

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

LIA QUINTAES CARDOSO

MAYKEL GONÇALVES SANTA CLARA

SAMUEL VIEIRA DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO EM ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO
PÚBLICO E PRIVADO**

VITÓRIA

2009

LIA QUINTAES CARDOSO

MAYKEL GONÇALVES SANTA CLARA

SAMUEL VIEIRA DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO EM ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO
PÚBLICO E PRIVADO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Marcos Daniel de Deus Santos

Co-orientador: Dra. Maria das Graças Silva Mattede

VITÓRIA

2009

LIA QUINTAES CARDOSO

MAYKEL GONÇALVES SANTA CLARA

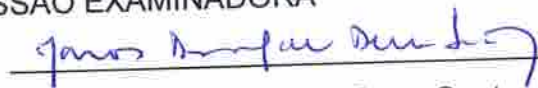
SAMUEL VIEIRA DE OLIVEIRA SILVA

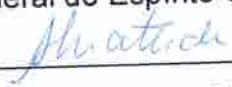
**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO EM ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO
PÚBLICO E PRIVADO**

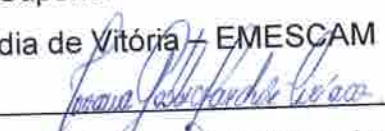
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.


Aprovada em _____ de _____ de _____

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof. Mestre. Marcos Daniel de Deus Santos
Universidade Federal do Espírito Santo- UFES


Prof^a. Mestre Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciência da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof^a. Doutora Jovana Gobbi Marchesi Ciriaco
Escola Superior de Ciência da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM


Prof. Mestre. Volmar Belisário
Escola Superior de Ciência da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em primeiro lugar a Deus, por ter colocado em nosso caminho pessoas maravilhosas que possibilitaram a realização deste trabalho e por nos ter capacitado a realizar este trabalho;

Ao nosso orientador, Dr. Marcos Daniel de Deus Santos, mentor deste projeto, professor excepcional, profissional exemplar e dedicado, amigo de todos os momentos. O nosso muito obrigado.

À professora Graça Mattede, pela paciência, dedicação e boa vontade de sempre;

Às nossas famílias e aos nossos companheira(o)s, pelo amor incondicional, motivação e compreensão em todos os momentos e por acreditarem em nossa competência.

Ao nosso grupo de trabalho pelo convívio agradável e aprendizado mútuo.

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma gamopatia monoclonal caracterizada pela proliferação de um clone de células plasmáticas, que resulta na produção de uma imunoglobulina monoclonal, sintomas e sinais como lesões osteolíticas, anemia, insuficiência renal, infecções, alterações neurológicas, dentre outros; com incidência nos Estados Unidos da América de quatro casos para cada cem mil pessoas e poucas informações relatadas em pesquisas nacionais. Objetivando avaliar clínico e laboratorialmente os pacientes com MM para ampliar o conhecimento sobre o perfil, foi realizado um estudo retrospectivo de revisão de quatorze prontuários dos ambulatórios de hematologia em serviço público (grupo A) e particular (grupo B) no período de maio de 2002 a março de 2009. Os dados foram analisados por médias e porcentagens. Dentre os resultados destacam-se a média geral das idades de 65,4 anos, o gênero masculino, sobrevida média no grupo B de 34,2 meses. As manifestações prevalentes foram anemia (100%), lesões ósseas (64,2%), insuficiência renal (57,1%) e infecção (42,85%). O tipo predominante de imunoglobulina clonal foi IgG (81,8%). Pelo estadiamento de Durie & Salmon (D&S), houve maior frequência no estágio II, sem diferença entre os grupos. No estadiamento *International Staging System* (ISS) do grupo B, predominou os estádios I e II. Concluímos que ocorreu concordância entre os grupos em relação aos dados clássicos da literatura em idade de diagnóstico, gênero, tipo de componente monoclonal, lesões líticas, mortalidade e tempo de diagnóstico de doença por estadiamento ISS. Em dissonância com a literatura, observou-se prevalência de anemia, estádios mais precoces pelos critérios de ISS e D&S. Entre os grupos houve diferença na prevalência de mortalidade, insuficiência renal e infecção. Não houve diferença do número médio de consultas entre os grupos.

Palavras-chave: doenças hematológicas; gamopatias; mieloma múltiplo.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS.....	7
1.1.1 Objetivo geral	7
1.1.2 Objetivos específicos	7
1.2 JUSTIFICATIVA.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 ETIOLOGIA	8
2.2 EPIDEMIOLOGIA	8
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9
2.3.1 Doença óssea	9
2.3.2 Suscetibilidade às infecções	10
2.3.3 Doença Renal	11
2.3.4 Anemia	11
2.3.5 Síndrome da hiperviscosidade	12
2.3.6 Acometimento neurológico	12
2.4 DIAGNÓSTICO.....	13
2.4.1 Diagnóstico laboratorial	13
2.4.2 Estudos radiológicos.....	17
2.4.3 Critério de definição do diagnóstico de mieloma múltiplo.....	17
2.5 PROGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	19
2.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	21
2.6.1 Amiloidose	21
2.6.2 Plasmocitoma solitário ósseo e extramedular	21
2.6.3 Macroglobulinemia de waldenström	21
2.6.4 Síndrome de POEMS.....	22
2.6.5 Leucemia plasmocitária.....	22
2.6.6 Doença de depósito de cadeia leve	22
2.7 TRATAMENTO	23
3.1 LOCAIS DE REALIZAÇÃO DO TRABALHO	25
3.2 FONTE DE DADOS	25
3.3 AMOSTRAGEM	25
3.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS	25
4 RESULTADOS	26
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	35
ANEXO A.....	36
ANEXO B.....	37

1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma gamopatia monoclonal que se caracteriza pela proliferação neoplásica de um único clone de células plasmáticas, que resulta na produção de uma imunoglobulina (Ig) monoclonal. Este clone de células plasmáticas se prolifera na medula óssea e com grande frequência invade o osso adjacente, produzindo lesões osteolíticas, fraturas, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e alterações neurológicas, dentre outras. (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006, MEDEIROS, R., 2004).

As gamopatias monoclonais são um grupo de desordens caracterizado pela proliferação monoclonal anormal de plásmócitos ou linfócitos B, que produzem e secretam proteína monoclonal (Imunoglobulina-Ig) ou fragmentos de imunoglobulina monoclonal (Proteína M). As Ig são compostas por uma cadeia polipeptídica pesada das seguintes classes: IgG, IgA, IgD, IgE e IgM; e duas cadeias polipeptídicas leves do mesmo tipo: *kappa* ou *lambda*. Entre elas, a IgG é a principal fração, correspondendo aproximadamente 80% das gamaglobulinas (CIA. EQUIPADORA DE LABORATÓRIOS MODERNOS, 1999).

Esta patologia, que acomete principalmente pessoas com idade superior a 60 anos e contribui para elevação da morbimortalidade, possui poucas informações científicas descritas na literatura estadual e nacional. Assim, buscou-se conhecer por meio da análise de prontuários, o perfil epidemiológico de pacientes com MM que freqüentaram ambulatórios de hematologia nos serviços público e privado, no período de maio de 2002 a março de 2009.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar clínica e laboratorialmente pacientes com mieloma múltiplo em acompanhamento no serviço público e privado.

1.1.2 Objetivos específicos

1. Descrever as manifestações clínicas de pacientes dos setores público e privado;
2. Comparar dos resultados obtidos com os dados clássicos da literatura;
3. Distinguir diferenças clínicas e laboratoriais entre os grupos;
4. Ampliar o conhecimento do perfil de pacientes com mieloma múltiplo.

1.2 JUSTIFICATIVA

A revisão de literatura realizada demonstrou a escassez de dados sobre estudos estaduais e nacionais que pudessem colaborar para o acompanhamento adequado de pacientes com mieloma múltiplo. Isso gerou uma inquietude em estudantes de medicina e educadores da área para obtenção de dados regionais com finalidade de auxiliar o acompanhamento desses pacientes diante do estadiamento e conduta clínica. Portanto, espera-se que os dados obtidos possam gerar discussões que além de ampliar o estudo sobre essa gamopatia possa proporcionar um tratamento em conformidade com literatura, ampliando a forma de abordagem, bem como conhecendo o perfil epidemiológico dos pacientes dos serviços público e privado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA

A causa do MM é multifatorial. A exposição à radiação, ao benzeno e a outros solventes orgânicos, herbicidas e inseticidas pode desempenhar um papel na patogenia do MM (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006, MEDEIROS, R., 2004).

Recentemente, a descrição da existência de um vírus denominado Herpes Vírus tipo 8 (HVV-8) nas células dendríticas da medula óssea de pacientes com distúrbios dos plasmócitos, sugere a sua participação no desenvolvimento dessa doença (MEDEIROS, R., 2004).

Fatores genéticos são descritos, tais como a ocorrência da doença em irmãos gêmeos idênticos e em agrupamentos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau. Há um consenso que anormalidades cromossômicas têm importância na patogênese do MM, inclusive sendo capazes de predizer a evolução dos pacientes.

Várias alterações cromossômicas foram encontradas em pacientes com MM, com predomínio das deleções 13q14, deleções de 17p13 e anormalidades de 11q. A translocação mais comum é a t(11;14)(q13;q32). Os erros nas recombinações podem alterar o isotipo da cadeia pesada do anticorpo (YOUNG, N., 2006). São encontradas deleções no cromossoma 13 em 15% dos pacientes com MM nos estudos citogenéticos convencionais e em 50% dos pacientes com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e estão associadas com mal prognóstico (KYLE, R., 2005). Outras alterações descritas são: expressão excessiva dos genes *myc* ou *ras* e mutações no gene p53 e Retinoblastoma (Rb) (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência nos Estados Unidos da América (EUA) de MM é de 4/100.000, o que representa 1% de todos os tipos de neoplasias em brancos, 2% em negros e 13% das neoplasias hematológicas em brancos e 33% em negros. No Brasil, não existem estatísticas sobre a prevalência da doença. (SILVA, R., 2007). Ocorrem cerca de 15.000 novos casos de MM nos EUA a cada ano (KYLE, R., 2005, DURIE, B., 2005).

A idade mediana ao diagnóstico é de 68 anos; 18% dos pacientes têm menos de 50 anos e apenas 3% estão abaixo de 40 anos (KYLE, R., 2005, DURIE, B., 2005).

Os homens são um pouco mais acometidos do que as mulheres (3:2), e os negros sofrem uma incidência quase duas vezes mais alta que os brancos (KYLE, R., 2005, DURIE, B., 2005).

O maior número de casos nos últimos anos está provavelmente relacionado com o aumento da disponibilidade de atendimento médico, melhores técnicas de diagnóstico e a idade mais avançada da população em geral (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Numa fase precoce, a doença não causa sintomas na maior parte dos doentes. À medida que a doença vai progredindo, ocorrem sintomas indefinidos, tais como mal estar geral, diminuição da capacidade física, abatimento, fadiga, fraqueza e, mais raramente, falta de apetite, náuseas e vômitos. É importante ressaltar que é raro ocorrer perda de peso significativa. Na fase mais tardia da doença aparecem uma ou mais manifestações: acometimento ósseo, renal, infeccioso, hematológico e neurológico.

2.3.1 Doença óssea

A dor óssea é o sintoma mais comum no MM, acometendo quase 70% dos pacientes. As dores ósseas começam muitas vezes de uma forma insidiosa, aumentando ao longo do tempo. Uma dor intensa e repentina ou localizada persistente é sinal típico de fraturas de corpos vertebrais, de costelas ou de ossos longos (DURIE, B., 2005).

A dor geralmente envolve o dorso e as costelas, e ao contrário da dor de carcinoma metastático que geralmente piora à noite, a dor do MM é pior durante o dia e é precipitada pelo movimento (YOUNG, N., 2006).

O local mais freqüente de fraturas patológicas em pacientes com mieloma é o esqueleto axial. Em comparação às fraturas vertebrais, a fratura de ossos longos é

relativamente baixa, porém o impacto na qualidade de vida é importante (HUNGRIA, V., 2007).

As lesões ósseas são causadas pela proliferação de células tumorais e ativação dos osteoclastos que destroem o osso. Esse processo de ativação ocorre pelo estímulo do receptor transmembrana RANK (receptor do fator nuclear ativador kB) que pertence à superfamília do receptor TNF. O ligante para este receptor (RANKL) também apresenta um receptor como isca, o osteoprotegerina (OPG). O estímulo do RANK é controlado pela proporção de RANKL/OPG. As citocinas secretadas pelas células de MM tais como a IL-6, IL-1beta e TNF-alfa aumentam a proporção RANKL/OPG, induzindo assim, a ativação dos osteoclastos que provocará, por sua vez, lesões ósseas líticas, osteopenia, hipercalcemia e fraturas patológicas (KYLE, R., 2005, HUNGRIA, V., 2007).

2.3.2 Suscetibilidade às infecções

Infecção é a principal causa de óbito em pacientes com MM (HUNGRIA, V., 2007). As principais manifestações infecciosas são de origem bacteriana, ocorrendo em 25% dos doentes de forma recorrente. Mais de 75% dos pacientes contraem uma infecção grave em alguma fase da doença. Numa fase precoce predominam as infecções das vias respiratórias. Uma complicação típica da doença avançada são as infecções das vias urinárias (YOUNG, N., 2006, DURIE, B., 2005, OLIVEIRA, A., 2007).

As infecções mais comuns são as pneumonias e pielonefrites, sendo os patógenos mais freqüentes o *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* nos pulmões, bem como *Escherichia coli* e outros gram-negativos no trato urinário. Vale lembrar que também ocorrem infecções por Herpes Zoster, por *Haemophilus* e infecções fúngicas invasivas causadas por fungos filamentosos (*Aspergillus sp.* e *Fusarium sp.*) (YOUNG, N., 2006, DURIE, B., 2005, OLIVEIRA, A., 2007).

Vários fatores contribuem para a maior suscetibilidade às infecções. Em primeiro lugar, os pacientes com MM terão hipogamaglobulinemia; isso acontece porque as células mielomatosas produzem um tipo de imunoglobulina clonal, anormal,

associada a uma menor produção dos anticorpos normais por plasmócitos não clonais.

Além da hipogamaglobulinemia, há comprometimento da função dos linfócitos T, função de monócitos/macrófagos ativados e a neutropenia, aumentando a probabilidade de infecção (YOUNG, N., 2006, DURIE, B., 2005).

2.3.3 Doença Renal

A insuficiência renal está presente em 20% a 35% dos pacientes com MM ao diagnóstico, e esse número pode ser de até 50% considerando toda a evolução da doença (YOUNG, N., 2006, MAIOLINO, A., 2007).

A manifestação mais precoce de lesão renal é a Síndrome de Fanconi do adulto (acidose tubular renal proximal tipo 2), com perda de glicose e aminoácidos, bem como defeitos na capacidade de acidificar e concentrar a urina. A proteinúria não é acompanhada de hipertensão arterial, e a proteína é composta quase toda por cadeias leves (YOUNG, N., 2006).

As diferenças estruturais das cadeias leves podem acarretar diferentes formas de toxicidade específica para o rim, seja por sua deposição, causando danos nos túbulos renais, local mais comum, e também na membrana basal glomerular. O dano tubular é amplificado por vários fatores presentes no MM, como a hipercalcemia, a desidratação e o uso de drogas nefrotóxicas, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), anfotericina B, aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais (MAIOLINO, A., 2007).

A maior parte dos pacientes tem grau moderado de insuficiência renal (IR) na apresentação, com níveis de creatinina < 4 mg/dl. A presença de IR ao diagnóstico está relacionada à grande carga tumoral (MAIOLINO, A., 2007).

2.3.4 Anemia

A anemia é a complicação mais comum no MM e ocorre em cerca de 70% dos casos, sendo que 25% dos pacientes apresentam valor de hemoglobina < 8,5g/dl ao diagnóstico; esta é geralmente normocítica e normocrômica associada à substituição

da medula óssea normal por células tumorais em expansão e inibição da hematopoiese por fatores tumorais e inflamatórios (YOUNG, N., 2006).

O desenvolvimento da anemia é multifatorial e inclui: infiltração da medula óssea por células neoplásicas, efeito mielossupressivo e nefrotóxico das drogas quimioterápicas; efeito nefrotóxico e sangramento gastrointestinal provocado pelo uso freqüente de antiinflamatórios não-hormonais, insuficiência renal, hemólise, deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12; hemodiluição secundária à hiperparaproteinemia e tratamento radioterápico (MAIOLINO, A., 2007).

A resposta medular inadequada está diretamente relacionada à ativação de macrófagos por linfócitos T e à liberação de citocinas inflamatórias, principalmente da Interleucina-1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e do Interferon gama (INF-gama), que atuam inibindo a proliferação de precursores eritrocitários e, portanto, inibindo a eritropoiese (MAIOLINO, A., 2007, CANÇADO, R., 2007).

2.3.5 Síndrome da hiperviscosidade

O aumento da viscosidade plasmática que ocorre em pacientes com MM devido a hipergamaglobulinemia, está associada a maior chance de episódios de tromboembolismo venoso e manifestações neurológicas. Geralmente a hiperviscosidade é alcançada com concentrações de paraproteínas ao redor de 4g/dL de IgM, 5g/dL de IgG, 7g/dL de IgA (MEDEIROS, R., 2004).

2.3.6 Acometimento neurológico

A compressão medular espinhal pode estar presente em até 10% dos pacientes. A radiculopatia por compressão das raízes nervosas pela lesão vertebral geralmente ocorre na área torácica e lombo-sacral. Dor mais intensa, fraqueza ou parestesia, das extremidades inferiores, alterações funcionais de bexiga ou intestino, são os sintomas considerados emergência médica (KYLE, R., 2005). Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética (RNM), ou mielografia podem ser utilizadas para o diagnóstico. Algumas estratégias visando promover descompressão das estruturas nervosas podem ser feita com a administração de

altas doses de corticoesteróides, com a radioterapia ou com a neurocirurgia (MEDEIROS, R., 2004).

Outras manifestações neurológicas menos comuns são: neuropatia periférica por depósito amilóide e presença de plasmocitomas intra-cranianos (KYLE, R., 2005).

2.4 DIAGNÓSTICO

2.4.1 Diagnóstico laboratorial

2.4.1.1 Avaliação do componente monoclonal

O diagnóstico das gamopatias monoclonais depende da detecção e quantificação do componente monoclonal através da eletroforese de proteínas.

A pesquisa para detecção da classe da proteína monoclonal é feita através da imunoeletroforese de proteínas e da imunofixação, tanto no soro quanto na urina, com objetivo de demonstrar a presença, a quantidade e o tipo de proteína anormal.

A eletroforese é um método de triagem para detecção do componente monoclonal, enquanto a imunofixação é padrão-ouro na confirmação e distinção entre cadeias leves (*kappa* ou *lambda*) ou pesadas (IgG, IgA, IgD, IgE e IgM).

2.4.1.2 Eletroforese de proteínas

As proteínas são macromoléculas, formadas por aminoácidos unidos entre si por ligações covalentes; podem ser separados em três grandes tipos de proteínas plasmáticas: albumina, globulina e fibrinogênio. No MM o grupo de interesse são as globulinas.

Na eletroforese em gel de agarose as proteínas são separadas de acordo com suas respectivas cargas elétricas, utilizando-se de força eletroforética e eletroosmóticas presentes no sistema. As proteínas migram para o ânodo (pólo positivo) e as gama-globulinas têm uma mobilidade catódica. As separações são visualizadas com um corante sensível a proteínas e os resultados são expressos na forma de percentual de concentrações nas diversas frações (BOTTINI, P., 2007, FARIA et al., 2007). Pela eletroforese separam-se seis zonas de traçado clássico, identificadas por símbolos: albumina, globinas (alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 e gama-

globulinas). A zona gama-globulina é a principal fração que contém anticorpos, correspondendo a aproximadamente 80% das gamaglobulinas. Na prática, a larga banda corada que se vê caracterizando a zona gama exprime, sobretudo, a IgG. (Figura 1) (FARIA et al., 2007).

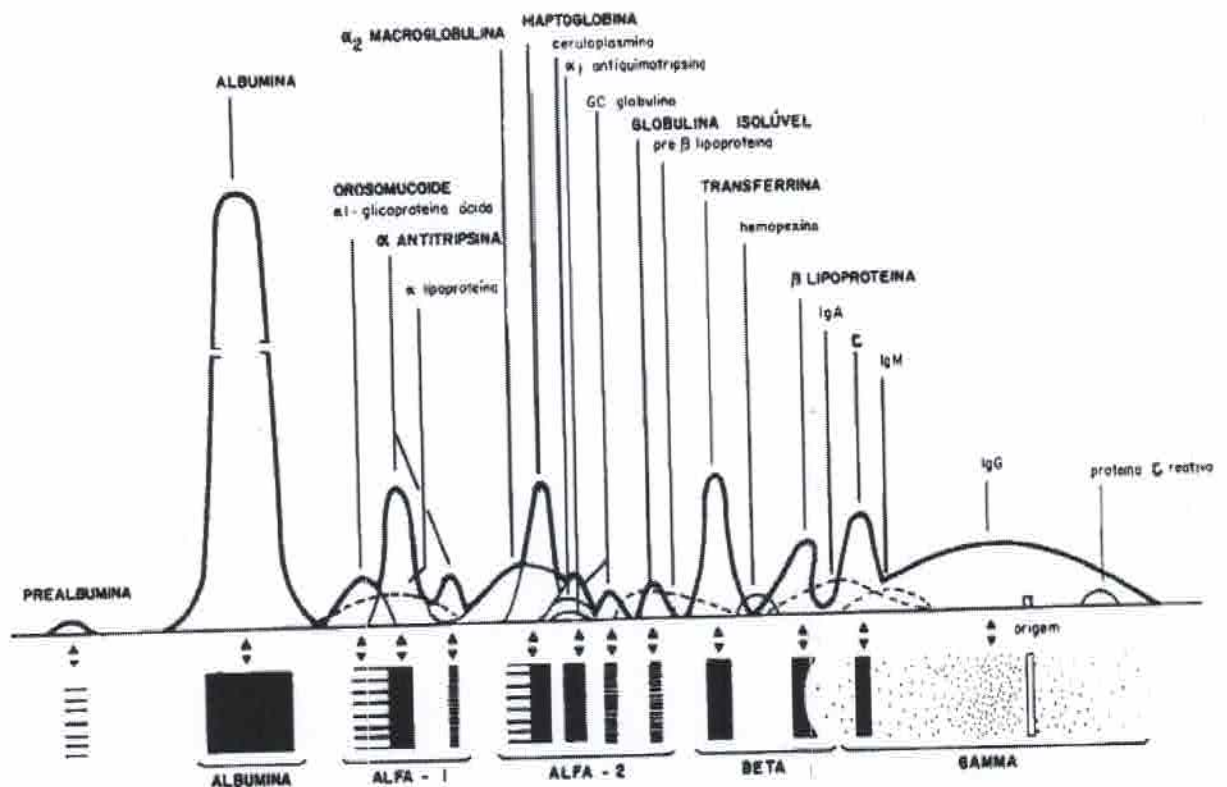


Figura 1: representação esquemática da separação de proteínas plasmáticas por sistema Hi- Phone (Gelman Sciences). Fracionamento em 12 bandas

Fonte: Cia. equipadora de laboratórios modernos (1999).

No MM, o grupo de globulinas envolvido é o das gamaglobulinas. Daí a importância da pesquisar o pico monoclonal, ou de gamaglobulinas, para triagem de pacientes com a doença. (Figura 2) (FARIA et al., 2007).

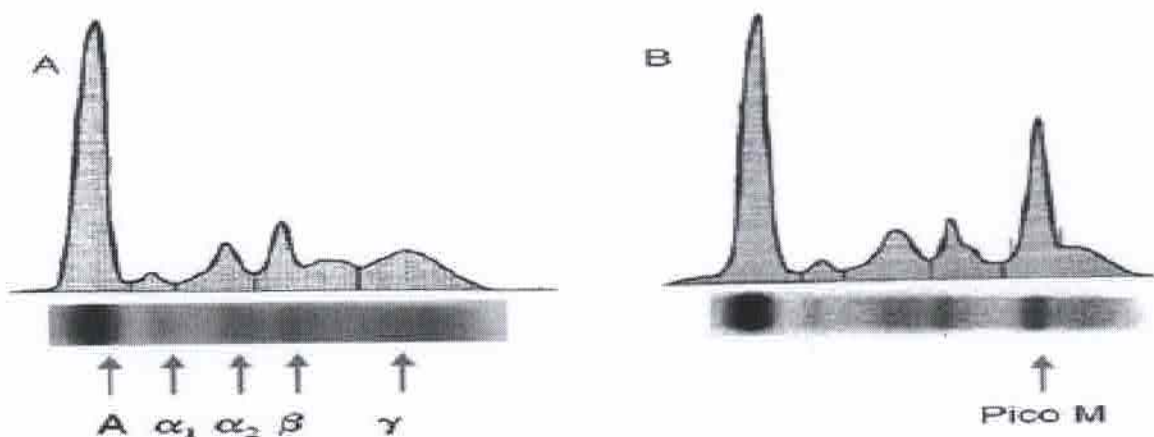


Figura 2: eletroforese sérica em gel de agarose. A: Perfil normal. B: Mieloma Múltiplo

Fonte: Faria et al. (2007).

Existe ainda a eletroforese de alta resolução, que é capaz de separar 95% da massa de proteínas totais em 10 a 15 frações. Só deve ser solicitada quando houver forte suspeita clínica e com resultado negativo na eletroforese convencional (CELM, 1999, BOTTINI, P., 2007).

2.4.1.3 Imunofixação

Após realização de uma eletroforese habitual com achado de padrão sugestivo do MM, aumento em pequena porção da fração gama - pico monoclonal, a próxima técnica é imunofixação ou imunoeletroforese, para definir o tipo de proteína anormal presente na amostra e definir o tipo da imunoglobulina. Após separação das proteínas séricas por eletroforese, utiliza-se o anti-soro contra IgA, IgG, IgM, cadeia leve *kappa* e *lambda* que é colocado sobre as frações separadas; essas proteínas são precipitadas, lavadas e coradas (BOTTINI, P., 2007).

A definição de proteína monoclonal na imunofixação se dá pela presença de bandas bem definidas associada com uma classe de cadeia pesada IgG, IgM ou IgA e banda de cadeia leve *lambda* ou *kappa*. É o método de grande importância para identificar a proteína M.

A proteína IgG é encontrada em 53% dos casos, IgA em 20%, somente cadeia leve em 17% , IgD em 2%, e gamopaita biclonal em 1%; 7% não apresentam proteína M ao diagnóstico (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006, MEDEIROS, R., 2004).

2.4.1.4 Protenúria de Bence Jones ou cadeia leve

A detecção de cadeias leves na urina foi abandonada devido a altas taxas de resultado falso-positivo e falso-negativo. Foi substituída, pela eletroforese de proteína (BOTTINI, P., 2007).

2.4.1.5 Hemograma

A anemia é de tipo normocrômica/normocítica em 2/3 dos pacientes ao diagnóstico e 50% tem *rouleaux* eritrocitário como consequência do excesso de gamaglobulina. Também pode ser hemolítica, com teste de Coombs positivo. Pode haver leucocitose e plaquetopenia.

2.4.1.6 Mielograma

Há infiltração por plasmócitos, proplasmócitos e plasmoblastos na medula óssea. Quando as células parecem muito próximas do normal há maior probabilidade de ser MM IgG. Se há "células em chama" sugere MM IgA.

Na medula óssea dos pacientes com MM as células plasmáticas correspondem a 10% ou mais de todas as células nucleadas, podendo variar de menos 5% à 100%. Biópsia medular geralmente não é necessária para o diagnóstico, mas também informa o grau de infiltração.

2.4.1.7 Dosagens séricas

Dosagens séricas detectam hipercalcemia (presente entre 15% a 25% dos pacientes, sendo causa principal e tratável da doença real), fosfatase alcalina eventualmente elevada apesar do envolvimento ósseo, hiperuricemia, creatinina e ácido úrico elevados. Desidrogenase láctica (DHL) elevada é encontrada em 12% dos pacientes e relaciona-se à agressividade da doença.

Dosagem da beta-2microglobulina (β 2M) é um dos mais importantes fatores prognósticos em pacientes com MM.

Outros: VHS elevada, auto-anticorpos, ânion gap reduzido (excesso de Igs com carga positiva) (MOTTA, C., 2007).

2.4.1.8 Imunofenotipagem

Realizar sempre que possível para avaliação pré-tratamento e pós-tratamento em busca de doença residual. Utiliza anticorpos monoclonais. O anti-CD38, anti-CD138, anti-CD40 e anti-CD28 são marcadores plasmocitários. Frequentemente o anti-CD19 é positivo, que é marcador da linhagem linfocitária do tipo B.

2.4.2 Estudos radiológicos

Osteoporose generalizada e fraturas são detectadas através de radiografias convencionais em até 80% dos casos com predominância de lesões no crânio, vértebras, pelve, região proximal de ossos longos e costelas, do tipo líticas ou em saca-bocados no crânio. Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) são úteis nos pacientes com dor óssea e radiografia normal (KYLE, R., 2005, YOUNG, N., 2006, MOTTA, C., 2007). Cintilografia não é útil, pois lesões blásticas são raríssimas.

2.4.3 Critério de definição do diagnóstico de mieloma múltiplo

O diagnóstico das gamopatias monoclonais requer a detecção e quantificação do componente monoclonal, o exame da medula óssea para verificação de infiltração plasmocitária e a pesquisa de dano orgânico relacionado: hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas.

As gamopatias monoclonais mais comuns que devem ser diferenciadas são: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), Mieloma Múltiplo latente (Smoldering MM) e Mieloma Múltiplo. (Quadro 1 e figura 3).

Quadro 1: critérios da Clínica Mayo para o diagnóstico de MGUS, SMM e MM

MGUS	Presença de proteína M sérica < 3,0 g/dL e/ou urinária < 1g/24h, infiltração plasmocitária medular menor que 10% e ausência de danos aos órgãos e tecidos.
SMM	Caracteriza-se pela presença de proteína M, infiltração plasmocitária na medula óssea ou em tecido biopsiado e ausência de critérios para MGUS, MM sintomático e plasmocitoma solitário.
MM	Proteína M sérica e/ou urinária, infiltração medular por plasmócitos e presença de dano orgânico relacionado: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas líticas. Os pacientes portadores de amiloidose sistêmica primária e >ou= a 30% de células plasmáticas na medula óssea são considerados portadores tanto de MM quanto de amiloidose.

Fonte: Faria et al. (2007).

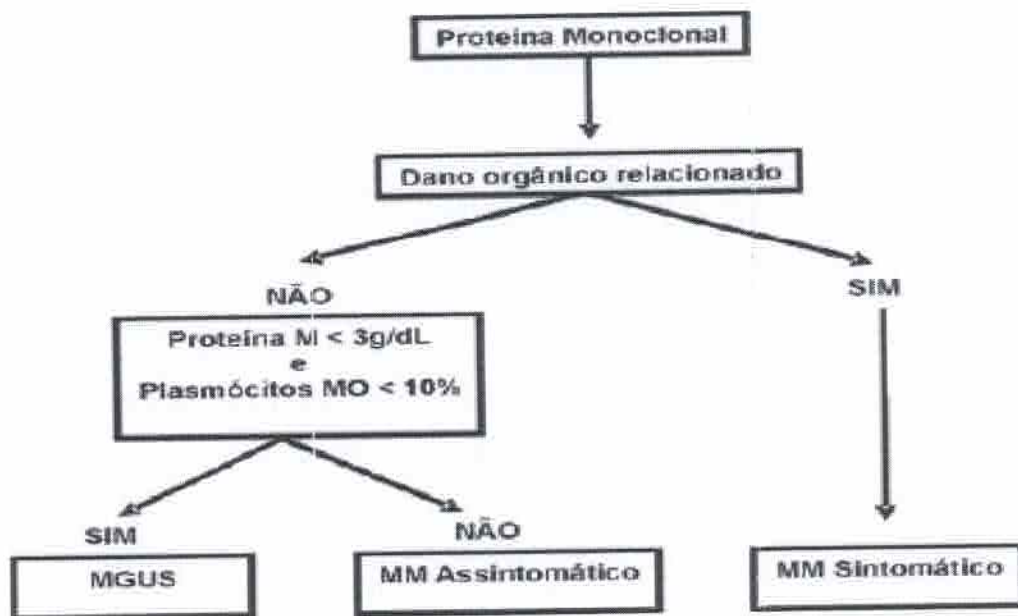


Figura 3: fluxograma diagnóstico para abordagem do MM e suas variantes

Fonte: Faria et al. (2007).

A MGUS é a gamopatia monoclonal mais comum, presente em aproximadamente 3% da população acima de 50 anos. É definida pela presença de proteína M sérica < 3,0 g/dL de IgG, < 2,0 g/dl de IgA e/ou *kappa* e *lambda* urinárias em 24 horas < 1g, infiltração plasmocitária medular menor que 10% e ausência de danos aos órgãos e tecidos (FARIA et al., 2007).

A taxa de progressão da MGUS para MM é de 1% ao ano. Aproximadamente 25% dos pacientes portadores de MGUS desenvolvem mieloma múltiplo, amiloidose, macroglobulinemia ou outras doenças linfoproliferativas, com risco de 16% até 10 anos, 33% até 20 anos e 45% até 25 anos (KYLE, R., 2005, MEDEIROS, R., 2004). A proteína M predominante é a IgG (55,5%), seguida da IgM (20%), IgA (10%), biclonal (8%), cadeia leve (6%) e IgD (<0,5%).

A concentração da proteína M, o tipo de imunoglobulina, se IgM ou IgA, infiltração plasmocitária na medula óssea maior que 5% e presença de cadeia leve monoclonal na urina podem ser considerados fatores de risco de progressão para MM.

2.4.3.1 Mieloma múltiplo assintomático

Condição pré-clínica que representa aproximadamente 15% dos casos de MM recém-diagnosticados. É caracterizada pela presença de proteína M, infiltrado plasmocitário na medula e ausência de sintomatologia clínica e/ou sinais compatíveis com MM. Predomina no sexo masculino e na raça negra, sendo a idade mediana de 65 anos. A maioria dos pacientes progride para MM sintomático em torno de 2-4 anos. Sabe-se que aqueles pacientes com infiltração plasmocitária da MO >10% apresentam progressão ainda mais rápida, em torno de 2-3 anos (FARIA et al., 2007).

2.4.3.2 Mieloma múltiplo sintomático

Esta patologia é definida pela proliferação de plasmócitos clonais, que produzem e secretam Ig monoclonal ou fragmento de Ig monoclonal, marcada por destruição óssea, falência renal, anemia e hipercalcemia, freqüentemente precedida por MGUS. Os tipos mais freqüentes de proteína M encontrada nos pacientes com MMS são: IgG 53%, IgA 21%, cadeia leve 16%, IgD 2% e IgM 0,5% (FARIA et al., 2007).

2.5 PROGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O estadiamento de Durie & Salmon (D&S) é ainda o método padrão para a identificação de pacientes segundo o risco. Esse sistema de estadiamento clínico baseia-se numa combinação de fatores (hemoglobina, cálcio sérico, concentração

do componente monoclonal e acometimento ósseo) que se correlacionam com a massa tumoral (GRACIA A., 2007, MAIOLINO et al., 2008) (Tabela 1) .

Tabela 1: estadiamento clínico de Durie & Salmon

Estádio	Crítérios
I	Baixa massa tumoral ($< 0,6$ células $\times 10^{12}/m^2$) Todos os seguintes: Hb > 10 g/dl; cálcio normal IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl. Proteína urinária monoclonal < 4 g/24h Ausência ou lesão óssea única
II	Intermediário (entre os estádios II e III)
III	Alta massa tumoral ($1,2$ células $\times 10^{12}/m^2$) Qualquer um dos seguintes: Hb $< 8,5$ g/dl; cálcio > 12 mg/dl; IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl; proteína urinária monoclonal > 12 g/24h Múltiplas lesões osteolíticas, fraturas
Subclasse	A - se creatinina < 2 mg/dl B - se creatinina ≥ 2 mg/dl

Fonte: Gracia, (2007).

Mais recentemente vem sendo proposto pela organização *International Myeloma Foundation* (IMF) um novo estadiamento, *International Staging System* (ISS), baseado nos valores da $\beta 2$ -microglobulina e albumina sérica. Os pacientes são classificados em três grupos de risco (GRACIA A., 2007, MAIOLINO et al., 2008). (Quadro 2)

Quadro 2: estadiamento clínico de MM proposto pela IMF - ISS.

Estádio I	$\beta 2M < 3,5$ mg/l e Albumina $\geq 3,5$ g/dl.	Mediana de sobrevida de 62 meses.
Estádio II	$\beta 2 M < 3,5$ mg/l e Albumina $< 3,5$ g/dl ou $\beta 2 3,5 < 5,5$ mg/l.	Mediana de sobrevida 49 meses.
Estádio III	$\beta 2 \geq 5,5$ mg/l.	Mediana de sobrevida de 29 meses.

Fonte: Maiolino et al., (2008).

2.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

2.6.1 Amiloidose

Amiloidose sistêmica primária é uma desordem rara caracterizada pela deposição de fibrila amilóide (fragmento da cadeia leve das Ig). A suspeita diagnóstica ocorre quando o paciente apresenta proteína monoclonal no soro ou na urina. É diferenciada do MM utilizando-se a coloração com vermelho Congo em material obtido através de aspirado de medula óssea (KYLE, R., 2005, FARIA et al., 2007).

2.6.2 Plasmocitoma solitário ósseo e extramedular

Trata-se de lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, localizada no osso ou menos comumente como uma massa extramedular. A maioria dos pacientes com PSO evolui para MM em 2-4 anos. A biópsia guiada por TC é fundamental para a comprovação diagnóstica. A presença da proteína monoclonal pode ser detectada em 27%-72% dos pacientes e os níveis são geralmente baixos (KYLE, R., 2005, FARIA et al., 2007).

2.6.3 Macroglobulinemia de waldenström

Doença linfoproliferativa caracterizada por infiltração linfoplasmocitária da medula óssea e pela síntese de IgM monoclonal. Responsável por 2% das neoplasias hematológicas. A tabela (Tabela 2) descreve as principais características diferenciais entre MW e MM IgM (FARIA et al., 2007).

Tabela 2: características diferenciais entre Mieloma Múltiplo (MM) IgM e Macroglobinemia de Waldenström (MW)

	MM IgM	MW
Sinais e sintomas	Dor óssea	Fraqueza, perda de peso e neuropatia
Adenomegalia	25%	20% - 40%
Hepatoesplenomegalia	25%	Comum
Hiperviscosidade	Ausente	Presente
Sangramento mucoso	Ausente	Presente
Hipercalcemia	Comum	Presente
Imunoglobulinas	IgM monoclonal e supressão de IgG e IgA	IgM monoclonal
Osteólise	Comum	Rara
Disfunção renal	Comum	Rara
MO	Pequenos plasmócitos	Células linfoplasmocitárias
Imunofenótipo	CD38+ clg+ PanB neg	PanB+ CD38 e clg neg
t(11;14)	presente	ausente

Fonte Faria et al. (2007).

2.6.4 Síndrome de POEMS

Definida pela presença de polineuropatia (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), proteína monoclonal (M) e alterações da pele (S). Os pacientes usualmente apresentam MO com < de 5% de infiltração plasmocitária e raramente apresentam hipercalcemia ou insuficiência renal.

2.6.5 Leucemia plasmocitária

Variante rara do MM, definida pela presença de plasmócitos circulantes em número superior a 2.000/mm³ e plasmocitose maior que 20% do total de glóbulos brancos.

2.6.6 Doença de depósito de cadeia leve

A doença de depósito de cadeia leve não amilóide se caracteriza pela deposição da proteína monoclonal em vários tecidos e órgãos. Diferente da amiloidose, estes depósitos não são corados pelo vermelho Congo e são vistos à microscopia eletrônica como depósitos amorfos nodulares. Esta condição pode ocorrer associada ou não ao MM. A expressão clínica habitual é proteinúria e insuficiência renal.

Segundo Faria RMD et al. outras doenças podem ser citadas como diagnóstico diferencial de MM (FARIA et al., 2007) (Tabela 3).

Tabela 3: associação de gamopatia monoclonal com outras doenças

Hematológicas	Linfomas, leucemia linfóide crônica, leucemia mielóide crônica, doença de von Willebrand adquirida, síndrome do anticorpo antifosfolípide, anemia perniciososa, aplasia pura de série vermelha, mielodisplasia, policitemia vera e doença de Gaucher
Reumatológicas	Artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e miosite
Neurológicas	Neuropatia sensoriomotora periférica, miastenia gravis, polirradiculoneuropatia crônica inflamatória desmielinizante e ataxia telangiectasia
Dematológicas	Líquen mixedematoso, escleroderma de Bushke, pioderma gangrenoso, xantogranuloma necrobiótico, xantomatose plana, micose fungóide e sarcoma de Kaposi
Imunossupressoras	AIDS e pós-transplante (associado a CMV)
Miscelânea	Infecção pelo vírus C, infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> , hepatite crônica ativa, cirrose biliar primária, angioedema adquirido tipo II e pós-implante de silicone

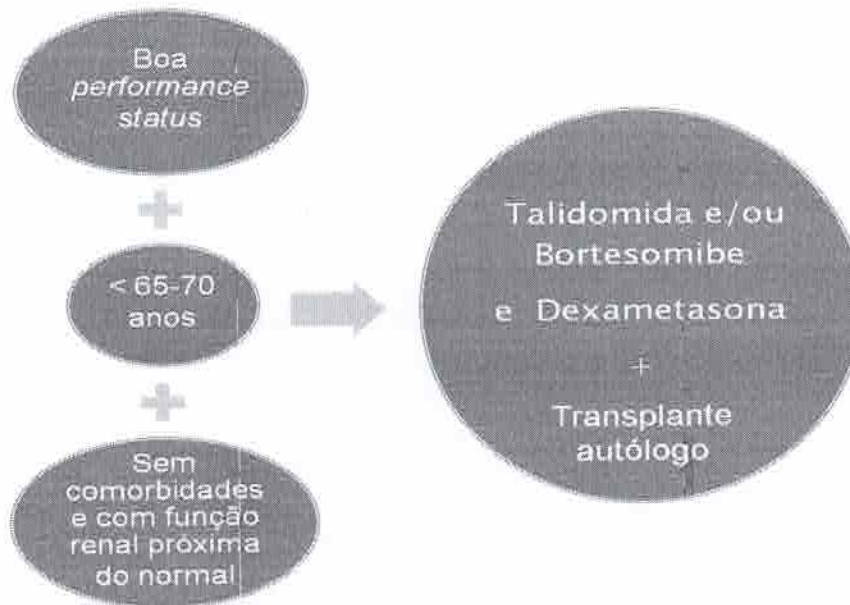
Fonte : Faria et al. (2007).

2.7 TRATAMENTO

O número de opções terapêuticas no tratamento da MM aumentou desde o início do milênio, e as perspectivas para o futuro são promissoras (KATZEL et al., 2007).

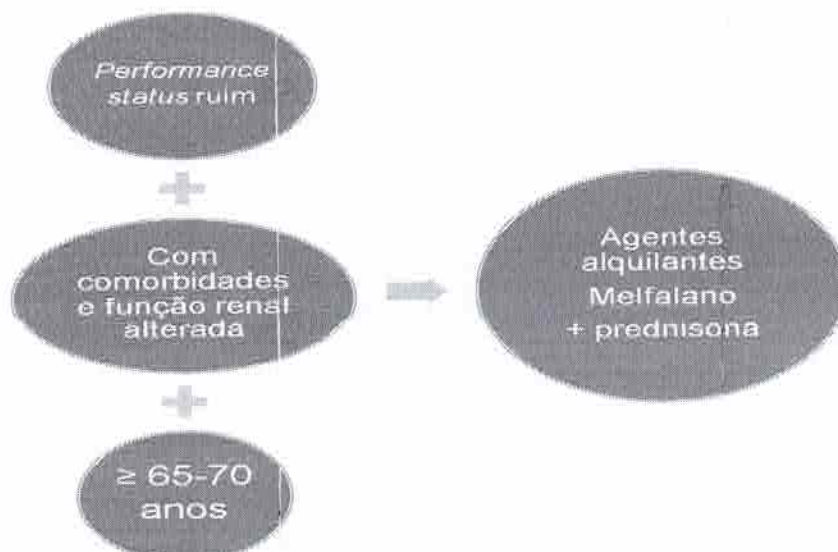
Pacientes com bom *performance status*, idade menor que 65 e 70 anos, sem comorbidades e com função renal normal ou próxima do normal, inicia-se agentes imunomoduladores, talidomida ou lenalidomida e/ou inibidor de proteosoma, o bortezomibe, e dexametasona, seguida de quimioterapia e posterior transplante autólogo. (COLLEONI, G., 2007), (Figura 4 e anexo 1).

Figura 4: esquemas de tratamento para pacientes com MM candidatos a transplante de células tronco hematopoéticas



Pacientes com mais de 65-70 anos com *performance status* ruim, comorbidades e com função renal alterada não são candidatos ao transplante autólogo; estes podem receber tratamento com agentes alquilantes. O principal exemplo nesta categoria é o melfalano, em associação à prednisona (COLLEONI, G., 2007), (figura 5 e Anexo 2).

Figura 5: esquemas de tratamento para pacientes com MM não-candidatos a transplante de células tronco hematopoéticas.



3 METODOLOGIA

Pesquisa de conteúdo experimental da análise retrospectiva de revisão de prontuários, de pacientes com MM.

3.1 LOCAIS DE REALIZAÇÃO DO TRABALHO

Pacientes com MM em acompanhamento no ambulatório de hematologia do Hospital da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) denominado Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) e pacientes com MM de um consultório particular de hematologia localizado em Vila Velha-ES. É importante ressaltar que os pacientes foram atendidos e acompanhados pelo mesmo hematologista em ambos os serviços.

3.2 FONTE DE DADOS

Prontuários de pacientes que tiveram suspeita clínica/laboratorial e preencheram os critérios diagnósticos de MM; no período de maio de 2002 a março de 2009.

Os pacientes que não preencheram os critérios da doença, foram excluídos da amostra do trabalho. Um prontuário foi excluído da amostra por não se enquadrar nos critérios de MM e por ser portador de MGUS.

3.3 AMOSTRAGEM

A amostra final foi de 14 prontuários, dos quais sete eram do setor público (grupo A) e sete do setor privado (grupo B).

3.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados, para a formação do perfil do paciente foram: perfil social, sexo, idade, número de consultas ambulatoriais, presença de manifestações clínicas de anemia ($Hb \leq 10$), infecção e lesões ósseas (descrição no prontuário), insuficiência renal (creatinina ≥ 2), resultado de exames complementares, componente monoclonal quali/quantitativamente pela eletroforese de proteína, hemograma, calcemia, função renal, imagens radiográficas de lesões ósseas sugestivas de MM, escolha terapêutica, estadiamento pelos métodos D&S para grupo A e B e ISS para o grupo B, pois a dosagem de beta 2 microglobulina não estava disponível no setor público. Também foram observados tempo de diagnóstico de doença, em meses, e

óbito, que serão analisados de forma comparativa por medidas de média, porcentagem.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 15 prontuários dos quais sete eram do setor público (grupo A) e oito do setor privado (grupo B) no período de maio de 2002 a março de 2008. Um prontuário foi excluído da amostra por não preencher os critérios de inclusão do trabalho, restando sete pacientes de cada setor (Tabela 5).

Tabela: Distribuição das variáveis por setores, público e particular

Variáveis	Geral	Grupo A	Grupo B
	n (%)	n (%)	n (%)
Amostra	14 (100%)	7 (50%)	7 (50%)
Idade em anos (média)	65,4	69,3	61,5
Sexo Feminino	6 (42,9%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)
Sexo Masculino	8 (57,1%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)
Anemia	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
Infecção	6 (42,8%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)
Lesões Ósseas	9 (64,2%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)
Insuficiência Renal	8 (57,1%)	3 (42,8%)	5 (71,4%)

A idade variou de 47 a 84 anos, com média geral de 65,4 anos, 69,3 anos para o grupo A e 61,5 anos para o grupo B.

A distribuição entre os sexos foi oito (57,1%) pacientes do sexo masculino e seis (42,9%) do sexo feminino.

A média do tempo de doença desde o diagnóstico até a análise dos prontuários em dias, foi de 249 dias (8,3 meses) no grupo A e 1028 dias (34,2 meses) no grupo B.

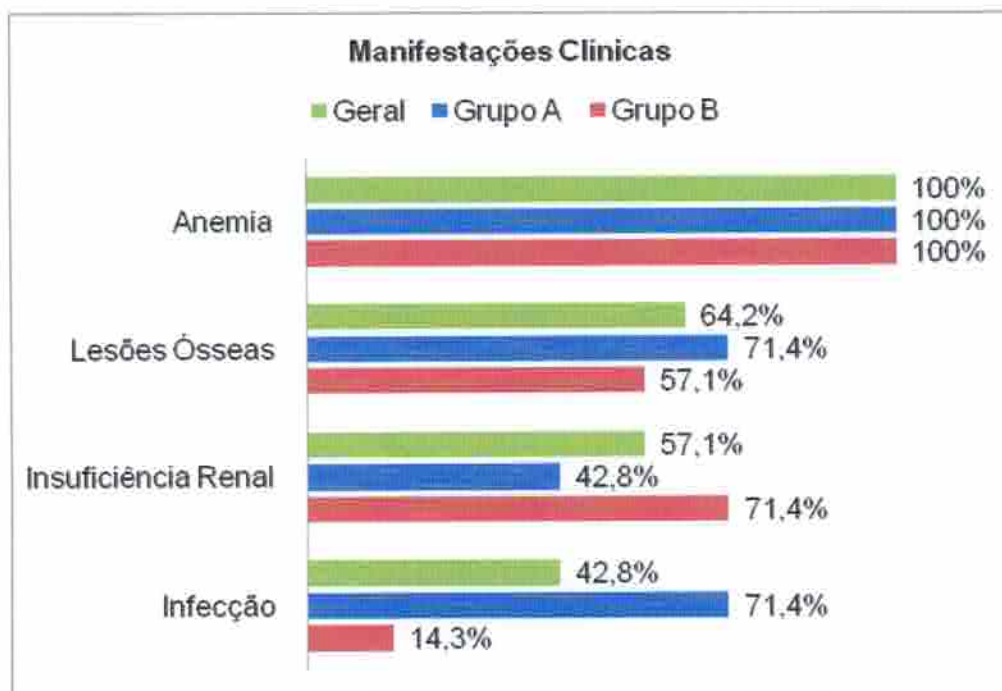
Dentre as manifestações clínicas do MM, a anemia foi encontrada em 14(100%) dos pacientes.

A prevalência total de infecção foi 6 (42,8%), sendo que no grupo A houve maior incidência de infecção.

A prevalência total de lesões ósseas foi 9 (64,2%), sendo 5 (71,4%) no grupo A e 4 (57,1%) no grupo B.

Insuficiência renal ocorreu em 8 (57,1%) dos pacientes, sendo 3 (42,8%) no grupo A e 5 (71,4%) no grupo B (Gráfico 1).

Gráfico 1: porcentagem das manifestações clínicas entre os grupos



O tipo predominante de imunoglobulina clonal foi IgG 9 (81,8%) sendo IgG-*kappa* 5 (55,5%), IgG-*lambda* 2(22,2%) ,IgG 2 (22,2%) e em menor prevalência o IgA-Kappa 2 (18,2%).

Os pacientes foram estadiados pelo sistema de Durie & Salmon (D&S) (tabela 6) (GRACIA A., 2007, MAIOLINO, A., 2008). Do total de pacientes, 2 (15,4%) estavam no estágio I, 6 (46,1%) no estágio II e 5 (38,5%) no estágio III. Ao analisarmos o

estadiamento clínico por grupos, observou-se semelhança na proporção, como expresso na tabela 6.

Tabela 6: Freqüências da distribuição do estadiamento clínico D&S entre os grupos, e tempo de doença até a análise.

	I	II	III
Grupo A	1 (14,30%)	3 (42,85%)	3 (42,85%)
Grupo B*	1 (16,67%)	3 (50%)	2 (33,33%)
Tempo de diagnóstico de doença (meses)	26,8	27,8	9

*Houve uma omissão no estadiamento D&S no grupo B

Os pacientes do grupo B também foram estadiados segundo os critérios ISS (GRACIA A., 2007, MAIOLINO, A., 2008). A distribuição observada está na tabela 7, como também o tempo de doença à época da análise. 42,85% dos pacientes estavam no estágio I, 42,85% no estágio II e 14,85% no estágio III.

Tabela 7: Freqüências da distribuição do estadiamento clínico ISS do grupo B e tempo de doença até a análise.

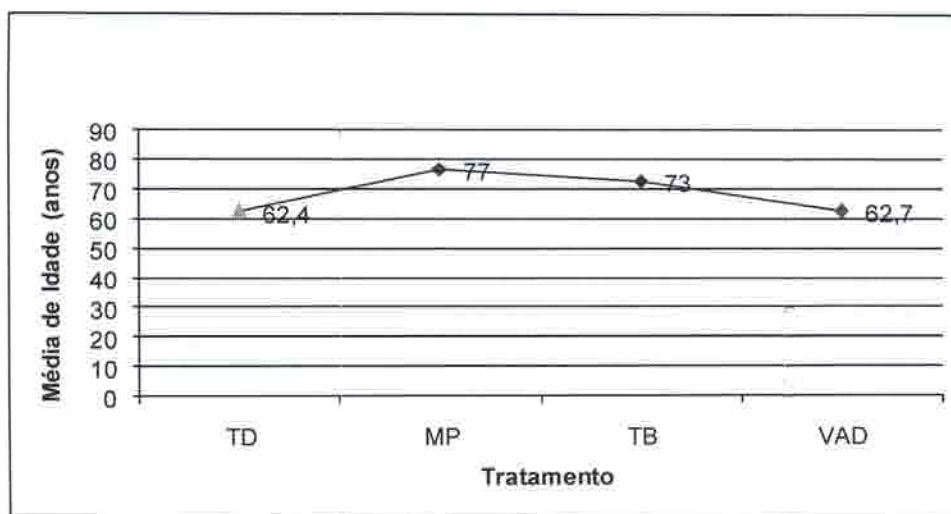
	I	II	III
Grupo B	3 (42,85%)	3 (42,85%)	1 (14,30%)
Tempo de diagnóstico de doença (Meses)	55,3	20,2	12

Quanto ao tratamento, houve grande variação de esquemas utilizados, pelo tempo de observação e constantes mudanças em paradigmas da literatura. Observamos que no geral, todos os pacientes receberam algum tipo de tratamento. Os pacientes do grupo A utilizaram em sua maioria 6 (85,7%) esquemas com talidomida (T) e dexametasona (D) e 1 (14,3%) utilizou melfalano (M) e prednisona (P). Dos pacientes do grupo B, 7 (100%), em algum momento utilizaram talidomida e algum corticóide, 4 (57,14%) melfalano, 4 (57,14%) vincristina, doxorubicina, dexametasona (VAD) e 4 (57,14%) utilizaram bortezomibe (V).

Separando a modalidade de tratamento por faixa etária, observou-se que o esquema MP foi utilizado em paciente com maior média de idade, demonstrado no gráfico 2.

Em relação aos inibidores da osteólise, bisfosfonatos, 2 (28,57%) do grupo A o utilizaram e 7 (100%) dos pacientes do grupo B fizeram uso regular.

Gráfico 2: Média de idade em anos e tratamento



A média ponderada do número de consultas, em função do tempo de acompanhamento em meses, mostrou que no grupo A foram realizadas 30,5 consultas e no grupo B 32,72 consultas.

A mortalidade geral observada no estudo foi de 3 (21,4%), sendo que todos os óbitos foram de pacientes do grupo A.

5 DISCUSSÃO

No atual estudo observou-se uma concordância de freqüências em relação à idade de diagnóstico, distribuição por sexo, mortalidade e tempo de diagnóstico de doença em estadiamento ISS, sendo maior no estágio I. Em relação ao tipo de componente monoclonal mais prevalente e presença de infecção lesões líticas e insuficiência renal também há concordância com dados clássicos da literatura.

Em dissonância com a literatura, observamos uma maior prevalência de anemia, encontrada em 14(100%) dos casos.

Entre os grupos houve diferença na mortalidade e infecção maior no grupo A e insuficiência renal maior no grupo B.

Em relação à distribuição por estadiamento ISS, realizado somente no grupo B, encontramos uma mesma frequência entre os estádios I e II, e uma menor frequência de pacientes em estadiamento III, dados que diferem dos estudos brasileiros já publicados.

HUNGRIA *et al*, aplicaram o ISS e obtiveram os seguintes resultados: estágio I – 23 (13,4%); estágio II- 73 (42,4%) e estágio III- 76 (49,2%), com predomínio nos estadiamentos II e III, como também em publicação recente que demonstrou prevalência no estadiamento II e III (Paula e Silva *et al.*, 2009).

Imputamos estes resultados ao fato de conseguirmos aplicar o ISS somente nos pacientes que pertenciam ao grupo B, com maiores recursos e chances de diagnóstico precoce e acesso aos exames pertinentes.

Porém, analisando o estadiamento D&S, observamos predomínio do estádios II e III, dado também divergente da literatura brasileira. Intuímos que o fato dos pacientes tanto do grupo A quanto do grupo B foram atendidos em serviços de referência, o que contribuiu para a precocidade dos diagnósticos, evidenciando assim, diagnósticos mais precoces em nosso estudo.

Em relação ao tempo de diagnóstico de doença, levando-se em conta o estadiamento ISS, encontramos uma maior sobrevida naqueles pacientes no estágio I, semelhantes aos dados da literatura. No presente estudo, pelo sistema D&S não houve diferença na sobrevida entre os estádios I e II, sugerindo um melhor poder discriminatório do ISS, como vastamente descrito na literatura.

A taxa de mortalidade no estudo realizado no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) que avaliou 101 pacientes com MM de abril de 1994 até maio de 2007, foi de 30,7% (SILVA, R., 2007).

Já no presente trabalho, a taxa de mortalidade total da amostra foi de 3 (21,4%), com todos os óbitos registrados em pacientes do grupo A. Em concordância, obtivemos uma maior taxa de infecção neste mesmo grupo. Segundo Hungria *et al*, a infecção é a principal causa de óbito em pacientes com MM. Dos óbitos registrados, 2 (66,6%) apresentaram em algum momento da evolução da doença episódio de infecção, podendo ter contribuído para mortalidade.

Pacientes com menos de 70 anos com boa *performance status*, sem co-morbidades, com função renal próxima do normal são potencialmente candidatos à esquema de indução com quimioterapia seguido de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. Antigamente utilizava-se o esquema VAD (composto por vincristina, doxorrubicina e dexametasona), mas estudos recentes comprovaram a inferioridade deste esquema em relação a esquemas mais atuais. Os esquemas mais comumente usados na atualidade são dexametasona com talidomida (DT), dexametasona com bortezomibe (Velcade) (DV) ou lenalidomida (DL) associados ou não com ciclofosfamida (CDT, CDV).

Os pacientes acima de 70 anos, com comorbidades, *performance status* ruins e função renal alterada, em geral, são excluídos do tratamento com transplante de medula óssea autólogo e fazem uso de agentes alquilantes, o principal exemplo dessa categoria é o esquema de melfalano e prednisona.

No nosso trabalho, com exceção de bortezomibe, tanto pacientes do grupo A, quanto pacientes do grupo B obtiveram acesso aos tratamentos preconizados, por ocasião do diagnóstico. Todos receberam algum tipo de tratamento específico. Outra diferença precipitada pela dificuldade de acesso do grupo A, foi a utilização de inibidores de proteólise, amplamente difundida na literatura, como agentes capazes de modificar a sobrevida livre de eventos em portadores de MM.

6 CONCLUSÃO

Observou-se concordância entre os grupos em relação aos dados clássicos da literatura em idade de diagnóstico, gênero, tipo de componente monoclonal, lesões líticas, mortalidade e tempo de diagnóstico de doença em estadiamento ISS. Em dissonância com a literatura, observou-se prevalência de anemia, estadios mais precoces pelos critérios de ISS e D&S. Entre os grupos houve diferença na prevalência de mortalidade, insuficiência renal e infecção. Salientamos que não houve diferença do número médio de consultas entre os grupos, demonstrando que um acompanhamento homogêneo e equânime é possível.

REFERÊNCIAS

BOTTINI, P. V. Testes Laboratoriais para avaliação do Componente Monoclonal. **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 23-26, jan/mar, 2007.

CANÇADO, R.D. Mieloma múltiplo e anemia. **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 67-75, jan/mar, 2007.

CELM. CIA. EQUIPADORA DE LABORATÓRIOS MODERNOS. **Guia de Eletroforese em Agarose Geral**. Barueri., 1999. Disponível em: <<http://br.geocities.com/andbt/biofisica/agarose.pdf> >. Acesso em: 10 out, 2007.

COLLEONI, G. W. B. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo, **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 31-35, jan/mar, 2007.

DURIE, B. G. M. **Revisão Mieloma múltiplo: câncer da medula óssea**. International Myeloma Foundation Latin América. 2005. Disponível em: <http://www.mielomabrasil.org/mieloma_sintomas.php>. Acesso em: 08 nov, 2007.

FARIA, R.M.D. et al. Gamopatas monoclonais – Critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**. São Paulo, v. 29, n.1, p. 17-22, jan/mar, 2007.

FONSECA, R. **Multiple myeloma: strategies for risk – adapted therapy in myeloma**. American Society of Hematology. Arizona, p.304-308, 2007.

Food and drug Administration. **Velcade (bortezomib) is approved for initial treatment of patients with multiple myeloma**. Jun. 2008. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Cder/pdf.htm>> . Acesso em: 10 dez, 2008.

Governo do Estado do Espírito Santo. **População: Dados demográficos do Espírito Santo**, 2008. Disponível em : <http://www.es.gov.br/site/espírito_santo/populacao.aspx> .Acesso em 13 maio, 2009.

GRACIA A. M. **Fator prognóstico do Mieloma múltiplo.** **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 27-29, jan/mar, 2007.

HUNGRIA, V.T.M.; **Doença óssea em Mieloma Múltiplo.** **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 60-65, jan/mar, 2007.

KATZEL, J. A.; HARI, P.; VESOLE, D.H. **Multiple Myeloma Charging Toward a Bright Future.** **CA Cancer J Clin. Nova York**, v. 57, p. 301-318, 2007. Disponível em: <<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/57/5/301>>. Acesso em 17 dez, 2008.

KYLE, R. A. **Distúrbios dos plamócitos.** In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna Cecil.** 21. ed. São Paulo: ELSEVIER, 2005. p. 1086-1097.

MAIOLINO, A. et al. **Risk assessment for multiple myeloma: Preliminary results of The Brazilian Myeloma Study Group.** **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 6-9, 2008.

MAIOLINO, A. M. R. **Mieloma Múltiplo e insuficiência renal.** **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 86-91, jan/mar, 2007.

MEDEIROS, R. C. **Distúrbios dos plamócitos e doenças correlatadas.** In: ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamentos e Práticas.** 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 677- 688.

MOTTA, C. M. **Mieloma Múltiplo.** Disponível em: <<http://ioh.medstudents.com.br/hemato10.htm>> . Acesso em: 08 nov, 2007.

OLIVEIRA, A. L.; NUCCI, M. **Infecção em Mieloma Múltiplo.** **Rev. brasileira hematologia e hemoterapia**, São Paulo, v. 29, n.1, p. 77-85, jan/mar, 2007.

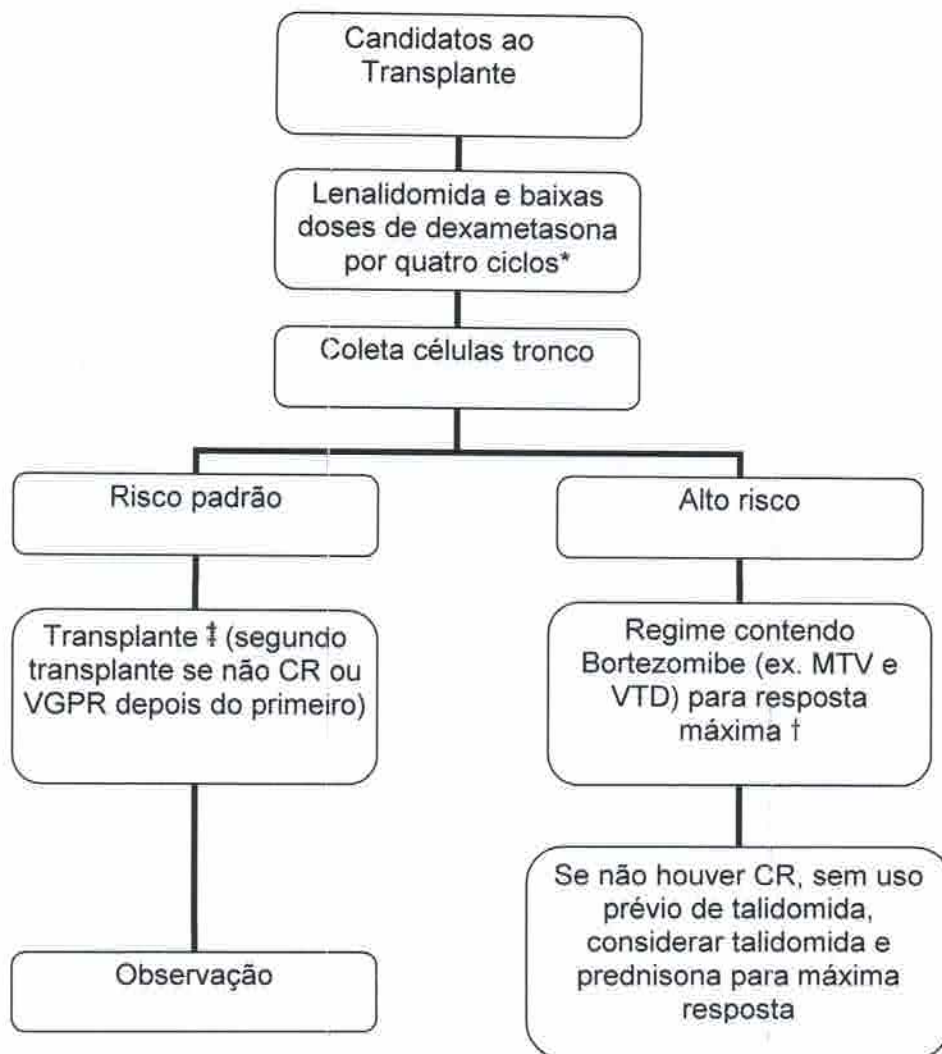
PAULA e SILVA, R.O. et al. **Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico.** **Rev. Brasileira hematologia e hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31, n.02, p.63-67, mar/abr, 2009.

SILVA, R. O. P. **Mieloma múltiplo: estudo prognóstico e verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde.** 2007. 137 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

YOUNG, N. S. Anemia aplásica mieledisplasia e síndromes afins de insuficiência da medula óssea. In: KASPER, D. L. et al. **Medicina Interna Harrison.** 16. ed. Rio de Janeiro: Mc GRAW HILL, 2006. p. 689-694.

ANEXOS

ANEXO A - Figura 4: algoritmo de tratamento para pacientes recém diagnosticados com mieloma ativo, candidatos ao transplante



Fonte: Katzel et al. (2007).

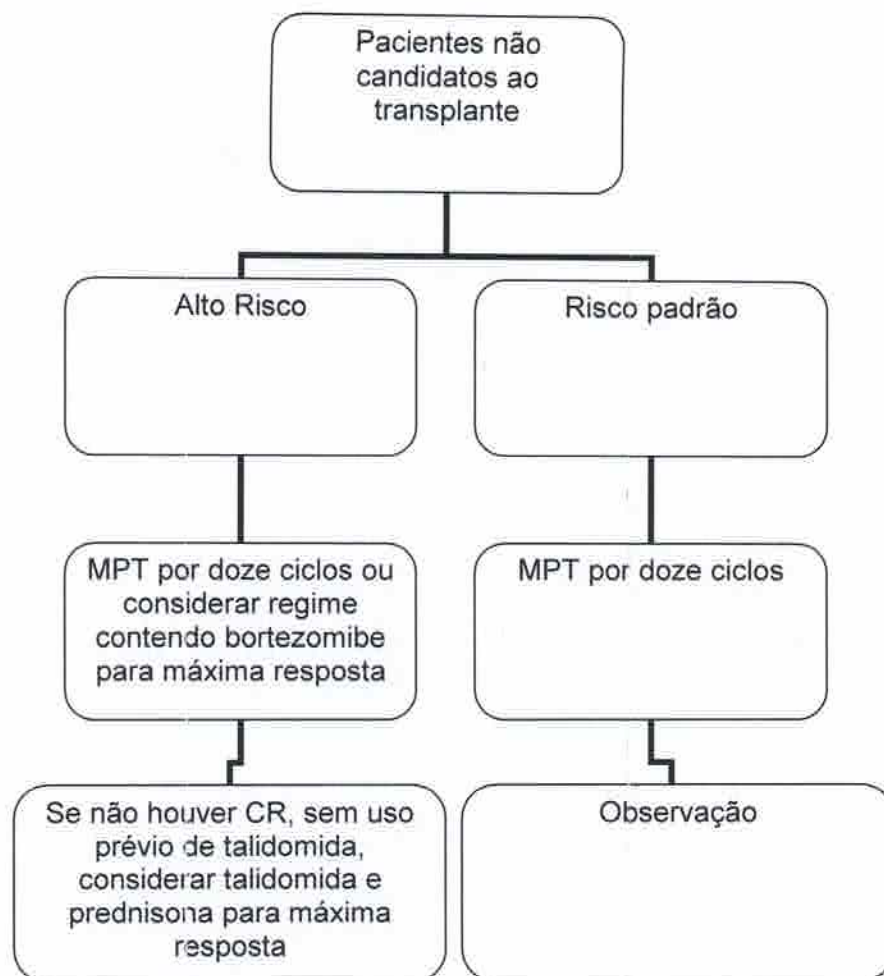
* Se não houver resposta após 2 ciclos, considerar esquemas que contenham bortezomib.

† Considerar abordagem de transplante alogênico em pacientes selecionados.

‡ Se há possibilidade de transplante, continuar terapia de indução para resposta máxima.

OBS: Muitas das recomendações contidas neste algoritmo ainda não apoiadas pelos estudos clínicos. CR indica remissão completa; MPV, melfalano, prednisona, e bortezomib; VGPR, resposta parcial muito boa; VTD, o bortezomib, talidomida, e dexametasona. (Reproduzidos a partir de Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al com permissão da Mayo Clinic Proceedings.)

ANEXO B - Figura 5: algoritmo de tratamento para pacientes recém diagnosticados com mieloma ativo, não candidatos ao transplante



Fonte: Katzel et al. (2007).

OBS: Definir o tratamento pelo grau de risco da patologia, como mostrado neste algoritmo, ainda não foi apoiada por estudos clínicos. CR indica remissão completa; MPT, melfalano, prednisona e talidomida.

Reproduzidos a partir de Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al com permissão da Mayo Clinic Proceedings.