

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIA DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DO PARÁ**

**GABRIEL SEABRA AGUIAR DE BRITO**

**O IMPACTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM HOSPITAL PÚBLICO  
DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO EM BELÉM  
DO PARÁ**

Belém  
2019

GABRIEL SEABRA AGUIAR DE BRITO

**O IMPACTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NOS PORTADORES DE  
MIELOMA MÚLTIPLO EM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM BELÉM DO  
PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do grau em  
Medicina pela Universidade Federal do  
Pará.

Orientadora: Dra. Ana Virginia Van Den  
Berg

Belém  
2019

---

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

---

B862i Brito, Gabriel Seabra Aguiar de

O impacto do transplante de medula óssea nos portadores de mieloma múltiplo em um hospital público de referência em Belém do Pará / Gabriel Seabra Aguiar de Brito; orientadora, Ana Virginia Van Den Berg. – Belém, 2019.

38f.

Referências: f. 31-32

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina e Cirurgia do Pará, Belém, 2019.

CDD:

---

Catalogação na obra: Bibl. Luciene Dias Cavalcante – CRB2/1076

GABRIEL SEABRA AGUIAR DE BRITO

**O IMPACTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NOS PORTADORES DE  
MIELOMA MÚLTIPLO EM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM BELÉM DO  
PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina  
pela Universidade Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA:

\_\_\_\_\_ - Orientadora  
Dra. Ana Virginia Van Den Berg  
Universidade Federal do Pará

\_\_\_\_\_ - Examinador  
Dr. Murilo Chermont Azevedo  
Universidade Federal do Pará

\_\_\_\_\_ - Examinadora  
Dra. Fernanda de Nazaré Cardoso dos  
Santos Cordeiro  
Hospital Ophir Loyola

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

Agradeço a fé que permitiu chegar até aqui e certamente fará Deus me guiar por muitos outros caminhos.

A minha família, Paulo, Eliene, Fernanda, os quais sempre foram verdadeiros tesouros. Neles encontrei o exemplo, força, para alcançar todos os meus objetivos. Completar esta etapa seria impossível sem vocês.

Ao meu Amor Brenda, por companheirismo incessante, paciência perseverante e por jamais permitir que desista ou esmoreça perante qualquer desafio. Transbordo minhas palavras de imenso agradecimento também a sua família, Ricardo, Betinha e Dhara

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, inicialmente, a todos os professores que marcaram minha vida com sinais ilustríssimos do valor da sapiência.

Agradeço também toda a equipe técnica responsável pelo andamento deste trabalho, o qual inclui setores do Hospital Ophir Loyola, e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará.

*Na procura de conhecimentos, o primeiro  
passo é o silêncio, o segundo ouvir, o  
terceiro lembrar, o quarto praticar e o  
quinto ensinar aos outros.  
- Ensino Judaico*

## RESUMO

**Introdução:** O Mieloma Múltiplo é uma doença rara no universo de patologias, porém ganha destaque entre as condições malignas hematológicas, principalmente nos homens a partir da sexta década de vida. Seu desenvolvimento é insidioso, tornando o diagnóstico difícil e tardio. Os recursos para tratamento são amplos, incluindo a possibilidade do Transplante de Medula Óssea. O prognóstico encontra-se igualmente heterogêneo, visto que para uma mesma terapêutica pode-se obter diferentes respostas. **Objetivo:** Identificar fatores que modifiquem a resposta esperada para o Transplante de Medula Óssea, incluindo critérios epidemiológicos e clínicos. **Método:** Fez-se a revisão dos prontuários dos últimos 10 anos de atendimento de um Hospital público para identificação daqueles que realizaram o transplante. Dividiu-se a análise em eixos temporais de diagnóstico, tratamento quimioterápico e pré/pós transplante a fim de analisar as mesmas variáveis em cada uma e determinar se houve alteração no prognóstico mediante presença de algum fator ao longo do tempo. **Resultado:** Nos últimos 10 anos, o Hospital totalizou 147 pacientes com MM e, destes, 22 realizaram transplante de MO. Os participantes da pesquisa tinham em média 55 anos, realizaram 6 ciclos quimioterápicos, principalmente utilizando o regime CTD. O Estágio dos pacientes era em sua maioria III na escala de ISS. Ao analisar os exames laboratoriais, identificou-se que a média da Hb e Alb foram marcadores de sucesso do transplante. Além disso, seus valores no momento do Diagnóstico impactam diretamente a sobrevida livre de doença. **Conclusão:** Identificou-se correlação dos dados clínicos e epidemiológicos semelhantes aos encontrados na literatura, exceto pela média de idade, a qual foi menor neste trabalho. Constatou-se que a média dos valores de Hemoglobina e Albumina, ao longo do tempo de tratamento, relacionaram-se diretamente com o resultado do transplante, corroborando para um impacto na sobrevida dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea.

**Palavras Chave:** Mieloma Múltiplo. Transplante. Sobrevida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Myeloma is a rare disease in the universe of pathologies, but it stands out among hematological malignancies, especially in men from the sixth decade of life. Its development is insidious, making the diagnosis difficult and late. The resources for treatment are broad, including the possibility of Bone Marrow Transplantation. The prognosis is also heterogeneous. The same therapy bring different responses. **Objective:** Identify factors that modify the expected response to Bone Marrow Transplantation, including epidemiological and clinical outcomes. **Method:** The medical records of the last 10 years of service of a public hospital were reviewed to identify those who performed the transplant. The analysis was divided into time axes of diagnosis, chemotherapy and pre / post transplantation in order to analyze the same variables in each one and to determine if there was a change in the prognosis by the presence of some factor over time. **Results:** In the last 10 years, the Hospital totaled 147 patients with MM and, of these, 22 underwent transplantation of MO. The participants of the research had on average 55 years, performed 6 chemotherapeutic cycles, mainly using the CTD regimen. The patients' stage was mostly III on the ISS scale. When analyzing the laboratory tests, it was identified that the mean of Hb and Alb were markers of transplant success. In addition, their values at the time of diagnosis directly impact disease-free survival. **Conclusion:** We identified a correlation between clinical and epidemiological data similar to those found in the literature, except for the mean age, which was lower in this study. It was found that the mean values of hemoglobin and albumin over the treatment time were directly related to the transplant result, corroborating an impact on the survival of the patients who performed bone marrow transplantation.

**Key-words:** Multiple Myeloma, Transplant, Survival

## LISTA GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1</b> – População de estudo.....	36
<b>GRÁFICO 2</b> - Índice de Massa Corpórea.....	38
<b>GRÁFICO 3</b> - Frequência de Comorbidades.....	38
<b>GRÁFICO 4</b> – Frequência do Sintoma Inicial.....	40
<b>GRÁFICO 5</b> – Frequência dos Sintomas ao Longo da Doença.....	41
<b>GRÁFICO 6</b> – Número absoluto x percentil dos Ciclos Quimioterápicos.....	44
<b>GRÁFICO 7</b> – Efeitos adversos.....	46
<b>GRÁFICO 7</b> – Lesões ósseas.....	46
<b>GRÁFICO 8</b> – Condição Atual dos Pacientes.....	49

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Critérios Diagnósticos do Mieloma Múltiplo.....	31
<b>TABELA 2</b> – Classificação de Risco do MM.....	32
<b>TABELA 3</b> – Estadiamento de Durie and Salmon (D&S) e International Stratifications System (ISS).....	32
<b>TABELA 4</b> - Valores de Referência para cada exame Laboratorial.....	33
<b>TABELA 5</b> – Critérios de Resposta ao Tratamento.....	34
<b>TABELA 6</b> – Pacientes com Diagnóstico de MM entre 2008 e 2018.....	36
<b>TABELA 7</b> – Perfil epidemiológico.....	37
<b>TABELA 8</b> – Perfil Etário e Antropométrico.....	37
<b>TABELA 9</b> – Sistemas Acometidos.....	39
<b>TABELA 10</b> – Frequência dos Critérios Diagnósticos.....	42
<b>TABELA 11</b> – Frequência dos Estágios do MM entre os pacientes.....	42
<b>TABELA 12</b> – Número de ciclos quimioterápicos implementados.....	43
<b>TABELA 13</b> – Frequência dos Regimes Quimioterápicos.....	44
<b>TABELA 14</b> – Intervalo de tempo.....	45
<b>TABELA 15</b> – Frequência dos Efeitos Adversos ao Transplante.....	46
<b>TABELA 16</b> – Localização e Frequência das Lesões ósseas.....	47
<b>TABELA 17</b> – Média dos exames em cada momento do estudo x Transplante.....	48
<b>TABELA 18</b> – Relação Entre Presença de Comorbidades e Óbito ou Recidiva.....	48
<b>TABELA 19</b> – Relação entre Presença de Óbito ou Recidiva com Resposta a Quimioterapia.....	51
<b>TABELA 20</b> – Relação entre Tempo e Presença de Óbito e Recidiva.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

Alb	Albumina
B2M	Beta 2 microglobulina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRAB	Acrônimo para hipercalemia, doença renal, anemia e doença óssea ( <i>bone</i> em inglês)
D&S	Estadiamento de Durie and Salmon
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FISH	<i>Fluorescence in Situ Hybridization</i>
FLC	<i>Free Light Chain</i> (Cadeia Leve Livre)
GEP	<i>Gene Expression Profiling</i>
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
Hb	Hemoglobina
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	Sistema Internacional de Estadiamento
LDH	Lactato Desidrogenase
MGUS	Gamopatia Monoclonal de Significado clínico Indeterminado
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Medula Óssea
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCLI	<i>Plasma Cell Labeling Index</i>
PET-TC	<i>Positron Emission Tomography Computerized Tomography</i>
RM	Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TC	tomografia computadorizada;
TMO	Transplante de Medula Óssea

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>1.1 OBJETIVOS</b> .....	17
1.1.1 Objetivo Geral.....	17
1.1.2 Objetivo Específico.....	17
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1 MIELOMA MÚLTIPLO.....	18
2.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO MIELOMA MÚLTIPLO.....	25
<b>3 MÉTODO</b> .....	28
<b>4 RESULTADOS</b> .....	36
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	55
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	62
<b>REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica decorrente da proliferação contínua e heterogênea de plasmócitos (HANBALI, 2017). Os diferentes eventos genéticos, associado a desregulação celular do microambiente da Medula Óssea (HERLIHY, 2017), promovem o surgimento de sinais e sintomas, bem como lesões de órgãos alvo, de forma progressiva e muitas vezes letal (ANDERSON, 2016).

Apesar de o MM já existir na histórica médica por muitos anos, o primeiro relato bem documentado ocorreu no ano de 1844, escrito pelo médico Samuel Solly, o qual identificou na autópsia de Sarah Newbury uma massa avermelhada na sua medula óssea. Inicialmente ele acreditava se tratava de uma doença com consideráveis sinais inflamatórias, iniciando nos vasos e progredia fazendo a destruição óssea e lesão renal (KYLE, 2011).

No entanto, por ser um comerciante respeitado em sua época e apresentar sinais e sintomas que hoje são considerados cardinais da doença, foi o caso de Thomas McBean (1845) que ficou mais conhecido na história da medicina. Ele sentia fadiga, dores no peito, teve fraturas de ossos longos e alterações na urina (KYLE, 2008).

A urina deste paciente foi enviada ao patologista, químico renomado Dr. Henry Bence Jones no ano de 1845. Apesar deste não fazer nem um relato sobre alguma proteína na urina, a partir de 1880 a proteína mais encontrada na urina dos pacientes portadores de MM foi alcunhada pelo nome do cientista (KYLE, 2008).

Vale ressaltar que inicialmente o MM não era entendido por este nome, mas por doença de Khaler, em homenagem ao Professor Otto Khaler. Este contribuiu para divulgação do relato de caso em eventos científicos, no qual o paciente apresentava proteinúria, dor óssea e uma grande massa na medula óssea identificado post-mortem (KYLE, 2008).

A partir de 1920 os estudos avançaram e ajudaram-no diagnóstico, tratamento e avaliação dos sintomas dos pacientes com MM (KYLE, 2008). Porém, ainda sim o MM permanece como uma doença sem cura e com sobrevida média 6 anos (DUTTA, 2017), havendo casos de sobrevida por tempo maior que 10 anos (LANDGREN, 2017).

Apesar de ser considerada uma doença rara, é a segunda mais frequente neoplasia hematológica (KAZANDJIAN, 2016), ficando atrás apenas do Linfoma

(BLIMARK, 2014), e representa 1% de todas as neoplasias (GERTZ, 2003). A incidência e prevalência do MM recrudescer linearmente conforme a idade, sendo que a média de idade ao diagnóstico é 70 anos, sendo que 37% terá cerca de 65 anos e 26% dos pacientes terá entre 65 e 74 anos (BLIMARK, 2014).

Na população ocidental a taxa de incidência anual, ajustada para cada idade é 5,6 casos para cada 100 mil pessoas, sendo mais frequente em negros e em pessoas do sexo masculino (SANDY JR, 2015). Os estudos apontam que os locais de maior incidência do MM são no nordeste da Europa, no continente Norte americano, Austrália e Nova Zelândia (BLIMARK, 2014). Os países onde há a menor incidência da doença são Japão, Iugoslávia e Grécia (BLIMARK, 2014). No Brasil estima-se que exista cerca de 30.000 pacientes em tratamento do MM (MINNICELLI, 2015).

Apesar do MM ser uma doença multifatorial e de origem genética, as atuais taxas de incidência podem ser justificadas por alguns fatores de risco, como estilo de vida caótico, obesidade, sobrepeso, possuir anemia perniciosa, espondilite anquilosante, ser bombeiro, fazendeiro ou estar muito exposto a queimadas e agrotóxicos, seja a exposição direta ou indireta (alimentação) (SERGENTANIS, 2015). Além disso, há alguns marcadores que são sinônimos de progressão de estágios 'Pré Mieloma Múltiplo' para o diagnóstico de MM, como as taxas séricas de proteína M (SØRRIG, 2016) (HANBALI, 2017).

Em detrimento da exposição mais frequente a estes fatores de risco e aumento da expectativa de vida da população, as alterações genéticas, gênese do MM, são propiciadas. Acredita-se que o MM é um conjunto entre mutações, seja gênicas e/ou cromossômicas (DUTTA, 2017), mudança nos níveis das citocinas (CHESI, 2015; KIZAKI, 2016) e desequilíbrio do microambiente da medula óssea (FAIRFIELD, 2016).

Os indivíduos acometidos estão, predominantemente, entre a sexta e oitava década de vida e não percebem o instalar da doença mediante evolução insidiosa (DE ATAÍDE, 2011). Entre estes sintomas, destacam-se em prevalência a fraqueza, dor óssea, cansaço, dificuldade de estar atento e ansiedade. Vale ressaltar que além destes, o paciente apresenta linfonodomegalias, náuseas, anemia, cefaleia, entre outros (COSTANZO, 2018).

Mediante os sintomas e alguns exames, o diagnóstico é feito e para estabelecer o tratamento adequado é necessário classificar quanto ao estágio que a doença encontra e sua agressividade. Assim, a correta terapêutica é estabelecida de forma individualizada (RAJKUMAR, 2016). O tratamento é constituído por etapas de

indução, manutenção, algumas vezes há o transplante e um tratamento adicional aos citados anteriormente (WILLENBACHER, 2018).

Nestas etapas de tratamento, há uma infinidade de recursos que podem ser utilizados, como quimioterápicos, radioterapia, imunobiológicos e transplante de medula óssea (TMO). Os quimioterápicos dificilmente são utilizados isoladamente, geralmente empregados em ciclos de um conjunto dos mesmos. Radioterapia é utilizada de forma mais pontual para tratar consequências mais localizadas da doença (RAJKUMAR, 2016).

O TMO é considerado um marcador no tratamento, pois nem todos poderão tê-lo como uma opção terapêutica. Isso porque há critérios, como idade e lesões em órgão alvo, que impossibilitam o indivíduo a ser apto ao procedimento (ARAÚJO, 2018). Além disso, o transplante implica em regimes quimioterápicos diferentes daqueles que seriam realizados em viabilidade do mesmo (WEISEL, 2017).

Quando o TMO é possível, o indivíduo é conduzido desde o início com um tratamento ótimo para este fim. Possuir esta alternativa mostra-se vantajosa, visto que a mesma tem impacto na sobrevida e na sua qualidade de vida (LAHUERTA, 2008). Apesar das vantagens, há riscos, dentre eles infecções e o próprio óbito (SANCHEZ, 2017).

Além das possíveis complicações, percebe-se que há respostas diferentes, mesmo quando a mesma terapêutica é instituída, o que levanta possibilidade para influência de fatores que alterarem a resposta esperada (REMES, 2018). Acredita-se que dentre estes fatores está a idade e o estágio da doença (HUANG, 2018).

Assim, levantou-se a seguinte questão, no tratamento padrão ouro do MM está inserido a presença do TMO, o qual demonstra bons resultados, porém heterogêneos. Sabe-se que a consequência mediante este tratamento permeia alguns fatores que ainda não estão totalmente elucidados.

Neste contexto, suscita-se a seguinte hipótese, o TMO é eficiente e apresenta resultados diferentes mediante alguns fatores, como estágio da doença, idade do paciente, qual medicação foi implementada anteriormente, entre outros. Espera-se identificar fatores que estejam correlacionados com diferentes resultados mediante o transplante.

A partir de um tema de tamanha relevância onde há avanços na terapêutica que marcaram a vida dos seus portadores e a possibilidade de melhores desfechos

frente ao transplante, em decorrência de fatores que podem alterá-lo, dá-se o engendramento desta pesquisa.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

- Identificar fatores que modifiquem a resposta clínica após o transplante de medula óssea.

### 1.1.2 Objetivo Específico

- Identificar e descrever perfil epidemiológico dos participantes;
- Identificar, descrever e classificar perfil clínico dos participantes da pesquisa;
- Identificar, descrever e classificar o tratamento, sua resposta dos participantes da pesquisa;
- Identificar, descrever e classificar exames de imagem e laboratoriais;
- Identificar as datas que ocorreram consultas, exames e tratamentos e correlacioná-los com os desfechos;
- Identificar presença de transplante e correlacionar com características clínicas, laboratoriais, epidemiológicas e terapêuticas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 MIELOMA MÚLTIPLO

Mieloma Múltiplo (MM) é uma patologia incurável, hiperplásica e progressiva composta de plasmócitos os quais são consequência da proliferação descontrolada e clonal de células B, presentes na medula óssea. Os mesmos sintetizam e secretam imunoglobulina monoclonal ou fragmento, chamada proteína M. O resultado da proliferação celular tumoral no ambiente medular gera reabsorção óssea estimulada por citocinas, depósito de cadeias leves monoclonais nos túbulos renais e imunoglobulinas monoclonais ineficientes (AHLERT, 2013).

Quando tratada no âmbito das variadas patologias existentes não apresenta relevância quantitativa, porém ao ser colocado no rol de doenças hematológicas é a segunda doença maligna mais comum e representa 1% de todos os tipos de neoplasia (TSANG, 2019). No mundo aproximadamente 100.000 novos casos de MM são diagnosticados e 72.000 pacientes irão morrer acometidos pela mesma. Estes dados são mais marcantes em países industrializados (SARAF, 2012).

Nos Estados Unidos, por exemplo, há cerca de 67 casos novos e 33 mortes para cada 1 milhão de habitantes por ano, seguindo mesmo padrão estatístico de outros países desenvolvidos (TSANG, 2019). Na América Latina, por outro lado, as taxas de incidência e mortalidade são respectivamente 1.7 e 1.3 para cada 100.000 habitantes. As diferenças estatísticas ratificam a ausência de estudos nestas regiões, presença de subdiagnósticos e o caráter multifatorial da doença (CURADO, 2018).

Outro ponto que demonstra o caráter multifatorial da doença é a presença de taxas de incidência, bem como resultados diferentes mediante a mesma terapêutica, entre indivíduos com localização geográfica ou origem étnica distinta. Isso fica evidente ao detectar pior prognósticos nos indivíduos afro-americanos em comparação com a caucasianos europeus (KAZANDJIAN, 2016).

Há inúmeros trabalhos que mostram um maior risco em indivíduos que possuem caso na família, incluindo o aparecimento mais precoce da doença. A faixa etária e incidência habitual do MM é após os 60 anos. Quem possui casos na família a incidência aumenta após os 50 anos (SARAF, 2012). Os estudos baseados na população em geral demonstram maior incidência entre homens, sendo a relação 4.4

para cada 100 mil habitantes entre o sexo masculino e de 2.9 no feminino (BOYD, 2011).

Além disso, notou-se que a partir do século XXI as taxas de incidência aumentaram em proporção quase equivalente a proporção de tempo de sobrevivência (TURESSON, 2018). Antes de 2000 a expectativa de vida eram 12 meses, recrudescendo para o dobro do tempo após essa data. Essas taxas não são restritas aos pacientes mais jovens. Isso se deve basicamente aos avanços na terapêutica do MM (KAZANDJIAN, 2016).

Apesar de dados atuais robustos e descrição minuciosa sobre o MM, a doença tem um histórico recente na linha do tempo científica. As décadas de 40 e 50 do século XIX foram essenciais para história do MM. Nesse período além dos sintomas serem agrupados e organizados fazendo referência a uma patologia em comum, houve pesquisas sobre achados laboratoriais e *pós mortem* dos indivíduos que os apresentava (KYLE, 2008).

O primeiro caso, de fato, referente ao MM foi descrito por Solly em 1844, a qual pensou que a doença era proveniente de uma inflamação generalizada (KYLE, 2008). Porém o relato mais conhecido foi do Alexander Mc Bean. Este fato deve-se ao seu prestígio social como negociante e relação próxima com outros pesquisadores da época que converteram o relato do mesmo em pesquisas laboratoriais (KYLE, 2011).

Os sintomas dos pacientes de ambos os relatos não foram iguais. No entanto houve correspondência quanto a dor, sua localização, presença de fraturas e fadiga. O primeiro foi de uma mulher de 39 anos. Já o mais conhecido de um homem de 45 anos de idade. Os dois foram autopsiados e o achado mais destacado foi alterações ósseas, especialmente a presença de uma substância avermelhada no interior dos mesmos (KYLE, 2008).

Ainda no mesmo período, os médicos William Macintrey e Harley Street, com ajuda do Cientista Henry Bence Jones analisaram a urina do paciente Mc Bean. A novidade para época foi a constatação de uma proteína a qual Jones descreveu como uma variante hidratada e deutóxica da albumina. Por este motivo, esta proteína leva a alcunha do seu descobridor até o presente (KYLE, 2008).

Um pouco depois, em 1989, houve um relato de caso semelhante aos anteriores, porém este foi divulgado em evento científico. A autoria era do professor Otto Kahler. Este trabalho relatava uma doença de apresentação anômala e ficou

muito conhecida. Era a primeira vez que o MM recebia uma denominação na história médica, Doença de Kahler (KYLE, 2011).

No final do século XIX até o início do XX houve uma evolução nos conhecimentos sobre o Mieloma. Em 1895, Waldeyer pela primeira vez utilizou o termo “plasma Cell”, usando-a para designar os linfócitos B e sua produção de anticorpos específicos da doença. Em seguida, os neuro anatomistas Ramon e Cajal descreveram com mais acurácia o tema. Em 1928, divulgou-se de forma igualmente inédita uma série de relatos de caso sobre MM, porém ainda sem este título (KYLE, 2008).

Até meados de 1940, após 100 anos dos primeiro relatos do MM, os principais avanços eram sobre definição e diagnóstico da Doença. A partir de então iniciou-se um aprimoramento no âmbito do tratamento. Durante este período várias terapêuticas foram instituídas, mas foi na década de 50 e 60 do século XX, com a utilização de corticosteroides e melfalano que melhores resultados passaram a ser recorrente (KYLE, 2008).

Foi também neste período, precisamente em 1967, que o patologista John Clamp, em um experimento da Bristol em Londres, decidiu utilizar o termo Mieloma Múltiplo pela primeira vez. Para isso valeu-se de estudos do Bence Jones, Dr William Macintrey e o conjunto de relatos de caso para unificar a definição e um único nome (KYLE, 2011).

Nas décadas de 70 e 80 do mesmo século houve a organização de estágios da doença, realizados em 1975 por Durie e Salmon, bem como a adição do TMO como recurso terapêutico em 1983 (KYLE, 2008). Foi na transição para o século XXI que surgiram as consideradas novas drogas para o tratamento de MM, como Talidomida, Bortozomibe e ocorreu uma nova forma de estagiar a doença, o sistema de estadiamento Internacional, o qual utiliza recursos laboratoriais mais aprimorados para fazê-lo (KYLE, 2011).

Mesmo após quase 200 anos de estudo, a fisiopatologia da doença não é totalmente compreendida. Inicialmente, acreditava-se que o processo fundamental da doença era o descontrole na produção de uma única célula linfocítica a qual substituída a medula saudável por inúmeras variantes patológicas. Essa teoria ficou conhecida como um modelo linear do desenvolvimento do MM (DUTTA, 2017).

O processo inicial do modelo linear é a aquisição de translocações cromossômicas e sua consequente hiperploídia, a qual resulta em uma proliferação

desregulada de Linfócitos B. A consequência natural é o surgimento de um estágio pré maligno, conhecido como Gamopatia Monoclonal de Significado clínico Indeterminado (MGUS). Este, por sua vez, é considerado um momento de aprimoramento das células fora do ambiente medular (DUTTA, 2017).

Quando presente em linfonodos, as células mutadas começam a ganhar independência, adquirem recursos para deslocar-se na corrente sanguínea, fazem infiltrações nos tecidos, alteram a fisiologia natural dos locais onde se instalam. Dessa forma, a doença faz seu ciclo natural de progressão de algo assintomático para algo sintomático (DUTTA, 2017).

O modelo Linear ficou escasso de argumentos para explicar a complexidade da doença e por este motivo criou-se os modelos expansionista e de heterogeneidade Intraclonal. No primeiro houve o entendimento que as células prole serão iguais ao índice, porém com pequenos avanços mutantes. Isso explicaria o lento e progressivo avanço do estado MGUS para MM (DUTTA, 2017).

Já o modelo Intraclonal, acreditava que as células prole estariam aplicada a uma metodologia darwiniana. Os processos de mutação e hiperplóidia que ocorrem nas células prole não são uniformes e podem constituir células mais ou menos agressivas. Isso explicaria as variantes apresentações e o motivo de o curso da doença ter comportamentos variáveis em indivíduos distintos (DUTTA, 2017).

Ao passar dos anos, adicionou-se a esses modelos o aprimoramento genético e celular. Notou-se que dentro do microambiente medular havia uma intensa interação celular, microvascular, interleucinas, marcadores genéticos os quais influenciavam diretamente a gênese do MM (DONDERO, 2017; LI, 2016). Além disso, a interação das células com os outros órgãos foi melhor estudada e percebeu-se que esta interação também era rebuscada através de mecanismos moleculares (TERPOS, 2018).

Mediante uma fisiopatologia complexa e que envolve vários sistemas é natural esperar uma apresentação de sintomas vasto. Por este motivo convencionou-se raciocinar o MM no acrônimo CRAB<sup>1</sup>, conforme sugerido por seu criador Dr Kryler. Ele sintetizou de forma objetiva as principais alterações do paciente na língua inglesa: Hipercalcemia, Insuficiência Renal, Anemia e Lesões Ósseas (TALAMO, 2010).

---

<sup>1</sup> Acrônimo para hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea (*bone* em inglês)

Apesar de um acrônimo simplório, conseguiu resumir as consequências e tornou a lembrança de outros sintomas mais fácil. Ao pensar na anemia, lembra-se da alteração do ambiente medular, bem como a presença da leucopenia, trombocitopenia, anisocitose, aumento da massa intramedular óssea, compressão de discos vertebrais e conseqüentemente dores neuropáticas (TALAMO, 2010).

Além disso, pode-se raciocinar nas inúmeras proteínas anarquicamente produzidas no indivíduo portador de MM, as quais se correlacionam diretamente com a insuficiência Renal, bem como a hiper viscosidade sanguínea. Ademais, há as alterações ósseas relacionadas a hipercalcemia que aumentam a fragilidade bem como número de fraturas patológicas (TALAMO, 2010).

Apesar do recurso didático, o Acrônimo não conseguiria resumir toda complexidade de sinais e sintomas, visto que são contabilizados hoje mais de 40 relacionados ao MM. Dentre os sintomas, destaca-se a dor, fraqueza, fadiga, problemas com o sono, perda do apetite, náuseas e vômitos. Além dos sintomas, sabe-se que há uma queda da qualidade de vida dos portadores de MM com a evolução da doença (RAMSENTHALER, 2016).

Para acompanhar ou quantificar essa variedades de sintomas ao longo do tempo foram identificados uma infinidade de alterações laboratoriais para auxiliar os médicos a conduzirem os pacientes de uma forma melhor. Fato que existem inúmeras alterações e que a cada dia se estudam mais marcadores para aperfeiçoar a orientação do paciente para a saúde (PAULA, 2009).

Apesar do número quantitativo extenso de alterações laboratoriais, há aquelas que se destacam em frequência principalmente. Dentre elas, destaca-se a diminuição da hemoglobina, trombocitopenia, aumento da creatinina, hipercalcemia, hiperucemia, além da produção exacerbada de proteínas, como alfa, beta, gama globulinas (PAULA, 2009).

Inclusive alguns dos achados laboratoriais, clínicos e radiológicos citados podem ser o primeiro sinal da doença na atenção primária, como também pode determinar um fator de risco. São exemplos laboratoriais a queda da hemoglobina, aumento da creatinina, aumento do beta 2 microglobulina, aumento de Linfócitos B, aumento do lactato desidrogenase (LDH). Um exemplo radiológico é a presença de lesões líticas ósseas (SHEPHARD, 2015).

Entre os sintomas destacam-se como fatores de risco a presença de dor, aumento da frequência respiratória, náuseas, insônia, perda de peso e idade

avançada. Estes quando somados tendem a aumentar seu percentual como fator de risco. Vale ressaltar que se atribui os mesmos como ponto a serem relevantes de observação no atendimento primário do paciente (SHEPHARD, 2015).

Outro ponto que tem destaque como fator de risco é localização geográfica em que o indivíduo se encontra. Isso porque o fator genético também varia conforme a população de onde se está inserido. Isso apenas corrobora também a importância da herança genética familiar. Estes fatos resumem a grande relevância que o arcabouço genético individual, aliado sua herança, influencias, são determinantes para o desenvolvimento do MM (SMITH, 2018).

Além disso, quando o indivíduo já é portador do MM há alguns desses fatores que contabilizam também como critérios de pior prognóstico, como LDH, lesões ósseas, entre outros. Fato que não existe uma relação direta de causa e consequência entre a doença e os fatores, mas é indissociável a ideia de que os mesmo influenciam para seu engendramento ou evolução maligna (QIAN, 2017).

A união entre epidemiologia, fatores de risco e sintomas, destacando o CRAB, abre a possibilidade do diagnóstico de MM, a qual será confirmada mediante laboratório e exames radiológicos. De forma mais precisa, serão levados em consideração inicialmente o Mielograma, a presença de hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, através do hemograma, ureia, creatinina, biópsia da MO, cálcio iônico e total, ressonância (MICHELS, 2017).

Em seguida, serão solicitados urina 24 horas, desidrogenase láctica, beta 2 microglobulina, eletroforese de proteínas, imunofixação, *Fluorescence in Situ Hybridization* (FISH), imunohistoquímica. Estes exames são mais rebuscados e consequentemente mais caros, o que justifica sua solicitação seguida dos iniciais (MICHELS, 2017).

As lesões ósseas são muito presentes no MM e são diagnosticadas por vários métodos, dentre eles ganha destaque a cintilografia, ressonância, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (ZHU, 2014). Sabe-se que há certa vantagem entre Pet-CT e Ressonância Magnética Nuclear (RNM) em comparação a cintilografia, mas mediante seu custo e disponibilidade, prefere-se o último (RAZA, 2017). Os ossos mais acometidos são os chatos, o qual se associa a dor. Porém, quando acomete osso longo além da dor soma-se um pior prognóstico (PANARONI, 2017).

Estes elementos nortearam a construção do estadiamento de Durie & Salmon, e, em seguida do ISS. Os sistemas de estadiamento são uteis ara melhor condução

dos pacientes e foi a partir deles que se iniciou a construção de critérios mais precisos para acompanhar a evolução clínica dos indivíduos (TODARO, 2011). O estadiamento de Durie e Salmon, ISS e mais recentemente o ISS revisado, são divididos em 3, sendo a evolução progressiva dos números correspondente ao pior prognóstico dos envolvidos (MOREAU, 2017).

Cerca de 100 anos de estudo foram dedicados para entender o diagnóstico e estadiamento do MM. Desde então focou-se no tratamento da doença, a qual se mostrou desafiador, visto que a doença é multifocal, acometendo vários órgãos e sistemas (KYLE, 2011). Isso fica evidente quando se nota que para chegar ao diagnóstico de MM deve-se excluir outras doenças, como plasmocitoma solitário, MGUS e MM smoldering (MICHELS, 2017).

Dessa forma a terapêutica instituída para o MM tem como pontos norteadores o tratamento das lesões ósseas e as alterações hematológicas, além das próprias células neoplásicas.

As lesões ósseas podem ser abordadas desde medicamentos orais, como bifosfonados, até procedimento cirúrgicos, no caso de descompressão por exemplo. Além disso, atualmente já se produz medicamentos mais específicos, imunomoduladores e até mesmo a radioterapia é utilizada como recurso terapêutica na condução dessas lesões (PANARONI, 2017). Já as alterações hematológicas podem ser supridas com transfusões sanguíneas, reposições vitamínicas e eritropoietina. Já para células neoplásicas há a quimioterapia e radioterapia (MICHELS, 2017).

A quimioterapia apresenta inúmeros esquemas, os quais variam dependendo do estágio do paciente, sua intolerância ao medicamento, presença de recidivas, bem como disponibilidade do mesmo no sistema de saúde. A Radioterapia em geral é utilizada como recurso para tratamento de problemas localizados, como plasmocitoma ou lesões ósseas (MOREAU, 2017).

Além disso, há o TMO, o qual não é francamente utilizado pelos seus critérios de elegibilidade mais restritos, apesar de sua excelente resposta terapêutica nos portadores de MM (MOREAU, 2017).

## 2.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO MIELOMA MÚLTIPLO

A ideia de transfundir sangue na história da humanidade tem seus achados imprecisos. Acredita-se que os primeiros relatos surgiram na mitologia antiga. Seja por ideias mitológicas ou curiosidade científica, o rumor dessa possibilidade foi inicialmente levantada por Richard Lower, o que levou a posteriormente Melnikoff ser um dos primeiros a postular a possibilidade das células sanguíneas terem um precursor hematopoiético em comum (GRATWOHL, 2012).

A partir das primeiras ideias, vários estudos iniciaram utilizando como amostra animais. Os resultados até eram promissores, mas ainda havia peças que não se encaixavam. Foi com o evento atômico em Hiroshima e suas consequências catastróficas para os sobreviventes da região que a compreensão sobre medula óssea se aprofundou (LITTLE, 2002).

Após este fato, as pesquisas aprofundaram. O entendimento não se passava apenas sobre a constituição do sangue e sua origem, mas sobre a interação entre as células, seus mecanismos de auto-regulação e depleção. Nesse contexto, o antígeno leucocitário humano (HLA) foi melhor compreendido e as primeiras transfusões autólogas realizadas. Vale ressaltar que só após aprofundamento científico e a realização de transfusão autóloga que a alogênica pode ocorrer (GRATWOHL, 2012).

Destaca-se também que o transplante de MO só foi possível graças à melhor compreensão do estudo de transfusões de órgãos sólidos, pois as primeiras complicações de enxerto versus hospedeiro, utilização de imunossupressores foi com experiências mal sucedidas de transplantes de órgãos (LITTLE, 2002).

Foi em 1980 que o TMO foi validado como uma ferramenta de consolidação terapêutica que impactava a sobrevida e qualidade de vida do paciente. Os critérios de elegibilidade para indivíduos com idade avançada, bilirrubina maior que 2 mg/dl e creatinina maior que 2,5mg/dl, salvo exceções relacionadas à diálise. Foram 20 anos de utilização da primeira combinação quimioterápica com o TMO, os quais deram resultados satisfatórios (TODARO, 2011).

Porém, foi no início do século XXI que o TMO ganhou novo impulso com a chegada de novos quimioterápicos e imunomoduladores. A talidomida, Bortezomibe, mostraram-se grandes modificadores da sobrevida do paciente quando aliados ao TMO e a partir de então revolucionaram a história natural da doença (BLADÉ, 2010).

Mediante novas e diversas formas terapêuticas o estudo de fatores que poderiam alterar o curso do tratamento ou influenciar nos seus resultados ganhou força. Dentre os fatores, inicialmente se investigou os achados clínicos. Identificou-se que os sintomas mais frequentes era a dor. A cronologia e intensidade dos sintomas correlaciona-se com a sobrevida visto que reflete a severidade da doença.

Somado aos sinais e sintomas, investigaram a correlação do laboratório com o desfecho do tratamento. Identificaram que vários fatores poderiam ser analisados isoladamente e conjuntamente como modificadores da sobrevida do paciente. Dentre eles se destacam hemoglobina (Hb), Albumina, Cálcio sérico, Beta 2 microglobulina, proteína C reativa e o microambiente da medula óssea (BLADÉ, 2010).

Somado a estes elementos temos a idade, o sexo e o LDH como marcadores prognósticos. Quanto mais jovem ao diagnóstico maior a tendência de boa resposta e sobrevida, assim como a naturalidade europeia (SMITH, 2018). LDH alto é considerado como mau prognóstico. De forma equivalente, quanto maior o grau de estadiamento na escala ISS ou de Durie e Salmon espera-se um pior resultado a terapêutica empregada (BLADÉ, 2010).

Pode-se ainda fazer uma análise comparando os tipos de tratamento empregado. Quando se observa a presença e ausência do transplante, há notável benefício na utilização do Transplante. Ao somar esta análise a utilização de quimioterápicos, percebe-se que o indivíduo que faz um tratamento duplo, ou seja, quimioterapia mais transplante apresenta maior sobrevida (REMES, 2018).

Além disso, ainda na análise da terapêutica instituída, ao separar os antigos quimioterápicos com os novos, nota-se benefício maior entre os novos, com ou sem a presença do transplante (HUANG, 2019). Pode-se ainda cruzar os dados laboratoriais e clínicos com o transplante e ainda sim eles valerão como critérios de prognóstico pós-transplante. Ou seja, os mesmos parâmetros podem ser analisados de forma contínua para averiguar idealmente o prognóstico correto de cada indivíduo (REMES, 2018).

Com a utilização destes fatores a contabilização de um prognóstico mais exato se tornou mais eficiente, o que beneficia o médico e paciente na construção de uma prospecção mais realista. Dessa forma, em caso do paciente realizar TMO espera-se um impacto significativo na sobrevida do mesmo (HUANG, 2019). Porém, o resultado não é uniforme, visto que vários fatores podem impactar a vida do paciente e alterar o curso de sua vida, alterando sua qualidade de vida e prognóstico.

### 3 MÉTODO

O protocolo de pesquisa foi aprovado, em seus aspectos éticos, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará e do Hospital Ophir Loyola, sob o parecer número 3.295.681, CAEE: 11951119.4.0000.0018 respeitando a Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com princípios regidos pelo Código de Nuremberg e de Helsinque.

O estudo caracteriza-se como longitudinal retrospectivo. A coleta de dados deu-se por meio de dados de prontuário de pacientes com diagnóstico confirmado de Mieloma Múltiplo no período de 01/01/2008 a 31/12/2018, acompanhados no Hospital Ophir Loyola, submetidos ao TMO.

A Identificação no projeto foi feita através da anotação dos nomes e números da matrícula do paciente. A identificação no projeto utilizou as iniciais do primeiro e último nome somados ao primeiro e último número de matrícula.

Foram considerados como dados sociais e epidemiológicos: sexo, idade, cor, residência, matrícula, peso, tabagismo, etilismo e ocupação. Estes dados foram colhidos independentemente do local e data do registro no prontuário, exceto peso, o qual foi considerado aquele no momento do diagnóstico e o que teve seu registro mais próximo a data do transplante e no momento de início da indução quimioterápica.

A altura foi registrada em centímetros e o peso em Quilograma. A classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC) seguiu as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS) (BIRMANN, 2017). Para residência e ocupação foram considerados a cidade ou emprego atual ou aquela que houver registro de maior tempo fixo de moradia ou trabalho. Não foram conferidos carga tabágica ou gramas de álcool/dia. Se o indivíduo em dado momento consumiu algum foi assinalado como consumidor.

*Em relação a Performance Status* foi levado em consideração a escala de Karnofsky. Os dados referentes a essa escala foram analisados individualmente ou agrupados. Foram igualmente aos sinais e sintomas registrado cronologicamente, ou seja, no momento do diagnóstico, no início da indução quimioterápica, antes do transplante, após o TMO. A performance status dos indivíduos foram classificados de acordo a *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, 1982).

Os critérios diagnósticos, classificação/estadiamento, foram classificados conforme estabelecido pelo *Internatinal Myeoma Working Group* (IMWG, 2015) e revisado pela Sociedade Europeia de Oncologia (MOREAU, 2017).

Foi considerado sintoma inicial aquele que esteve presente na primeira consulta do paciente. Vale ressaltar que este sintoma deve ter alguma relação com o MM ou compor um critério diagnóstico da mesma.

Foi considerado comorbidade aqueles sinais e sintomas relatados pelo participante antes do diagnóstico, como doenças cardiovasculares (hipertensão, insuficiência cardíaca, aterosclerose, AVE), insuficiência renal (não relacionada ao MM), pneumopatias, doenças hematológicas, cirurgias prévias, porém que não apresentam correlação clínica indubitável com MM.

Desconsiderando as comorbidade, foram estabelecidos como sintomas do MM todos aqueles presentes nos critérios diagnóstico, além de sintomas relacionados ao sistema gastrointestinal (perda do apetite, saciedade precoce, dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas, constipação, problemas na boca ou lábio), sistema respiratório (dispneia, tosse, hemoptise), sistemas neuroendócrinos (tremor, tiques, sonolência, tontura, dor, fadiga, ganho ou perda ponderal, amnésia ou dificuldade de memória), sistema urinário (poliúria, polaciúria, noctúria, oligúria, mudança da cor da urina), sintomas psiquiátricos (ansiedade, insônia, depressão, perda da atenção, angústia, problemas sexuais), desde que os mesmo guardem alguma relação com o MM.

Os exames considerados para esta pesquisa foram de caráter laboratorial, radiológico e histopatológico. A data considerada para cada foi o dia de sua realização. Além disso, foram validos para coleta todos aqueles que são critério diagnóstico.

Os estudos laboratoriais considerados foram hemograma (hemoglobina, hematócrito, plaquetas, leucócitos), LDH, creatinina, ureia, albumina, beta2microglobulina, cálcio total, cálcio iônico, VHS, PCR, complemento, cadeias lambda e kappa, proteinúria (24h), imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG, IgD), imunofixação do sangue e urina (IgG/kappa/lambda, IgA/lambda, IgMkappa/lambda, CLkappa/lambda, IgDkappa/lambda, IgEkappa/lambda, Biclonal) e eletroforese de proteínas.

Os estudos radiológicos aceitos foram raio X, ressonância magnética, tomografia computadorizada e cintilografia. A ressonância foi o exame padrão considerado. Mediante sua ausência, foram considerados a tomografia, cintilografia e raio X, nesta ordem de relevância. A data considerada foi a da realização do mesmo, jamais a de solicitação.

Na biópsia da medula óssea foram consideradas a porcentagem de plasmócitos, FISH para algumas deleções (17p13, 13) e translocações (4;14 ,11;14,

14;16 ,1q21amp), proporção de plasmócitos na biópsia em porcentagem e proporção de plasmócitos na imunofenotipagem em porcentagem.

Quanto ao tratamento, foram coletados dados correspondentes ao período de indução/ tratamento inicial, TMO, origem do material do transplante (sangue periférico x medula óssea), bem como sua classificação em autólogo ou heterólogo, tempo de internação e terapia de manutenção. O momento de cada etapa foi descrita e classificada, ou seja, o período de tratamento foi temporalmente registrado.

O resultado mediante o tratamento também foi quantificado, temporalmente registrado e comparado mediante alguns fatores, como *performance status*, mudança de sintomas, quantificação de resposta ao tratamento e óbito. Foram também identificados sintomas adversos, bem como se eles fossem motivos de interrupção do tratamento e número de interrupções.

Quanto a evolução pós-transplante, foram quantificadas pós transplante, se houve internação, número de internações, tempo de internação e motivo da internação. Assim também foi feito para presença de infecções, lesão de órgão alvo e segunda malignidade.

Houve uma única ficha de extração de dados subdivida em partes para cada tempo de análise de dados, os quais totalizam 5: epidemiologia, apresentação clínica, exames, terapêutica, desfechos (APÊNDICE I). Foi considerado válidos qualquer dado pesquisado que se encaixasse em um período de um mês para mais ou menos da data do tempo estudado.

Quanto aos critérios diagnósticos e de estratificação, foram utilizadas as tabelas a baixo para determinar tais variáveis:

– **Diagnóstico, Estratificação de risco e Estadiamento:** foram organizadas conforme os critérios inseridos nas tabelas a seguir. Será considerado apenas o momento do diagnóstico.

**TABELA 1 - Critérios Diagnósticos do Mieloma Múltiplo**

DESORDEM	DEFINIÇÃO DA DOENÇA
<b>MM Assintomático</b>	<p><b>Ambos os critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteína monoclonal IgG ou IgA <math>\geq</math> 3 g/dl</li> <li>Ou proteína monoclonal urinária <math>\geq</math> 500 mg/24 h e/ou plasmócitos na MO entre 10-60%</li> <li>- Ausência de eventos definidores de MM ou amiloidose</li> </ul>
<b>MM</b>	<p><b>Ambos os critérios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmócitos na MO <math>\geq</math> 10% ou plasmocitoma ósseo Ou extramedular comprovado por biópsia</li> </ul> <p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualquer um ou mais de um dos seguintes eventos Definidores de mieloma:</li> <li>- Evidência de dano a órgão alvo atribuído à Proliferação de células plasmáticas (CRAB):</li> <li>- Hipercalcemia (<math>&gt;11</math> mg/dl)</li> <li>- Ins. Renal (filtração glomerular <math>&lt; 40</math> ml/min ou Creatinina sérica <math>&gt; 2</math> mg/dl)</li> <li>- Anemia: Hb <math>&gt; 2</math> g/dl abaixo do limite inferior do normal- Ou Hb <math>&lt; 10</math> g/dl</li> <li>- Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas à Radiografia simples, TC ou PET-CT</li> </ul> <p><b>OU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmócitos na MO <math>\geq 60\%</math></li> <li>- Razão das cadeias leves livres envolvida:não-envolvida (FLC) <math>\geq 100</math> (O nível da cadeia leve livre envolvida deve ser <math>\geq 100</math> mg/L)</li> <li>- <math>&gt; 1</math> lesão focal na RM (de pelo menos 5 mm)</li> </ul>

**Fonte:** Pinto, 2017.

**Abreviaturas:** IMWG, *International Myeloma Working Group*; MM, Mieloma Múltiplo; GMSI, Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado; IgM, imunoglobulina M; IgG, imunoglobulina G; IgA, imunoglobulina A; MO, medula óssea; CRAB, acrônimo para hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea (*bone* em inglês); TC, tomografia computadorizada; PET-TC, *Positron Emission Tomography Computerized Tomography* (TC com Emissão de Pósitrons); **FLC**, *Free Light Chain* (Cadeia Leve Livre)

**TABELA 2 – Classificação de Risco do MM**

Alto Risco	Risco Intermédio	Risco <i>Standard</i>
FISH del 17p13 t(14;16) t(14;20) GEP Assinatura de alto risco LDH ≥ 2xs o limite superior do normal Evidência de leucemia primária de plasmócitos*	FISH t(4;14) Cariótipo convencional del 13 Hipodiploidia PCLI ≥3%	Trissomias (hiperdiploidia) FISH t(11;14) t(6;14)

Fonte: Pinto, 2017

FISH= *Fluorescence In Situ Hybridization*; GEP= *Gene Expression Profiling*; PCLI= *Plasma Cell Labeling Index*. \* Definida por ≥2000 plasmócitos/μl no sangue periférico ou ≥20% numa contagem diferencial manual

**TABELA 3 – Estadiamento de Durie and Salmon (D&S) e International Stratifications System (ISS)**

Estadiamento Durie & Salmon		Sistema Internacional de Estadiamento - ISS		Sistema Internacional de Estadiamento Revisado	
Estágios	Critérios	Estágios	Critérios	Estágios	Critérios
I	<b>Número reduzido de células de mieloma: &lt;0.6 x 10<sup>12</sup> células/m<sup>2</sup> + todos os seguintes critérios:</b> Hb >10g/dL; IgG sérico <5g/dL; IgA sérico <3g/dL; Cálcio sérico normal Excreção de proteína monoclonal <4g/dia; Sem lesões ósseas líticas generalizadas.	I	B2M <3.5 mg/L e albumina sérica ≥3.5 g/dL	I	ISS estágio I e baixo risco de anormalidades cromossômicas pelo FISH e LDH normal
II	Não cumpre os critérios do Estadio I nem do Estadio III	II	Não cumpre os critérios do Estadio I nem do Estadio III	II	Não cumpre critérios para ser do estágio I ou III
III	<b>Número elevado de células de mieloma: &gt;1.2 x 10<sup>12</sup> células/m<sup>2</sup> + todos os seguintes critérios:</b> Hb <8.5g/dL; IgG sérico >7g/dL; IgA sérico >5g/dL; Cálcio sérico >12mg/dL (3 μmol/L) Excreção de proteína monoclonal >12g/dia; Lesões ósseas líticas avançadas. O estágio III é subclassificado como IIIA ou IIIB baseado no valor de creatinina sérica: IIIA: creatinina sérica <2mg/dL (177 μmol/L) IIIB: creatinina sérica ≥2 mg/dL	III	B2M= [3,5-5,5mg/L] (com qualquer nível de albumina) ou	III	ISS estágio III e alto risco de anormalidades cromossômicas pelo FISH ou alto LDH

Fonte: Pinto, 2017

**Abreviações:** ISS, *International Staging System*; Hb, hemoglobina; IgG, imunoglobulina G; IgA, imunoglobulina A; B2M, beta 2 microglobulina; Alb, albumina, LDH, lactato desidrogenase

– **Exames Laboratoriais e Biópsia:** Foi realizado coleta cronológica e quantitativa, ou seja, foram utilizados como exames válidos aqueles que estavam coletados 1 mês antes ou após o momento do diagnóstico, do início da indução

quimioterápica, antes do transplante e após o transplante de medula óssea. Os valores de referência considerados estão a seguir:

**TABELA 4 - Valores de Referência para cada exame Laboratorial**

	<b>Exames (sigla) - unidade</b>	<b>Valores de Referência</b>
<b>Sangue e Urina</b>	Hemoglobina (Hb) - g/dl	M - 13-18 g/dl; F - 12-16 g/dl (Shapiro et al., 1987)
	Desidrogenase Láctica (LDH) - U/L	Vários métodos. Registrado como normal ou elevado (Sandlund et al., 1996)
	Beta 2 microglobulina (b2M) - mg/L	0,4-2,4 mg/L (Painter et al., 1999)
	Albumina (Alb) - g/dl	3,4-5,4 g/dl (Busher, 1990)
	Creatinina (Cr) - mg/dl	M - 0,7-1,2 mg/dl; F - 0,6-1,1 (Culleton, 1999)
	Cálcio (Ca) - mg/dl	9,0-10,5 mg/dl (Klee et a.l, 1988)
	Cálcio Iônico (Ca I)	4,6-5,3 mg/dl (Forman; Lorenzo, 1991)
	Veloc. de Hemossedimentação (VHS) - mm/h	M - até 15 mm/h; F - até 20 mm/h (Dacie; Lewis, 1995)
	Proteína C Reativa (PCR) - mg/L	D. inflamatória - < 5 mg/L; D. CV - < 3 mg/L (Pearson et al., 2003)
	Pico monoclonal eletroforese proteínas séricas (PM - EF) - g/dl	Ausente; > 3,0 g/dl indicativo MM (Keren, 1999)
	Proteínas na região gama eletroforese proteínas séricas (g EF) - g/dl	0,60-1,30 g/dl (Keren, 1999)
	Proteínas na região beta eletroforese proteínas séricas (b EF) - g/dl	0,50-1,00 g/dl (Keren, 1999)
	Proteinúria de 24 h - g/24h	0,03-0,15 g/24h (Larson, 1994)
	Dosagem de IgG (IgG) - mg/dl	650-1600 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgA (IgA) - mg/dl	70-400 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgM (IgM) - mg/dl	60-350 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgD (IgD) - mg/dl	≤ 12 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dos. de Cadeia Leve Kappa (Kappa) - mg/dl	170-370 mg/dl (Katzmann, 2009)
	Dos. de Cadeia Leve Lambda (Lambda) - mg/dl	90-210 mg/dl (Katzmann, 2009)
	Dos. de CL Livre Kappa (CLL Kappa) - mg/dl	3,3-19,4 mg/dl (Dispenzieri et al., 2009)
	Dos. de CL Livre Lambda (CLL Lambda) - mg/dl	5,71-26,3 mg/dl (Dispenzieri et al., 2009)
	Relação Cadeias Leves Livres (Rel CLL)	0,26-1,65 (Dispenziere et al., 2009)
	Imunofixação proteínas séricas (IFX S)	Ausência de proteínas monoclonais (Keren, 1999)
Imunofixação proteínas urinárias (IFX U)	Ausência de proteínas monoclonais (Keren, 1999)	
<b>Medula Óssea</b>	FISH para del13, del17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(1q21amp)	Número e estrutura cromossomiais normais (Mikhael et al., 2013)
	Proporção de Plasmócitos no Mielograma - %	0-2% (Bain, 2001)
	Proporção de Plasmócitos na Biópsia - %	0-2% (Bain, 2001)
	Proporção de Plasmócitos na Imunofenotipagem - %	0% (de plasmócitos aberrantes) (Limvorapitak, 2016)

Fonte: Adaptado de Pinto, 2017.

– **Exame Radiológico:** O exame radiológico padrão de análise foi a Ressonância. As lesões ósseas foram caracterizadas e quantificadas em número e extensão (centímetros) cronologicamente: no diagnóstico, no início da indução quimioterápica, antes do transplante e após o transplante de medula óssea.

– **Tratamento:** Os fármacos utilizados na indução, manutenção, transplante, tiveram suas datas registradas, bem como descrição de suas características, incluindo doses, o mesmo para óbito ou sobrevida. A resposta ao tratamento foi de acordo com IMWG (2016), e também foi analisada e classificada conforme os quadros a baixo. Os fármacos que pormenorizados foram somente aqueles que guardam relação direta com o MM, não sendo considerados aqueles que as comorbidades exigem uso.

**TABELA 5 – Critérios de Resposta ao Tratamento**

Response subcategory	Response criteria	
IMWG MRD negativity criteria	Sustained MRD-negative	MRD-negative in the marrow (next-generation flow and/or NGS) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (e.g. MRD-negative at 5 years)
	Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry on BM aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>5</sup> nucleated cells or higher
	Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on BM aspirates in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of BM aspirates using the Lymphosight <sup>®</sup> platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>5</sup> nucleated cells or higher
	Imaging + MRD-negative	MRD-negative as defined by next-generation flow cytometry or NGS plus Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET-CT or decrease to < mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue

BM, bone marrow; IMWG, International Myeloma Working Group; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; NGS, next-generation sequencing; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; SUV, standardised uptake value.  
Adapted from [10] with permission from Elsevier; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Fonte: FALLON, 2018.

**QUADRO 1 – Classificação da Resposta ao Tratamento**

Resposta ao tratamento	Definição
Não Adequada	Progressão da Doença
Parcial	Doença Estável <b>ou</b> Resposta Parcial
Adequada	Resposta boa <b>ou</b> Remissão Completa

Fonte: Brito, Gabriel 2019.

– **Evolução pós-transplante:** A presença de infecção e internações serão quantificados, não cronologicamente registrados. O motivo da internação, bem como da infecção, principal sistema acometido também serão registrados. Lesão de órgão

alvo apenas serão identificados, não seguindo registros cronológicos ou absolutos, assim como existência de segunda malignidade.

Os dados coletados foram inicialmente registrados em banco de dados construído no Excel 2010, mediante dicionário de variáveis, e colocado posteriormente no programa de estatística BioStat 2.0. Posteriormente as variáveis foram organizadas e confrontadas.

As variáveis categóricas e contínuas do estudo receberam análise descritiva. Em seguida, foi realizado os testes qui-quadrado de Pearson, teste de Fisher e teste de Mann-Witney, além de teste de kruskal wallis. O determinante para indicar relação estatística válida será  $P < 0,5$ . Após esta análise, gráficos e tabelas foram construídos para facilitar interpretação e apresentação dos resultados.

## 4 RESULTADOS

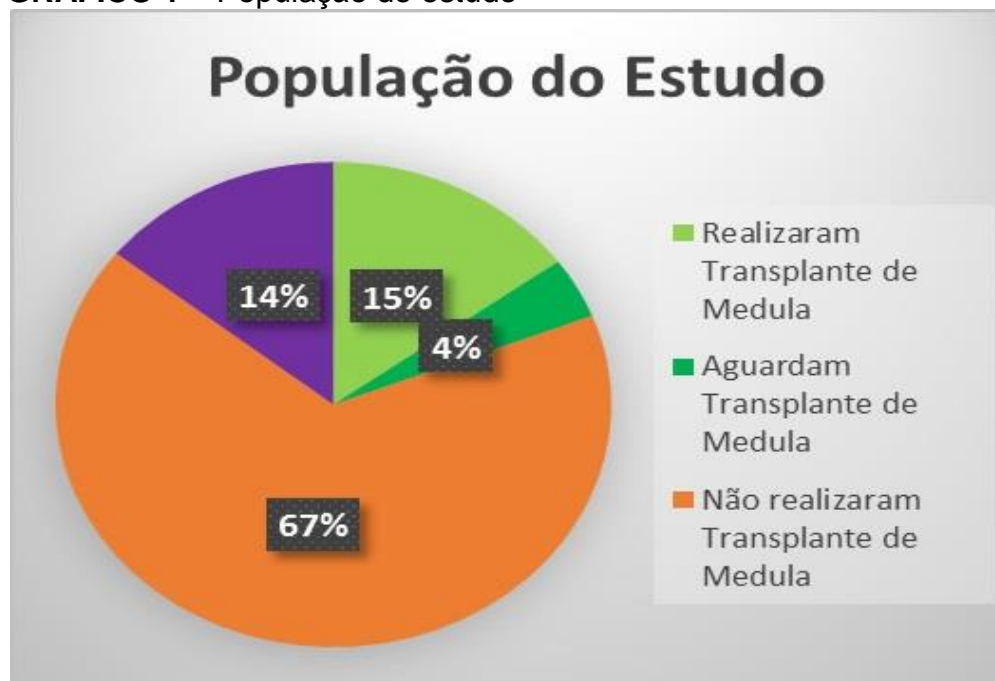
Nos últimos 10 anos, o hospital totalizou 147 pacientes com MM. Destes, 22 realizaram transplante de MO (15%), 6 aguardam a realização (4%) e 98 não fizeram o procedimento (67%), totalizando 126 pacientes. A ausência de 21 indivíduos (14%) deu-se mediante impossibilidade de encontrar os prontuários ou ausência de dados laboratoriais para preencher critérios de inclusão no estudo.

**TABELA 6 – Pacientes com Diagnóstico de MM entre 2008 e 2018**

População da Pesquisa	Nº Pacientes
Realizaram Transplante de Medula	22
Aguardam Transplante de Medula	6
Não realizaram Transplante de Medula	98
Prontuários não encontrados/Excluídos	21
Pacientes com MM nos últimos 10 anos	147

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**GRÁFICO 1 – População de estudo**



Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Dessa forma, dentre os 22 pacientes que realizaram transplante, 16 (72,7%) eram homens e 6 eram mulheres (27,3%). A média de idade foi de 55,86 anos (Desvio

Padrão: 9,89) A maioria reside na Capital do Pará ou região metropolitana (81,8%) e pequena parcela no interior do Estado (18,2%).

Metade dos pacientes apresentavam IMC eutrófico (50%), sendo a média do peso 66,35Kg (Desvio Padrão: 10,37) e altura 1,60 metros (Desvio Padrão: 0,11). A outra metade se divide em Sobrepeso (30%) e Obesidade Grau 1 (20%).

Dentre os transplantados, 11 apresentaram registro de sua ocupação no prontuário. Aquelas ligadas ao setor primário representaram 18,2% (2), não houve registro no setor secundário, 54,5% estavam ligados ao setor terciário (6) e 27,7% (3) não estão ligados a uma atividade economicamente ativa. As atividades descritas foram Motorista (27,3%), Agricultor (18,2%), Do lar (18,2%), Comerciante (9,1%), Policial Militar/Vigilante (18,2%) e Aposentados (9,1%).

**TABELA 7 – Perfil epidemiológico**

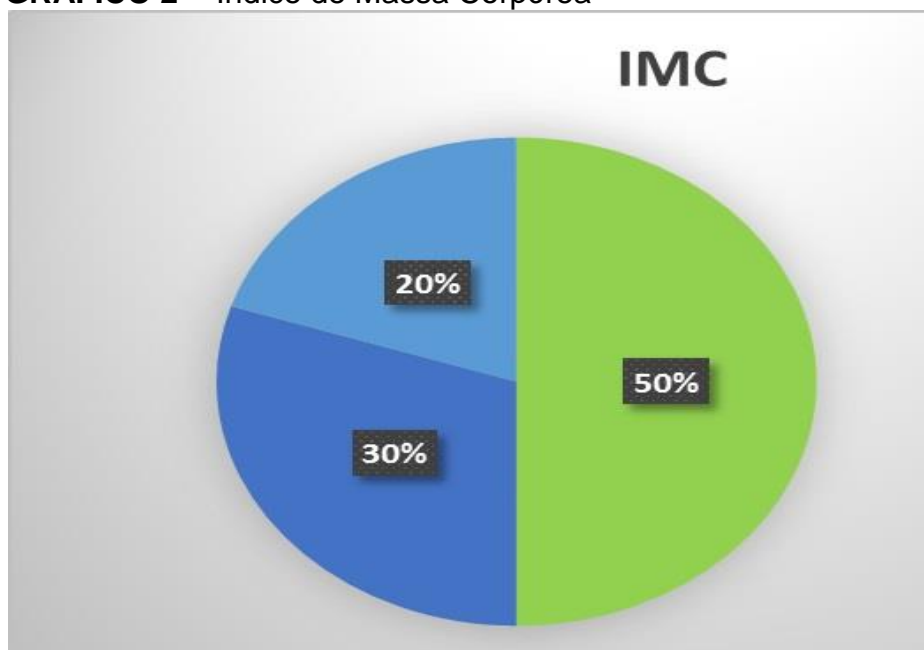
Variáveis		Número de Casos	%
<b>Sexo</b>	Masculino	16	72,7
	Feminino	6	27,3
<b>Residência</b>	Belém	9	81,8
	Augusto Correa	1	9,1
	Capitão Poço	1	9,1
<b>Ocupação</b>	Motorista	3	27,3
	Agricultor	2	18,2
	Do Lar	2	18,2
	Aposentado	1	9,1
	Comerciante	1	9,1
	Policial Militar	1	9,1
	Vigilante	1	9,1

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**TABELA 8 – Perfil Etário e Antropométrico**

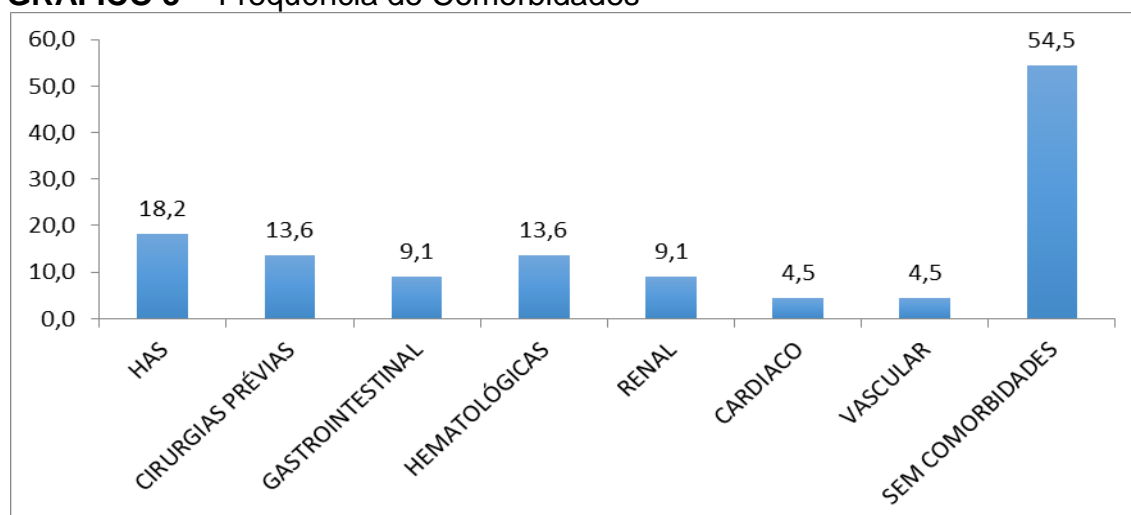
Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	55,86	9,89	38,00	71,00
Peso (kg)	66,35	10,37	52,00	85,00
Altura	1,60	0,11	1,47	1,87
IMC	25,81	3,17	22,14	32,39

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**GRÁFICO 2 - Índice de Massa Corpórea**

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

A maior parte da amostra apresentava algum diagnóstico de base como comorbidade (72,7%) e apenas uma pequena parcela (22,7%) tinha o MM como único diagnóstico. Dentre os 16 que apresentavam comorbidades, a Hipertensão Arterial estava presente em 4 indivíduos (18,2%), havia Cirurgias Prévias em 3 pacientes (13,6%), havia antecedentes Hematológicos em 3 participantes (13,6%), bem como 2 pacientes apresentavam diagnóstico anterior Gastrointestinal (9%), número igualmente encontrado naqueles com comorbidade Renal (9%) e comorbidade Cardiovascular (9%).

**GRÁFICO 3 - Frequência de Comorbidades**

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

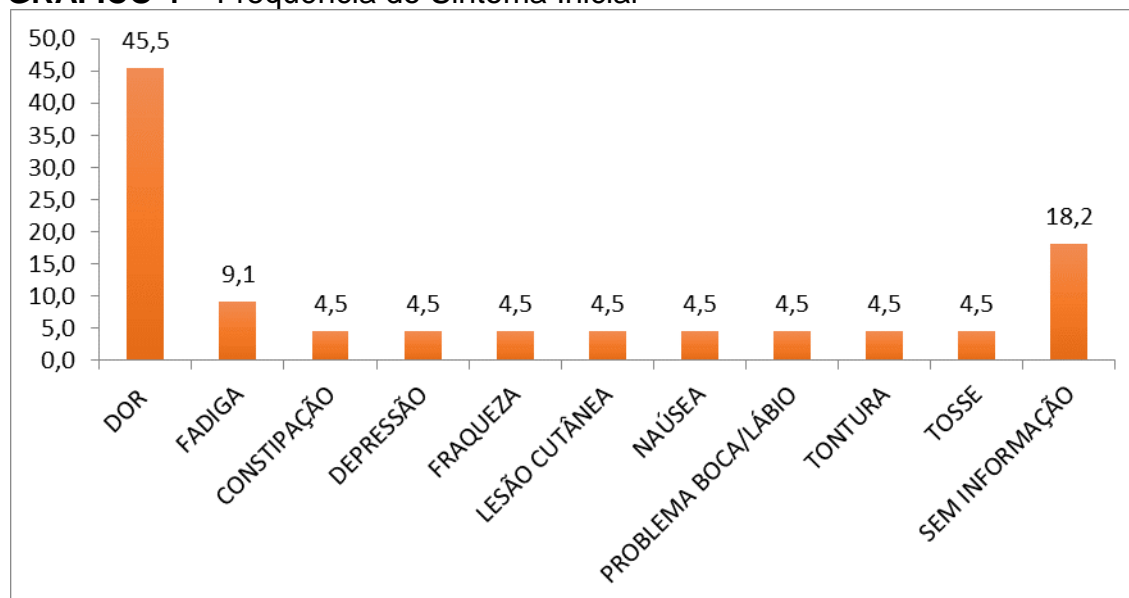
Além disso, foi analisado qual primeiro sintoma ou queixa principal indicado pelo paciente. Nos prontuários revisados, em 2 não houve registro ou localização daquele que seria o primeiro sintoma (9,1%). Nos demais 20, foi assinalado por 12 pacientes como o primeiro sintoma relacionada ao Sistema Nervoso (60%), em 3 participantes o primeiro sintoma foi relacionado ao sistema Gastrointestinal (13,5%), em igual número relacionado ao sistema Hematológico (13,5%), em 1 indivíduo o sintoma inicial foi relacionado ao aparelho Respiratório (4,5%), o que também aconteceu com o sistema Tegumentar (4,5%).

**TABELA 9 – Sistemas Acometidos**

<b>Sistemas</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>%</b>
Nervoso	12	60,0
Gastrointestinal	3	13,5
Hematológico	3	13,5
Respiratório	1	4,5
Tegumentar	1	4,5
Sem informação	2	9,1

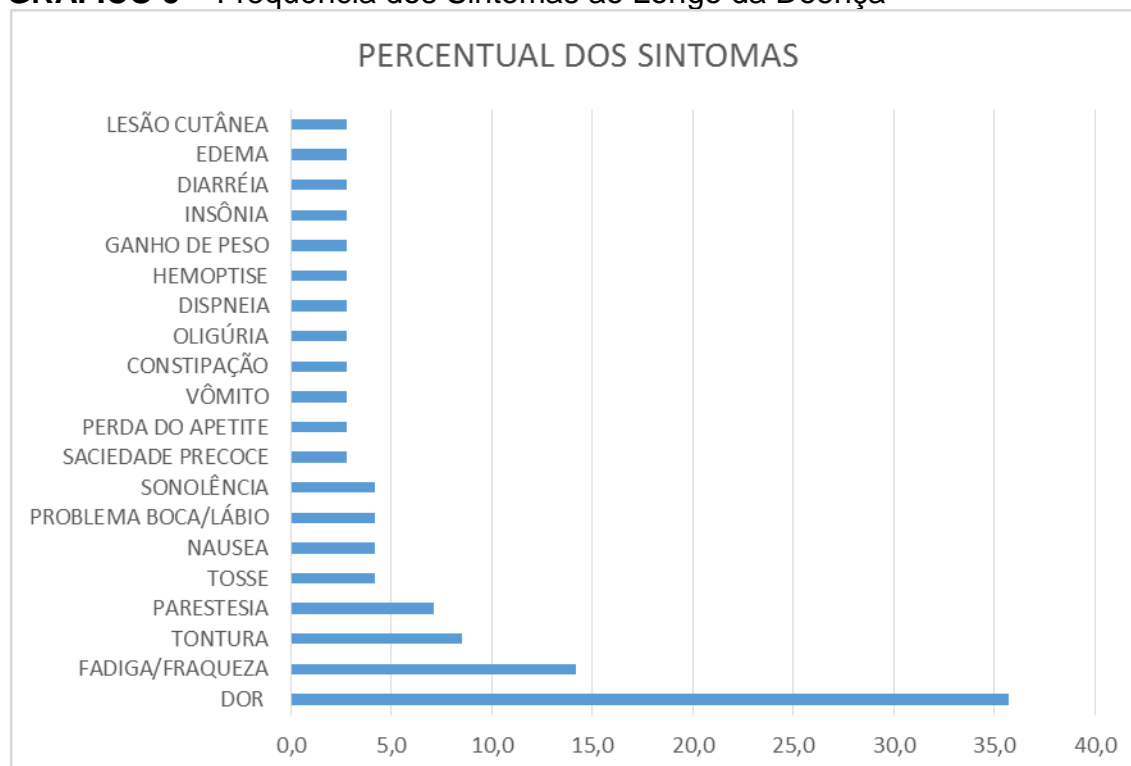
Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Ao analisar isoladamente a presença dos sintomas, nota-se que o sintoma inicial mais assinalado, cerca de 10 pessoas advém do sistema Nervoso, o qual foi a Dor (45,5%). O segundo sintoma mais presente foi a Fadiga/Fraqueza (13,5%), a qual foi registrada em 2 indivíduos. Os demais sintomas, Constipação (4,5%), Depressão (4,5%), Lesão Cutânea (4,5%), Náusea (4,5%), Problemas na Boca ou Lábio (4,5%), Tontura (4,5%), Tosse (4,5%), estiverem presente em apenas um paciente cada.

**GRÁFICO 4 – Frequência do Sintoma Inicial**

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Houve um total de 70 Sintomas relatados pelos pacientes, sendo que a Dor surgiu em uma frequência de 25 (35,7%), 10 relataram sentir Fadiga/Fraqueza (14,2%), 6 relataram sentir Tontura (8,5%), 5 relataram sentir Parestesia (7,1%), 3 relataram sentir tosse(4,2%), Náuseas (4,2%), Problema de Boca e Lábio (4,2%) e Sonolência (4,2%) surgiram na frequência de 2 cada, Perda do apetite (2,8%), Saciedade Precoce (2,8%), Vômito (2,8%), Constipação (2,8%), Oligúria (2,8%), Dispneia (2,8%), Hemoptise (2,8%), Ganho de Peso (2,8%), Insônia (2,8%), Diarreia (2,8%), Edema (2,8%) e Lesão Cutânea (2,8%) foram citadas na frequência unitário cada.

**GRÁFICO 5 – Frequência dos Sintomas ao Longo da Doença**

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Dos participantes, apenas 1 apresentou diagnóstico de MM Assintomático (4,5%), sendo os demais 21 portadores de MM Sintomático (95,5%). No paciente Assintomático o critério diagnóstico registrado foi a ausência de evento definidor de MM e amiloidose. Nos demais pacientes, os critérios diagnósticos mais frequentes foram Plasmocitoma na MO > 10% (22,5%), Creatinina > 2mg/dl (15%) e Hb < 2 g/dl ao limite inferior ao normal ou Hb < 10 g/dl (15%). Além destes critérios diagnósticos, houve o registro de lesão óssea (10%), presença de lesão óssea > 5mm na RNM (7,5%), plasmocitoma ósseo (10%), Hipercalemia > 11mg/dl (5%), Insuficiência Renal (5%) e plasmocitoma na MO > 60% (5%).

**TABELA 10 – Frequência dos Critérios Diagnósticos**

<b>CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS</b>	<b>Nº de Casos</b>
MM Assintomático	
Ausência de evento definida de MM e amiloidose	1
MM Sintomático	
Plasmocitoma na MO > 10%	9
Plasmocitoma ósseo	2
Plasmocitoma comprovado biópsia	2
Hipercalemia > 11 mg/dL	2
Insuficiência renal (fil.glo < 40 mL/ min)	2
Hb < 2g/dL do limite inferior de < 10 g/ dL	6
Creatinina > 2 mg/ dl	6
Lesão óssea	4
Plasmocitoma na MO > 60% <sup>2</sup>	2
Razão cadeia leve livre envolvida e não envolvida (FLC) >100	2
	3
Lesão óssea a RM5 mm	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Quanto ao estadiamento do MM, 8 pacientes foram classificados conforme os critérios de Durie e Salmon (36,3%). Dentre estes, 2 pacientes eram Estadio I (25%), 3 eram Estadio II (37,5%) e 3 eram Estadio III (37,5%). Houveram também 14 pacientes que foram classificados utilizando o critério ISS (63,6%), sendo que 3 pacientes eram estágio I (24,4%), 3 eram pacientes estágio II (24,4%) e 8 pacientes eram estágio III (57,1%). Além disso, dos 22 pacientes 8 eram IgG cadeia Lambda (36,3%), 12 eram IgG cadeia Kappa (54,5%) e 2 não apresentava registro (9%).

**TABELA 11 – Frequência dos Estágios do MM entre os pacientes**

<b>ISS</b>	<b>Casos</b>
I	3
II	3
III	8
<b>Durie Salmon</b>	<b>Casos</b>
I	4
II	3
III	11

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Considerando os critérios de preenchimento do estadiamento de D&S, os fatores IgG sérico < 2g/dl (16%), nem estágio I e III (16%) e Hb < 8,5 g/dl (16%) foram os mais frequentes. No estágio I de Durie Salmon o critério mais frequente foi Hb>10

g/dl (50%), seguidos de ausência de lesão óssea (25%) e cálcio sérico < 12 g/dl (25%). No estágio III, os critérios mais frequentes foram Hb < 8,5 g/dl (27%) e IgG sérico < 2g/dl (27%), sendo que IgA sérico < 5g/dl (9%), Cálcio sérico > 12mg/dl (9%), Proteína M > 12g/dia (9%), Lesão óssea avançada (9%) surgiram em igual proporção.

Já na classificação ISS o fator mais frequente foi LDH alto (47%). Dentre os classificados como estágio I, todos os critérios foram igualmente distribuídos, o que também aconteceu com demais estágios, visto que são constituídos de apenas um critério. Vale ressaltar que considerando os estágios equivalentes de ambos os sistemas de classificação, D&S e ISS, tivemos 5 pacientes estágio I (22,7%), 6 pacientes eram estágio II (27,3%) e 11 pacientes eram estágio III (50%).

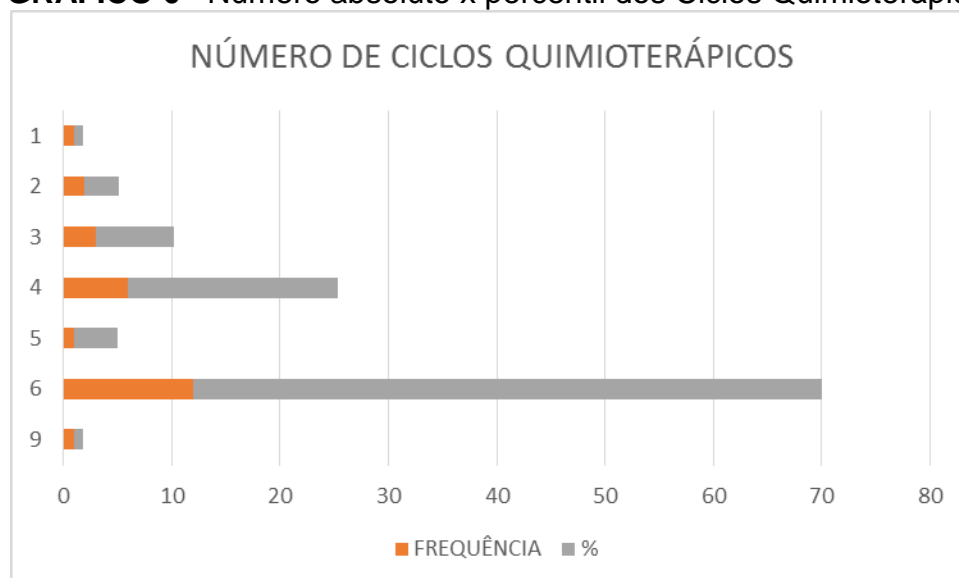
Dos 22 pacientes, em apenas 3 (13,6%) não houve identificação de qual regime quimioterápico e número de ciclos realizados. Dos 19 pacientes (86,3%), no que tange ao Tratamento Quimioterápico, a média de Ciclos quimioterápicos estabelecidos aos pacientes foram cerca de 4 ciclos. Vale ressaltar que 5 pacientes (22,7%) fizeram mais de um tipo de regime quimioterápico, enquanto 14 pacientes (63,6%) realizaram regime único quimioterápico.

Dentre os 19 regimes quimioterápicos identificados, o total de ciclos registrados foi de 124. O maior número de ciclos estabelecidos foi de 9, presente na frequência de 1 vez (0,8%). Em seguida, verificou-se que houve 12 vezes a implementação de 6 ciclos (58%), 1 vez houve 5 ciclos (4%), 6 vezes houveram 4 ciclos (19,3%), 3 vezes houveram 3 ciclos (7,2%), 2 vezes houveram 2 ciclos (3,2%) e apenas 1 vez houve 1 ciclo (0,8%).

**TABELA 12 – Número de ciclos quimioterápicos implementados**

CICLOS	FREQUÊNCIA	%
9	1	0,8
6	12	58
5	1	4
4	6	19,3
3	3	7,2
2	2	3,2
1	1	0,8

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**GRÁFICO 6** –Número absoluto x percentil dos Ciclos Quimioterápicos

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Vários regimes quimioterápicos foram utilizados pelos pacientes presentes nesse estudo, sendo o mais presente o CTD (Ciclofosfamida, Dexametasona e Talidomida) registrado 12 vezes (46,1%). Ademais, foi registrado o regime VCD (Bortezomibe, Talidomida, Dexametasona) na frequência de 4 (15,3%), o regime VAD (Vincristina, Adriamicina, Dexametasona) na frequência de 3 (11,5%), o regime CYBOARD (Bortezomibe, Ciclofosfamida, Dexametasona) na frequência de 2 (7,6%). Além disso, os demais regimes, DCEP (Dexametasona, Ciclofosfamida, Etoposídeo, Cisplatina), VD (Bortezomibe, Dexametasona), VTD (Bortezomibe, Talidomida, Dexametasona), Lanidomida+Dexametasona e Talidomida surgiram apenas uma vez cada (3,8%, cada).

**TABELA 13** – Frequência dos Regimes Quimioterápicos

Regime Quimioterápico	FREQUÊNCIA
CTD	12
VCD	4
VAD	3
CYBOARD	2
DCEP	1
VD	1
VTD	1
LANODMIDA+DEXAMETASONA	1
TALIDOMIDA	1

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Destes pacientes, 7 realizaram protocolo de manutenção com talidomida (31,8%) e 15 não fizeram protocolo de manutenção (68,1%). Além disso, 12 pacientes realizaram medicação adjuvante com Ácido Zoledrônico (54,5%), o qual é utilizado para tratar hipercalcemia e metástases ósseas. 10 pacientes não utilizaram medicação adjuvante (45,4%).

Dos 22 pacientes participantes, em 14 houve registro da resposta ao tratamento quimioterápico (63,3%) e em 8 não houve registro dessa resposta (36,3%). Dos que tiveram o registro da resposta ao tratamento, 6 apresentaram resposta completa (42,8%). Dentro da resposta completa, os critérios identificados nos prontuários, em ordem decrescente de frequência, foram plasmócitos menor que 5% na MO (50%), desaparecimento de plasmocitoma em partes moles (30%) e imunofixação negativa na urina ou no soro (20%). Houve 1 que foi resposta parcial muito boa (7,1%), preenchendo o critério Componente M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese.

Houve 4 registros de Resposta parcial (28,5%), sendo os critérios preenchidos em igual frequência Diferença >50% entre CLL envolvidas e não envolvidas (50%) e Redução >50% dos plasmócitos na MO, desde que a basal tenha sido >30% (50%). Houveram 2 registros de Resposta Mínima (14,2%) preenchendo o critério Não aumentar número de lesões ósseas líticas. Houve apenas 1 registro de Doença Estável, preenchendo o critério de Não preencher critérios anteriores. Vale ressaltar que o tempo médio entre o diagnóstico e o início da quimioterapia é de 3 meses e o tempo médio entre o diagnóstico e o transplante é de 2 anos.

**TABELA 14 – Intervalo de tempo**

<b>Tempo de Espera</b>	<b>Média</b>
Data do diagnóstico até data de início da quimioterapia	3 meses
Data do diagnóstico até data do transplante	2 anos

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Além da quimioterapia, no momento do transplante foi contabilizado aqueles que apresentaram algum tipo de efeito adverso ao procedimento. Dos 22 pacientes 16 não apresentaram efeito adverso (72,7%) e 6 pacientes tiveram um ou mais sintomas hostis (27,3%), totalizando 9 efeitos adversos. Destes, 3 foram mucosite

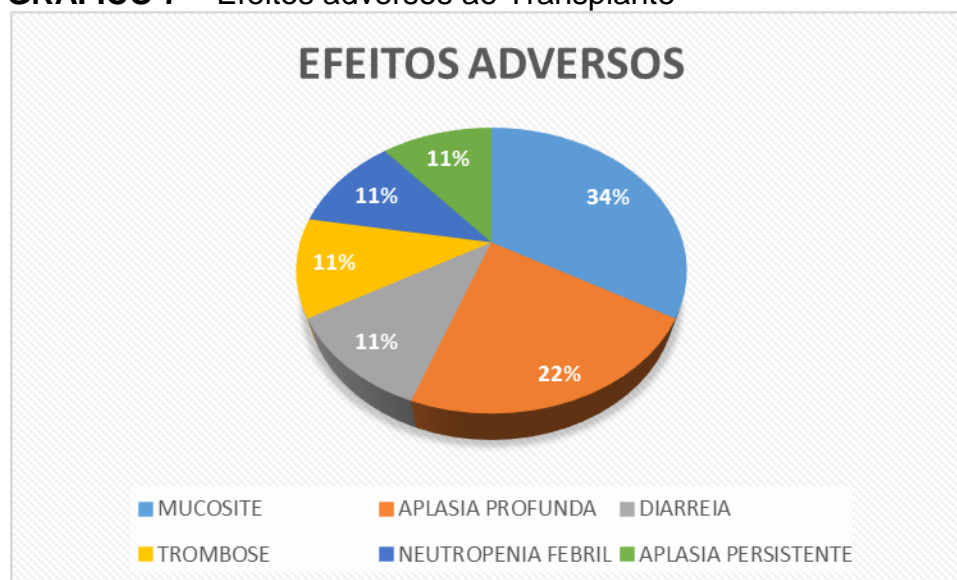
(33,3%), 2 foram aplasia profunda (22,2%) e surgiram apenas uma vez a diarreia (11,1%), trombose (11,1%), neutropenia febril (11,1%), aplasia persistente (11,1%)

**TABELA 15 – Frequência dos Efeitos Adversos ao Transplante**

EFEITO ADVERSO	%
Mucosite	33,3
Aplasia profunda	22,2
Diarreia	11,1
Trombose	11,1
Neutropenia febril	11,1
Aplasia persistente	11,1

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**GRÁFICO 7 – Efeitos adversos ao Transplante**



Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Dentre os exames radiológicos, 8 pacientes apresentaram lesões ósseas (36,3%) e 14 não tinham lesões ósseas (63,6%). Agregando todas as lesões ósseas citadas pelos 8 pacientes durante 3 momentos de seu tratamento (Diagnóstico, Quimioterapia e Transplante) totalizou-se 86 lesões ósseas. Dentre estas, 33 estavam no momento diagnóstico (38,3%), 35 no momento quimioterapia (40,6%) e 18 no momento do transplante (21%).

Das 33 lesões presentes no momento do transplante, a maioria se localizava na coluna (45,4%), seguidos do crânio (24,2%), da bacia (18,1%), do tórax (6%) e tíbia (6%) em ordem decrescente de registro. Das 35 lesões no momento da quimioterapia novamente a coluna foi o mais frequente (51,4%), seguidos do crânio (17,1%), bacia

(17,1%), fêmur (11,4%) e tórax (2,8%). No momento transplante o local de maior frequência de lesão foi o crânio (66,6%), seguidos de coluna (16,6%) e bacia (16,6%).

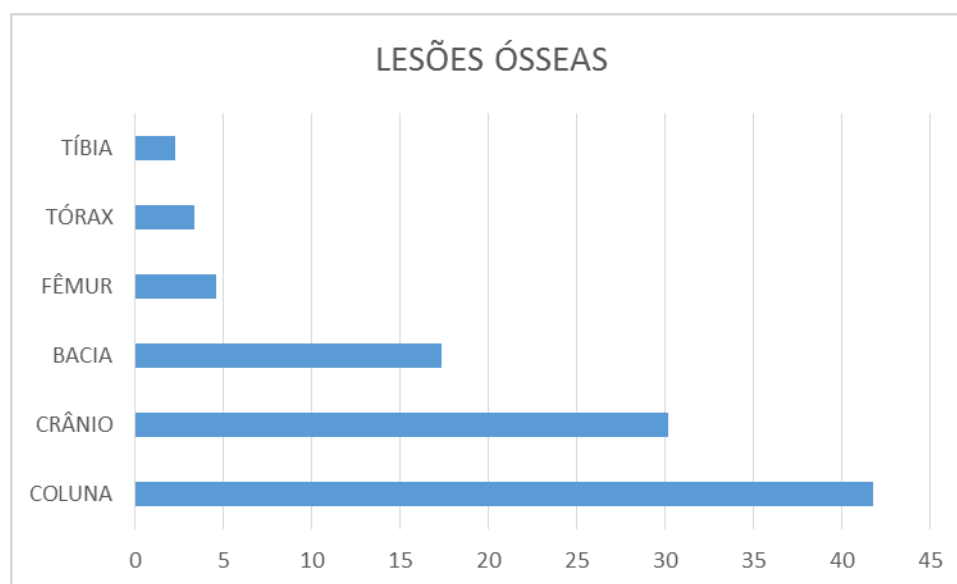
Considerando todas as lesões, independentemente do tempo do estudo, a mais citada pelos pacientes foi a coluna (41,8%), seguidos em ordem decrescente de Crânio (30,2%), Bacia (17,4%), Fêmur (4,6%), Tórax (3,4%) e Tíbia (2,3%).

**TABELA 16 – Localização e Frequência das Lesões ósseas**

<b>LESÕES ÓSSEAS</b>	<b>%</b>
Coluna	41,8
Crânio	30,2
Bacia	17,4
Fêmur	4,6
Tórax	3,4
Tíbia	2,3

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

**GRÁFICO 7 – Localização e Frequência das Lesões ósseas**



Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Ao analisar os exames laboratoriais identificou-se que a Hemoglobina média no diagnóstico era 9,6 g/dl, no momento da quimioterapia era 10,8 g/dl, no momento do transplante era 12,4 g/dl e no momento pós transplante foi 12,9 g/dl.

Além disso, identificamos que LDH média no diagnóstico era 214,2 U/L, no momento da quimioterapia era 220,5 U/L, no momento do transplante era 243,6 U/L e no momento pós transplante foi 262,4 U/L. Ao analisar os Beta 2 microglobulina, identificou-se que a média no diagnóstico era 3,2 mg/dl, no momento da quimioterapia

era 2,7 mg/dl, no momento do transplante era 2,3 mg/dl e no momento pós transplante foi 12,9 mg/dl.

**TABELA 17 – Média dos exames em cada momento do estudo x Transplante**

Exames	Média	Desvio Padrão	p
<b>Hb</b>			
DIAGNÓSTICO	9,6	2,2	0,0005
QUIMIOTERAPIA	10,8	2,4	
TRANSPLANTE	12,4	1,4	
PÓS TRANSPLANTE	12,9	1,8	
<b>Ldh</b>			
DIAGNÓSTICO	214,2	125,7	0,7313
QUIMIOTERAPIA	220,5	98,7	
TRANSPLANTE	243,6	113,5	
PÓS TRANSPLANTE	262,4	236,7	
<b>Beta 2 Micr</b>			
DIAGNÓSTICO	3,9	1,6	0,3588
QUIMIOTERAPIA	2,7	1,3	
TRANSPLANTE	3,2	2,1	
PÓS TRANSPLANTE	2,3	0,8	
<b>Albumina</b>			
DIAGNÓSTICO	3,7	1,1	0,0023
QUIMIOTERAPIA	3,9	0,6	
TRANSPLANTE	4,6	0,3	
PÓS TRANSPLANTE	4,3	1,0	
<b>Ureia</b>			
DIAGNÓSTICO	35,4	19,5	0,9802
QUIMIOTERAPIA	35,4	20,9	
TRANSPLANTE	30,3	7,7	
PÓS TRANSPLANTE	32,6	19,1	
<b>Creatinina</b>			
DIAGNÓSTICO	1,1	0,5	0,7414
QUIMIOTERAPIA	1,2	1,4	
TRANSPLANTE	0,9	0,2	
PÓS TRANSPLANTE	1,0	0,5	
<b>Proteína Total</b>			
DIAGNÓSTICO	10,2	3,0	0,0918
QUIMIOTERAPIA	8,2	1,6	
TRANSPLANTE	7,8	1,1	
PÓS TRANSPLANTE	7,4	1,1	

teste de kruskal wallis

diferencia significativa para < 0,05

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

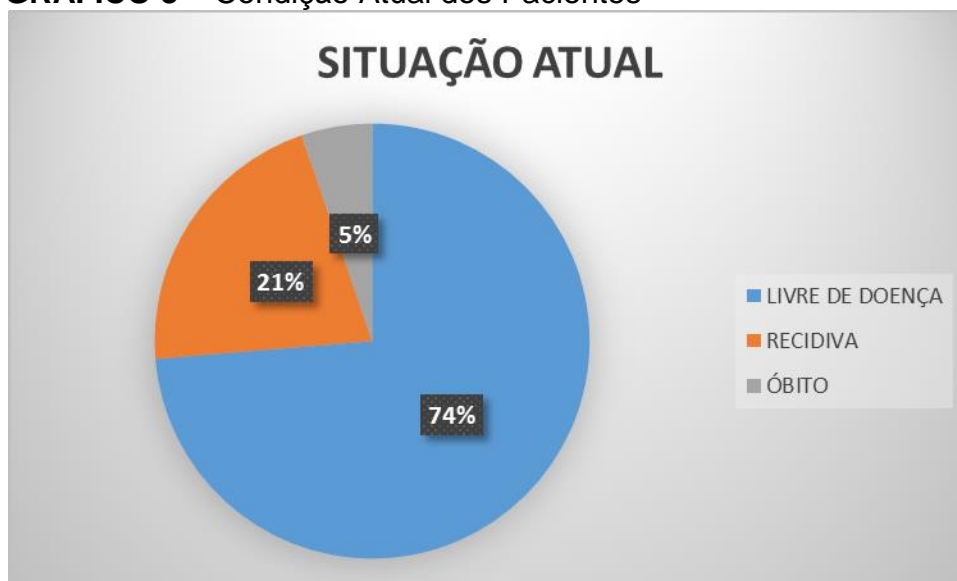
Dentre os exames que avaliam o rim, identificou-se que a Ureia média no diagnóstico era 35,4 mg/dl, no momento da quimioterapia era 35,4 mg/dl, no momento

do transplante era 30,3 mg/dl e no momento pós transplante foi 32,6 mg/dl. Enquanto a média no diagnóstico era 1,1 mg/dl, no momento da quimioterapia era 1,2 mg/dl, no momento do transplante era 0,9 mg/dl e no momento pós transplante foi 1 mg/dl.

Considerando a Albumina, identificou-se que a sua média no diagnóstico era 3,7 g/dl, no momento da quimioterapia era 3,9 g/dl, no momento do transplante era 4,6 mg/dl e no momento pós transplante foi 4,3 mg/dl. No tocante da Proteína total, identificou-se que a média no diagnóstico era 10,2 mg/dl, no momento da quimioterapia era 8,2 mg/dl, no momento do transplante era 7,8 mg/dl e no momento pós transplante foi 7,4 mg/dl.

Dos 22 pacientes que realizaram transplante de medula óssea, 17 estão vivos sem evidência de doença ativa (77,3%), 4 apresentaram recidiva do MM (18,2%) e 1 teve óbito (4,5%).

**GRÁFICO 8 –** Condição Atual dos Pacientes



Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Ao relacionarmos as comorbidades com efeito adverso ao TMO, identificou-se que 2 pacientes sem comorbidades apresentaram aplasia profunda, diarreia e mucosite, bem como o paciente que possuía HAS. O paciente que possuía comorbidade vascular apresentou aplasia persistente. O indivíduo que apresentou antecedente hematológico apresentou trombose e o que possuía Gastrointestinal manifestou neutropenia febril e mucosite.

Além disso, ao associar as comorbidades a situação atual do paciente, identificou-se que aquele que foi a óbito tinha como antecedente HAS. Dentre os 4

que apresentaram recidiva 2 apresentavam comorbidade hematológica (50%), 1 renal (25%) e 1 gastrointestinal (25%). Dentre os 17 pacientes que estão vivos, 13 apresentavam alguma comorbidade, sendo as mais frequentes HAS (23%), Hematológico (15,3%), Renal (15,3%) e Cirurgia Prévia (15,3%). A correlação entre a presença de comorbidades e possibilidade de recidiva ou óbito foi estatisticamente fraca ( $p=0,9775$ ).

**TABELA 18 – Relação Entre Presença de Comorbidades e Óbito ou Recidiva**

Comorbidades	Paciente bem	Recidiva MM	Óbito	Total	p
Cardíaco	1	0	0	1	0,9775
Cirurgia Prévia	2	0	0	2	
Gastrointestinal	1	1	0	2	
HAS	3	0	1	4	
Hematológico	2	2	0	4	
Renal	2	1	0	3	
Sem	4	0	0	4	
Vascular	2	0	0	2	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Ao correlacionar sintomas com a situação atual do paciente, identificou-se que aquele que teve óbito relatou sentir Vômito, Dor, Fadiga e Depressão, ambos na mesma frequência. Dentre os pacientes que tiveram recidiva do MM, houveram 12 sintomas citados, sendo na frequência de 5 a dor (41,6%), 2 Sonolência/Fadiga (16,6%), Poliúria (8,3%), Polaciúria (8,3%), Ganho de Peso (8,3%) e Lesão cutânea (8,3%) em frequência unitária igualmente. A correlação de sintomas com o desfecho de morte ou recidiva foi estatisticamente fraca ( $p=0,8579$ )

Correlacionando a resposta ao tratamento quimioterápico com efeito adverso pós transplante, identificou-se que aqueles que tiveram resposta completa ou parcial muito boa não tiveram apenas 1 efeito adverso (11,11%). Enquanto aqueles que tiveram resposta parcial, mínima ou estável, apresentaram 8 efeitos adversos pós transplante (88,89%).

Ainda observando a resposta ao tratamento quimioterápico, aqueles que tiveram resposta adequada (resposta completa ou parcial muito boa) tiveram uma variação da PFS de 100 para 70, considerando os momentos do diagnóstico ao pós

transplante. Aqueles que apresentaram Parcial ou Não Adequada (resposta parcial, mínima ou estável) apresentaram uma variação da PFS de 100 para 50.

Sobre correlação entre resposta ao tratamento quimioterápico e presença de morte ou recidiva pós transplante, aqueles que tiveram resposta completa ou Parcial muito boa tiveram um óbito (20%), um recidiva de MM (20%) e 3 pacientes que permanecem livre de sinais de doença (60%). Aqueles que tiveram resposta Parcial apresentaram 2 Recidivas de MM (50%) e 2 pacientes que permanecem livre de sinais de doença. Aqueles que tiveram resposta Mínima ou Doença Estável tiveram todos os pacientes livres de sinais de doença. A correlação da resposta ao tratamento quimioterápico com o desfecho de morte ou recidiva foi estatisticamente fraca ( $p=0,9549$ ).

**TABELA 19 –** Relação entre Presença de Óbito ou Recidiva com Resposta a Quimioterapia

RESPOSTA AO TTO		Morte x Recidiva x Paciente Bem				p
		Paciente bem	Reidiva MM	óbito	Total	
Imunofixação Negativa no soro e Urina	COMPLETA	2	0	0	2	
Desaparecimento de Plasmócito de Partes Moles; Plasmócitos < 5% na MO		1	0	0	1	
Plasmócitos < 5% na MO <sup>13</sup>		1	0	1	2	
Componente M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não por eletroforese	PARCIAL MUITO BOA	0	1	0	1	
Diferença >50% entre CLL envolvidas e não envolvidas	PARCIAL	0	2	0	2	0,9549
Redução >50% dos plasmócitos na MO, desde que a basal tenha sido >30%		2	0	0	2	
Não aumentar número de lesões ósseas líticas	RESPOSTA MÍNIMA	2	0	0	2	
Não preencher critérios anteriores	DOENÇA ESTÁVEL	1	0	0	1	
Sem informação		8	1	0	9	
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Ao confrontar os dados do Estadiamento da Doença e presença de efeito adverso pós transplante, identificou-se que todos aqueles que eram classificados como estágio I na escala de ISS não apresentaram efeito adverso (13,6%), os que estavam na II na Escala ISS apresentaram trombose (4,5%) e a maioria daqueles que

estavam no estágio III na escala ISS apresentaram efeitos adversos (13,6%). Não houve relação estatística válida ( $p=0,2913$ ).

Foi também analisado a relação do estadiamento com a ocorrência de óbito ou recidiva. Aqueles que se encontravam em estágio I ISS tiveram óbito (4,5%), Recidiva (4,5%) e paciente sem sinais de doença (4,5%), enquanto os que estavam no estágio II de ISS apresentaram recidiva (4,5%). Os que se encontravam em estágio III ISS tiveram a maioria pacientes sem sinais de doença (31,8%) e uma minoria com recidiva (4,5%) ( $p=0,9779$ ).

Ao se correlacionar quantidade de ciclos quimioterápicos, os regimes implementados, bem como medicamentos de manutenção e adjuvantes com presença de recidiva, óbito e efeitos adversos pós transplante não se evidenciou significância estatística ( $p=1$ ).

Ao cruzar os dados referentes ao tempo entre diagnóstico e transplante com presença de óbito ou recidiva da doença, notou-se que dos 6 pacientes que demoraram mais de 2 anos para realizar o transplante 1 apresentou óbito (16,6%), 4 apresentaram-se livre de doença (66,6%) e 1 teve recidiva (16,6%). Dos 15 pacientes que realizaram transplante em um período menor que 2 anos 12 apresentaram-se livre de doença (80%) e 3 apresentaram-se livre de doença (80%) e 3 apresentaram recidiva do MM (20%) ( $p=0,3933$ ).

**TABELA 20 – Relação entre Tempo e Presença de Óbito e Recidiva**

<b>Média</b>	<b>Óbito</b>	<b>Paciente bem</b>	<b>Recidiva MM</b>	<b>Total geral</b>	<b>p</b>
Maior de 2 anos	1	4	1	6	0,3933
Menor ou igual a 2 anos	0	12	3	15	
Sem informação		1		1	
<b>Total geral</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>4</b>	<b>22</b>	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2019.

Dos 22 pacientes que realizaram transplante 11 apresentavam lesão óssea. Destes, 3 apresentavam lesão óssea no momento do diagnóstico, mas após o transplante não havia registro de lesão (27,2%). Ao cruzar os dados de lesão óssea com presença de óbito ou recidiva, identificou-se que 2 pacientes com lesão óssea apresentaram recidiva (18,1%), 1 óbito (9%) e 8 estavam livre de doença (72,7%). Não houve uma relação com significância estatística entre as variáveis ( $p,8342$ ).

Ao analisar os exames laboratoriais dos pacientes identificou-se que a média no diagnóstico e pós transplante da Hemoglobina foi 9,6 g/dl e 12,9 g/dl, do LDH 214,2 U/L e 262,4 U/L, da Beta 2 Microglobulina 3,9 g/dl e 2,3 g/dl, da Albumina 3,7 g/dl e 4,3 g/dl, da Ureia 35,4 g/dl e 32,6 g/dl da Creatinina 1,1 mg/dl e 1 mg/dl, da Proteína total 10,2 mg/dl e 7,4 mg/dl. Ao correlacionar as médias dos laboratórios com o transplante, identificou-se correlação direta entre a hemoglobina ( $p=0,0005$ ) e albumina ( $p=0,0023$ ). Dentre os laboratórios que não apresentaram relevância estatística, a Proteína total foi a que apresentou melhor evidencia de correlação com o transplante ( $p=0,0918$ ).

Ao relacionar o Laboratório dos pacientes com presença de efeito adverso pós transplante não houve nem um deles que apresentou correlação com relevância estatísticas. Porém, dentre eles, a Hemoglobina do momento quimioterapia foi a que melhor se relacionou com a presença de efeitos adversos ( $p=0,2216$ ). Além disso, a Hemoglobina também teve resultado estatístico razoável quando analisamos valores da mesma superiores a 12,4 g/dl ( $p=0,1653$ ) no momento do transplante e valores superiores 9,96 g/dl no momento diagnóstico ( $p=0,1774$ ) cruzados com a PFS.

Ao relacionar os exames laboratoriais com a PFS não houve nem um deles que apresentou correlação com relevância estatísticas. No entanto, a Creatinina menor que 0,9 mg/dl do momento transplante foi a que melhor se relacionou com PFS do mesmo momento.

A albumina teve destaque razoável, pois a mesma maior que 4,6 g/dl no momento do transplante apresentou relação com a PFS ( $p=0,0577$ ) e relação estatística evidente ao relacionar os níveis de albumina maior que 4,28 g/dl no momento do transplante com a presença de óbito ou recidiva do MM ( $p=0,0129$ )

Ao cruzar os dados referentes aos exames laboratoriais e a presença de Morte ou recidiva, não houve nem um deles que apresentou correlação com relevância estatísticas. Apesar disso, houveram aqueles com desempenho estatístico razoável. Dentre os exames, a Ureia demonstrou que quando acima de 35 mg/dl no momento do Diagnóstico teve relação com presença de Recidiva e óbito. Além disso, a albumina maior 4,6 g/dl no momento diagnóstico teve relação com melhor PFS ( $p=0,0577$ ). Vale ressaltar que, bem como a ureia, a Creatinina quando maior que 9 g/dl no momento do transplante relaciona-se com presença de Recidiva e óbito. Por fim, o LDH quando maior que 214 U/L no momento do diagnóstico mostrou correlação com a presença de óbito e recidiva ( $p=0,1733$ ).



## 5 DISCUSSÃO

O MM é uma doença considerada rara, o que corrobora haver 147 pacientes com MM dentro de um intervalo de 10 anos, e, destes, 22 pacientes que realizaram Transplante de Medula óssea pode ser considerada pequena. No entanto, estudos semelhantes no Brasil já foi realizado e encontra equivalência na população em período de tempo semelhante (TODARO, 2011).

O número reduzido de pacientes que realizaram transplante se justifica por este procedimento ainda não estar disponível do Estado do Pará (ou seja, no próprio hospital). A maior parte dos pacientes que realizaram o transplante foram encaminhados via TFD (Tratamento Fora de Domicílio) encaminhados pelo município para Fortaleza. Isso fica bem evidente quando analisamos estudos semelhantes onde há a realização do transplante no próprio hospital (HUANG, 2019).

Além disso, a média de idade do estudo foi de 55 anos (Desvio Padrão = 9,89), o que é inferior das encontradas nos estudos, principalmente internacionais, os quais apresentam média superior a 65 anos (KAZANDJIAN, 2016). Apesar dos dados internacionais, ao considerar a América Latina e outros estudos nacionais há evidências de uma média de idade ligeiramente menor (MINNICELLI, 2015).

No estudo houve uma supremacia do sexo masculino (72,7%) portador de MM em comparação ao sexo feminino (27,3%), o que corrobora com os achados epidemiológicos mundiais (TSANG, 2019).

Há na literatura uma correlação entre a presença da obesidade, IMC mais alto, como fator de risco para o MM. Este fato não foi evidenciado no estudo, visto que a presença de pacientes eutróficos e com sobrepeso ou obesidade foi de igual porcentagem (WALLIN, 2011).

É bem estabelecido na literatura a correlação do MM com exposição a agrotóxicos e solventes tóxicos, como benzeno. Isso, conseqüentemente, coloca algumas profissões em situação de risco, como bombeiros de combustível, motoristas, fazendeiros, industriais (ALEXANDER, 2007). Dessa forma, o estudo corrobora a literatura, visto que 18,2% dos pacientes eram agricultores e 27,3% eram motoristas.

Apesar dessas atividades apresentarem correlação já bem estabelecida, há uma infinidade de outras profissões que se supõe correspondência com o MM. Destaque para aquelas que de alguma forma entre em contato com derivados do petróleo, principalmente em indústrias (ALEXANDER, 2007).

Dessa forma, este estudo ao apresentar atividade doméstica, aposentado, comerciante, vigilante ou policial militar como labor associado ao MM explicita a necessidade de estudos mais aprofundados sobre o impacto do ambiente do trabalho na gênese da doença.

Embora exista uma forte correlação dos fazendeiros e da atividade primária com o MM, a doença está mais presente na Cidade. Acredita-se que essa aparente incongruência se dá principalmente pelo acesso a saúde ser mais viável em centros urbanos e o diagnóstico ser mais fácil, em comparação ao ambiente rural (BORA, 2019). Nesse sentido, este trabalho corrobora a maior presença do MM nos centros urbanos, visto que 81,8% da amostra residem em Belém ou região metropolitana.

A idade avançada corrobora para que os pacientes portadores de MM também estejam acometidos por outras doenças. Há na literatura estudos que evidenciam a importância destas para qualidade de vida e sobrevida do paciente. Destacam-se como fato já consolidado a disfunção renal e pulmonar como fator limitante ou prejudicial ao MM (KLEBER, 2011).

Neste estudo, não houve uma correlação direta das comorbidades com estes sistemas, visto que os principais doenças associados foram HAS (18,2%), Cirurgias Prévias (13,6%), e patologias Hematológicas (18,2%). Porém, como a associação da importância das comorbidades para o MM ainda é incipiente, este estudo serve para apontar novas evidências e necessidade de estudos mais aprofundados sobre esta relação (KLEBER, 2011).

Na pesquisa identificou-se que os primeiros sintomas relacionados a presença do MM mais registrados foram dor (35,7%), fadiga/fraqueza (14,2%), tontura (8,5%) e Parestesia (7,1%). Estes dados guardam relação com estudos que demonstram a importância dos mesmo como sinais de alerta na atenção básica para o desenvolvimento do MM (SHEPHARD, 2015).

Ao considerar todos os sintomas citados nos 22 pacientes, independente do momento analisados, os mesmo sintomas citados anteriormente ganharam destaque. A Dor foi o mais frequente (35,7%), seguidos de Fadiga/Fraqueza (14,2%), Tontura (8,5%) e Parestesia (7,1%). Estes sintomas também são os mais encontrados em portadores de MM conforme estudos (RAMSENTHALER, 2016).

Os demais sintomas, Tosse (4,2%), Náuseas (4,2%), Problema de Boca e Lábio (4,2%), Sonolência (4,2%) Perda do apetite (2,8%), Saciedade Precoce (2,8%), Vômito (2,8%), Constipação (2,8%), Oligúria (2,8%), Dispneia (2,8%), Hemoptise

(2,8%), Ganho de Peso (2,8%), Insônia (2,8%), Diarreia (2,8%), Edema (2,8%), Lesão Cutânea (2,8%), apesar de não serem os mais frequentes, guardam proporção de seu registro com a literatura (RAMSENTHALER, 2016).

No quesito Diagnóstico, a maior parte eram pacientes com MM sintomático (95,5%). Quanto ao estadiamento, foram classificados conforme os critérios de Durie e Salmon (36,3%). Dentre estes, não houve grande predominância entre grupos - Estadio I (25%), II (37,5%) Estadio III (37,5%). Houveram também pacientes que foram classificados utilizando o critério ISS (63,6%), sendo que estágio I (24,4%) e estágio II (24,4%) foram menos presentes em comparação ao estágio III (57,1%). Além disso, IgG cadeia Lambda (36,3%) teve menor frequência que IgG cadeia Kappa (54,5%).

Esses dados estão em pleno acordo com outros estudos, principalmente na realidade Nacional. A presença de MM sintomático, com estágio de doença avançada com sorologia IgG cadeia Kappa são condizentes com estudos realizados no Nordeste brasileiro evidenciando que a realidade no Norte não é diferente (MINNICELLI, 2015).

Quanto ao tratamento, identificou-se que o número de ciclos realizados, drogas utilizadas, estão de acordo com a recomendação internacional terapêutica para o MM, incluindo a presença do transplante como recurso de tratamento (PALUMBO, 2014).

Na amostra houve predominância da resposta completa (42,8%) ao tratamento quimioterápico em comparação a resposta parcial muito boa (7,1%), Resposta parcial (28,5%) e Resposta Mínima (14,2%). Este fato não é encontrado na literatura, visto que em estudo semelhante observou-se maior predominância da Resposta Parcial em detrimento as demais (BLADÉ, 2005).

Houve pacientes que apresentaram efeito adverso após o transplante, dentre eles ganhou destaque mucosite (33,3%). Além da mucosite, houve registro de aplasia profunda (22,2%), diarreia (11,1%), trombose (11,1%), neutropenia febril (11,1%), aplasia persistente (11,1%). Na literatura, diferente do resultado deste estudo, houve predomínio da diarreia e mucosite como eventos adversos, ficando os demais como fenômenos secundários (PIMENTA, 2000).

Considerando a presença de todas as lesões ósseas, independentemente do momento do estudo, a mais citada pelos pacientes foi a coluna (41,8%), seguidos em ordem decrescente de Crânio (30,2%), Bacia (17,4%), Fêmur (4,6%), Tórax (3,4%) e Tíbia (2,3%). Esse padrão de preferência do esqueleto axial, ossos chatos e longos também é encontrado na literatura (PANARONI, 2017).

Quanto aos exames laboratoriais, analisou-se em todos os momentos do estudo. Ao realizar uma separação entre antes e após o transplante identificou-se uma hemoglobina média de 10,2 g/dl e 12,65 g/dl, um LDH de 217,3 g/dl, uma Ureia 30,4 g/dl e 31,4 g/dl, uma Albumina 3,8 g/dl e 4,45 g/dl, uma Creatinina 1,1 g/dl e 1 g/dl, uma Beta 2 Microglobulina 3,9 g/dl e 2,3 g/dl.

A média encontrada nos estudos é uma creatinina inferior ou próximo a 10 g/dl, o que condiz com aquela encontrada antes do transplante. Após o transplante a hemoglobina fica acima do esperado na literatura. A creatinina é encontrada nos pacientes com MM na literatura acima de 2 g/dl em 25% dos casos, o que também notou-se neste estudo, visto que a média foi de 1 g/dl (DISPENZIERI, 2005).

Os valores médios para Albumina foram condizentes com os estudos na literatura, visto que ficam na média de 3,8 g/dl – 4,2 g/dl. Por outro lado, Beta 2 microglobulina teve um valor menor, visto que a média na literatura é de 4 g/dl (KIM, 2010). O LDH igualmente ficou com uma média no estudo inferior ao mais encontrado nos estudos (JURIŠIĆ, 2002).

O fato de haver uma maior parte dos pacientes sem evidência de doença ativa (77,3%), uma parcela com recidiva pós-transplante (18,2%) e poucos óbitos são condizentes com a boa resposta terapêutica do transplante encontrado na literatura (4,5%). Além disso, não há na literatura uma correlação estatística entre a presença de comorbidades com presença de efeitos adversos pós transplante, fato que também ocorreu neste estudo, mas é fato que a presença de um antecedente implica na sobrevida do transplantado (SAAD, 2014).

Vale ressaltar que os mesmos sem uma estatística de forte evidência, este estudo teve resultados semelhantes aos encontrados na literatura, comorbidade hematológica (50%), renal (25%), gastrointestinal (25%), Isso demonstra certo padrão dos fatos e uma necessidade emergente de novos e maiores estudos a respeito do impacto da comorbidade no transplante e seus desfechos (LABONTÉ, 2008).

Sabe-se que a presença de sintomas implica em um impacto para vida do paciente, bem como sua qualidade de vida (RAMSENTHALER, 2016). No entanto, ao comparar a presença dos sintomas com recidiva ou óbito, não se tem uma relação estatística, apenas descrições da correlação na literatura. Fato que também ocorreu neste estudo ao discorrer sobre a presença de dor (41,6%), Sonolência/Fadiga (16,6%), Poliúria (8,3%), Polaciúria (8,3%), Ganho de Peso (8,3%) e Lesão cutânea (8,3%) (COSTANZO, 2018).

Na literatura a relação entre resposta quimioterápica e os desfechos se faz mais no âmbito de cada tratamento realizado. Ou seja, os estudos partem em sua maioria de um determinado tratamento e analisam suas consequências naquele rol de pacientes. Pouco se analisa quanto a resposta do tratamento quimioterápico independente do regime estabelecido. Este estudo notou que aqueles que tiveram resposta completa ou parcial muito boa tiveram número menor de efeitos adversos (11,11%) em comparação aqueles que tiveram resposta parcial, mínima ou estável (88,89%).

Além disso, observou queda da performance status, bem como relação com presença de recidiva e óbito. Apesar da ausência da correlação estatística dos dados apresentados, há na literatura poucos trabalhos semelhantes que mostram com melhor relação estatística com a avaliação do tipo de resposta quimioterápica com desfechos no paciente com MM (LONIAL, 2014).

Da mesma forma, na literatura, há uma correlação entre estágios mais avançados da doença com piores desfechos, como PFS, presença de recidiva ou morte e piores respostas ao tratamento (LONIAL, 2014). No estudo ficou evidenciado que aqueles que eram classificados como estágio I na escala de ISS não apresentaram efeito adverso (13,6%), os que estavam na II na Escala ISS apresentaram efeito (4,5%) bem como aqueles que estavam no estágio III (13,6%).

A correlação entre estágio da doença e presença de óbito/recidiva neste estudo não ficou clara como na literatura, visto que Aqueles que se encontravam em estágio I tiveram óbito (4,5%), Recidiva (4,5%), enquanto os que estavam no estágio II apresentaram recidiva (4,5%). Os que se encontravam em estágio III apresentaram ausência de sinais da doença (31,8%) e uma minoria com recidiva (4,5%).

Sabidamente, como em qualquer doença de caráter neoplásico, o tempo é um marcador essencial, visto que ele implica na sobrevida, qualidade de vida eficiência da terapêutica instituída. É fato que quanto maior tempo entre o diagnóstico e o tratamento, seja ele medicamentoso ou procedimento, há piores resultados esperados (HOWELL, 2013). Neste estudo ficou evidente também tal comportamento visto que aqueles que demoraram mais de 2 anos para realizar o transplante apresentaram óbito (16,6%) livre de doença (66,6%) e recidiva (16,6%). Dos pacientes que realizaram transplante em um período menor que 2 anos apresentaram-se livre de doença (80%) e 3 apresentaram recidiva do MM (20%).

Outro fator que impacta negativamente a vida do portador de MM é a presença de lesão óssea. Sabe-se que o número e a localização podem influenciar diretamente a sobrevida e qualidade de vida do mesmo (TERPOS, 2010). Neste estudo, ao relacionar a presença de recidiva ou óbito por MM não se encontrou uma relação estatística, porém os dados estão em consonância com a literatura, visto que identificou-se que pacientes com lesão óssea apresentaram recidiva (18,1%) e óbito (9%). Isso também pode ser evidenciado mediante sorologia, analisando o metabolismo do Cálcio (FONSECA, 2000).

Ao analisar os exames laboratoriais identificou-se no trabalho que a hemoglobina apresentou relação direta e estatística com o tratamento estabelecido, bem como seus resultados. Além disso, a mesma variável quando relacionada a PFS e presença de efeitos adversos, em especial a Hb do momento quimioterapia, mostrou resultados promissores de correlação, porém não estatísticos. Essa correlação positivas entre hemoglobina e estes fatores de desfecho é observado também na literatura, validando os dados encontrados mesmo com fragilidade matemática (TERPOS, 2010).

A albumina, igualmente ao laboratório anterior, mostrou resultados estatísticos válidos quando comparado seus níveis ao tratamento e a presença de óbito e recidiva. Já em comparação a PFS houve apenas uma sugestão de correlação, visto que não há validação estatística. No entanto, essas variáveis já foram comparadas em outros estudos e demonstrou-se forte correlação entre ambas (TERPOS, 2010). Vale ressaltar que o ineditismo deste trabalho foi demonstrar que a Albumina do momento quimioterapia e transplante foram estatisticamente relacionadas a estes fatores.

Além disso, no estudo houve uma correlação não estatística, mas de forte suposição que o maior nível de LDH, principalmente maior que 214 g/dl, há chances de recidiva e óbito. Isso também foi identificado ao analisar estudos que recentemente realizaram este cruzamento com estatística mais contundente (JURIŠIĆ, 2002)

Neste estudo houve uma correlação também entre Ureia e Creatinina com a possibilidade de recidiva ou óbito, bem como sua relação com PFS. Apesar de não encontrar relevância estatística, sugere fortemente, junto com estudos, que esses fatores guardam proporção e impacto nos desfechos dos pacientes portadores de MM (TERPOS, 2010).

## 6 CONCLUSÃO

Apesar do número pequeno de pacientes participantes, identificou-se correlação dos dados clínicos e epidemiológicos semelhantes aos encontrados na literatura, exceto pela média de idade, a qual foi menor neste trabalho. Além disso, constatou-se que a média dos valores de Hemoglobina e Albumina, ao longo do tempo de tratamento, relacionaram-se diretamente com o resultado do transplante. A demais, seus respectivos valores, quando satisfatórios no momento do diagnóstico, demonstraram impactar a sobrevida livre de doença após transplante.

## REFERÊNCIAS

- AHLERT, PATRÍCIA. **Conhecendo o mieloma múltiplo**: revisão de literatura. 2013. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí-RS, 2013.
- ALEXANDER, DD. et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. S12, p. 40-61, 2007.
- ANDERSON, KC; ALSINA, M; ATANACKOVIC, D; BIERMANN, JS; CHANDLER, JC; COSTELLO, C et al. NCCN Guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2016. **J Natl Compr Canc Netw.**, v. 14, n. 4, p. 389-400. Apr. 2016.
- ARAÚJO, MIA et al. Transplante autólogo no tratamento de mieloma múltiplo. **ID On Line Revista De Psicologia**, v. 12, n. 40, p. 34, 2018.
- BIRMANN, BM et al. Young adult and usual adult body mass index and multiple myeloma risk: a pooled analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC). **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, 2017.
- BLADÉ, J et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. **Blood**, v. 115, n. 18, p. 3655-3663, 2010.
- BLADÉ, J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. **Blood**, v. 106, n. 12, p. 3755-3759, 2005.
- BLIMARK, CH. **Clinical and population-based studies in multiple myeloma and monoclonal gammopathy—focus on infections**. 2014. Disponível em: [https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/36910/3/gupea\\_2077\\_36910\\_3.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/36910/3/gupea_2077_36910_3.pdf). Acesso em 19 jan. 2019.
- BORA, K. Distribution of multiple myeloma in India: Heterogeneity in incidence across age, sex and geography. **Cancer epidemiology**, v. 59, p. 215-220, 2019.
- BOYD, K et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 20, n. 8, p. 1703-1707, 2011.
- CHESI, M.; BERGSAGEL, P. L. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 37, n. s1, p. 108-114, 2015.
- COSTANZO, ES et al. Prognostic significance of behavioral symptoms for multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. In: **PSYCHOSOMATIC Medicine**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018. p. A83-A83.

CURADO, MP et al. Epidemiology of multiple myeloma in 17 latin american countries: an update. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 5, p. 2101-2108, 2018.

DE ATAÍDE, MS et al. Mieloma múltiplo. relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de XXXXXXXXXXXX**, v. 9, n. 6, p. 459-62, 2011.

DISPENZIERI, A; KYLE, RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. **Best practice & Research Clinical Haematology**, v. 18, n. 4, p. 553-568, 2005.

DONDERO, A; CASU, B; BELLORA, F; VACCA, A; DE LUISI, A; FRASSANITO, MA et al. NK cells and multiple myeloma-associated endothelial cells: molecular interactions and influence of IL-27. **Oncotarget.**, v. 8, n. 21, p. 35088-35102. May. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17070.

DUTTA, AK et al. Cutting edge genomics reveal new insights into tumour development, disease progression and therapeutic impacts in multiple myeloma. **Br J Haematol.**, v. 178, n. 2, p. 196-208, Jul. 2017. doi: 10.1111/bjh.14649.

FAIRFIELD, H et al. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1364, n. 1, p. 32-51, 2016.

FONSECA, RI et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. **British journal of haematology**, v. 109, n. 1, p. 24-29, 2000.

GERTZ, MA.; GREIPP, PR. (Ed.).**Hematologic malignancies: multiple myeloma and related plasma cell disorders.** Springer Science & Business Media, 2003.

GIULIANI, N; RIZZOLI, V. New acquisitions in the physiopathology of multiple myeloma: role of the bone microenvironment. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 3-5, 2008.

GRATWOHL, A; NIEDERWIESER, D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. In: **Transplantation Dermatology.** Karger Publishers, 2012. p. 81-90.

HANBALI, AMR et al. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. **Adv Hematol.**, 2017; 2017:4812637. Disponível em: <http://10.1155/2017/4812637>. Acesso em: 20 jan. 2019.

HERLIHY, SE; LIN, C; NEFEDOVA, Y. Bone marrow myeloid cells in regulation of multiple myeloma progression. **Cancer Immunol Immunother.**, v. 66, n. 8, p. 1007-1014. Aug. 2017. doi: 10.1007/s00262-017-1992-0.

HOWELL, DA et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **BMC Blood Disorders**, v. 13, n. 1, p. 9, 2013.

HUANG, TC et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: post-transplant outcomes of taiwan blood and marrow transplantation registry. **J Formos Med Assoc.** v.118, n. 1 Pt 3, p. 471-480, Jan. 2019. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.020.

JURIŠIĆ, V; ČOLOVIĆ, M. Correlation of sera TNF- $\alpha$  with percentage of bone marrow plasma cells, LDH,  $\beta$  2-microglobulin, and clinical stage in multiple myeloma. **Medical Oncology**, v. 19, n. 3, p. 133-139, 2002.

KAZANDJIAN, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. **Semin Oncol.**, v. 43, n. 6, p. 676-681. Dec. 2016. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

KIM, JE et al. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. **Annals of hematology**, v. 89, n. 4, p. 391-397, 2010.

KIZAKI, M; TABAYASHI, T. The role of intracellular signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma and novel therapeutic approaches. **Journal of Clinical and Experimental Hematopathology**, v. 56, n. 1, p. 20-27, 2016.

KLEBER, M; IHORST, G; TERHORST, M et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. **Blood Cancer J.** 2011;1(9):e35. doi:10.1038/bcj.2011.34.

KYLE, RA; RAJKUMAR, SV. Multiple Myeloma. **Blood**; v. 111, n. 6, p. 2962–2972, Mar. 2008.

KYLE, RA; STEENSMA, DP. History of multiple myeloma. IN: MULTIPLE myeloma. Springer Berlin Heidelberg, 2011. p. 3-23.

LABONTÉ, L et al. Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 14, n. 9, p. 1039-1044, 2008.

LAHUERTA, JJ et al. Influence of pre-and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 35, p. 5775-5782, 2008.

LANDGREN, O.; ISKANDER, K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. **J Intern Med.**, v. 281, n. 4, p. 365-382. Apr. 2017. doi: 10.1111/joim.12590. .

LI, Y et al. MIR-15A/16 Regulates The growth of myeloma cells, angiogenesis and antitumor immunity by inhibiting BCL-2, VEGF-A AND IL-17 Expression in multiple myeloma. **Leukemia Research**, v. 49, p. 73-79, 2016.

LITTLE, MT; STORB, R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 3, p. 231, 2002.

LONIAL, S; ANDERSON, KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. **Leukemia**, v. 28, n. 2, p. 258, 2014.

MINNICELLI, C et al. Clinical and epidemiological features of multiple myeloma patients from a low socio-economic region of brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 5, p. 354-355, 2015.

MO, TC.; PETERSEN, KE. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, v. 95, n. 6, 2017.

MOREAU, P et al. Multiple myeloma: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, n. suppl\_4, p. iv52-iv61, 2017.

OKEN, MM, CREECH, RH, TORMEY, DC., HORTON, J, DAVIS, T.E., MCFADDEN, ET., CARBONE, PP. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. **Am J Clin Oncol** 5:649-655, 1982.

PALUMBO, A et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 895-905, 2014.

PANARONI, C; YEE, AJ.; RAJE, NS. Myeloma and bone disease. **Current Osteoporosis Reports**, v. 15, n. 5, p. 483-498, 2017.

PAULA, RO et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 63-68, Apr. 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000200005&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 2 Jun. 2019.

PIMENTA, LS. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo. 2000

PINTO, FMC. **Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo**: um estudo de coorte na cidade do rio de janeiro. 2017. 159 f. Trabalho de Conclusão de curso (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, RJ, 2017.

QIAN, J et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. **Hematology**, v. 22, n. 8, p. 472-476, 2017.

RAJKUMAR, SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 7, p. 719-734, 2016.

RAJKUMAR, SV; KUMAR, S. multiple myeloma: diagnosis and treatment. in: **MAYO clinic proceedings**. Elsevier, 2016. p. 101-119.

RAMSENTHALER, C et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Haematology**, v. 97, n. 5, p. 416-429, 2016.

RAMSENTHALER, C et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 427, 2016.

RAZA, S; LENG, S; LENTZSCH, S. The critical role of imaging in the management of multiple myeloma. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 12, n. 3, p. 168-175, 2017.

REMES, K et al. Real-world treatment outcomes in multiple myeloma: multicenter registry results from finland 2009-2013. **Plos One**, v. 13, n. 12, p. E0208507, 2018.

SAAD, A et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 402-408. e1, 2014.

SANCHEZ, L et al. In-hospital mortality and post-transplantation complications in elderly multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a population-based study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 7, p. 1203-1207, 2017.

SANDY JR, PA et al. Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 13, n. 3, p. 210-2, 2015.

SARAF, S; PATEL, P; RONDELLI, D. Epidemiology, Biology, and Outcome in Multiple Myeloma Patients in different Geographical Areas of the World. **Journal of Advances in Internal Medicine**, v. 1, n. 1, p. 20-32. <https://doi.org/10.3126/jaim.v1i1.5837>

SERGENTANIS, TN et al. Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 15, n. 10, p. 563-577. E3, 2015.

SHEPHARD, EA et al Quantifying the risk of multiple myeloma from symptoms reported in primary care patients: a large case-control tudy using eletronic records. **Br J Gen Pract** v. 65, n 631. P. E106- e113, 2015

SMITH, CJ; AMBS, S; LANDGREN, O. Biological determinants of health disparities in multiple myeloma. **Blood Cancer Journal**, v. 8, n. 9, p. 85, 2018.

SØRRIG, R et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a danish population-based cohort study. **European Journal of Haematology**, v. 97, n. 3, p. 303-309, 2016.

TALAMO, G et al. Beyond the crab symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 10, n. 6, p. 464-468, 2010.

TERPOS, E et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. **Blood Cancer Journal**, v. 8, n. 1, p. 7, 2018.

TERPOS, E et al. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. **Leukemia**, v. 24, n. 5, p. 1043, 2010.

TODARO, J et al. Transplante autólogo em mieloma múltiplo: experiência de um serviço brasileiro em 15 anos de seguimento. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2 pt 1, p. 119-123, 2011.

TSANG, M; LE, M; GHAZAWI, FM; CYR, J; ALAKEL, A; RAHME, E; LAGACÉ, F; NETCHIPOROUK, E et al. Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. **Cancer**. 2019 Apr 5. doi: 10.1002/cncr.32128.

TURESSON, I et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival. **European Journal of Haematology**, v. 101, n. 2, p. 237-244, 2018.

WALLIN, A; LARSSON, SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. **European journal of cancer**, v. 47, n. 11, p. 1606-1615, 2011.

WEISEL, K et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. **Leukemia & Lymphoma**, v. 58, n. 1, p. 153-161, 2017.

WEST, HJ; JIN, JO. Performance status in patients with cancer. **Jama Oncology**, v. 1, n. 7, p. 998-998, 2015.

WILLENBACHER, E; BALOG, A; WILLENBACHER, W. Short overview on the current standard of treatment in newly diagnosed multiple myeloma. **Memo-Magazine of European Medical Oncology**, v. 11, n. 1, p. 59-64, 2018.

ZHU, NING-HU LIU. A Systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease-which is best?. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 22, p. 9879-9884, 2014.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – ARTIGO CIÊNTÍFICO

#### **Resultados Clínicos e Epidemiológicos Relacionados ao Transplante Autólogo No Mieloma Múltiplo**

#### *Clinical and Epidemiological Outcomes Related to Autologous Transplantation in Multiple Myeloma*

Gabriel Seabra Aguiar de Brito<sup>1</sup>

Ana Virginia Van Den Berg<sup>2</sup>

1- Graduando de Medicina da Universidade Federal do Pará

2- Professora Titular da Universidade Federal do Pará

UFPA – Universidade Federal do Pará: Augusto Corrêa, 01. Belém, Pará

#### **RESUMO**

O Mieloma Múltiplo é uma doença rara no universo de patologias, porém ganha destaque entre as condições malignas hematológicas, principalmente nos homens a partir da sexta década de vida. Seu desenvolvimento é insidioso, tornando o diagnóstico difícil e tardio. Os recursos para tratamento são amplos, incluindo a possibilidade do Transplante de Medula Óssea. O prognóstico encontra-se igualmente heterogêneo. Dessa forma, objetivou-se identificar fatores do perfil clínico e epidemiológico capazes de alterar a eficiência do transplante. Para isso, realizou-se coleta de dados referentes a última década dos pacientes com MM. O Perfil clínico era de homens com diagnóstico avançado de MM. Além disso, constatou-se que os valores médio de Hemoglobina e Albumina ao longo de todo tratamento se relacionaram com sobrevida livre de doença após transplante, bem como sua correlação com seus valores no momento do diagnóstico. Concluiu-se que os fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais impactam significativamente os resultados pós transplante.

**Descritores:** Mieloma Múltiplo, Sobrevida, Transplante, Epidemiologia, Sinais e Sintomas

## **INTRODUÇÃO**

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica decorrente da proliferação contínua e heterogênea de plasmócitos (HANBALI, 2017). É a segunda neoplasia mais frequente hematológico (KAZANDJIAN, 2016), ficando atrás apenas do Linfoma (BLIMARK, 2014), e representa 1% de todas as neoplasias (GERTZ, 2003). Os indivíduos acometidos estão, predominantemente, entre a sexta e oitava década de vida e não percebem o instalar da doença mediante evolução insidiosa (DE ATAÍDE, 2011). Para tratar o MM, há uma infinidade de recursos que podem ser utilizados, como quimioterápicos, radioterapia, imunobiológicos e transplante de medula óssea (TMO). O TMO é considerado um marcador no tratamento, pois impacta de forma determinante a sobrevida do paciente (RAJKUMAR, 2016). No entanto a resposta ao TMO é heterogêneo, o que levanta possibilidade para influência de fatores que alterarem a resposta esperada (REMES, 2018). Nesse contexto, destacaram-se fatores clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, radiológicos e correlacionaram com a sobrevida livre de doença, bem como performance status e efeito adverso ao transplante para identificar algum fator que impactaria negativamente o resultado desta terapêutica

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram revisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de MM entre 2008 e 2018 afim de coletar dados referentes ao perfil sócio-demográfico, clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico.

A coleta de dados deu-se através de ficha de extração pré estabelecida. Para uma análise uniforme, dividiu-se a ficha em momentos de diagnóstico, quimioterapia, transplante e pós transplante. Assim, mesmo que em datas distintas, todos os pacientes seriam analisados em momentos iguais de sua doença.

Aqueles que não apresentavam diagnóstico preciso de MM ou possuíam dados ausentes consecutivos e um ou mais momentos da ficha de extração não contabilizavam como participantes da pesquisa.

## RESULTADOS

Nos últimos 10 anos, o hospital totalizou 147 pacientes com MM. Destes, 22 realizaram transplante de MO (15%), 6 aguardam a realização (4%) e 98 não fizeram o procedimento (67%), totalizando 126 pacientes. A ausência de 21 indivíduos (14%) deu-se mediante impossibilidade de encontrar os prontuários ou ausência de dados laboratoriais para preencher critérios de inclusão no estudo.

Dessa forma, dentre os 22 pacientes que realizaram transplante, 16 (72,7%) eram homens e 6 eram mulheres (27,3%). A média de idade foi de 55,86 anos (Desvio Padrão: 9,89) A maioria reside na Capital do Pará ou região metropolitana (81,8%) e pequena parcela no interior do Estado (18,2%). Metade dos pacientes apresentavam IMC eutrófico (50%), sendo a média do peso 66,35Kg (Desvio Padrão: 10,37).

As ativistas laborais descritas foram Motorista (27,3%), Agricultor (18,2%), Do lar (18,2%), Comerciante (9,1%), Policial Militar/Vigilante (18,2%) e Aposentados (9,1%). A maior parte da amostra apresentava algum diagnóstico de base como comorbidade (72,7%) e apenas uma pequena parcela (22,7%) tinha o MM como único diagnóstico. Dentre os 16 que apresentavam comorbidades, a Hipertensão Arterial estava presente em 4 indivíduos (18,2%), havia Cirurgias Prévias em 3 pacientes (13,6%), havia antecedentes Hematológicos em 3 participantes (13,6%), bem como 2 pacientes apresentavam diagnóstico anterior Gastrointestinal (9%), número igualmente encontrado naqueles com comorbidade Renal (9%) e comorbidade Cardiovascular (9%).

Além disso, foi analisado qual primeiro sintoma ou queixa principal indicado pelo paciente. Nos prontuários revisados, em 2 não houve registro ou localização daquele que seria o primeiro sintoma (9,1%). Nos demais 20, foi assinalado por 12 pacientes como o primeiro sintoma relacionada ao Sistema Nervoso (60%), em 3 participantes o primeiro sintoma foi relacionado ao sistema Gastrointestinal (13,5%), em igual número relacionado ao sistema Hematológico (13,5%), em 1 indivíduo o sintoma inicial foi relacionado ao aparelho Respiratório (4,5%), o que também aconteceu com o sistema Tegumentar (4,5%). Ao analisar isoladamente a presença dos sintomas, nota-se que o sintoma inicial mais assinalado, cerca de 10 pessoas advém do sistema Nervoso, o qual foi a Dor (45,5%). O segundo sintoma mais presente foi a Fadiga/Fraqueza (13,5%), a qual foi registrada em 2 indivíduos.

Quanto ao estadiamento do MM, 8 pacientes foram classificados conforme os critérios de Durie e Salmon (36,3%). Dentre estes, 2 pacientes eram Estadio I (25%), 3 eram Estadio II (37,5%) e 3 eram Estadio III (37,5%). Houveram também 14 pacientes que foram classificados utilizando o critério ISS (63,6%), sendo que 3 pacientes eram estagio I (24,4%), 3 eram pacientes estagio II (24,4%) e 8 pacientes eram estágio III (57,1%). Além disso, dos 22 pacientes 8 eram IgG cadeia Lambda (36,3%), 12 eram IgG cadeia Kappa (54,5%) e 2 não apresentava registro (9%).

Dos 22 pacientes, em apenas 3 (13,6%) não houve identificação de qual regime quimioterápico e número de ciclos realizados. Dos 19 pacientes (86,3%), no que tange ao Tratamento Quimioterápico, a média de Ciclos quimioterápicos estabelecidos aos pacientes foram cerca de 4 ciclos. Vale ressaltar que 5 pacientes (22,7%) fizeram mais de um tipo de regime quimioterápico, enquanto 14 pacientes (63,6%) realizaram regime único quimioterápico.

Dentre os 19 regimes quimioterápicos identificados, o total de ciclos registrados foi de 124. O maior número de ciclos estabelecidos foi de 9, presente na frequência de 1 vez (0,8%). Em seguida, verificou-se que houve 12 vezes a implementação de 6 ciclos (58%), 1 vez houve 5 ciclos (4%), 6 vezes houveram 4 ciclos (19,3%), 3 vezes houveram 3 ciclos (7,2%), 2 vezes houveram 2 ciclos (3,2%) e apenas 1 vez houve 1 ciclo (0,8%). Vários regimes quimioterápicos foram utilizados pelos pacientes presentes nesse estudo, sendo o mais presente o CTD (Ciclofosfamida, Dexametasona e Talidomida) registrado 12 vezes (46,1%).

Dos 22 pacientes participantes, em 14 houve registro da resposta ao tratamento quimioterápico (63,3%) e em 8 não houve registro dessa resposta (36,3%). Dos que tiveram o registro da resposta ao tratamento, 6 apresentaram resposta completa (42,8%). Houve 1 que foi resposta parcial muito boa (7,1%), Houve 4 registros de Resposta parcial (28,5%). Vale ressaltar que o tempo médio entre o diagnóstico e o início da quimioterapia é de 3 meses e o tempo médio entre o diagnóstico e o transplante é de 2 anos.

Além da quimioterapia, no momento do transplante foi contabilizado aqueles que apresentaram algum tipo de efeito adverso ao procedimento. Dos 22 pacientes 16 não apresentaram efeito adverso (72,7%) e 6 pacientes tiveram um ou mais sintomas hostis (27,3%), totalizando 9 efeitos adversos.

Dos 22 pacientes que realizaram transplante de medula óssea, 17 estão vivos sem evidência de doença ativa (77,3%), 4 apresentaram recidiva do MM (18,2%) e 1 teve óbito (4,5%).

Ao analisar os exames laboratoriais identificou-se que a Hemoglobina média no diagnóstico era 9,6 g/dl, no momento da quimioterapia era 10,8 g/dl, no momento do transplante era 12,4 g/dl e no momento pós transplante foi 12,9 g/dl. Considerando a Albumina, identificou-se que a Albumina média no diagnóstico era 3,7 g/dl, no momento da quimioterapia era 3,9 g/dl, no momento do transplante era 4,6 mg/dl e no momento pós transplante foi 4,3 mg/dl.

Ao confrontar os dados do Estadiamento da Doença e presença de efeito adverso pós transplante, identificou-se que todos aqueles que eram classificados como estágio I na escala de ISS não apresentaram efeito adverso (13,6%), os que estavam na II na Escala ISS apresentaram trombose (4,5%) e a maioria daqueles que estavam no estágio III na escala ISS apresentaram efeitos adversos (13,6%). Não houve relação estatística válida ( $p=0,2913$ ).

Ao cruzar os dados referentes ao tempo entre diagnóstico e transplante com presença de óbito ou recidiva da doença, notou-se que dos 6 pacientes que demoraram mais de 2 anos para realizar o transplante 1 apresentou óbito (16,6%), 4 apresentaram-se livre de doença (66,6%) e 1 teve recidiva (16,6%). Dos 15 pacientes que realizaram transplante em um período menor que 2 anos 12 apresentaram-se livre de doença (80%) e 3 apresentaram-se livre de doença (80%) e 3 apresentaram recidiva do MM (20%) ( $p=0,3933$ ).

Ao relacionar o Laboratório dos pacientes com presença de efeito adverso pós transplante não houve nem um deles que apresentou correlação com relevância estatísticas. Porém, dentre eles, a Hemoglobina do momento quimioterapia foi a que melhor se relacionou com a presença de efeitos adversos ( $p=0,2216$ ). Além disso, a Hemoglobina também teve resultado estatístico razoável quando analisamos valores da mesma superiores a 12,4 g/dl ( $p=0,1653$ ) no momento do transplante e valores superiores 9,96 g/dl no momento diagnóstico ( $p=0,1774$ ) cruzados com a PFS.

A albumina teve destaque razoável, pois a mesma maior que 4,6 g/dl no momento do transplante apresentou relação com a PFS ( $p=0,0577$ ) e relação estatística evidente ao relacionar os níveis de albumina maior que 4,28 g/dl no momento do transplante com a presença de óbito ou recidiva do MM ( $p=0,0129$ ).

Ao cruzar os dados referentes aos exames laboratoriais e a presença de Morte ou recidiva, não houve nem um deles que apresentou correlação com relevância estatísticas. Apesar disso, houveram aqueles com desempenho estatístico razoável. Dentre os exames, a Ureia demonstrou que quando acima de 35 mg/dl no momento do Diagnóstico teve relação com presença de Recidiva e óbito. Além disso, a albumina maior 4,6 g/dl no momento diagnóstico teve relação com melhor PFS ( $p=0,0577$ ). Vale ressaltar que, bem como a ureia, a Creatinina quando maior que 9 g/dl no momento do transplante relaciona-se com presença de Recidiva e óbito. Por fim, o LDH quando maior que 214 U/L no momento do diagnóstico mostrou correlação com a presença de óbito e recidiva ( $p=0,1733$ ).

### **DISCUSSÃO**

A média de idade do estudo foi de 55 anos (Desvio Padrão = 9,89), o que é inferior das encontradas nos estudos, principalmente internacionais, os quais apresentam média superior a 65 anos (KAZANDJIAN, 2016). Apesar dos dados internacionais, ao considerar a América Latina e outros estudos nacionais há evidências de uma média de idade ligeiramente menor (MINNICELLI, 2015).

No estudo houve uma supremacia do sexo masculino (72,7%) portador de MM em comparação ao sexo feminino (27,3%), o que corrobora com os achados epidemiológicos mundiais (TSANG, 2019).

É bem estabelecido na literatura a correlação do MM com exposição a agrotóxicos e solventes tóxicos, como benzeno. Isso, conseqüentemente, coloca algumas profissões em situação de risco, como bombeiros de combustível, motoristas, fazendeiros, industriais (ALEXANDER, 2007). Dessa forma, o estudo corrobora a literatura, visto que 18,2% dos pacientes eram agricultores e 27,3% eram motoristas.

Apesar dessas atividades apresentarem correlação já bem estabelecida, há uma infinidade de outras profissões que se supõe correspondência com o MM. Destaque para aquelas que de alguma forma entre em contato com derivados do petróleo, principalmente em indústrias (ALEXANDER, 2007).

A idade avançada corrobora para que os pacientes portadores de MM também estejam acometidos por outras doenças. Há na literatura estudos que evidenciam a importância destas para qualidade de vida e sobrevida do paciente. Destacam-se como fato já consolidado a disfunção renal e pulmonar como fator limitante ou prejudicial ao MM (KLEBER, 2011).

Neste estudo, não houve uma correlação direta das comorbidades com estes sistemas, visto que os principais doenças associados foram HAS (18,2%), Cirurgias Prévias (13,6%), e patologias Hematológicas (18,2%). Porém, como a associação da importância das comorbidades para o MM ainda é incipiente, este estudo serve para apontar novas evidências e necessidade de estudos mais aprofundados sobre esta relação (KLEBER, 2011).

Na pesquisa identificou-se que os primeiros sintomas relacionados a presença do MM mais registrados foram dor (35,7%), fadiga/fraqueza (14,2%), tontura (8,5%) e Parestesia (7,1%). Estes dados guardam relação com estudos que demonstram a importância dos mesmos como sinais de alerta na atenção básica para o desenvolvimento do MM (SHEPHARD, 2015).

No quesito Diagnóstico, a maior parte eram pacientes com MM sintomático (95,5%). Quanto ao estadiamento, foram classificados conforme os critérios de Durie e Salmon (36,3%). Dentre estes, não houve grande predominância entre grupos - Estadio I (25%), II (37,5%) Estadio III (37,5%). Houveram também pacientes que foram classificados utilizando o critério ISS (63,6%), sendo que estágio I (24,4%) e estágio II (24,4%) foram menos presentes em comparação ao estágio III (57,1%). Além disso, IgG cadeia Lambda (36,3%) teve menor frequência que IgG cadeia Kappa (54,5%).

Esses dados estão em pleno acordo com outros estudos, principalmente na realidade Nacional. A presença de MM sintomático, com estágio de doença avançada com sorologia IgG cadeia Kappa são condizentes com estudos realizado no Nordeste brasileiro evidenciando que a realidade no Norte não é diferente (MINNICELLI, 2015).

Quanto ao tratamento, identificou-se que o número de ciclos realizados, drogas utilizadas, estão de acordo com a recomendação internacional terapêutica para o MM, incluindo a presença do transplante como recurso de tratamento (PALUMBO, 2014).

Na amostra houve predominância da resposta completa (42,8%) ao tratamento quimioterápico em comparação a resposta parcial muito boa (7,1%), Resposta parcial (28,5%) e Resposta Mínima (14,2%). Este fato não é encontrado na literatura, visto que em estudo semelhante observou-se maior predominância da Resposta Parcial em detrimento as demais (BLADÉ, 2005).

Vale ressaltar que os mesmos sem uma estatística de forte evidência, este estudo teve resultados semelhantes aos encontrados na literatura, comorbidade hematológica (50%), renal (25%), gastrointestinal (25%), Isso demonstra certo padrão

dos fatos e uma necessidade emergente de novos e maiores estudos a respeito do impacto da comorbidade no transplante e seus desfechos (LABONTÉ, 2008).

Sabe-se que a presença de sintomas implica em um impacto para vida do paciente, bem como sua qualidade de vida (RAMSENTHALER, 2016). No entanto, ao comparar a presença dos sintomas com recidiva ou óbito, não se tem uma relação estatística, apenas descrições da correlação na literatura. Fato que também ocorreu neste estudo ao discorrer sobre a presença de dor (41,6%), Sonolência/Fadiga (16,6%), Poliúria (8,3%), Polaciúria (8,3%), Ganho de Peso (8,3%) e Lesão cutânea (8,3%) (COSTANZO, 2018).

Da mesma forma, na literatura, há uma correlação entre estágios mais avançados da doença com piores desfechos, como PFS, presença de recidiva ou morte e piores respostas ao tratamento (LONIAL, 2014). No estudo ficou evidenciado que aqueles que eram classificados como estágio I na escala de ISS não apresentaram efeito adverso (13,6%), os que estavam na II na Escala ISS apresentaram efeito (4,5%) bem como aqueles que estavam no estágio III (13,6%).

Sabidamente, como em qualquer doença de caráter neoplásico, o tempo é um marcador essencial, visto que ele implica na sobrevida, qualidade de vida e eficiência da terapêutica instituída. É fato que quanto maior tempo entre o diagnóstico e o tratamento, seja ele medicamentoso ou procedimento, há piores resultados esperados (HOWELL, 2013).

Ao analisar os exames laboratoriais identificou-se no trabalho que a hemoglobina apresentou relação direta e estatística com o tratamento estabelecido, bem como seus resultados. Além disso, a mesma variável quando relacionada a PFS e presença de efeitos adversos, em especial a Hb do momento quimioterapia, mostrou resultados promissores de correlação, porém não estatísticos. Essa correlação positiva entre hemoglobina e estes fatores de desfecho é observado também na literatura, validando os dados encontrados mesmo com fragilidade matemática (TERPOS, 2010).

A albumina, igualmente ao laboratório anterior, mostrou resultados estatísticos válidos quando comparado seus níveis ao tratamento e a presença de óbito e recidiva. Já em comparação a PFS houve apenas uma sugestão de correlação, visto que não há validação estatística. No entanto, essas variáveis já foram comparadas em outros estudos e demonstrou-se forte correlação entre ambas (TERPOS, 2010). Vale

ressaltar que o ineditismo deste trabalho foi demonstrar que a Albumina do momento quimioterapia e transplante foram estatisticamente relacionadas a estes fatores.

## CONCLUSÃO

Apesar do número pequeno de pacientes participantes, identificou-se correlação dos dados clínicos e epidemiológicos semelhantes aos encontrados na literatura, exceto pela média de idade, a qual foi menor neste trabalho. Além disso, constatou-se que a média dos valores de Hemoglobina e Albumina, ao longo do tempo de tratamento, relacionaram-se diretamente com o resultado do transplante. A demais, seus respectivos valores, quando satisfatórios no momento do diagnóstico, demonstraram impactar a sobrevida livre de doença após transplante.

## REFERÊNCIA

AHLERT, PATRÍCIA. **Conhecendo o mieloma múltiplo**: revisão de literatura. 2013. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Hematologia Laboratorial) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí-RS, 2013.

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

ANDERSON, KC; ALSINA, M; ATANACKOVIC, D; BIERMANN, JS; CHANDLER, JC; COSTELLO, C et al. NCCN Guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2016. **J Natl Compr Canc Netw.**, v. 14, n. 4, p. 389-400. Apr. 2016.

ARAÚJO, MIA et al. Transplante autólogo no tratamento de mieloma múltiplo. **ID On Line Revista De Psicologia**, v. 12, n. 40, p. 34, 2018.

BIRMANN, BM et al. Young adult and usual adult body mass index and multiple myeloma risk: a pooled analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC). **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, 2017.

BLADÉ, J et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. **Blood**, v. 115, n. 18, p. 3655-3663, 2010.

BLADÉ, J et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. **Blood**, v. 106, n. 12, p. 3755-3759, 2005.

BLIMARK, CH. **Clinical and population-based studies in multiple myeloma and monoclonal gammopathy–focus on infections**. 2014. Disponível em: [https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/36910/3/gupea\\_2077\\_36910\\_3.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/36910/3/gupea_2077_36910_3.pdf). Acesso em 19 jan. 2019.

BORA, K. Distribution of multiple myeloma in India: Heterogeneity in incidence across age, sex and geography. **Cancer epidemiology**, v. 59, p. 215-220, 2019.

BOYD, K et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 20, n. 8, p. 1703-1707, 2011.

CHESI, M.; BERGSAGEL, P. L. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 37, n. s1, p. 108-114, 2015.

COSTANZO, ES et al. Prognostic significance of behavioral symptoms for multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. In: **PSYCHOSOMATIC Medicine**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018. p. A83-A83.

CURADO, MP et al. Epidemiology of multiple myeloma in 17 latin american countries: an update. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 5, p. 2101-2108, 2018.

DE ATAÍDE, MS et al. Mieloma múltiplo. relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de XXXXXXXXXXXX**, v. 9, n. 6, p. 459-62, 2011.

DISPENZIERI, A; KYLE, RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. **Best practice & Research Clinical Haematology**, v. 18, n. 4, p. 553-568, 2005.

DONDERO, A; CASU, B; BELLORA, F; VACCA, A; DE LUISI, A; FRASSANITO, MA et al. NK cells and multiple myeloma-associated endothelial cells: molecular interactions and influence of IL-27. **Oncotarget.**, v. 8, n. 21, p. 35088-35102. May. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17070.

DUTTA, AK et al. Cutting edge genomics reveal new insights into tumour development, disease progression and therapeutic impacts in multiple myeloma. **Br J Haematol.**, v. 178, n. 2, p. 196-208, Jul. 2017. doi: 10.1111/bjh.14649.

FAIRFIELD, H et al. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1364, n. 1, p. 32-51, 2016.

FONSECA, RI et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. **British journal of haematology**, v. 109, n. 1, p. 24-29, 2000.

GERTZ, MA.; GREIPP, PR. (Ed.).**Hematologic malignancies: multiple myeloma and related plasma cell disorders**. Springer Science & Business Media, 2003.

GIULIANI, N; RIZZOLI, V. New acquisitions in the physiopathology of multiple myeloma: role of the bone microenvironment. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 3-5, 2008.

GRATWOHL, A; NIEDERWIESER, D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. In: **Transplantation Dermatology**. Karger Publishers, 2012. p. 81-90.

HANBALI, AMR et al. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. **Adv Hematol.**, 2017; 2017:4812637. Disponível em: <http://10.1155/2017/4812637>. Acesso em: 20 jan. 2019.

HERLIHY, SE; LIN, C; NEFEDOVA, Y. Bone marrow myeloid cells in regulation of multiple myeloma progression. **Cancer Immunol Immunother.**, v. 66, n. 8, p. 1007-1014. Aug. 2017. doi: 10.1007/s00262-017-1992-0.

HOWELL, DA et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **BMC Blood Disorders**, v. 13, n. 1, p. 9, 2013.

**APÊNDICE B – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS**

## ANEXOS

### ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIAL DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFGA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** O IMPACTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO EM BELÉM DO PARÁ

**Pesquisador:** ana virginia soares van den berg

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11951119.4.0000.0018

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFGA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.295.681

##### Apresentação do Projeto:

O Mieloma Múltiplo é uma doença rara dentro do espectro de patologias, porém ganha destaque entre as condições malignas hematológicas, principalmente nos indivíduos com idade a partir da sexta década de vida. Seu desenvolvimento é insidioso, tornando o diagnóstico difícil e tardio. No entanto, possui fisiopatologia complexa, acometendo vários sistemas e, naturalmente, desencadeando vários sinais e sintomas. Seu tratamento é amplo e está de acordo com a classificação da doença, a qual utiliza um conjunto de parâmetros laboratoriais, radiológicos, genéticos para determinar em que situação prognóstica está o indivíduo e qual o futuro tratamento instituído. O transplante tem destaque no conjunto de recursos terapêuticos, visto que é capaz de mais adicionar anos na sobrevivência do paciente e mitigar os sintomas por tempo mais avantajado, comparado a quimioterapia isolada por exemplo. Porém, há diferentes respostas ao transplante o que torna curioso a pesquisa sobre quais fatores podem interferir no resultado do mesmo.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Identificar fatores que modifiquem a resposta esperada para o TMO

**Objetivo Secundário:** Identificar e descrever perfil epidemiológico dos participantes; - Descrever e classificar perfil clínico dos participantes da pesquisa; - Descrever e classificar o tratamento dos participantes da pesquisa;

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-Si do ICS 13 - 2º and.  
Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELÉM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8025 E-mail: cepcca@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 3.285.681

- Identificar e classificar estágio da doença dos pacientes, segundo o International Staging System (ISS) (SHAH, 2017); - Identificar Performance status dos participantes; - Identificar, descrever e classificar exames de imagem e laboratoriais; - Identificar as datas que ocorreram consultas, exames e tratamentos e correlaciona-los com os desfechos; - Classificar resposta do tratamento instituído e correlacionar com características clínicas, laboratoriais, epidemiológicas, terapêuticas

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** O grande risco desta pesquisa é a divulgação dos dados dos indivíduos participantes. No entanto, a coleta realizada de forma randomizada, descartando o registro de nomes, somente matrícula hospitalar, associado a uma novo número de registro na pesquisa garante que tal problema não ocorrerá. **Benefícios:** Os pacientes não serão submetidos a procedimentos e exames os quais não fariam de rotina para o acompanhamento do Mieloma Múltiplo. Cada Procedimento, como punção de veias periféricas, e a radiação utilizada pelos equipamentos de imagem, oferecem riscos ao paciente. Então a participação nesta pesquisa não recrudesce a exposição a tais riscos, visto que os mesmo já seriam realizados. Sabe-se também que o treinamento dos profissionais mitiga a possibilidade de problemas nos procedimentos e a vantagem de manejo da doença pelas imagens radiológicas superam o perigo da exposição à radiação. Além disso, a participação na pesquisa tornará possível a construção de uma nova ferramenta para o manejo os fatores que implicam no resultado pós transplante.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

o protocolo encaminhado trata de uma emenda com a justificativa da Inclusão do Hospital Ophir Loyola como Instituição coparticipante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_134414	26/04/2019		Aceito

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-Sí do ICS 13 - 2º and.  
Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELEM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cepce@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 3.295.601

Básicas do Projeto	_E1.pdf	14:58:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PtBrMielomaMultiploProjetoCompleto.pdf	09/04/2019 15:30:32	ana virginia soares van den berg	Aceito
Investigador				
Outros	CartaDeEnvioCEP.pdf	09/04/2019 15:30:23	ana virginia soares van den berg	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AnuenciaPesquisadorAV.pdf	09/04/2019 15:30:12	ana virginia soares van den berg	Aceito
Declaração do Patrocinador	IsencaOmusFinanceiro.pdf	09/04/2019 15:26:38	ana virginia soares van den berg	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicao.pdf	09/04/2019 15:26:24	ana virginia soares van den berg	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	09/04/2019 15:26:13	ana virginia soares van den berg	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	05/03/2019 20:07:46	ana virginia soares van den berg	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AnuenciaPesquisadorG.pdf	05/03/2019 19:36:17	ana virginia soares van den berg	Aceito
Orçamento	VALORES.pdf	05/03/2019 19:35:33	ana virginia soares van den berg	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 30 de Abril de 2019

Assinado por:

Wallace Raimundo Araujo dos Santos  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Correa nº 01-Sí do ICS 13 - 2ª and.  
Belém: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110  
UF: PA Município: BELEM  
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8008 E-mail: cepcos@ufpa.br