	12 (80,00)	8 (61,54)	0,410	2,500	(0,462 - 13,521)
	Não	8 (28,57)	3 (20,00)	5 (38,46)			
Intervalo DX-TTO	> 1 mês	6 (20,69)	3 (20,00)	3 (21,43)	0,991	---	---
	< 1 mês	19 (65,52)	10 (66,67)	9 (64,29)			
	Não tratado / sem informação	4 (13,79)	2 (13,33)	2 (14,29)			
Hemoglobina	Baixo	19 (82,61)	12 (85,71)	7 (77,78)	0,627	1,714	(0,196 - 15,019)
	Normal	4 (17,39)	2 (14,29)	2 (22,22)			
Hematócrito	Baixo	17 (85,00)	11 (84,62)	6 (85,71)	1,000	0,917	(0,068 - 12,322)
	Normal	3 (15,00)	2 (15,38)	1 (14,29)			
Leucócitos	Alterado	7 (30,43)	3 (21,43)	4 (44,44)	0,363	0,341	(0,055 - 2,131)
	Normal	16 (69,57)	11 (78,57)	5 (55,56)			
Plaquetas	Alterado	10 (43,48)	5 (35,71)	5 (55,56)	0,417	0,444	(0,080 - 2,457)
	Normal	13 (56,52)	9 (64,29)	4 (44,44)			
Cálcio total	Alterado	15 (62,50)	8 (57,14)	7 (70,00)	0,678	0,571	(0,103 - 3,183)
	Normal	9 (37,50)	6 (42,86)	3 (30,00)			

Notas: os dados são apresentados em frequências absolutas e relativas, *odds ratio* e intervalo de confiança. P-valor obtido por teste de Qui-quadrado ou exato de Fischer (n<5).

Abreviações: DX-TTO = diagnóstico/tratamento.

O intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento (DX-TTO) para a maior parte da amostra foi de menos de um mês (65,52%), conforme tabela 3. Em relação às variáveis laboratoriais, a maioria dos pacientes apresentou níveis baixos de hemoglobina (82,61%) e de hematócrito (85,00%). A maioria dos pacientes apresentou leucócitos e plaquetas em níveis normais (69,57% e 56,52%, respectivamente). Já em relação ao cálcio total, a maioria dos pacientes apresentou valores alterados (62,50%).

Tabela 3. Comparação das características clínicas entre os grupos de sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo (n=29).

	Sobrevida		P-valor
	<29 meses (n=15)	>29 meses (n=14)	
	N / Média ± DP	N / Média ± DP	
Idade atual	15 / 68,87 ± 10,93	14 / 71,79 ± 11,99	0,499
Idade Diagnóstico	14 / 67,00 ± 11,30	12 / 66,58 ± 13,51	0,932
Hemoglobina (g/dL)	14 / 9,10 ± 2,80	9 / 10,19 ± 2,92	0,378
Hematócrito (%)	13 / 28,28 ± 8,63	7 / 29,89 ± 7,62	0,685
Leucócitos (/mm ³)	14 / 6896,36 ± 2241,02	9 / 5462,56 ± 3254,38	0,223
Plaquetas (/mm ³)	14 / 216692,86 ± 100979,73	9 / 188311,11 ± 97234,09	0,512
Cálcio total (mg/dL)	14 / 10,54 ± 2,26	10 / 11,11 ± 2,83	0,586

Notas: os dados são apresentados em média e desvio padrão.

Na comparação das características clínicas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis avaliadas. Os p-valores obtidos foram: Idade atual (p=0,499), Idade no Diagnóstico (p=0,932), Hemoglobina (p=0,378), Hematócrito (p=0,685), Leucócitos (p=0,223), Plaquetas (p=0,512) e Cálcio total (p=0,586), conforme tabela Z. Isso sugere que, para este estudo, a idade, bem como as variáveis sanguíneas e o cálcio total, não foram fatores determinantes para a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo reforçam a complexidade do diagnóstico e do manejo do mieloma múltiplo, destacando um perfil epidemiológico e clínico que, em muitos aspectos, se alinha a dados da literatura nacional e internacional, mas que, em outros, aponta para particularidades significativas. A predominância de pacientes em estágios avançados da doença (Durie & Salmon III e ISS III) no momento do diagnóstico é um achado notável, sugerindo a existência de barreiras no acesso ao diagnóstico precoce ou de uma apresentação clínica mais agressiva na população estudada. Essa realidade impacta diretamente no prognóstico dos pacientes, apesar do tratamento ter sido iniciado em um período relativamente curto para a maioria dos indivíduos, o que é um ponto positivo a ser ressaltado.

O estudo também revela discrepâncias importantes em relação à literatura internacional, como a prevalência de dor óssea e a taxa de fraturas patológicas, que foram superiores aos dados norte-americanos, mas semelhantes aos encontrados em outros estudos brasileiros. Isso pode refletir características específicas da população, como a demografia ou a resposta biológica à doença, ou até mesmo diferenças na metodologia e nos critérios de registro de sintomas. É importante destacar, ainda, a divergência na prevalência de pico monoclonal na região de gamaglobulinas, o que pode indicar inconsistências no preenchimento de prontuários, um desafio comum em estudos retrospectivos.

Apesar das limitações inerentes aos dados de uma metodologia retrospectiva, como a ausência de informações completas registradas nos sistemas de prontuários, o estudo oferece uma visão abrangente das manifestações clínicas e laboratoriais do mieloma múltiplo em um contexto específico. A análise da sobrevida dos pacientes, com a maioria deles ainda viva, e a distribuição do tempo de óbito após o tratamento, são dados valiosos que podem contribuir para aprimorar as estratégias de cuidado e acompanhamento. Em suma, os achados destacam a importância de políticas de saúde que visem ao diagnóstico mais precoce e ao manejo adequado do mieloma múltiplo, especialmente em populações onde a doença se manifesta em estágios avançados, a fim de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BANASZKIEWICZ, M. et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 11, p. 1828–1828, 1 nov. 2019.
2. BERNSTEIN, Z. S.; E. BRIDGET KIM; RAJE, N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. *Cells*, v. 11, n. 15, p. 2308–2308, 27 jul. 2022.
3. BHATT, P.; KLOOCK, C.; COMENZO, R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Current Oncology*, v. 30, n. 2, p. 2322–2347, 15 fev. 2023.
4. BOTTINI, P. V.. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
5. BOVE, V. et al. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Global Oncology*, n. 8, 1 jul. 2022
6. BRAGGIO, E.; RENAULT, I. Z. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
7. CANÇADO, R. D. Mieloma Múltiplo e anemia. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
8. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo - Relatório de Recomendação. maio. 2022.
9. CORREA, N. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. *Observatório de Oncologia*. 29 mar. 2019. DAS, S. et al. Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1649–1649, 31 jan. 2022.
10. DIAS, A. G. et al. CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OS ATUAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL. *Uningá Review*, v. 21, n. 1, 2015. D’AMICO, E. A.; VILLAÇA, P. R. Mieloma Múltiplo e distúrbios da hemostasia. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
11. FALCÃO, R. P.; DALMAZZO, L. F. F. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007
12. FERRI, F. F. *Oncologia e Hematologia - Recomendações Atualizadas de Diagnóstico e Tratamento*. 2019.
13. FOTIOU, D.; GAVRIATOPOULOU, M.; TERPOS, E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers*, v. 12, n. 1, p. 191–191, 13 jan. 2020.
14. GARFALL, A. L. New Biological Therapies for Multiple Myeloma. *Annual Review of Medicine*, v. 75, n. 1, 20 set. 2023.

15. GIOSEFFI, J. R. Panorama do Mieloma Múltiplo no SUS. Observatório de Oncologia. 08 fev. 2024.
16. GLOBOCAN 2022, The Global Cancer Observatory. World Health Organization. 08 fev. 2024.
17. GOZZETTI, A. et al. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Applications in Clinical Practice. *Journal of Personalized Medicine*, v. 10, n. 3, p. 120–120, 10 set. 2020.
18. HANAMURA, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *International Journal of Hematology*, v. 115, n. 6, p. 762–777, 9 maio 2022.
19. HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. 7ª edição. Grupo A, 2018.
20. HUNGRIA, V. T. M. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
21. HUSSAIN, M.; YELLAPRAGADA, S.; HADIDI, S. A. Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Review Article. *Blood and lymphatic cancer*, v. Volume 13, p. 33–57, 1 set. 2023.
22. KOSMALA, A.; BLEY, T.; PETRITSCH, B. Imaging of Multiple Myeloma. *RöFo*, v. 191, n. 09, p. 805–816, 11 jun. 2019.
23. KUNDU, S. et al. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*, 25 fev. 2022. KYLE, R. A. et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 78, n. 1, p. 21–33, 1 jan. 2003.
24. MAIOLINO, A.; MAGALHÃES, R. J. P. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007.
25. MARTINEZ, G. A. Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007
26. MIKHAEL, J.; BHUTANI, M.; COLE, C. E. Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. *The American Journal of Medicine*, v. 136, n. 1, p. 33–41, 1 jan. 2023.
27. MONTEITH, B. E.; SANDHU, I.; LEE, A. S. Management of Multiple Myeloma: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current Oncology*, v. 30, n. 5, p. 4382–4401, 22 abr. 2023.
28. MORÈ, S. et al. Current Main Topics in Multiple Myeloma. *Cancers*, v. 15, n. 8, p. 2203–2203, 8 abr. 2023. NAPODANO, C. et al. Laboratory and Clinical Settings of Heavy/Light Chain (HLC) Assays in the Management of Monoclonal Gammopathies and Multiple Myeloma. *Journal of Personalized Medicine*, v. 13, n. 5, p. 743–743, 27 abr. 2023.
29. OLIVEIRA, A. L.; NUCCI, M. Infecção em Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 29, n. 1, 1 mar. 2007. OLIVEIRA, R. A. et al.

- Mielograma e Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo em Hematologia - Prática e Interpretação. 2015.
30. PADALA, S. A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*, v. 9, n. 1, p. 3–3, 20 jan. 2021 PAIVA, B.;
 31. SAN-MIGUEL, J. F.; AVET-LOISEAU, H. MRD in multiple myeloma: does CR really matter? *Blood*, v. 140, n. 23, p. 2423–2428, 8 dez. 2022.
 32. RAGBOURNE, S. C. et al. The Association between Metabolic Syndrome and Multiple Myeloma. *Acta Haematologica*, v. 144, n. 1, p. 24–33, 14 maio 2020.
 33. RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 97, n. 8, p. 1086–1107, 23 maio 2022.
 34. RODRÍGUEZ-LAVAL, V. et al. Imaging of Multiple Myeloma: Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 1, p. 264–264, 2 jan. 2024.
 35. SAKAE, T. M.; SANTOS, N. A. F.; BALDESSAR, M. Z. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd*, v. 8, p. 216-221, 27 abr. 2010.
 36. SALOMON-PERZYŃSKI, A.; JAMROZIAK K.; GŁODKOWSKA-MRÓWKA, E. Clonal Evolution of Multiple Myeloma—Clinical and Diagnostic Implications. *Diagnostics*, v. 11, n. 9, p. 1534–1534, 25 ago. 2021.
 37. SHAPIRO, Y. N. et al. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, v. 11, n. 10, 26 out. 2021. SILVA, R. P. O. et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, v. 31, n. 2, p. 63–68, 1 abr. 2009.
 38. THO, Z. L. B.; CHARLES, J. S.; TEO, D. B. Less is More: Pseudohyponatremia in Multiple Myeloma. *The American Journal of Medicine*, v. 135, n. 2, p. e44–e46, fev. 2022.
 39. VAN DE DONK, N. W. C. J.; PAWLYN, C.; YONG, K. L. Multiple myeloma. *The Lancet*, v. 397, n. 10272, p. 410–427, 1 jan. 2021.
 40. WALLINGTON-BEDDOE, C. T.; MYNOTT, R. L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, 23 set. 2021.
 41. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia*. Editora Atheneu. 2013.
 42. ZHANG, X. et al. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 20 fev. 2023.