

**MIELOMA MÚLTIPLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E AVANÇOS TERAPÊUTICOS NA
MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES
DIAGNOSTICADOS.**

Juliana Ormond de Oliveira

Hematologia Clínica e Imunohematologia de Banco de Sangue

Academia de Ciência e Tecnologia

São José do Rio Preto

2018

Resumo.O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia hematológica de células linfoides B maduras caracterizadas pela infiltração clonal e descontrolada de plasmócitos na medula óssea, ocasionando a produção de proteína monoclonal. Representa cerca de 1% de todos os tumores malignos e 10% das neoplasias hematológicas. Essa doença não tem cura, no entanto o diagnóstico precoce aumenta a sobrevida e melhor qualidade de vida para do paciente. Os principais sintomas são hipercalcemia, insuficiência renal, lesão óssea, supressão da hematopoiese e infecções recorrentes. O Estadiamento de Durie&Salmon, foi adotado com a finalidade de determinar o prognóstico e auxiliar no acompanhamento dos pacientes diagnosticados. O ISS correlaciona a β -2 microglobulina e albumina sérica enquanto fatores de prognóstico. O tratamento realizado com a finalidade de controlar a doença, propiciar qualidade de vida e prolongar a sobrevida dos pacientes, atualmente vem sendo lançados medicamentos mais específicos para as células malignas e que causam menos efeitos colaterais.

Palavras-chaves:Mieloma Múltiplo.Estadiamento.Lesão óssea. Proteína monoclonal.

1. INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica de células linfoides B maduras caracterizadas pela infiltração clonal e descontrolada de plasmócitos na medula óssea, ocasionando a produção de proteína monoclonal (proteína M), que conseqüentemente poderá ocasionar hipercalcemia, insuficiência renal, lesão óssea, supressão da hematopoiese e maior risco de infecções (SILVA et al., 2007; OLIVEIRA, 2015). Representa cerca de 1% de todos os tumores malignos e 10% das neoplasias hematológicas (BRASIL, 2015).

Essa doença afeta principalmente paciente com aproximadamente 65 anos de idade e em ambos os sexos, apresentam anemia, dor óssea e infecções recorrentes (NAOUM, 2017). No Brasil a maioria dos pacientes têm diagnósticos tardios, onde 76% apresentam com o estágio III (SILVA et al., 2007). O MM não tem cura e a taxa de sobrevida pode variar de meses a anos, dependendo do diagnóstico precoce, quando isso ocorre possibilita aumento na sobrevida e melhor qualidade de vida para o paciente (OBSERVATORIO DE ONCOLOGIA, 2018). Recentemente um estudo realizado pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), mostrou que de 200 pacientes entrevistados, 98% nunca ouviram falar da doença antes de receberem o diagnóstico, 26% foram encaminhados para um especialista após um ano do início dos sintomas, 44% receberam o diagnóstico com dificuldade e 69% demoraram de um a três meses para iniciar o tratamento (REVISTA ABRALE, 2018).

Os pacientes diagnosticados devem ser submetidos à investigação do prognóstico, pois é importante classificar o estadiamento da doença e iniciar o quanto antes o tratamento mais indicado (SILVA, 2007). Há outros distúrbios envolvendo os plasmócitos, como a Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), a Macroglobulinemia de Waldenström e o Plasmocitoma ósseo solitário, sendo importante analisar as manifestações clínicas e laboratoriais entorno de cada doença (SILVA, 2015).

Este trabalho trata-se de revisão bibliográfica com objetivo de retratar a características clínicas e diagnósticas do Mieloma Múltiplo e o desenvolvimento de terapias visando à qualidade de vida dos pacientes portadores dessa doença.

2. DIAGNÓSTICO

As principais manifestações clínicas da doença podem estar presentes ou não, sendo as mais comuns: dor óssea, fraturas, anemia, infecções recorrentes, insuficiência renal levando a oligúria, edema, uremia, hipercalcemia causando vômitos, náuseas, constipação, fraqueza, podendo apresentar também cefaleia, vertigem, confusão, borramento visual estes devido à síndrome de hiperviscosidade (BRASIL, 2015).

Os sintomas são de suma importância para se decidir que ações devem ser tomadas, sendo assim a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 2008 critérios de diagnósticos. O quadro 1 apresenta os critérios de diagnóstico para pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Quadro 1. Critérios de diagnóstico do Mieloma Múltiplo pela OMS.

PACIENTES SINTOMÁTICOS	PACIENTES ASSINTOMÁTICOS
Imunoglobulina > 3,0 g/dL para IgG e > 2,5 g/dL para IgA no soro. Proteína urinária de Bence-Jones (cadeias leve Kappa e Lambda) > 1,0 g/24 horas.	Imunoglobulina > 3,0 g/dL
Plasmócitos na medula óssea > 10% Sintomas obrigatórios, definidos por sinais clínicos e denominado pela sigla CRAB.	Plasmócitos na medula óssea > 10%
C: Hipercalcemia R: Insuficiência Renal A: Anemia B: Lesões líticas nos ossos	Ausência de sintomas relacionados à doença.

Fonte: (OLIVEIRA, 2015).

Utiliza-se como método o sistema de estadiamento clínico, denominado Estadiamento de Durie & Salmon, com a finalidade de determinar o prognóstico e auxiliar no acompanhamento dos pacientes diagnosticados (SILVA, 2007). É baseado no monitoramento dos altos níveis séricos de β_2 -microglobulina, esta estará relacionada a alta massa tumoral e diminuição da função renal, e baixa albumina sérica, causada principalmente pelas citocinas inflamatórias como a

interleucina-6 influenciando na proliferação das células anômalas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR, 2013). A desidrogenase láctica sérica (LDH) apresenta-se elevada, podendo ser um marcador importante e está relacionada à presença de doença extra-óssea (MARTINEZ, 2007). São analisados também como critérios de quantificação da massa tumoral a concentração da hemoglobina, cálcio sério, proteína M sérica e urinária, e presença de lesões ósseas (OLIVEIRA, 2015). O hemograma apresenta anemia normocíticanormocrômica, leucometria normal ou neutropenia, plaquetas normais ou leveplaquetopenia (FAILACE, 2009). Em 2005 foi estabelecido o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), com o intuito de simplificar e auxiliar no estadiamento das diferentes evoluções e seus parâmetros permite uma melhor avaliação de sobrevida dos pacientes, o ISS correlaciona a β -2 microglobulina e albumina sérica enquanto fatores de prognóstico (SUCRO, 2009).

Quadro 2. Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)

Estádios	Crítérios	Sobrevida mediana (meses)
Estadio I:	β 2M <3,5mg/l e albumina > 3,5	62
Estadio II:	β 2 M <3,5mg/l e albumina <3,5g/dl ou β 2 M 3,5 - < 5,5 mg/l.	44
Estadio III:	β 2 M \geq 5,5 mg/l.	29

Fonte: (SUCRO, 2009)

Segundo o ISS no estágio mais avançado os pacientes apresentam anemia, plaquetopenia e infiltração medular (SILVA, 2007).

Exames complementares devem ser realizados como a citogenética, pode ser realizada pela citogenética convencional ou se disponível pelo método de FISH, pois 20 a 50 % dos pacientes apresentam alterações cromossômicas, as alterações de importância prognóstica são $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, $t(14;20)(q32;q12)$, alterações do cromossomo 1 (ganho de 1q, deleção de 1q) e status da ploidia [31,32], sendo as alterações mais comuns as $t(11;14)(q13;q32)$, $del(13q14)$ e $del(17p13)$. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR, 2013; BRASIL, 2015)

3. TRATAMENTO

O MM é incurável sendo o tratamento realizado com a finalidade de controlar a doença, propiciar qualidade de vida e prolongar a sobrevivência dos pacientes (OLIVEIRA, 2015). Fatores como sintomas, idade, performance status e presença de comorbidades devem ser considerados, para isso há dois grupos, os pacientes que apresentam idade menor que 70 anos, com bom performance status, função renal próxima ao ideal e sem comorbidades, são candidatos a quimioterapias com altas doses seguidas de transplantes autogênicos, sendo os quimioterápicos mais utilizados a dexametasona, vincristina, doxorubicina e dexametasona (VDA), e a talidomida. Os pacientes que não são candidatos ao transplante autogênico apresentam idade maior que 65 anos, performance status ruim, comorbidades e função renal prejudicada, para eles são recomendados tratamentos com agentes alquilantes, como o melfalano e prednisona (COLLEONI, 2007). Há também tratamentos auxiliares como a radioterapia, quando existe dor óssea devido ao acúmulo de plasmócitos, medicamentos para a anemia como a eritropoietina, hemodiálise nos casos em que a função renal está prejudicada, plasmaférese, transfusão sanguínea (HEMORIO, 2010).

Os doentes com MM assintomáticos podem não tratar a doença de imediato, permanecendo em vigilância clínica ou tratar a fim de retardar a progressão da doença (BRASIL, 2017).

No ano de 2017 foi aprovado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar(ANS), o medicamento Daratumumabe, pertence ao grupo de anticorpo monoclonal, ligando-se as células cancerosas, focando especificamente nas células tumorais e usa o próprio sistema imunológico do paciente, diferente dos outros medicamentos quimioterápicos (JANSSEN, 2017).

O mais novo medicamento aprovado em dezembro de 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA), é o Lenalidomida, esse medicamento é um imunomodulador, que melhora a atividade das células imunológicas e ajudam a eliminar as células do câncer. Esse medicamento é indicado em juntamente com a dexametasona para pacientes em recidiva que já tenham recebido algum tratamento (BRASIL, 2017).

4. CONCLUSÃO

No Brasil vem sendo aprovados medicamentos que auxiliam no tratamento e melhoram a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença e novos medicamentos vêm sendo lançados com a finalidade de causar menos efeitos colaterais e ser mais específico contra as células malignas. Nos últimos anos a doença está recebendo destaque devido sua importância e por ser responsável por tantos casos reportados e pela alta taxa de mortalidade, para que essa taxa diminua devem ser estimulados programas que orientem aos profissionais da saúde e a própria população informações importantes sobre a doença e que as opções terapêuticas possam ser disponibilizadas mais facilmente pelo governo aos pacientes diagnosticados.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABRALE. **Os desafios do mieloma múltiplo no Brasil**. Disponível em: <<https://abrale.org.br/revista-online/os-desafios-do-mieloma-multiplo/>>. Acesso em: 24 abril 2018.

ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AVANÇADA. **Aprovação de novo remédio é um marco contra o mieloma múltiplo**. Disponível em: <<http://www.assistenciafarmaceutica.far.br/aprovacao-de-novo-remedio-e-um-marco-contra-o-mieloma-multiplo/>>. Acesso em 04 maio 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR. Mieloma Múltiplo. 2013. Disponível em: <http://amb.org.br/diretrizes/_DIRETRIZES/mieloma_multiplo/files/assets/common/downloads/publication.pdf>. Acesso em: 15 abril 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. **Lenalidomida é aprovada no Brasil**. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/2-uncategorised/296-lenalidomida-e-aprovada-no-brasil>>. Acesso em 03 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. **Diário Oficial da união**, Brasília, DF, 07 ago. 2015. p. 38.

ANVISA . Agência Nacional de Vigilância da Saúde. **Aprovada lenalidomida e mais 3 tratamentos para câncer**. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovada-lenalidomida-e-mais-3-tratamentos-para-cancer/219201/pop_up?inheritRedirect=false>. Acesso em: 18 abril 2018.

COLLEONI, G.W.B. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 29, n. 1, p. 31-35, 2007.

FAILACE, R. et al. Hemograma: manual de interpretação. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2009.

JANSSEN. Identificação do medicamento: Dalinvi. Disponível em: <http://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/product/pdf/dalinvi_pub01_vp.pdf>. Acesso em 14 abril 2018.

HEMOCENTRO DO RIO DE JANEIRO. **Mieloma Múltiplo**: Orientações básicas para pacientes e familiares. 2010. Disponível em: <http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais_2010/Mieloma_multiplo.pdf>. Acesso em: 28 abril 2018.

MARTINEZ, G.A. Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 29, n. 1, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100007>. Acesso em: 15 abril 2018.

NAOUM, F.A. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

OLIVEIRA, R.A.G. **Hemograma**: como fazer e interpretar. 2ª edição. São Paulo: RED Publicações, 2015.

PALUMBO, A. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. **Journal of Clinical Oncology**, Nova Iorque, v. 33, n. 26, p. 2863-2869, 10 set, 2015.

SILVA, R. O. deP. et al. **Mieloma múltiplo**: estudo prognóstico e verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. 2007. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2007.

SILVA, C.V.S. **Mieloma Múltiplo**: importância dos fatores de prognóstico no tratamento. 2012. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2012.

SILVA, S.M.M.F. da. **A Evolução da Abordagem Terapêutica do Mieloma Múltiplo nos últimos 20 anos**. 2015. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2015.

SUCRO, L.V. et al. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 19, n. 1, p. 58-62, 2009.
