

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Eimmy Araujo Watanabe

**MIELOMA MÚLTIPLO:
ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

São Paulo
2022

Eimmy Araujo Watanabe

**MIELOMA MÚLTIPLO:
ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Msc. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Watanabe, Eimmy Araujo

Mieloma múltiplo: aspectos clínicos e laboratoriais / Eimmy Araujo
Watanabe. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
34 p.

Orientação de Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2022.

1. Diagnóstico 2. Mieloma múltiplo 3. Sinais e sintomas I. Oliveira,
Patrícia Aparecida Ferreira de II. Centro Universitário São Camilo III.
Título

CDD: 616.994

Eimmy Araujo Watanabe

**MIELOMA MÚLTIPLO:
ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

Professor Orientador: Profa. MSc. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

Professor Examinador: Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito

Professor Examinador: Profa. Dra Paula Fernanda Gonçalves

São Paulo

2022

DEDICATÓRIA

Eu dedico este trabalho a minha mãe, Cristina, que é a pessoa mais forte que eu conheço por estar lutando contra o mieloma múltiplo desde 2019.

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é um tumor de células B progressivo e incurável que se caracteriza por uma proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea. A proliferação descontrolada pode causar hipercalcemia, insuficiência renal, lesão óssea e maior risco de infecções. O mieloma é responsável por 1% dos tumores malignos e 10-15% das neoplasias hematopoéticas. A sua incidência, em todo o mundo, aumentou mais de 126% nos últimos anos. É uma doença mais frequente em indivíduos acima de 60 anos, podendo apresentar sintomas devastadores e debilitantes. Porém pode se obter boa qualidade de vida e controle da doença se a definição de seu diagnóstico ocorrer em estágio inicial, podendo reduzir significativamente a gravidade da doença. O diagnóstico clínico baseia-se na presença de dois dos três sinais e sintomas mais comuns apresentados nesta doença: lesões ósseas, presença de Proteína M na urina ou plasma e presença de pelo menos 10% de plasmócitos anômalos na medula óssea (MO). Os sistemas de estadiamento foram implantados com o objetivo de padronizar seu diagnóstico e assim direcionar o melhor tratamento. O Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) é o método mais utilizado para a avaliação prognóstica. A pesquisa de doença residual mínima é importante para a decisão terapêutica e possibilita fazer ajustes no tratamento conforme seus resultados, evitando tratamento excessivo. O objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos clínicos e laboratoriais do Mieloma Múltiplo para desta forma tentar ampliar os conhecimentos da comunidade acadêmica e científica visando colaborar com o diagnóstico dos pacientes acometidos por esta neoplasia. Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado levantamento bibliográfico. Pode-se perceber a partir de um inquérito epidemiológico realizado no ano de 2006 em 137 Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte que a grande maioria da população médica não identificou aspectos clínicos e laboratoriais característicos do mieloma múltiplo. Por isso a importância de disseminar os conhecimentos sobre a doença, seus achados clínicos e laboratoriais, para os profissionais de saúde. O diagnóstico em fases tardias pode ter, por consequência, lesões incapacitantes, dificultando seu tratamento podendo até ser irreversível e fatal.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; diagnóstico; manifestações clínicas.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a progressive and incurable B-cell tumor characterized by an unregulated and clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. Uncontrolled proliferation can cause hypercalcemia, kidney failure, bone damage, and an increased risk of infections. Myeloma is responsible for 1% of malignant tumors and 10-15% of hematopoietic neoplasms. Its incidence, worldwide, has increased by more than 126% in recent years. It is a disease more common in individuals over 60 years old and can present devastating and debilitating symptoms. However, good quality of life and disease control can be achieved if the diagnosis is obtained at an early stage, which can significantly reduce the severity of the disease. Clinical diagnosis is based on the presence of two of the three most common signs and symptoms presented in this pathology: bone lesions, presence of M Protein in urine or plasma and presence of at least 10% of abnormal plasma cells in the bone marrow (BM). Staging system was implemented with the aim of standardizing the diagnosis and thus directing the best treatment. The International Staging System (ISS) is the most used method for prognostic assessment. The minimal residual disease search is important for the therapeutic decision and makes it possible to make adjustments in the treatment according to its results, avoiding overtreatment. The aim of this work was to describe the clinical and laboratory aspects of Multiple Myeloma in order to try to expand the knowledge of the academic and scientific community in order to collaborate with the diagnosis of patients affected by this neoplasm. For the development of this work, a bibliographic survey was carried out. It can be seen from an epidemiological survey carried out in 2006 in 137 Basic Health Units in Belo Horizonte that most of the medical population did not identify clinical and laboratory aspects characteristic of multiple myeloma. Hence the importance of disseminating knowledge about the disease, its clinical and laboratory findings to health professionals. The diagnosis in late stages may have, consequently, disabling injuries, making treatment difficult and may even be irreversible and fatal.

Keywords: multiple myeloma; diagnosis; clinical manifestations.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	OBJETIVO.....	11
2.1	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	11
3.	METODOLOGIA.....	12
4.	DESENVOLVIMENTO.....	13
4.1	PLASMÓCITO E IMUNOGLOBULINA.....	13
4.2	CONCEITUANDO O MIELOMA MÚLTIPLO.....	15
4.3	ASPECTOS CLÍNICOS.....	18
4.4	ASPECTOS LABORATORIAIS.....	20
4.4.1	Avaliação morfológica.....	20
4.4.2	Aspectos bioquímicos.....	20
4.4.3	Eletroforese e imunofixação.....	21
4.4.4	Imunofenotipagem por citometria de fluxo.....	22
4.4.5	Técnicas moleculares.....	23
4.4.6	Exames de imagem.....	23
4.4.7	Estadiamento e prognóstico.....	24
4.4.8	Doença residual mínima (DRM).....	26
5.	DISCUSSÃO.....	27
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
	REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), define-se câncer como doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células, que costumam invadir tecidos e órgãos vizinhos. Os tecidos acometidos pelo crescimento desordenado destas células, também apresentam padrão de proliferação anormal. As neoplasias representam essa proliferação anormal do tecido e podem ser classificadas como benignas ou malignas (INCA, 2011).

As neoplasias que comprometem o sistema hematopoético podem se apresentar de forma aguda, quando afetam as células precursoras ou de forma crônica, quando ocorre predomínio de células maduras. Dentre as neoplasias de células maduras podemos destacar as que acometem as células de origem linfóide, que em condições normais participam do sistema imunitário (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

As neoplasias linfóides, tanto agudas como crônicas, se originam de células das linhagens T, B ou NK. Especificamente falando da linhagem B, essas alterações neoplásicas podem decorrer de uma expansão de um clone de células secretoras de imunoglobulina, os plasmócitos. Denomina-se mieloma de células plasmáticas ou mieloma múltiplo quando há acometimento da medula óssea por plasmócitos clonais levando a um amplo espectro de manifestações clínicas (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013 e MCKENNA, R.W. *et al.*, 2017).

O mieloma múltiplo (MM) é um tumor de células B progressivo e incurável que se caracteriza por proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, que produzem e secretam imunoglobulina monoclonal também chamada proteína M. A proteína M é uma imunoglobulina anormal, que diferente da imunoglobulina normal, não consegue combater a infecção de uma forma adequada. Suas manifestações clínicas com o avanço da doença incluem: destruição óssea, insuficiência renal, supressão da hematopoese e aumento do risco de infecções. Geralmente essa doença é precedida por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) (IMF, 2021c; SILVA *et al.*, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO) o mieloma é responsável por 1% dos tumores malignos, 10-15% das neoplasias hematopoéticas e 20% das mortes por malignidades hematológicas. É mais comum em homens do que em mulheres (1,1:1), a incidência em negros é quase duas vezes maior que em brancos

e 90% dos casos afetam pacientes com idade > 50 anos (idade média de diagnóstico aos 70 anos) (MCKENNA, R.W. *et al.*, 2017).

O MM é de modo frequente esquecido como diagnóstico diferencial na investigação de anemias, dores lombares e disfunções renais. Com a investigação da proliferação clonal dos plasmócitos e da produção descontrolada de imunoglobulinas que pode levar a manifestações clínicas conhecidas, o diagnóstico pode ser obtido com mais facilidade (PIMENTA, 2007).

As publicações apresentadas nos últimos tempos revelaram que o mieloma múltiplo se manifesta com uma sintomatologia bem inespecífica, podendo prejudicar a obtenção de um diagnóstico mais preciso da doença. Portanto, uma análise conjunta de resultados clínicos e de exames laboratoriais é considerada a estratégia mais eficiente para um diagnóstico mais preciso (VALENTIM, 2020).

O diagnóstico clínico baseia-se na presença de dois dos três sinais e sintomas mais comuns apresentados nesta doença: lesões ósseas, presença de Proteína M na urina ou plasma e presença de pelo menos 10% de plasmócitos anômalos na medula óssea (MO). Após sua descoberta, foi necessário implantar sistemas de estadiamento da doença, esses sistemas foram implantados com o objetivo de padronizar seu diagnóstico e assim direcionar o melhor tratamento. Em 1975, foi desenvolvido um sistema de estadiamento denominado Durie-Salmon, cujo objetivo é determinar o estágio da doença com base na relação entre massa celular e comorbidades, existe também o Sistema Internacional de Estadiamento que depois foi revisado sendo denominado *Revised International Staging System* (RISS) (SOUZA, 2018).

2. OBJETIVO

Fazer uma revisão da literatura sobre o Mieloma Múltiplo.

2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever os aspectos clínicos e laboratoriais do Mieloma Múltiplo para desta forma tentar ampliar os conhecimentos da comunidade acadêmica e científica visando colaborar com o diagnóstico dos pacientes acometidos por esta neoplasia.

3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado levantamento bibliográfico a partir das bases de dados do: *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Google acadêmico e livros de Hematologia pertinentes ao tema. Utilizando-se as seguintes palavras-chave: mieloma múltiplo, diagnóstico, manifestações clínicas; tanto em português como em inglês. A pesquisa foi limitada a publicações a partir do ano de 2007.

4. DESENVOLVIMENTO

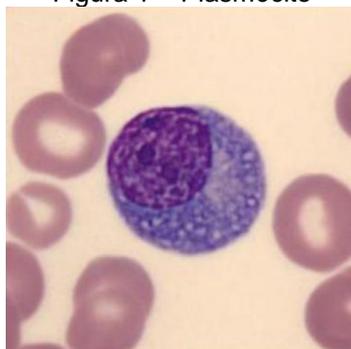
4.1 PLASMÓCITOS E IMUNOGLOBULINA

Células-tronco pluripotentes na medula óssea dão origem a células progenitoras mieloides e linfoides. Os progenitores linfoides, por sua vez, dão origem a linfócitos T e B e células NK. As células que irão se diferenciar em linfócitos B continuam na medula óssea e ao final de sua maturação saem da medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfáticos secundários (JUNIOR *et al*, 2010).

As células plasmáticas representam o estágio final da diferenciação das células B à medida que as células B ativadas passam da detecção do antígeno para a secreção do anticorpo. No desenvolvimento para se tornar uma célula plasmática, a célula B ativada sofre considerável diferenciação transcricional e morfológica para permitir a produção e secreção de anticorpos. Toda vez que detectarem a presença de agentes com antígenos estranhos, eles vão inicialmente se diferenciar em células maiores chamadas plasmoblastos. Estes, então, começam a formar centenas de células chamadas células plasmáticas. Cada célula plasmática produz e libera milhares de moléculas de proteína, chamada imunoglobulina, na circulação a cada segundo. As imunoglobulinas (Ig) são especificamente formadas com a capacidade de detectar e aderir a qualquer estrutura que contenha os mesmos antígenos detectados por suas células produtoras (CHANG *et al*, 2019; NETO *et al*, 2009).

Os plasmócitos são células esféricas ou ovoides com um citoplasma abundante, basófilo e de caráter granular. A relação núcleo/citoplasma é baixa, tendo um núcleo redondo ou oval com cromatina bastante densa em forma de roda de carroça (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

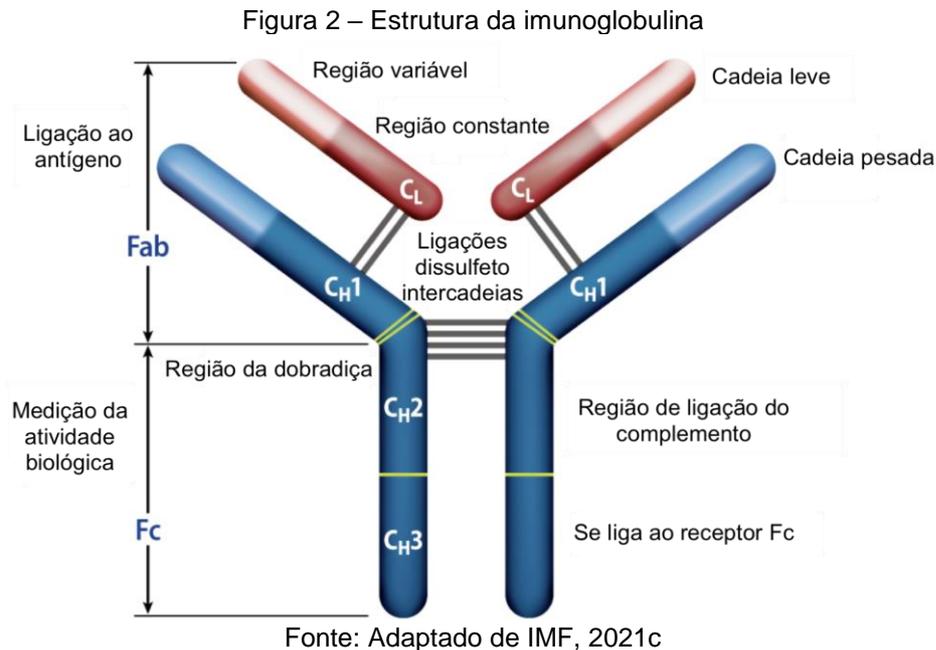
Figura 1 – Plasmócito



Fonte: Souza, 2018

Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, a qual é mediada por anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B diferenciados em plasmócitos. Os anticorpos reconhecem antígenos microbianos, neutralizam a infecção contra microrganismos e os marcam para eliminação por fagócitos e sistemas complemento. A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra os microrganismos e suas toxinas, que se localizam fora das células, pois os anticorpos secretados podem se ligar a esses microrganismos e toxinas, neutralizá-los e auxiliar na sua eliminação. Os plasmócitos são células de memória de longa duração, em particular aquelas mantidas na medula óssea, possuem um componente independente da memória imunológica. Por um bom tempo eram considerados produtos finais da diferenciação dos linfócitos B de curta duração, mas agora sabe-se que se diferem entre plasmoblastos / células plasmáticas de vida curta com uma vida útil de apenas alguns dias e células plasmáticas de memória de longa duração que podem persistir por muitos anos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; CHANG *et al*, 2019).

Os anticorpos são moléculas em forma de Y que são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves ligadas por pontes dissulfeto. As cadeias pesadas definem as classes de imunoglobulinas podendo ser IgM, IgD, IgG, IgA e IgE (μ , δ , γ , α e ϵ , respectivamente). Já as cadeias leves são divididas em dois tipos podendo ser kappa (κ) e lambda (λ). Ambas as cadeias possuem regiões aminoterminais variáveis (V), que estão envolvidas no reconhecimento de antígeno, e regiões carboxiterminais constantes (C). As regiões C das cadeias pesadas ajudam a mediar algumas das funções protetoras e efetoras dos anticorpos. A parte de ligação ao antígeno do anticorpo é a região Fab, e a extremidade C-terminal, que participa das funções efetoras é a região Fc. A figura 2 mostra sua estrutura (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019, ALVES, 2017).



4.2 CONCEITUANDO O MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de origem hematopoética caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que produzem e secretam desproporcionalmente imunoglobulinas monoclonais. Na maioria dos casos, o MM é caracterizado pela secreção de Ig monoclonal inteira, também chamada de proteína M. No entanto, aproximadamente 15 a 20% dos casos, as células do MM secretam apenas cadeias leves livres monoclonais e, em menos de 3% dos casos essas células não secretam nenhuma proteína monoclonal. A proteína M é uma imunoglobulina anormal, que diferente da imunoglobulina normal, não consegue combater a infecção de uma forma adequada. São constituídas por apenas um tipo de cadeia pesada (G, A, D, E ou M) e um tipo de cadeia leve (kappa ou lambda) (ALVES, 2017; IMF, 2021c; OLIVEIRA, 2018).

A regulação dos mecanismos relacionados à produção de linhagens neoplásicas de plasmócitos clonais está diretamente relacionada às alterações cromossômicas envolvendo genes associados a cadeias de imunoglobulinas (SOUZA, 2018).

Ainda que o MM afete especialmente a medula óssea, em fases tardias da doença, o tumor pode se estender a locais extramedulares. Toda essa proliferação descontrolada provoca alteração da hematopoese normal além de complicações

como hipercalcemia, insuficiência renal, lesão óssea e maior risco de infecções (LEITE, 2017; OLIVEIRA, 2018).

A patogênese do MM ocorre com mediadores de crescimento, citocinas e interleucinas. As células plasmáticas neoplásicas apresentam muitas alterações genéticas complexas que resultam em ganho ou perda cromossômica, causando suas alterações estruturais. Durante algum ponto da diferenciação celular, essas instabilidades genéticas causam produção excessiva de plasmócitos anormais, inibição da apoptose, translocação cromossômica, como também modificação da expressão de suas moléculas de adesão e resposta a estímulos de crescimento na medula óssea (SOUZA, 2018).

É muito importante saber reconhecer e diferenciar o mieloma múltiplo sintomático de outras gamopatias monoclonais. Existem três condições específicas que são importantes saber: gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que é mais comum em pessoas com mais de 70 anos de idade. Por volta de 25% dos pacientes com GMSI desenvolverão mieloma em cerca de 10 anos. Esta condição dispensa o tratamento, e requer apenas acompanhamento. O mieloma múltiplo assintomático (MMA) também é de importante conhecimento, que é uma condição pré-clínica que afeta 15% dos pacientes recém-diagnosticados com MM, geralmente há progressão para mieloma múltiplo sintomático em cerca de 2 a 4 anos. Pacientes requerem apenas acompanhamento clínico. E, finalmente, o plasmocitoma solitário, que é uma lesão única com plasmócitos monoclonais, geralmente encontrada em partes moles ou ossos. A radioterapia na área afetada é considerada o padrão ouro de tratamento, pois pode curar a lesão. No entanto, alguns pacientes evoluem para mieloma múltiplo em cerca de 3 anos (DIAS *et al*, 2015).

Não há uma causa completamente definida para o surgimento do MM, porém pode estar ligado a vários fatores de risco como a GMSI, a idade, o gênero, a raça negra e as infecções virais, como o vírus da imunodeficiência humana, o herpes vírus 8 e a hepatite C (LEITE, 2017).

A incidência do mieloma múltiplo em todo o mundo aumentou mais de 126% nos últimos anos. Mais de 34.000 novos casos são diagnosticados a cada ano nos EUA e mais de 588.000 pessoas em todo o mundo. Atualmente, há informações sobre a incidência de MM na América do Sul, onde a frequência foi de 1,7 casos e sua mortalidade de 1,3/100.000. É importante lembrar que o acesso a cuidados de

saúde sofisticados em países de baixa e média renda está longe do ideal e, portanto, os dados populacionais nem sempre estão corretos (GÓMEZ-ALMAGUER e HUNGRIA, 2022).

Não há cura para o mieloma múltiplo e pode-se dizer que é uma doença de evolução lenta, podendo levar 10 a 15 anos antes do primeiro sintoma aparecer. Trata-se de uma doença mais frequente em indivíduos acima de 60 anos, podendo apresentar sintomas devastadores e debilitantes. Porém pode se obter boa qualidade de vida e controle da doença se a definição de seu diagnóstico ocorrer em estágio inicial, podendo reduzir significativamente a gravidade da doença (ALVES, 2017; VALENTIM, 2020).

O diagnóstico de MM requer o cumprimento do seguinte critério: plasmócitos clonais na medula óssea $\geq 10\%$ ou plasmocitoma ósseo ou de tecidos moles comprovado por biópsia. Além de pelo menos uma das duas características a seguir (LAUBACH, 2022a):

- Critérios CRAB descritos no quadro 1, e/ou
- $\geq 60\%$ de plasmócitos clonais na medula óssea
- Razão de cadeia leve livre maior ou igual a 100 mg/L
- Ressonância Magnética (RM) com mais de uma lesão focal (envolvendo osso ou medula óssea)

Quadro 1 – Critérios CRAB (*HyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia, Bone disease*); Tomografia computadorizada (TC); Tomografia por emissões de pósitrons / Tomografia computadorizada (PET/CT)

Critérios CRAB		
C	Hipercalcemia	Cálcio sérico >11 mg/dL (>2.75 mmol/L)
R	Insuficiência Renal	Clearance de creatinina <40 mL/minuto ou creatinina sérica >2 mg/dL (>177 micromol/L)
A	Anemia	Hemoglobina <10 g/dL ou >2 g/dL abaixo do limite inferior do normal
B	Lesões Ósseas	≥ 1 Lesões osteolíticas na radiografia esquelética, RM, TC ou PET/CT

Fonte: Laubach, 2022a

4.3 ASPECTOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas do MM podem variar de paciente para paciente e estão intimamente relacionadas à progressão da doença e a detecção precoce pode ser difícil. Além disso, os sinais e sintomas presentes não são característicos ou visíveis na maioria dos casos podendo ser confundidos com outras condições patológicas (LEITE, 2017).

Uma análise retrospectiva de 1.027 pacientes consecutivos diagnosticados com MM em um único centro encontrou os seguintes sinais e sintomas na apresentação: anemia (73%), dor óssea (58%), creatinina elevada (48%), fadiga/fraqueza generalizada (32%), hipercalcemia (28%), perda de peso (24%) (LAUBACH, 2022a).

Doença óssea – As lesões ósseas são decorrentes da proliferação das células neoplásicas da medula óssea, devido à atividade excessiva dos osteoclastos e diminuição dos osteoblastos, levando a produção de enzimas que degradam a matriz óssea mineralizada. Essas lesões podem levar a um quadro de hipercalcemia, fraqueza, perda de peso, letargia, dispneia, taquicardia e doenças renais. A maioria dos doentes tem dor óssea nas costas ou no peito, ou menos frequentemente nos braços e pernas, no momento do diagnóstico. Em um estudo de 2003, fraturas patológicas, fraturas por compressão e osteoporose foram encontradas em 20 a 25% dos pacientes no momento do diagnóstico. Por ser o sintoma mais comum, a dor óssea indica atividade plena da neoplasia e indica o estágio clínico mais avançado da doença, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade (LAUBACH, 2022b; PINHO, 2016; SALEMA, 2019).

Hipercalcemia – Como os ossos contêm muito cálcio, a perda óssea no MM pode levar a altos níveis de cálcio no sangue. Seus sintomas podem incluir perda de apetite, náuseas, vômitos, micção frequente, aumento da sede, constipação, fraqueza, confusão, desmaios ou coma (LAUBACH, 2022b).

Insuficiência renal – A hipercalcemia é a causa mais comum de insuficiência renal. No entanto, o dano tubular associado à descarga da cadeia leve está quase sempre presente. Normalmente, as cadeias leves são filtradas, reabsorvidas nos túbulos e depois catabolizadas. À medida que o número de cadeias leves introduzidas nos túbulos aumenta, as células tubulares ficam sobrecarregadas com essas proteínas e o dano tubular resulta diretamente dos efeitos tóxicos das cadeias

leves. O comprometimento da função renal se apresenta no diagnóstico em torno de metade dos indivíduos com mieloma. A insuficiência renal eventualmente é o primeiro sinal de MM (ALVES, 2017; LAUBACH, 2022b).

Anemia – Por volta de dois terços dos pacientes acometidos, apresentam anemia (baixo número de glóbulos vermelhos e de hemoglobina) no momento do diagnóstico. Ela se desenvolve devido à multiplicação descontrolada de plasmócitos na medula óssea e a produção natural de células hematopoéticas fica prejudicada, o que provoca redução de seus precursores (eritroides, leucocitários e plaquetários) levando à anemia. Essa anemia costuma se caracterizar como normocítica e normocrômica, mas em alguns casos pode apresentar tendência à macrocitose. Os sinais e sintomas incluem palidez, fraqueza e fadiga (LAUBACH, 2022b; SOUZA, 2018).

Infecções recorrentes – A infecção no MM é a principal causa de morte dos pacientes e isso ocorre porque há redução na produção de imunoglobulinas normais, ou seja, as células do mieloma não conseguem produzir anticorpos eficazes, o que aumenta o risco de infecção e sua recuperação mais lenta. As infecções mais frequentes são as pneumonias e a pielonefrite, sendo os patógenos mais comuns o *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* nos pulmões, bem como *Escherichia coli* e outros microrganismos Gram-negativos no trato urinário (ALVES, 2017; DIAS *et al*, 2015).

Hiperviscosidade sanguínea – Em razão da grande produção de proteínas pelas células plasmáticas malignas no MM pode ocorrer o espessamento do sangue também chamado de síndrome de hiperviscosidade, e isso provoca dificuldade na circulação sanguínea. Seus sintomas incluem sangramento do nariz e da boca, visão turva, cefaleia, sintomas neurológicos (devido a diminuição de sangue e oxigênio para os tecidos) e insuficiência cardíaca (LAUBACH, 2022b; SOUZA, 2018).

Sintomas neurológicos – Os sintomas neurológicos acometem um menor número entre os pacientes com MM e podem ter muitas causas, resultantes da progressão da doença ou da exposição prolongada à terapia neurotóxica. Radiculopatia é a complicação mais comum entre os pacientes, que é o resultado de uma compressão nervosa devido ao colapso de uma vértebra destruída. Seus sintomas emergenciais são dores mais intensas, fraqueza ou parestesias das extremidades inferiores, alterações no funcionamento da bexiga ou do intestino (ALVES, 2017; PINHO, 2016).

4.4. ASPECTOS LABORATORIAIS

4.4.1 Avaliação morfológica

Alguns exames são necessários para a avaliação laboratorial, entre eles o hemograma que vai analisar de forma quantitativa e qualitativa os elementos que compõem o sangue, assim como sua morfologia. É caracterizado por anemia normocrômica e normocítica, leucopenia e plaquetopenia decorrentes da insuficiência medular, presença de empilhamento de eritrócitos (Rouleaux) por hiperproteinemia. Quando o mieloma múltiplo já está em um estado avançado pode se observar a presença de plasmócitos no esfregaço de sangue periférico, cerca de 15% dos pacientes apresentam esse achado (MOREIRA, 2020; SOUZA, 2018).

A biópsia e aspirado de medula óssea são exames para colher e avaliar a medula óssea. No aspirado se colhe o líquido com células para serem avaliadas individualmente. Já na biópsia se obtém um fragmento do osso que preserva a sua estrutura. Esses exames vão mostrar a concentração de infiltração de plasmócitos, podendo se observar dimorfismo e vacuolização plasmocitária conhecidas como células de Mott. Os plasmócitos geralmente compõem 5% das células da medula óssea, mas no mieloma múltiplo esse número aumenta para mais de 10% (LAB TEST ONLINE, 2019a; PIMENTA, 2007; SOUZA, 2018).

4.4.2 Aspectos bioquímicos

De acordo com o IMF 2015, as medidas bioquímicas são importantes, principalmente na avaliação da função renal por meio de alterações nos principais analitos como creatinina, ureia e cálcio (PINHO, 2016).

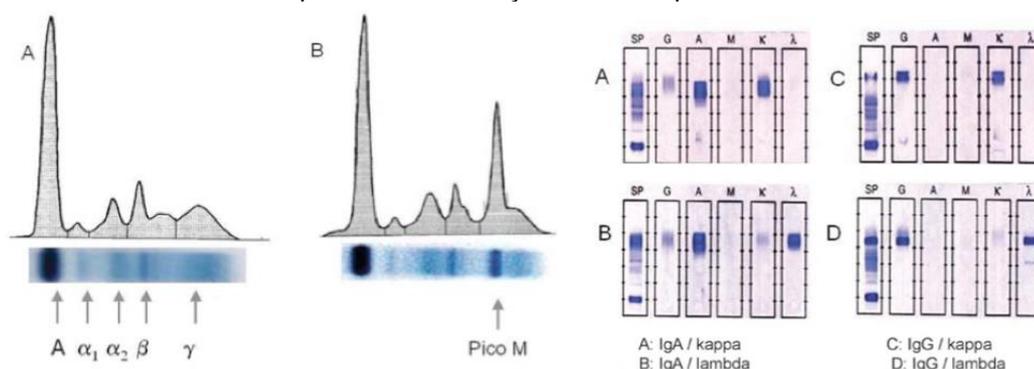
A creatinina é um produto residual da degradação muscular normal. Os rins danificados não conseguem remover a creatinina do sangue, como resultado, o nível de creatinina sérica aumenta. O nitrogênio da ureia no sangue (BUN) é uma medida do produto residual que se acumula no sangue. À medida que o corpo decompõe as proteínas, a quantidade de nitrogênio da ureia sanguínea aumenta e aponta danos nos rins ou fígado. O aumento da degradação óssea reflete níveis mais altos do que o normal de cálcio no sangue (hipercalcemia) podendo causar danos nos rins (IMF, 2021a).

4.4.3 Eletroforese e imunofixação

A grande maioria dos pacientes apresentam produção de proteína monoclonal (M) produzida e secretada pelas células plasmáticas malignas, sendo a mais frequente IgG (60% dos casos), seguidos pelo IgA (20%) e cadeia leve (proteína de Bence-Jones) em 17%. Os subtipos IgD, IgE ou biclonal são muito raros e o MM não secretor corresponde a 3% dos casos (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

A eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias são os métodos preferidos para a detecção de proteínas monoclonais. O primeiro serve como teste de triagem, separando as proteínas de acordo com suas respectivas cargas elétricas e sendo visualizadas por um corante sensível a proteínas, enquanto a imunofixação ajuda a determinar o tipo de cadeias leves e/ou pesadas que as constituem, a proteína anormal é mostrada nos exemplos da figura 3. A proteína M é mostrada pelo pico na fração gamaglobulina como indica a figura 3. Além disso, a imunofixação é um teste mais sensível que a eletroforese, permitindo a identificação de pequenas quantidades de proteína M. A eletroforese de proteínas na urina de 24 horas deve ser realizada para medir a excreção renal de cadeias leves livres na urina. Um estudo complementar, conhecido por Freelite®, vai determinar e calcular as cadeias leves livres (kappa (κ) e lambda (λ)) de imunoglobulina no soro. Com base neste teste, uma relação κ/λ anormal indica um aumento de um tipo de cadeia leve sobre o outro, indicando uma expansão monoclonal. Este teste é muito importante para o diagnóstico e monitoramento do curso da doença e resposta ao tratamento em pacientes com mieloma que produz apenas cadeias leves ou em pacientes com MM oligosecretor ou não secretor (proteína M negativa no soro e na urina) (BOTTINI, 2007; DIAS *et al*, 2015; VASCOCELOS, 2013).

Figura 3 – Eletroforese sérica à esquerda sendo A o perfil normal e B o perfil do mieloma múltiplo. A direita exemplos de imunofixação sérica de pacientes com MM



Fonte: Bottini, 2007

4.4.4 Imunofenotipagem por citometria de fluxo

Os seguintes exames são realizados para avaliar o prognóstico da doença: imunofenotipagem por citometria de fluxo e citogenética e/ou FISH (hibridização *in situ* com fluorescência) (PINHO, 2016).

A citometria de fluxo é uma metodologia que visa, entre outras coisas, a caracterização fenotípica de células e pode ser utilizada na avaliação funcional e diferenciação de diversas características celulares internas. Baseia-se na medição de parâmetros morfológicos e funcionais das células por meio da detecção de dispersão da luz e fluorescência emitida por substâncias (fluorocromos) ligadas à superfície ou interior dessas células quando são interceptadas individualmente por um feixe de luz (laser) em uma câmera especial. Vários componentes celulares podem ser medidos simultaneamente usando vários *lasers* e vários fluorocromos (DUARTE, 2013).

Determinar o fenótipo das células do MM e a diferença entre os plasmócitos normais é importante para identificar as células clonais e caracterizá-las, identificando marcadores prognósticos, evitar diagnósticos falsos e avaliar a doença residual mínima. Para sua identificação, as células são marcadas com anticorpos monoclonais específicos ligados a fluorocromos, enquanto para quantificação são avaliados parâmetros como tamanho, granularidade e intensidade de fluorescência. Um consenso publicado anteriormente recomenda o estudo dos antígenos CD45, CD38, CD138, CD19, CD56, CD117, CD28 e CD27 na discrasia de células plasmáticas (BRUSCHI, 2017; DUARTE, 2013).

Os plasmócitos normais e malignos expressam CD38 e CD138, tornando-se os antígenos mais eficazes na sua identificação. Contudo, os níveis de expressão se diferem, sendo que nos malignos a expressão de CD138 ganha intensidade e perde na expressão de CD38 em relação aos plasmócitos normais. Durante a diferenciação normal das células plasmáticas, há uma redução progressiva na expressão do CD45, mas esse antígeno continua sendo expresso pelos plasmócitos normais, geralmente não em células plasmáticas malignas. O aumento da proporção de plasmócito CD45 negativos está diretamente relacionado a um maior grau de angiogênese, presença de lesões ósseas e menor sobrevida global. Um marcador de células T, o antígeno CD28, pode ser expresso de forma anormal pelas células do MM. Sendo assim, sua expressão se relaciona com a progressão da doença,

expansão do clone maligno e pior prognóstico. Por meio desta técnica também é possível a determinação da imunoglobulina presente na amostra, assim como demonstrar a monoclonalidade pela determinação das cadeias leves κ ou λ (DUARTE, 2013).

Quadro 2 – Imunofenótipo de plasmócitos normais e malignos

	Plasmócitos Normais	Plasmócitos Malignos
CD19	Positivo (>70%)	Negativo (95%)
CD27	Positivo (100%)	Negativo ou Positivo Fraco (15 a 45%)
CD56	Negativo	Positivo (75%)
CD117	Negativo	Positivo (32%)

Fonte: Adaptado de Duarte, 2013

4.4.5 Técnicas moleculares

O exame FISH é um exame citogenético que avalia alterações nas sequências do material genético, facilitando o diagnóstico e avaliando o prognóstico de doenças relacionadas às mutações celulares. Seu objetivo é identificar alterações significativas nas sequências genéticas em tecidos celulares, como mutações, translocações, deleções, ampliações. Marcadores citogenéticos são utilizados para avaliar a agressividade da doença e ajudar a orientar as decisões de tratamento. A deleção do cromossomo 13 e as translocações (4;14), (14;16), (14;20) e deleção 17p estão associadas a um prognóstico ruim. Por outro lado, um prognóstico favorável foi observado na presença de t (11;14), t (6;14) e hiperdiploidia (DIAGCEL, c2013; OLIVEIRA, 2018).

4.4.6 Exames de imagem

A imagem é uma parte importante da avaliação de todos os pacientes com suspeita de MM. A imagem transversal (ou seja, tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) e ressonância magnética (RM)) é a escolhida porque essas modalidades são mais sensíveis do que as radiografias simples para detectar a maioria das lesões ósseas no MM (LAUBACH, 2022a).

As radiografias não detectam lesões pequenas, sendo assim a ressonância magnética é considerada. RM deve ser utilizada na detecção de possíveis lesões ósseas precoces em pacientes com MMA e na busca de lesões focais na medula óssea, no momento do diagnóstico, se houver suspeita de MM. PET/CT é útil na detecção de lesões de tecidos moles devido a lesões ósseas e em lesões assintomáticas. Apesar das radiografias simples do esqueleto serem geralmente necessárias para avaliar a extensão da doença óssea, os exames de PET/CT e RM são mais sensíveis e são indicados quando as áreas sintomáticas não apresentam alterações nas radiografias de rotina, quando continua a dúvida sobre a verdadeira extensão real da doença óssea e quando há suspeita de plasmocitoma solitário ou MMA (LEITE, 2017).

Figura 4 – Radiografia mostrando múltiplas lesões líticas nos ossos da bacia e no fêmur proximal



Fonte: Mustafa, 2020

4.4.7 Estadiamento e prognóstico

O objetivo da estratificação é identificar grupos de risco e possibilitar a melhor escolha terapêutica com essas informações. Existem dois sistemas de estadiamento do MM: o sistema de estadiamento Durie-Salmon e o sistema internacional de estadiamento. O sistema Durie-Salmon, que embora adotado como sistema padrão para o prognóstico do MM, depende da avaliação de lesões ósseas, por isso foi necessário introduzir um sistema mais objetivo que permitisse a tomada de decisões terapêuticas. O Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), criado em 2005, juntamente com avaliação das alterações citogenéticas, é o método mais utilizado para a avaliação prognóstica. A combinação dos níveis da Beta-2 Microglobulina e albumina fornece a base para o ISS, que se divide em três subtipos de pacientes com prognósticos diferentes. Para criar uma medida prognóstica mais robusta, o ISS

foi revisado em 2015 e medidas de risco genético foram adicionadas (presença de mutações t(4;14), t(14;16) e del(17p)) juntamente com níveis de lactato desidrogenase (LDH). Um paciente com o risco de mieloma padrão tem uma sobrevida total mediana de 6 a 7 anos, para MM de alto risco a vida mediana é de 2 a 3 anos (ALVES, 2017; LEITE, 2017).

A albumina é a proteína mais abundante no sangue. Quando o mieloma está ativo os níveis da interleucina-6 (IL-6), um mensageiro químico no sangue, estão aumentados. A IL-6 impede a produção de albumina, sendo assim, nível baixo de albumina pode indicar um mieloma mais agressivo. A beta-2 microglobulina é uma proteína que se encontra na superfície de quase todas as células. A dosagem dela pode ser utilizada para avaliar a atividade da doença e acompanhar a resposta ao tratamento. Seu valor aumentado aponta para um mieloma mais ativo e agressivo. Os níveis sanguíneos da LDH aumentam quando ocorre dano em tecidos por lesão ou doença. Esse valor aumentado mostra um mieloma ativo (IMF, 2021b; LABTEST ONLINE, 2019b).

Quadro 3 – Critérios do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) e do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS).

Estadio	(ISS)	(R-ISS)
I	Níveis séricos de β 2-microglobulina < 3,5 mg/L; Albumina sérica \leq 3,5 g/dL	Critérios da ISS mais: Níveis normais de LDH; Ausência de alterações cromossômicas de risco: t(4;14), t(14;16) ou del(17p)
II	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III
III	Níveis séricos de β 2-microglobulina > 5,5 mg/L	Critérios da ISS mais: Presença de alterações de risco: (4;14) ou t(14;16) ou del(17p) ou Níveis séricos altos de LDH

Fonte: Adaptado de Alves, 2017

4.4.8 Doença residual mínima (DRM)

No contexto de malignidades hematológicas, o termo “doença residual mínima”, refere-se à persistência da doença indetectável pelos testes de diagnósticos padrão, por requerer testes mais sensíveis. A pesquisa de DRM é importante para a decisão terapêutica e possibilita fazer ajustes no tratamento conforme seus resultados, evitando tratamento excessivo. Além de que a resposta ao tratamento é um importante prognóstico e a não detecção da doença por métodos mais sensíveis apresenta repercussão na sobrevida dos pacientes (DUARTE, 2013; YANAMANDRA e KUMAR, 2017).

Seus testes devem ser altamente sensíveis, com alta reprodutividade, acurácia e exatidão. A excelente viabilidade, tempo rápido da resposta e requisitos da amostra que facilitam o transporte são características importantes para o teste ideal. Porém, atualmente nenhum método DRM usado para MM atende a todos os critérios. As técnicas disponíveis, citometria de fluxo de nova geração (NGF) e sequenciamento de nova geração (NGS) são os mais próximos das técnicas ideais (YANAMANDRA e KUMAR, 2017).

Crítérios rigorosos de resposta foram determinados e recentemente incorporados aos critérios estabelecidos pela *International Myeloma Working Group*. A resposta completa estrita (*stringent complete response*), determinada pela ausência de plasmócitos clonais na medula óssea (detectados por citometria de fluxo ou imuno-histoquímica) e pela normalização da relação kappa livre/lambda livre na busca de cadeia leve livre, deve ser utilizada no futuro em estudos clínicos a fim de estabelecer sua real importância como meta terapêutica (DUARTE, 2013).

Apesar de não termos na literatura qual a frequência exata deve se monitorar a DRM e deduzir a partir dela momentos para a avaliação de remissão / resposta. Esses momentos estão na primeira documentação da resposta completa, depois de um número fixo de ciclos de quimioterapia, antes e após 100 dias do transplante autólogo de células tronco, e em intervalos periódicos entre pacientes em terapia de manutenção após transplante para detectar a negatividade do DRM ou para avaliar a durabilidade da resposta (YANAMANDRA e KUMAR, 2017).

5. DISCUSSÃO

Sabemos que o mieloma múltiplo não possui cura e tem sintomas inespecíficos, o que dificulta seu diagnóstico, que pode ocorrer em estágios avançados da doença. Além de que os pacientes costumam ter mais de 60 anos e sua incidência vem aumentando. Por isso é muito importante a atenção dos profissionais da saúde na avaliação diagnóstica para garantir que esse momento seja feito o mais rápido possível para assegurar uma maior taxa de sobrevivência dos pacientes.

O estudo *Hemato-Oncology Latin America (HOLA)*, onde são descritas características de neoplasias hematológicas nesta região, informou que entre os anos de 2006 e 2015 foram incluídos 5.140 pacientes de 6 países e 1518 tinham MM. A maioria estava entre os 50 e 70 anos, e a idade média ao diagnóstico foi de 61 anos (variação de 23 a 91 anos). O diagnóstico requer muitos testes como vimos anteriormente, porém, o acesso a esses diversos testes é limitado e seu custo impossibilita a prática rotineira da avaliação completa do MM na América Latina (GÓMEZ-ALMAGUER e HUNGRIA, 2022).

Como exemplo da pouca informação que os profissionais apresentam, podemos exemplificar com o inquérito epidemiológico realizado entre outubro e dezembro de 2006, por meio de um teste de múltipla escolha aplicado aos profissionais de 137 Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Belo Horizonte-MG, com o propósito de caracterizar o conhecimento e verificar a capacidade de reconhecimento da doença por parte dos profissionais envolvidos no diagnóstico perante um paciente portador de mieloma múltiplo. A partir dos seus resultados pode-se perceber que a grande maioria da população médica que atua na Atenção Primária à Saúde (APS) de Belo Horizonte não identificou aspectos clínicos e laboratoriais característicos do MM. Apresentando isso como um importante indicador da necessidade de uma maior interação entre os níveis de atenção secundária e primária, proporcionando uma educação compartilhada e permanente entre os profissionais dos diferentes níveis de atenção à saúde que por sua vez, levará a uma maior eficiência no cuidado do paciente (SILVA *et al.*, 2008).

A falta de informação também pode ser verificada por meio de outro estudo, desta vez realizado pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), que mostrou de 200 pacientes entrevistados, que 98% não conheciam a doença

antes de receberem o diagnóstico; 26% demoraram mais de um ano para procurar um médico depois dos primeiros sintomas, 44% receberam o diagnóstico com dificuldade e 69% demoraram de um a três meses para iniciar o tratamento (MELO, 2018).

Por isso a importância das organizações como a Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo (ABRAMM) que tem o objetivo de divulgar o MM em diversos canais de comunicação e promover encontros com os pacientes, familiares, amigos e profissionais da saúde (ABRAMM, [s.d.]).

Existe também a importância dos grupos de apoio, que muitos foram criados pelos próprios pacientes, como por exemplo, o administrador do “Grupo Pacientes de Mieloma”. Ele foi diagnosticado em 2011 e no mesmo dia foi pesquisar na internet mais sobre a doença; acabou conhecendo outros pacientes e por fim decidiram criar o grupo. O objetivo do grupo de apoio é a troca de vivências e experiências com o mieloma múltiplo e seu tratamento, ajudando uns aos outros (ABRALE, 2022).

Uma das primeiras e maiores organizações dedicadas ao mieloma múltiplo é a *Internacional Myeloma Foundation* (IMF), fundada em 1990, e vem apoiando brasileiros desde 2004. Dedicar-se à melhoria na qualidade de vida dos pacientes apresentando seminários educacionais e disponibilizando publicações sobre o mieloma múltiplo. Fora a importância dos grupos de apoio que ela disponibiliza para compartilhar suas experiências, medos e vitórias. A *Internacional Myeloma Foundation Latin America* possui grupos de apoio espalhados pelo Brasil (IMF, [s.d]a; IMF, [s.d]b).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base neste trabalho é possível dizer que o mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna e incurável, que apresenta sinais e sintomas inespecíficos, o que pode acarretar um diagnóstico tardio e um prognóstico ruim. Por isso a importância de disseminar os conhecimentos sobre a doença, seus achados clínicos e laboratoriais para os profissionais de saúde. Além de fornecer informações para a população, que muitas vezes não conhece o mieloma múltiplo e acabam por descobrir só no momento do diagnóstico. O diagnóstico em fases tardias pode ter como consequência lesões incapacitantes, dificultando o tratamento, podendo até ser irreversível e fatal.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Akul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 1581 p.

ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto nacional do câncer. Rio de Janeiro, 2011.

ALVES, Mariana Batalha Dias. **Mieloma Múltiplo**: diagnóstico e terapêutica. Presente e Futuro. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: < https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36073/1/MICF_Mariana_Alves.pdf >. Acesso em: 20 jul. 2022.

ASPIRADO e biópsia de medula óssea. **Lab Test Online**, 2019a. Disponível em: < <https://labtestsonline.org.br/tests/aspirado-e-biopsia-de-medula-ossea> >. Acesso em: 6 out. 2022.

BETA-2 microglobulina. **Lab Test Online**, 2019b. Disponível em: < <https://labtestsonline.org.br/tests/beta-2-microglobulina> >. Acesso em: 15 out. 2022.

BOTTINI, Paula Virginia. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2007; 29(1): 23-26. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/M7tqWcZJWw77xHKn7xWBVXK/?lang=pt&format=pdf> >. Acesso em: 5 out. 2022.

BRUSCHI, Lia Franciê Ribeiro dos Santos *et al.* Métodos para pesquisa de marcadores imunológicos no mieloma múltiplo. **News Lab**, 2017. Disponível em: < https://www.newslab.com.br/wp-content/uploads/yumpu_files/M%C3%A9todos%20para%20Pesquisa%20de%20Marcadores%20Imunol%C3%B3gicos%20no%20Mieloma%20M%C3%BAltiplo.pdf >. Acesso em: 13 nov. 2022.

CHANG, Hyun-Dong *et al.* Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. **Current Opinion in Immunology** 2019, 61:86–91.

DIAS, Alessandra Gomes *et al.* **Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnósticos laboratorial.** UNINGÁ review, Belo Horizonte, vol. 21, n. 1, p. 11-16, 2015. Disponível em: < <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1620/1231> >. Acesso em: 18 jul. 2022.

FISH/CISH. **Diagcel**, c2013. Disponível em: < <http://diagcel.com.br/exames/fish-cis/> >. Acesso em: 6 out. 2022.

GÓMEZ-ALMAGUER, David; HUNGRIA, Vânia Tietsche de Moraes. Multiple myeloma in Latin America. **Hematology**, 2022, 27:1, 928-931.

GRUPOS de apoio. **Internacional Myeloma Foudation Latin America**, [s.d]a. Disponível em: < <https://myeloma.org.br/grupos-de-apoio/> > Acesso em: 3 out. 2022.

GRUPOS de pacientes: nós estamos conectados. **Revista ABRALE**, 2022. Disponível em: < <https://revista.abrale.org.br/grupo-de-pacientes-nos-estamos-conectados/> >. Acesso em: 3 out. 2022.

JÚNIOR, Danilo Mesquita *et al.* Sistema imunitário – Parte II. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira Reumatologia**, 2010; 50 (5): 552-80

LAUBACH, Jacob P. **Multiple myeloma**: clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2022a. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis> >. Acesso em: 29 jul. 2022.

LAUBACH, Jacob P. **Patient education**: Multiple myeloma symptoms, diagnosis, and staging (Beyond the Basics). UpToDate. 2022b. Disponível em: <

<https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-symptoms-diagnosis-and-staging-beyond-the-basics> >. Acesso em: 20 jul. 2022.

LEITE, Daniela Miriam de Jesus. **Mieloma múltiplo**: fisiopatologia e abordagem terapêutica. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017. Disponível em: < https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36112/1/MICF_Daniela_Miriam_Leite.pdf >. Acesso em: 15 mar. 2022.

MCKENNA, R.W. *et al.* **Plasma cell neoplasms** in World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, 2017, WHO Press, p.241-258.

MELO, Nina. **Os desafios do diagnóstico do mieloma múltiplo**. Revista Abrale, 2018. Disponível em: < <https://revista.abrale.org.br/os-desafios-do-mieloma-multiplo/> >. Acesso em: 15 dez. 2021.

MOREIRA, Cícero Lasaro Gomes *et al.* **A importância da realização do hemograma para triagem de anemias em pessoas da terceira idade**: uma revisão bibliográfica. Temas em saúde, João Pessoa, 2020. Disponível em: < <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/12/20601.pdf> >. Acesso em: 5 out. 2022.

MUSTAFA, Amina Muhamad Mota *et al.* **Mieloma Múltiplo**: caso ilustrativo. BRAD Cases. 2020. Disponível em: < <https://brad.org.br/pt/Cases/CaseDetails/204> >. Acesso em: 6 out. 2022.

NETO, Elizeu Coelho *et al.* **Linfócitos**. Revista científica eletrônica de medicina veterinária, 2009.

OLIVEIRA, Juliana Ormond de. **Mieloma múltiplo**: características clínicas, diagnóstico laboratorial e avanços terapêuticos na melhoria da qualidade de vida dos pacientes diagnosticados. 2018. Disponível em: < http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/12-

[Mieloma-multiplo-e-avancos-terapeuticos-na-melhoria-de-qualidade-de-vida.pdf](#) >.

Acesso em: 19 de mar. 2022.

PIMENTA, Alex. **Mieloma múltiplo: diagnóstico e manejo inicial**. Prática Hospitalar, 2007.

PINHO, Mayla Isabela de Jesus. **Fisiopatologia e diagnóstico do mieloma múltiplo**. Salvador, 2016. Disponível em: < <http://bibliotecaatualiza.com.br/arquivotcc/HHL/HHL11/PINHO-mayla.pdf> >. Acesso em: 20 jul. 2022.

QUEM somos. **Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo (ABRAMM)**, [s.d]. Disponível em: < <https://abramm.org.br/quem-somos> >. Acesso em: 3 out. 2022.

QUEM somos. **Internacional Myeloma Foundation Latin America**, [s.d]b. Disponível em: < <https://myeloma.org.br/quem-somos/> >. Acesso em: 3 out. 2022.

SALEMA, C. CARVALHO, C. Diagnósticos, tratamentos, e prognósticos do mieloma múltiplo. **Revista científica FUNVIC**, 2019; 4(1):1-9.

SILVA, R. *et al.* Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2008; 30(6):437-444.

SILVA, R. *et al.* Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2009; 31(2):63-68.

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. **Anticorpos**. Mundo educação, c2022. Disponível em: < <https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/anticorpos.htm> >. Acesso em: 3 out. 2022.

SOUZA, Gisele Bezerra. **Mieloma múltiplo: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**. Monografia (Pós-graduação Latu senso hematologia e banco de sangue)

– Academia de ciência e tecnologia, São Paulo, 2018. Disponível em: < http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/4-Mieloma-multiplo-aspectos-clinico-diagnostico-e-tratamento.pdf >. Acesso em: 19 jul. 2022.

TESTS to assess kidney function. **Internacional Myeloma Foudation**, 2021a. Disponível em: < <https://www.myeloma.org/myeloma-kidney-tests> >. Acesso em: 5 out. 2022.

TESTS to assess proteins and other substances in the blood. **Internacional Myeloma Foundation**, 2021b. Disponível em: < <https://www.myeloma.org/blood-protein-testing> >. Acesso em: 5 out. 2022.

TYPES of myeloma. **Internacional Myeloma Foundation**, 2021c. Disponível em: < <https://www.myeloma.org/types-of-myeloma> >. Acesso em: 5 out. 2022.

VALENTIM, Viviane. **Mieloma múltiplo – abordagens diagnósticas**, 2020. Disponível em: < http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/27.pdf >. Acesso em: 15 dez. 2021.

VASCONELOS, Pedro Joel Xavier. **Mieloma múltiplo: do diagnóstico ao tratamento**. Monografia (Mestrado integrado em Medicina na área de hematologia clínica) – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, 2013. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72144/2/29172.pdf> >. Acesso em: 19 jul. 2022.

YANAMANDRA, Uday; KUMAR, Shaji K.. Minimal residual disease analysis in myeloma – when, why and where. **Leuk Lymphoma**. 2018 August ; 59(8): 1772–1784.

ZAGO, M. FALCÃO, R. PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013, 899p.