

MIELOMA MÚLTIPLO: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E NOVOS TRATAMENTOS.

BEATRIZ DE OLIVEIRA GARCIA¹

ROBERTO CAETANO DA SILVA¹

VÂNIA LUIZA FERREIRA LUCATTI SATO²

RESUMO:

O mieloma múltiplo (MM), também conhecido como doença de Kahler, é um tumor maligno, doença progressiva e incurável. Representa 1% dos tumores malignos e é a segunda causa de formação de tumores em hematologia (10%), atrás apenas do linfoma. Apesar de o câncer tipo MM ser uma doença sem cura, atualmente alguns tratamentos clínicos e terapêuticos podem auxiliar na qualidade e sobrevida dos portadores. Este artigo tem como objetivo abordar as novas estratégias de tratamento do MM e a importância que o diagnóstico precoce oferece para o mesmo, tendo em vista que o MM é uma doença relativamente resistente à terapêutica convencional, essa nova introdução de medicamentos e métodos resultou em um novo cenário que melhorou significativamente o prognóstico de pacientes com MM. Este trabalho trata-se de um estudo observacional do tipo bibliográfico, cuja trajetória metodológica apoiou-se na leitura exploratória e seletiva do material de pesquisa sobre o Diagnóstico do MM com ênfase nos seus respectivos tratamentos. Em conclusão, expressivos são os avanços das últimas décadas na detecção e tratamento do MM, fazendo uso de alguns medicamentos para redução dos sintomas, até possibilidades de regressão completa. Em especial o advento da terapia biológica e manipulação de anticorpos monoclonais com alvos específicos abriram inúmeras possibilidades para o tratamento e acompanhamento da doença, trazendo esperança e qualidade de vida de forma inestimável aos que convivem com a doença.

Palavras-chave: Câncer; Mieloma Múltiplo; Imunoterapia; Tumor de células linfóides; Doenças onco-hematológicas.

ABSTRACT:

Multiple myeloma (MM), also known as Kahler's disease, is a malignant, progressive and incurable disease. It represents 1% of malignant tumors and is a second cause of tumor formation in hematology (10%), second only to lymphoma. Although multiple myeloma-type cancer is an incurable disease, currently some clinical and therapeutic treatments can help improve the quality and survival of patients. This article aims to address the new treatment strategies for Multiple Myeloma and the importance that early diagnosis offers to it, considering that MM is a disease relatively resistant to conventional therapy, this new introduction of drugs and methods resulted in a new scenario that improved complete prognosis of patients with MM. This work is an observational study of the bibliographic type, whose methodological trajectory was based on the exploratory and selective reading of research material on the Diagnosis

¹Graduandos do curso de Biomedicina nas Faculdades Integradas de Fernandópolis - Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF/FIFE. Fernandópolis, SP - Brasil;

²Professora. Mestra Orientadora na Fundação Educacional de Fernandópolis - Faculdades Integradas de Fernandópolis - FEF/FIFE. Fernandópolis, SP - Brasil.

of Multiple Myeloma with an emphasis on its treatments. In conclusion, significant advances have been made in recent decades in the detection and treatment of multiple myeloma, making use of some medications to reduce symptoms, leading to the possibility of complete regression. In particular, the advent of biological therapy and manipulation of monoclonals with specific targets opened up advantages for the treatment and monitoring of the disease, bringing hope and invaluable quality of life to those living with the disease.

Keywords: Cancer; Multiple Myeloma; Immunotherapy; Lymphoid Cell Tumor; Onco-Hematologic Diseases.

INTRODUÇÃO

O Mieloma múltiplo (MM), também conhecido como doença de Kahler, é um tumor maligno, doença progressiva e incurável. Representa 1% dos tumores malignos e é a segunda causa de formação de tumores em hematologia (10%), atrás apenas do linfoma. Afeta células do tipo B possuindo características como a proliferação descontrolada de células plasmáticas e produção anormal de imunoglobulina monoclonal (proteína M) na medula óssea, que interferem na produção de outras células sanguíneas (COELHO et al., 2020).

Apesar de o câncer tipo MM ser uma doença sem cura, atualmente alguns tratamentos clínicos e terapêuticos podem auxiliar na sobrevida e qualidade de vida dos portadores. Para um melhor prognóstico, o acompanhamento do paciente deve iniciar o mais previamente, com enfoque na detecção de doença residual mínima. O acompanhamento deve ocorrer preferencialmente por uma equipe multidisciplinar. Terapias medicamentosas e integrativas são fundamentais para o paciente e sua rede de apoio familiar (ABRALE, 2021).

O INCA (2019) ainda destaca que frequências diferentes do mesmo tipo de câncer são observadas nas diferentes faixas etárias. O câncer de pulmão e útero são comumente associados a adultos, já os tipos de câncer provenientes de células da medula óssea são comuns na infância e velhice. A leucemia é tipo mais comum de câncer associado a medula óssea e o MM o segundo. O MM é um câncer celular proveniente da proliferação desregulada dos plasmócitos, célula imune da linhagem B que quando exposta a antígenos secretam anticorpos, especialmente a vírus e bactérias.

O tratamento do MM envolve o estabelecimento do melhor plano de tratamento, podendo adaptar-se a cada paciente de acordo com a genética do tumor e a sua condição clínica, incluindo idade, comorbidades e função renal. Para pacientes jovens e idosos em boas condições clínicas, o transplante autólogo de células-tronco é um método de tratamento de primeira linha. Em pacientes que não são adequados para transplante, existem vários medicamentos abrangendo imunomoduladores, inibidores de proteassoma, histona desacetilase e anticorpos monoclonais. No geral, a terapia combinada leva a uma melhor resposta do paciente (CALDEIRA, 2019).

Desde 2019, os indivíduos com doenças crônicas e quadros de imunossupressão encaram desafios além de suas doenças de base. Considerados grupos de risco para contaminação e complicações da COVID-19, esses indivíduos receberam prioritariamente o imunizante autorizado para uso emergencial no Brasil. O tempo até a liberação das vacinas e o medo contínuo após suas aplicações dificultou e distanciou muitos pacientes dos serviços de saúde brasileiros, descontinuando sua assistência. Nessa perspectiva, é de suma importância iniciativas que façam uma ponte desses indivíduos até a rede de saúde novamente (ABRALE, 2021).

Na prática clínica, para pacientes idosos com síndrome de anemia, dor óssea, síndrome de compressão espinhal e/ou insuficiência renal, a possibilidade de MM deve ser estudada para diagnóstico e tratamento precoce. Portanto, sabe-se que, como o diagnóstico precoce tem impacto na sobrevida e na progressão dos sintomas atenuantes, é urgente a necessidade de melhor disseminação do MM em nosso país (BATALHA; BOECHAT, 2017).

Dessa forma, este artigo teve como objetivo abordar as novas estratégias de tratamento do MM e a importância que o diagnóstico precoce oferece para o mesmo, tendo em vista que o MM é uma doença relativamente resistente à terapêutica convencional, essa nova introdução de medicamentos e métodos resultou em um novo cenário que melhorou significativamente o prognóstico de pacientes com MM.

Também mostra a importância da valorização do conhecimento clínico e da avaliação cuidadosa do MM em cada paciente. Por ser responsável por 1% de todas as mortes por câncer e capaz de levar ao comprometimento de órgãos vitais, o MM deve ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível, pois essa circunstância determina a taxa de sobrevida dos pacientes, que pode variar de alguns meses a

vários anos. A elucidação do MM, traz aos pacientes e à ciência grande avanço para melhoria da qualidade de vida e tratamento, possibilitando assim, em alguns casos, a remissão da doença.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo observacional do tipo bibliográfico, cuja trajetória metodológica apoiou-se na leitura exploratória e seletiva do material de pesquisa sobre o MM com ênfase no diagnóstico e nos seus respectivos tratamentos. O levantamento bibliográfico propriamente dito foi realizado através de banco de dados como o LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Google Acadêmico, SCIELO, PUBMED onde foram elencados artigos e Revista publicados a partir de 2000 até 2021.

Como critérios de inclusão para a seleção dos artigos, os seguintes parâmetros foram analisados: a) Idioma português/ Inglês.; b) Foram descartados estudos encontrados em duplicidade ou anteriores ao ano de 2000.; c) Através dos descritores: Mieloma Múltiplo, Imunoterapia, tumor de células linfóides, doenças onco-hematológicas e seus análogos em inglês (Multiple Myeloma, Immunotherapy, Lymphoid Cell Tumor, Oncohematologic Diseases). O material selecionado foi lido e agrupado. Posteriormente, os principais conceitos foram classificados em torno de eixos centrais para realização da discussão e, por fim, foi realizada uma conclusão através dos pontos de convergência e divergência encontrados.

MIELOMA MÚLTIPLO

O MM é uma neoplasia de células B, progressiva e incurável que se alastra na medula óssea. Em significativo percentual de casos, é precedida por uma expansão pré-maligna clonal de plasmócitos secretores de imunoglobulina, denominada Gamopatia Monoclonal de Significação Obscura (MGUS), que é observada em aproximadamente 1% da população de mais de 50 anos e evolui para MM na frequência de 1% ao ano, sendo ele raríssimo antes dos 40 anos; 70% dos pacientes

são diagnosticados depois dos 50 anos, com predominância no sexo masculino e de raça negra (SALEMA; CARVALHO, 2019).

Os plasmócitos são responsáveis pela produção de anticorpos que nos protegem das infecções, mas ao sofrerem mutações transformam-se em células malignas e produzem grande quantidade de anticorpos anômalos que se acumulam no sangue. Estes são conhecidos como proteínas monoclonais. Apesar da doença ser originada na medula óssea, a produção desregulada destas proteínas afeta todo o organismo, atingindo principalmente os ossos e os rins (UNICAMP, 2021).

No MM, as células plasmáticas são alteradas, levando à instabilidade do genoma, permitindo que os clones tumorais se proliferem e inibam a apoptose celular. Mudanças no ambiente da medula garantem o crescimento do tumor por meio da interação do estroma, células tumorais e citocinas locais. As células plasmáticas representam a expressão da diferenciação de células B e são responsáveis pela imunidade humoral através da produção de imunoglobulinas (Ig). As imunoglobulinas são compostas por duas cadeias polipeptídicas pesadas da mesma classe e subclasse-IgG, IgA, IgD, IgE ou IgM- e duas cadeias polipeptídicas leve-kappa ou lambda (MITSIADES et al., 2004).

Diferentes tipos de MM são determinados de acordo com o tipo de Ig produzido pelas células plasmáticas. 50% a 60% dos pacientes são do tipo MM IgG com cadeia leve kappa ou lambda, seguidos por MM IgA, representando 21%. O menos comum tipo é IgM, IgD e IgE. A presença da proteína M no plasma é uma característica do MM, mas apenas a cadeia leve e Ig são produzidas em cerca de 10% dos pacientes, chamada de proteína de Bence Jones. O MM não secretado é a forma mais rara que não produz a proteína M e só é detectado em 1% dos pacientes (INTERNATIONAL MYELOME FOUNDATION, 2012).

As manifestações clínicas são o resultado da proliferação de células tumorais, infiltração maciça da medula óssea, citocinas produzidas por células tumorais para estimular a reabsorção óssea, a deposição de cadeias leves monoclonais nos túbulos renais e imunoglobulinas monoclonais ineficientes levam a danos osteolíticos, anemia e insuficiência funcional renal, hipercalcemia, infecções repetidas, etc. No entanto, ressalta-se que a doença óssea é a principal característica do MM, pois a hematopoiese normal é inibida e o tecido ósseo é destruído, resultando na produção

de múltiplas massas tumorais por todo o osso, razão para o aumento da morbimortalidade (MAIOLINO, et al., 2010; SAKAE, et al., 2010).

A incidência de paraproteínas elevadas aumenta com a idade e ocorre em 3% a 5% das pessoas com mais de 50 anos de idade que são consideradas como tendo gamopatia monoclonal de significado desconhecido (GMSI). O risco de transição de GMSI para mieloma ativo é muito baixo e a taxa de controle anual é de apenas 1%. Por isso, é importante monitorar clinicamente esses pacientes para detectar precocemente possíveis tumores, que afetarão a sobrevida dos pacientes (INTERNATIONAL MYELOME FOUNDATION, 2012).

ETIOLOGIA

A razão para o surgimento do MM não está completamente determinada. Apesar disso, parece haver vários fatores de risco que predispõem os pacientes a esta doença, como: gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), idade, sexo, raça, dieta (baixo consumo de frutas), obesidade, infecções virais, incluindo vírus da imunodeficiência humana, vírus do herpes tipo 8 e hepatite C (RAGKPD, 2013).

Sobre tudo, pelo fato de ainda ser obscuro a etiologia da doença, algumas teorias apontam para relação da carga genética com fatores ambientais, como radiações e agrotóxicos. Porém é de conhecimento que ocorrem mutações nos plasmócitos, isso leva a produção uma quantidade exacerbada de anticorpos anormais (PINHO, 2016).

Também há evidências de exposição à radiação ionizante e histórico familiar podendo estar interligadas a origem do MM, embora em alguns casos. A alta heterogeneidade da herança biológica da doença é um fator importante na progressão e agressividade do tumor (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

FISIOPATOLOGIA

Os corpúsculos do MM aderem aos tecidos da medula óssea (MO) e à matriz extra corpuscular diante de uma variedade de moléculas de adesão, entre as quais a molécula de adesão vascular 1 (MAV-1) e a integrina alfa-4 (IA-4). Este fenômeno inibe a apoptose de células canceríferas e estimulam a liberação de citocinas, levando à proliferação do MM (HOFFBRAND; AL-HUJAILY, 2016).

As células do mieloma produzem uma variedade de fatores de crescimento, como o fator de crescimento vascular endotelial (FCVE), o fator de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento de hepatócitos, que são responsáveis por estimular a angiogênese. Logo após, as células endoteliais também secretam FCVE e aumentam a secreção de interleucina (IL) 6 e de fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) para promover o crescimento de células do MM (RAGKPD, 2013).

As células de MM secretam vários fatores de ativação de osteoclastos (OCs), nomeadamente o receptor ativador do ligante Kappa-B do fator nuclear (RANKL) que é expresso na superfície dos osteoblastos (OBs) e nas células do estroma da MO e, ao interagir com o seu receptor de sinalização, o receptor ativador kappa-B do fator nuclear (RANK), encontrado na superfície das células precursoras dos OCs, estimulando a formação de mais OCs, o que se traduz numa maior reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) é uma molécula solúvel secretada pelos OBs e pelas células do estroma da MO e, ao ligar-se ao RANKL, inibe a interação RANK-RANKL e consequentemente a reabsorção óssea. No entanto, o sistema RANKL/RANK/OPG encontra-se desregulado. As células de MM expressam RANKL em excesso, interagem com células do estroma da MO e com OBs, resultando na inibição da produção de OPG, o que se traduz numa maior reabsorção do osso em detrimento da sua formação. A proteína inflamatória do macrófago alfa 1 (PIM- α 1) é uma quimiocina produzida por células de MM, responsável pela indução da formação de OCs (DELGADO-CALLE; BELLIDO; ROODMAN, 2014).

A inibição dos OBs desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença óssea, uma vez que são estes os responsáveis pela formação dos ossos. Os OBs ao estarem inibidos serão responsáveis pela perda generalizada do osso e pela incapacidade de reparar lesões osteolíticas. Se, por um lado, ocorre uma reabsorção óssea exacerbada no MM, por outro, as lesões osteolíticas também não cicatrizam devido a uma redução concomitante na formação óssea. A vida útil dos osteócitos, responsáveis pela produção de moléculas que regulam a formação e reabsorção

óssea encontra-se comprometida em doentes com MM, verificando-se um aumento na sua apoptose. Além disso, doentes com MM ativo têm níveis circulantes elevados de esclerostina, um potente inibidor da formação óssea que é expresso por osteócitos no osso (DELGADO-CALLE; BELLIDO; ROODMAN, 2014).

Dentro das anomalias genéticas estão incluídos os ganhos, as perdas de regiões cromossômicas, ou a combinação de ambos e podem ser o resultado de translocações genômicas não aleatórias e de mutações pontuais. Mutações comuns incluem a inativação do gene supressor de tumores p53, resultando numa maior produção de Igs monoclonais (HERRERO et al., 2016).

Por outro lado, a deleção da região cromossômica 17p13, contendo o locus do gene TP53, é uma alteração citogenética recorrente, presente em cerca de 10% dos novos casos e é um dos piores prognósticos da doença. Uma vez ativada, a p53 induz a expressão de muitos genes alvo que medeiam vários mecanismos supressores de tumores, nomeadamente a paragem do ciclo celular, a apoptose e a inibição da angiogénese (HERRERO et al., 2016).

EPIDEMIOLOGIA

Dados destacam que o MM está em 10% das doenças onco-hematológicas mais comuns do mundo, ficando atrás apenas dos linfomas. Nos países ocidentais, o MM representa 1% dos óbitos em decorrência do câncer. No Brasil, é estimado que a doença atinja quatro a cada cem mil pessoas, contabilizando oito mil casos anuais (INCA, 2019). Apesar de a doença ser identificada predominantemente em idosos, não exclui a possibilidade de ocorrer em adultos jovens e crianças.

A incidência de mieloma aumentou nos últimos anos na qual há uma correlação sobre a história natural da doença e sua patogênese, havendo um melhor aumento dos recursos do laboratório e a expectativa de vida global (SILVA, et al., 2009).

SINTOMAS

O MM é considerado uma doença progressiva e incurável. De acordo com a classificação da OMS, é um tumor de linfócitos B maduros, que se caracteriza por

desregulação e proliferação clonal de células plasmáticas na medula óssea (MO), que produzem e secretam imunoglobulina monoclonal (Ig) ou seus fragmentos., chamada proteína M. No primeiro estágio da doença, o mieloma pode não apresentar sintomas e é detectado por meio de exames de sangue ou urina por algum outro motivo, como um check-up anual de rotina. No entanto, a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado e, à medida que a doença progride, os sintomas aparecem (BAPTISTA et al., 2015)

Os sintomas típicos são: dor e destruição óssea; insuficiência renal; consequências associadas a fraqueza e febre, respectivamente, inibição da hematopoiese, anemia e infecções frequentes; perda de peso; além de hepato e esplenomegalia. Como um pequeno número de pessoas tem gamopatia monoclonal, mas geralmente não apresentam sinais de mieloma, um diagnóstico definitivo requer a presença de proteína M, sintomas típicos e uma biópsia de medula óssea confirmada. Se a biópsia mostrar que mais de 10% das células da medula óssea são constituídas por células plasmáticas, o MM pode ser diagnosticado (BAPTISTA et al., 2015).

O MM é classificado como uma doença sistêmica, dessa forma, os sintomas apresentados pode ser os mais variados, alguns indivíduos apresentaram fraqueza e cansaço, associado à anemia. Alterações de cálcio são observadas com o diagnóstico de hipercalcemia, devido à destruição dos ossos que leva ao seu aumento sérico e lesão dos túbulos renais. A Universidade do Estado de Campinas (2021) destaca que “as lesões ósseas causadas pelo mieloma podem se apresentar como fraturas, que surgem muitas vezes de forma espontânea ou após mínimos traumas.

Devido aos sintomas semelhantes a outras patologias, por vezes o câncer pode ser mascarado ou até mesmo dificultar a identificação de sua origem, pois também são comuns quadros semelhantes à osteoporose ou erosões focais parecidas com metástases de outros cânceres. A dor óssea é o principal sintoma da doença, especialmente na coluna e região pélvica e pode ser explicada pelo acúmulo de plasmócitos em determinadas regiões do corpo (UNICAMP, 2021).

Os sintomas apresentados no MM são inespecíficos, fazendo com que o diagnóstico com base em sinais clínicos seja, muitas vezes, incorreto. Por esta razão, é necessário que os profissionais envolvidos com a investigação estejam atentos quanto às características clínicas e laboratoriais comuns da doença. Alguns sinais e

sintomas sugestivos de MM são: dor óssea, geralmente lombar, associada a lesões osteolíticas observadas em exame radiológico; presença de proteína monoclonal, aumento da eritrossedimentação; anemia de início insidioso; insuficiência renal. O hemograma no MM comumente demonstra discreta anemia normocítica, sem sinais de regeneração, neutropenia e trombocitopenia leve. A agregação excessiva dos eritrócitos pode ser observada em lâmina. Quando a taxa de proteína monoclonal é muito alta, forma-se aglomerados sem delimitação dos contornos celulares (SILVA; ARAÚJO; FRIZZO, 2016)

Alterações no nível neurológico são observadas quando a doença evolui e o osso acometido é uma ou mais vértebras, pode haver colapso da vértebra e compressão da medula nervosa, podendo causar fraqueza e perda da sensibilidade nos membros inferiores (UNICAMP, 2021). Alguns indivíduos ainda podem não apresentar sintomas, especialmente se a quantidade de plasmócitos infiltrados na medula óssea for pequena (ABRALE, 2021)

DIAGNÓSTICO

Os sintomas apresentados no MM geralmente são inespecíficos, isso faz com que o diagnóstico baseado em sinais clínicos, na maioria das vezes, acabe sendo incorreto. O diagnóstico e acompanhamento da doença ocorrem por meio de exames laboratoriais, que identificam possíveis alterações significativas para o plano terapêutico dos pacientes (DIAS et al., 2015).

Em decorrência da falta do conhecimento multiprofissional, normalmente o diagnóstico é feito já em estado avançado, apresentando maior dificuldade de terapia de tratamento (SALEMA, CARVALHO, 2019).

No MM o hemograma apresenta discreta anemia normocítica, sem sinais de regeneração, trombocitopenia e neutropenia leve em quase 70% dos casos, sendo possível observar em lâmina a agregação excessiva dos eritrócitos (roleaux). Isso ocorre quando a taxa de proteína monoclonal é muito alta, formando assim, vários aglomerados sem delimitação dos contornos celulares, desta forma, a presença de roleaux permite a melhor avaliação e atenção para a presença de plasmócitos, interferindo também na aceleração da eritrossedimentação (DIAS et al., 2015).

A ocorrência deste fator, sugere que a solicitação de um proteinograma e eletroforese com imunofixação seja feito, para identificar a natureza da imunoglobulina, sendo IgG e IgA as mais comumente encontradas (SALEMA, CARVALHO, 2019).

A Imunofenotipagem evidencia células com elevada expressão de CD38 e CD56 e permite reconhecer as características imunofenotípicas das células, tornando possível a identificação dos plasmócitos normais, do MM, da leucemia plasmocitária primária e da gamopatia monoclonal de significado indeterminado e diferenciá-los (FALCÃO, DALMAZZO, 2007).

A Citometria de fluxo permite avaliar as características do ciclo celular. A utilização desta técnica para a determinação da alteração cromossômica presente, é um fator prognóstico relevante, entretanto, tem sua utilização limitada pela ausência de padronização, alto custo e pouca disponibilidade (SUCRO et al., 2009).

A Hibridização Fluorescente in Situ (FISH), pode ser efetuada a partir de células na interfase, eliminando as limitações metodológicas da citogenética, tendo vantagem de permitir uma padronização mais direta da análise de dados, e por isso, vem sendo amplamente utilizada. (DIAS et al., 2015). É considerado o teste “padrão ouro” na detecção de anomalias genômicas no MM devido à sua alta validação por vários grupos clínicos de pesquisa. (SEGGES et al., 2016). A anormalidade mais comumente encontrada é a deleção do cromossomo 13 e está associada a um prognóstico ruim (DIAS et al., 2015).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é utilizada na detecção de possíveis alvos que são os marcadores clonais, sendo o principal rearranjo gênico da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) (FALCÃO, DALMAZZO, 2007).

Diversos são os exames laboratoriais analisados para o diagnóstico e durante o acompanhamento de pacientes com mieloma múltiplo. Algumas análises complementares permitem identificar a expansão monoclonal sérica daqueles que apresentam “mieloma produtor apenas de cadeias leves ou nos casos de doentes com MM oligosecretor ou não secretor (componente M negativo no soro e na urina)” (PINHO, 2016).

A bioquímica sanguínea também é acompanhada regularmente, a elevação de creatina, uréia, cálcio, enzimas hepáticas e LDH podem estar associadas ao avanço da doença. Exames de urina identificam proteínas específicas, como Bence Jones

associada a indivíduos com o mieloma múltiplo, auxiliando no diagnóstico e progresso da doença (PINHO, 2016).

Para que a confirmação diagnóstica do MM seja feita, é necessário detectar um número superior a 10% de plasmócitos atípicos no aspirado medular, entretanto o percentual varia de acordo com o sítio e quantidade do material aspirado (HUNGRIA, 2007). A Organização Mundial da Saúde e o International Myeloma Working Group (IMWG) definiram os critérios diagnósticos para as neoplasias de células plasmáticas. O MM é caracterizado quando: houver detecção de proteína monoclonal no soro/urina, a infiltração medular pelos plasmócitos clonais for maior ou igual a 10%, houver pelo menos uma lesão de órgão alvo (comprovada pela hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesão óssea), estiver presente um indício biológico de agressividade, dentre eles: infiltração plasmocitária maior que 60%, duas lesões osteolíticas maiores que cinco milímetros (SALEMA, CARVALHO, 2019).

ESTADIAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos são determinados pelo sistema padrão de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS) e irão depender da fase da doença. Este sistema correlaciona exames laboratoriais como hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, e radiológico, como acometimento ósseo, com a massa tumoral. Este método classifica o MM em três estágios e subclassifica em A ou B de acordo com a função renal (GREIPP et al., 2005).

O sistema de Durie-Salmon foi introduzido em 1975 e utiliza parâmetros clínicos capazes de prever a carga tumoral presente nas células do MM e inclui a análise do nível e tipo de proteína monoclonal, os níveis de hemoglobina e cálcio no sangue, bem como o número de lesões ósseas.

Quadro 1 - Critérios para avaliação no Sistema de Estadiamento de Durie e Salmon

ESTÁGIO	CRITÉRIOS
I	Baixa massa tumoral; Hb > 10g/dl; cálcio normal; IgG < 4 g/24 h; ausência ou lesão óssea única lesão
II	Intermediário entre os Estádio I e III

III	Alta massa tumoral; Hb < 8,5 g/dl; cálcio > 12 mg/dl; IgG > 12 g/dl; IgA > 5 g/dl; proteína urinária monoclonal > 12 g/24 h; múltiplas lesões osteolíticas e fraturas
IV	A - Quando a creatinina sérica for < 2 mg/dl (Função renal relativamente normal) B - Quando a creatinina sérica for > 2 mg/dl (Função renal anormal)

Fonte:

<https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/viewFile/120/118>

O estadiamento clínico é uma ferramenta importante para prognosticar e ajudar na escolha do tratamento. A β -2-microglobulina sérica é um fator prognóstico muito significativo no MM, quando associada à albumina sérica formam um sistema de estadiamento mais confiável, o Sistema International Staging System/ISS. O mesmo é um esforço colaborativo de 17 instituições em todo o mundo e vem sendo mais utilizado, pois a avaliação de sobrevida em cada estágio é melhor (AVANZI O et al., 2007).

Quadro 2- Critérios para classificação no Sistema Internacional de Estadiamento do mieloma múltiplo

ESTÁGIO	GRUPO DE RISCO	SOBREVIDA
I	B2M < 3,5 mg/l e Albumina > 3,5 g/dl	62 meses
II	B2M < 3,5 mg/l e Albumina < 3,5 g/dl ou B2M 3,5 - < 5,5 mg/l	49 meses
III	B2M 5,5 mg/l	29 meses

Fonte:

<https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/viewFile/120/118>

Alguns fatores prognósticos podem afetar a resposta a uma terapia, como por exemplo: idade, estágio segundo o ISS, concentração de hemoglobina, quantidade de creatinina sérica, cálcio, albumina, subtipo da imunoglobulina e envolvimento da medula óssea, tornando-os necessários para a seleção de fármacos e o tipo do tratamento (SALEMA, CARVALHO, 2019).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo separam os pacientes em três grupos diferentes de prognóstico:

- 1.** Grupo de maior risco: caracterizado pela presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21[84], com estimativa de sobrevida de 2 anos;
- 2.** Grupo que possui características intermediárias: são definidos como risco padrão, com sobrevida de 7 anos;

3. Grupo de menor risco: representado pela idade inferior a 55 anos, classificação ISS I/II e ausência dos marcadores citogenéticos mencionados acima.

TRATAMENTOS

Quimioterapia

Este é o tipo de tratamento mais comum. Vários medicamentos anticâncer extremamente eficazes são usados para destruir, inibir ou controlar o crescimento das células afetadas. Essas drogas são misturadas ao sangue e levadas a várias partes do corpo, destruindo as células doentes que formam os tumores e evitando que eles se espalhem por todo o corpo. A sua administração é feita de forma cíclica, com um período de tratamento e depois um período de repouso para permitir que o corpo se recupere por um período de tempo (ABRALE, 2020).

Imunomoduladores

A talidomida e seus análogos (lenalidomida e pomalidomida) constituem uma categoria farmacológica denominada drogas imunomoduladoras. Eles têm um mecanismo de ação semelhante, levando à ativação de sinais de apoptose de células tumorais, aumentando o número e a função das células natural killer (NK) e reduzindo a secreção de citocinas (IL-6, TNF-A, VEGF e IGF). Em outras palavras, esses mecanismos levam à redução da angiogênese, à resistência às drogas mediada pela adesão celular e às vias de sinalização de crescimento e proliferação celular, ao mesmo tempo que promovem a resposta imune do hospedeiro e aumenta a apoptose celular. No entanto, suas características de eficácia e efeitos colaterais são diferentes. A talidomida geralmente tem efeitos colaterais, como neuropatia periférica, trombose venosa profunda, citopenias e fadiga, enquanto a lenalidomida desenvolvida pela primeira tem maior eficácia e tolerância, e seus nervos e sintomas de tromboembolismo são menores. Mas a supressão da medula óssea é mais grave, e a pomalidomida é um imunomodulador de terceira geração, sua principal reação adversa é a supressão da medula óssea, e a incidência de neuropatia e eventos tromboembólicos é muito baixa (ALBANO, 2015).

Inibidores do proteassoma

O bortezomibe (BTZ) é o primeiro inibidor de proteassoma (IP) aprovado para o tratamento de MM (MM) refratário / recidivante. Desde a primeira publicação de ensaios pré-clínicos e clínicos, vários tratamentos para tumores da medula óssea mudaram, atingindo seus picos no passado, e as taxas de sobrevida geral dos pacientes melhoraram. O mecanismo de ação é através da inibição reversível do proteossomo 26S, que leva à destruição de múltiplas vias de sinalização relacionadas ao crescimento, proliferação e sobrevivência das células tumorais (HUNGRIA, 2007).

Embora inicialmente aprovado como uma monoterapia para tratamento de recidiva, o BTZ é atualmente usado em regimes de combinação com maior eficácia e menor toxicidade. O bortezomibe agora se tornou uma parte estabelecida da terapia de indução para pacientes qualificados e não qualificados que recebem transplante autólogo de células-tronco. Além disso, foi aprovada uma nova via de administração subcutânea. Recentemente, novos medicamentos desenvolvidos especificamente para superar as limitações relacionadas à resistência ao BTZ e neurotoxicidade, a saber, carfilzomibe, marizomibe e MLN9708, foram comercializados clinicamente. Esses inibidores de proteassoma têm sido usados em casos refratários/ recidivantes. Através do (MM) surgiram pesquisas com resultados positivos (NOGUEIRA, 2014).

Imunoterapia

A imunoterapia é uma terapia biológica que tem por objetivo fortalecer o sistema imunológico para que o mesmo combata infecções e outras doenças, como o câncer. Nas últimas décadas, a imunoterapia tornou-se uma parte importante do tratamento de certos tipos de câncer. Uma nova imunoterapia está sendo estudada e terá um impacto significativo no tratamento do câncer. A imunoterapia inclui tratamentos que funcionam de maneiras diferentes. Alguns estimulam o sistema imunológico do corpo de uma forma muito comum, enquanto outros ajudam o sistema imunológico a atacar especificamente as células cancerosas. Os principais tipos de imunoterapia usados para o tratamento do câncer incluem:

Anticorpos monoclonais: eles são versões artificiais de proteínas do sistema imunológico. Os anticorpos podem ser usados no tratamento do câncer porque podem ser projetados para atacar partes específicas das células cancerosas.

Inibidores do controle imunológico: essas drogas podem basicamente quebrar os freios do sistema imunológico e ajudar a identificar e atacar as células cancerosas. Eles são a imunoterapia mais comumente usada hoje e podem tratar diferentes tipos de câncer.

Vacina: as vacinas são geralmente produzidas pelas próprias células tumorais do paciente ou por materiais coletados de células tumorais. As vacinas usadas para tratar o câncer são diferentes das vacinas usadas para prevenir doenças (ONCOLOGIA, 2015).

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos estão mudando o metabolismo ósseo através de seus medicamentos, resultando no aumento da massa óssea e reduzindo o risco de fraturas e desempenhando um papel importante no tratamento de várias doenças que afetam o tecido ósseo (como a osteoporose) E hipercalcemia associada à disseminação óssea Tumores malignos, especialmente MM e metástases ósseas. No MM, tratamento com bifosfonatos podem ajudar os ossos a permanecerem fortes porque podem retardar a perda óssea de forma eficaz (IZQUIERDO et al., 2011).

Transplante de células-tronco hematopoiéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma forma Tratamento baseado em transfusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH) De um paciente (autólogo) ou de um doador da mesma espécie (allo), Relevante ou irrelevante. É utilizado primariamente para o tratamento de doenças hematológicas, embora outros tipos de doenças sejam também tratados. As células-tronco permanecerão na medula óssea para restaurar as células sanguíneas normais. Durante o processo de transplante, as células progenitoras removidas são inseridas na corrente sanguínea do paciente e "migram" para a medula óssea para iniciar a reconstrução hematopoiética, que é o processo de produção do sangue do paciente. Porém, antes de receber as células progenitoras, o paciente deve receber uma determinada dose de quimioterapia, às vezes associada à radioterapia, para que a medula óssea doente minimize sua produção e reduza a chance de recorrência do tumor. Este processo é chamado de condicionamento. Os regimes de

condicionamento sofrem alteração de acordo com tipo e status da doença, idade e condição clínica do receptor (KERBAUY; RIBEIRO, 2010).

RECIDIVA

Embora tenha havido progresso no tratamento do MM, que é visto principalmente no aumento da sobrevida livre de progressão em pacientes com menos de 65 anos de idade, a maioria dos pacientes terá recidiva. O padrão de recaída é muito diverso e pode evoluir para um comportamento inerte ou agressivo. Embora alguns pacientes tenham recidiva precoce, tenham um prognóstico ruim e possam não responder bem ao tratamento, outros pacientes recaem após um longo platô e podem responder melhor ao tratamento. O tratamento da doença recorrente depende de vários fatores: tratamento de primeira linha, se transplante autólogo de medula óssea, resposta e duração, se há tratamento de manutenção para recidiva, estado físico do paciente e reserva de medula óssea. Na maioria dos casos, o objetivo do tratamento é controlar a doença, melhorar os sintomas e melhorar a qualidade de vida (HUNGRIA, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença com manifestações clínicas eminentes, na qual poderá possibilitar um declínio na qualidade de vida, o mais importante é o conhecimento do médico sobre a doença. Onde o mesmo possa fornecer cuidados primários ao paciente, encaminhá-lo para um especialista, e o especialista conduzirá a uma investigação, visando diagnosticar e aplicar o tratamento adequado em cada caso. Entretanto, formulação de projetos de educação continuada em saúde acerca das manifestações clínicas e laboratoriais do MM, contribuem para o diagnóstico precoce, queda dos números de hospitalizações e esta queda proporcionará diminuição na taxa de mortalidade.

Expressivos são os avanços das últimas décadas na detecção e tratamento do MM, fazendo uso de alguns medicamentos para redução dos sintomas, até possibilidades de regressão completa. Em especial o advento da terapia biológica e manipulação de anticorpos monoclonais com alvos específicos abriram inúmeras possibilidades para o tratamento e acompanhamento da doença, trazendo esperança e qualidade de vida de forma inestimável aos que convivem com a doença. Ainda

serão necessários muitos anos de estudos e pesquisas para resultados completos e possivelmente uma cura universalmente aplicável para a doença, mas os recentes avanços e seu impacto expressam a necessidade de continuidade nos estudos e mostram a importância que esse conhecimento acerca do MM tem mundialmente para que tal avanço seja possível.

REFERÊNCIAS

ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Revista: Tudo sobre o Mieloma Múltiplo: -2018 Tratamento de Quimioterapia para Mieloma Múltiplo- Disponível em: <https://www.abrale.org.br/doencas/mieloma-multiplo/tratamento/>. Acesso em 9 outubro de 2021.

ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia Terapias biológicas inovam tratamento oncológico. 2019. Disponível em <https://revista.abrale.org.br/terapias-biologicas-no-tratamento-oncologico/>. Acesso em 18 outubro de 2021.

ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. DECH, um possível problema do transplante de medula óssea. 2020. Disponível em <https://revista.abrale.org.br/dech-um-possivel-problema-do-tmo/>. Acesso em 18 outubro de 2021.

ABRALE, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Março Borgonha – Campanha da Abrale promove conscientização sobre o Mieloma Múltiplo. 2021 Disponível em <https://www.abrale.org.br/abrale-na-midia/marco-borgonha-campanha-da-abrale-promove-conscientizacao-sobre-o-mieloma-multiplo/>. Acesso em 08 outubro de 2021.

ALBANO, Inês Filipa de Jesus. Artigo: Tratamento do mieloma múltiplo em doentes não elegíveis para a realização de quimioterapia intensiva: uma revisão. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa Ano letivo 2014/2015- Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/25330/1/InesFJAlbano.pdf>. Acesso em 9 outubro de 2021.

AL-HUJAILY E, Oldham R, Hari P, Medin J. Development of Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. Int J Mol Sci. 2016; 17(9):1–26. Acesso em 16 novembro de 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY. What Are the Risk Factors for Multiple Myeloma? [Internet]. (Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica) Available from: Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/causes-risks/prevention/risk-factors.html>. Acesso em 22 outubro 2021.

AVANZI O, LANDIM E, MEVES R, CAFFARO MFS, LIMA MV. Fratura na coluna vertebral por mieloma múltiplo: correlação entre sobrevida e índices de Tomita e

Tokuhashi. Coluna/Columna. 2009;8(1):73- 9. DOI: 10.1590/S1808-18512009000100014. 26. Acesso em 16 novembro de 2021.

BAPTISTA, B.T et al. Mieloma múltiplo: características clínicas, laboratoriais e radiográficas em pacientes jovens – revisão. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa – RUEP v.12, n. 28(2015). Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/issue/view/28>. 26. Acesso em 16 novembro de 2021.

BATALHA, Romero Tadeu Rodrigues. BOECHAT, Tiago de Oliveira. O impacto do diagnóstico tardio do mieloma múltiplo na população idosa: relato de caso. Revista de Saúde.v.8 n.1 s1(2017). Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/960>. Acesso em 11 de outubro de 2021.

CALDEIRA, Inês Duarte. Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica. ULISBOA, 2019. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, Lisboa,2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/43336>. Acesso em 26 setembro de 2021.

COELHO, C.S.F et al. Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. Revista Eletrônica Acervo Científico.v.11, e.3420. p.1-8. julho de 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/3420>. Acesso em: 02 de maio de 2021.

DELGADO-CALLE J, BELLIDO T, ROODMAN GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. Curr Opin Support Palliat Care. 2014; 8(4):407–413. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

DIAS AG, BONFIM AB, FERREIRA JB, CAMPOS LA, SANTOS A. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. Revista Uningá Review. 2015;21(1):11-6. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

FALCÃO RP, DALMAZZO LFF. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(1):3-9. Acesso em: 05 de agosto de 2021.

GREIPP PR, MIGUEL JS, DURIE BGM, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23(15):3412–3420. Acesso em: 21 agosto de 2021.

HERRERO A, ROJAS E, MISIEWICZ-KRZEMINSKA I, KRZEMINSKI P, GUTIÉRREZ N. Molecular Mechanisms of p53 Dereglulation in Cancer: An Overview in Multiple Myeloma. Int J Mol Sci. 2016; 17(12):1–18. Acesso em: 02 de novembro de 2021.

HOFFBRAND AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. Seventh Ed. United Kingdom: Wiley Blackwell; 2016. Acesso em: 02 de novembro de 2021.

HUNGRIA, Vania T. M. Artigo: Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado. Rev. Brasileira, hematologia-hemoterapia. 2007;29(1):48-53 Hungria VTM. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/vR7Dj668JHLLLM8QDnjNzqg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 de outubro de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ACD do câncer. Ministério da saúde, Ed. 5, 2019. Acesso em: 02 de novembro de 2021.

INTERNATIONAL MYELOME FOUNDATION. Manual do Paciente. 2011/2012. Acesso em: 03 de novembro de 2021.

IZQUIERDO, Cristina de Moraes. et al. Artigo: Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. RFO, Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 347-352, set./dez. 2011. - Disponível em: <https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/929/3/Terap%C3%AAutica%20com%20bisfosfonatos.pdf>. Acesso em: 03 de novembro de 2021.

KERBAUY, Fábio Rodrigues. RIBEIRO, Andreza Alice Feitosa. Artigo: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas. FR Kerbauy, AAF RIBEIRO - Manual de hematologia. Barueri: Manole, 2010 - [einstein.br](https://www.einstein.br/Documentos%20Compartilhados/Transplante%20de%20C%C3%A9lulas%20Tronco%20Hematopo%C3%A9ticas.pdf) disponível em: <https://www.einstein.br/Documentos%20Compartilhados/Transplante%20de%20C%C3%A9lulas%20Tronco%20Hematopo%C3%A9ticas.pdf>. Link complementar do artigo: <https://www.einstein.br/especialidades/hematologia/exames-tratamentos/tmo>. Acesso em: 9 de novembro de 2021.

MAIOLINO, A. et al. Transplante de Células-tronco hematopoéticas nas gamopatias monoclonais. Rev. Bras. Hematol. Hemot. v.32, n.1, p.115-124, 2010. Acesso em: 06 de outubro de 2021.

MITSIADES, C. S. et al. Focus on multiple myeloma. Cancer Cell, v. 6, p. 439- 444, 2004. Acesso em: 08 de outubro de 2021.

NOGUEIRA, VIOLETA DA CRUZ. Mecanismos de ação e ação terapêutica dos inibidores do proteassoma no mieloma múltiplo: artigo de revisão. Trabalho Final do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2014- Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/24481>. Acesso em: 07 de outubro de 2021.

ONCOGUIA. Mieloma múltiplo. 2015. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sobre-o-cancer/1970/392/>. Acesso em 09 outubro de 2021.

ONCOLOGUIA, Instituto Oncologia Radar do Câncer. Revista: O que é Imunoterapia e os tipos- Instituto Oncoguia. Equipe Oncoguia- Data de cadastro: 27/07/2015 - Data de atualização: 14/06/2018. - Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-que-e-imunoterapia/7957/922/>. Acesso em 09 outubro de 2021.

PINHO, M. I. J. Fisiopatologia e diagnóstico do mieloma múltiplo. Atualiza-Especialização Hematologia e Hemoterapia Laboratorial. Bahia, 2016. Acesso em 19 outubro de 2021.

SAKAE, Thiago M. et al. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. Rev. Bras. Clin. Med. 8(3). p.216-121, 2010. Acesso em 17 outubro de 2021.

SALEMA, Carolina Luzes Zito. CARVALHO, Claudemir. Artigo: Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo- Rev Ciên Saúde 1 2019;4(1):1-9 Salema CLZ, Carvalho C- Disponível em: file:///C:/Users/Roberto%20caetano/Downloads/fatores%20prognosticos.pdf. Acesso em 16 de setembro de 2021.

SILVA F.C, ARAÚJO L.S, FRIZZO M.N. Neoplasias hematológicas no idoso: uma revisão. Rev Saúde Integrada. 2016;8(15-16).177-93. Acesso em 26 outubro de 2021.

SUCRO LV, SILVA JCML, GEHLEN GW, ELDIN JFS, AMARAL GA, SANTANA MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. RMMG. 2009;19(1):58-62. Acesso em 19 setembro de 2021.

UNICAMP, Universidade estadual de campinas. Mieloma múltiplo e outras gamopatias. Disponível em <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/mieloma-multiplo-e-outras-gamopatias/>. Acesso em 08 outubro de 2021.