



**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM UMA COORTE DE
IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS
A TRATAMENTO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE
REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO DISTRITO
FEDERAL**

Autor: Kalléria Waleska Correia Borges

Orientador.: Prof. Dr. Laércio Lima Luz

Brasília – DF

2022

ANÁLISE DE SOBREVIDA EM UMA COORTE DE IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS A TRATAMENTO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO DISTRITO FEDERAL

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Escola Superior em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Atenção à Saúde
Linha de Pesquisa: Estudos Clínicos e Epidemiológicos

Autor: Kalléria Waleska Correia Borges

Orientador.: Prof. Dr. Laércio Lima Luz

Brasília – DF

2022

CC824a Correia Borges, Kalléria Waleska
a Análise de sobrevida em uma coorte de idosos com
mieloma múltiplo submetidos a tratamento em
hospital público de referência do Distrito Federal
/ Kalléria Waleska Correia Borges; orientador
Laércio Lima Luz. -- Brasília, 2022.
76 p.

Dissertação (Mestrado - Pós- Graduação em Ciências
da Saúde da ESCS ? Modalidade Mestrado Acadêmico) --
Coordenação de Pós-Graduação e Extensão, Escola
Superior de Ciências da Saúde, 2022.

1. câncer. 2. mieloma múltiplo. 3. sobrevida. 4.
idosos. I. Lima Luz, Laércio, orient. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

KALLÉRIA WALESKA CORREIA BORGES

Análise da sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo submetidos a tratamento em um hospital público de referência do Distrito Federal.

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre** em Ciências da Saúde, pelo programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde – Mestrado Acadêmico - da Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS).

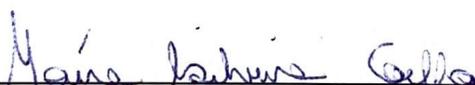
Aprovada em: 21/12/2022.



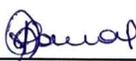
Prof. Dr. Laércio Lima Luz
Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Orientador



Prof. Dr. Vinicius Zacarias Maldaner da Silva
Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Examinador Interno



Profa. Ma. Maíra Silveira Coelho
Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do DF - IGESDF
Examinadora Externa



Profa. Dra. Ana Lúcia Ribeiro Salomon
Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Suplente



Luiz Antônio Gomes da Silva
Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS
Analista em Gestão
e Assistência Pública e Saúde
Matrícula: 0128823-3

Dedicatória

Este trabalho é dedicado à minha mãe Leni e ao meu pai José Borges (*in memoriam*), pois é graças ao esforço deles que hoje posso concluir mais esta etapa da vida acadêmica.

Dedico também ao meu marido Javé e filhos Gabriela, Rafaela e Lucas, que me deram apoio e compreensão necessários para superar os desafios enfrentados.

Agradecimento

Nestes anos enfrentamos situações jamais esperadas com a pandemia de Covid-19, tivemos que nos superar e reinventar, aprendendo a lidar com as adversidades e os desafios que surgiram. Assim foi também no mestrado, com aulas remotas, professores e alunos se desdobraram para realizar suas funções e manter viva a sede de ensino e aprendizado.

Neste período de muito estudo e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho.

Agradeço primeiramente a Deus, pela nossa vida e pelos dons que nos oferece. Ele, com sua bondade infinita me deu saúde e fé para que eu perseverasse e conseguisse realizar a pesquisa. Sem Ele nada seria possível.

Aos meus pais, meus filhos, marido, irmã e sobrinhos que tanto amo e que são minha base, alegria, motivação e força. Sou muito grata pelo carinho e apoio em todos os momentos da minha vida e não foi diferente agora. Esta conquista também é de vocês.

À Escola Superior de Ciências da Saúde, pelo acolhimento e comprometimento com o ensino e pesquisa do Brasil.

Ao Hospital de Base por incentivar e acolher novos pesquisadores.

Ao meu orientador Laércio Lima Luz, pelas importantes contribuições ao longo da pesquisa, pela paciência, parceria e todo apoio dado no trabalho realizado.

Agradeço também a banca examinadora pela leitura e valiosas contribuições no intuito de enriquecer o estudo.

À equipe do Ambulatório de Fisioterapia do Hospital de Base do Distrito Federal, em especial a equipe de Oncologia, por todo incentivo ao longo destes dois anos de pesquisa, mais do que colegas de trabalho vocês são amigos para toda a vida.

Por fim, a todas as pessoas, que embora não tenham sido citadas, foram fundamentais simplesmente por estarem ao meu lado durante toda a minha trajetória e estarão sempre no meu coração.

Epígrafe

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Referência: Análise de sobrevida em uma coorte de idosos com mieloma múltiplo submetidos a tratamento em hospital público de referência para tratamento oncológico do Distrito Federal.

Introdução: O mieloma múltiplo se caracteriza pela proliferação clonal de células plasmáticas malignas na medula óssea, proteína monoclonal no sangue ou urina, com a ocorrência de disfunção orgânica associada. Apesar de ser considerada rara, é a segunda neoplasia maligna hematológica mais comum no mundo.

Objetivos: Realizar a análise de sobrevida em idosos com mieloma múltiplo submetidos a tratamento em um hospital de referência do Distrito Federal.

Método: Foi realizado estudo descritivo de sobrevida em uma coorte retrospectiva de base hospitalar de 66 pacientes com mieloma múltiplo, com 60 anos ou mais no diagnóstico. Utilizou-se o método *Kaplan-Meier* com teste de *Log-rank* para análise univariada de sobrevivência e a regressão *Cox* para análise multivariada e identificação do risco de sobrevida através da função *Hazard*. Para todas as análises foram considerados significativos resultados onde o valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: A maioria dos participantes do estudo tinha estágio avançado da doença ao diagnóstico no sistema de estadiamento *Durie-Salmon* (88,1%) e metade (50%) possuíam estágio avançado no sistema de estadiamento ISS. A mediana de idade da população de estudo foi de 70,50 anos, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (53%), da cor parda (48,8%), casado (42,6%), tinha o ensino fundamental completo (42,9%) e aposentado (68,1%). A sobrevida de 5 anos foi de 67,3%, com sobrevida global de 78,85 meses. O tipo de pico monoclonal IgM no diagnóstico indicou pior sobrevida e IgG e IgA melhor sobrevida. Hemoglobina inferior a 8,5 mg/dL (HR:3,193, IC95%:1,115-9,146, $p=0,035$), plaquetas abaixo de 150.000/ μ l (HR:5,002, IC95%:1,778-14,070, $p=0,002$) e albumina inferior a 3,5 g/dL (HR:5,665, IC95%:1,523-21,049, $p=0,010$) afetaram diretamente a sobrevida e o risco de morte, com associação significativa entre as duas últimas.

Conclusões: O mieloma múltiplo é uma doença rara e com um número relativamente pequeno de estudos publicados, quando comparado a outras

neoplasias. Neste estudo, os pacientes com anemia grave, plaquetopenia, níveis anormais de albumina e tipo de pico monoclonal IgM ao diagnóstico apresentaram pior prognóstico. Para esta população, as variáveis quantidade de plaquetas e de albumina foram preditoras da sobrevida.

Palavras-chave: câncer, mieloma múltiplo, sobrevida, idosos.

ABSTRACT

Reference: Survival analysis in a cohort of elderly patients with multiple myeloma submitted to treatment at a public referral hospital in the Federal District.

Introduction: Multiple myeloma is characterized by the clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, monoclonal protein in the blood or urine, with the occurrence of associated organ dysfunction. Despite being considered rare, it is the 2nd most common hematologic malignancy in the world.

Objectives: To perform a survival analysis in elderly patients with multiple myeloma submitted to treatment at a reference hospital in the Federal District.

Method: A descriptive survival study was performed in a retrospective cohort of 66 patients with multiple myeloma aged 60 years or older at diagnosis. The Kaplan-Meier method was used with the Log-rank test for univariate survival analysis and Cox regression for multivariate analysis and identification of survival risk through the Hazard function. For all analyses were considered significant value $p \leq 0.05$.

Results: Most participants had advanced stage disease at diagnosis using the Durie-Salmon staging system (88.1%) and half (50%) had advanced stage disease using the ISS staging system. The median age of the study population was 70.50 years, most patients were male (53%), brown (48.8%), married (42.6%), had completed elementary school (42.9%) and retired (68.1%). The 5-year survival was 67.3%, with an overall survival of 78.85 months. The IgM monoclonal type at diagnosis indicated worse survival and IgG and IgA better survival. Hemoglobin less than 8.5 mg/dL (HR:3.193, 95%CI:1.115-9.146, $p=0.035$), platelets below 150,000/ μ l (HR:5.002, 95%CI:1.778-14.070, $p=0.002$) and albumin less than 3.5 g/dL (HR:5.665, 95%CI:1.523-21.049, $p=0.010$) directly affected survival and risk of death, with a significant association between platelets and albumin.

Conclusions: Multiple myeloma is a rare disease with a relatively small number of published studies when compared to other neoplasms. In this study, patients with severe anemia, thrombocytopenia, abnormal albumin levels, and IgM monoclonal type at diagnosis had a worse prognosis. For this population, the variables platelets and albumin were predictors of survival.

Keywords: cancer, multiple myeloma, survival, elderly.

Lista de figuras

Figura 1. Curva de sobrevivência dos pacientes com Mieloma Múltiplo	32
Figura 2. Curva de sobrevida considerando o tipo de pico monoclonal.	34
Figura 3. Curva de sobrevida considerando os níveis de hemoglobina.	35
Figura 4. Curva de sobrevida considerando os níveis de albumina.	35
Figura 5. Curva de sobrevida considerando a presença de plaquetopenia.	35
Figura 6. Função de risco de sobrevida para quantidade de albumina no diagnóstico.	40
Figura 7. Função de sobrevivência para quantidade de albumina no diagnóstico.	41
Figura 8. Função de risco de sobrevida para plaquetopenia no diagnóstico. ...	41
Figura 9. Função de sobrevivência para plaquetopenia no diagnóstico.	41
Figura 10. Função de risco de sobrevida para a média das variáveis quantidade de albumina e presença plaquetopenia ao diagnóstico.	42
Figura 11. Função de sobrevivência para a média das variáveis quantidade de albumina e plaquetopenia ao diagnóstico.	43

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios revisados para diagnóstico do mieloma múltiplo segundo IMWG.....	18
Tabela 2. Estadiamento <i>Durie & Salmon</i>	20
Tabela 3. Estadiamento ISS.....	20
Tabela 4. Resposta terapêutica segundo Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma.....	22
Tabela 5. Perfil sociodemográfico dos pacientes (N = 66).....	27
Tabela 6. Características clínicas no diagnóstico.....	29
Tabela 7. Características laboratoriais no diagnóstico.....	31
Tabela 8. Sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo através do <i>método Kaplan-Meier</i>	32
Tabela 9. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar o tipo de pico monoclonal ao longo de todo o tempo de seguimento.....	38
Tabela 10. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar os níveis de hemoglobina ao longo de todo o tempo de seguimento.....	39
Tabela 11. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar os níveis de hemoglobina a partir do 28º mês.....	39
Tabela 12. Modelo de regressão Cox convencional para quantidade de albumina.....	40
Tabela 13. Modelo de regressão Cox convencional para quantidade de plaquetas.....	40
Tabela 14. Modelo de regressão Cox convencional multivariado para quantidade de albumina e quantidade de plaquetas.....	42

Lista de abreviaturas e siglas

CRAB – Calcium, renal, anemia, bone (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas)

DHL – Desidrogenase láctica

FISH - Hibridização fluorescente in situ

HR – Hazard ratio

IC – intervalo de confiança

IMC – Índice de massa corporal

IMWG – International Myeloma Working Group

INCA – Instituto Nacional de Câncer

ISS – International Staging System (Sistema de Estadiamento Internacional)

ISS-R – Sistema ISS Revisado

MGUS – Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

PCR – Proteína C reativa

PET-CT – Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

POEMS – Plasmocitoma ósseo solitário

TMO – Transplante de medula óssea

VHS – Velocidade de hemossedimentação

Sumário

1	Introdução.....	15
2	Referencial teórico.....	16
2.1	Epidemiologia.....	16
2.2	Diagnóstico do mieloma múltiplo.....	17
2.3	Fatores prognósticos.....	19
2.4	Tratamento.....	21
3	Justificativa	23
4	Material e Métodos	24
5	Resultados.....	27
6	Discussão	43
7	Conclusão.....	61
8	Referências bibliográficas.....	64
	ANEXO I – Instrumento de coleta de dados.....	72

1 Introdução

O mieloma múltiplo é uma neoplasia que se caracteriza pela proliferação clonal de células plasmáticas malignas na medula óssea, proteína monoclonal no sangue ou urina, com a ocorrência de disfunção orgânica associada^{1,2}. Pode manifestar-se de forma assintomática ou de forma mais agressiva com o acometimento e disfunção de órgãos alvos e tecidos³. Entre os tecidos e órgãos mais afetados estão o sangue, gânglios linfáticos, medula óssea, rins, baço e fígado⁴.

Existem poucas informações relacionadas à etiologia do mieloma múltiplo e aos fatores que levam à predisposição da doença, sendo consenso associar o mieloma múltiplo ao envelhecimento populacional^{4,5}. Na maioria dos casos é precedido por uma expansão pré-maligna clonal de plasmócitos secretores de imunoglobulina, denominada Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), que é observada em aproximadamente 1% da população de mais de 60 anos e evolui para a doença na frequência de 1% ao ano. O mieloma múltiplo é raro antes dos 40 anos, sendo que mais de 70% dos pacientes são diagnosticados após os 60 anos⁶.

No Brasil há poucas informações quanto à epidemiologia da doença, não havendo informações detalhadas sobre sua incidência na estimativa publicada anualmente pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁷. Devido ao aspecto raro da doença, não é possível obter a sua incidência para o país, limitando-se as estatísticas para a doença aos Registros de Câncer de Base Populacional ou aos Registros Hospitalares de Câncer. No mundo, o mieloma múltiplo representa 15% das neoplasias hematológicas e aproximadamente 1,4% de todos os cânceres^{8,9}.

O diagnóstico da doença se dá quando, no mínimo, dois dos três critérios a seguir estão presentes: lesões ósseas; presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M); excesso de plasmócitos na medula (geralmente acima de 10%)^{1,4}. Os sintomas apresentados pelos pacientes podem incluir a dor óssea, fraturas ósseas, hipercalcemia, insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, síndrome da hiperviscosidade sanguínea e anemia⁴. Entretanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos e a doença acaba sendo descoberta por

acaso, quando da realização de exames laboratoriais de rotina que revelam anemia e hiperproteïnemia¹⁰.

O aumento da mortalidade da doença está associado ao diagnóstico tardio, ao tratamento ineficaz da doença, como o uso de medicamentos inapropriados, a rejeição do transplante de medula óssea, a presença de outras comorbidades e infecções oportunistas associadas à doença^{6,11}.

O mieloma múltiplo não tem cura e o tratamento depende do estágio da doença¹⁰. Os principais sistemas de estadiamento conhecidos são *Durie-Salmon* e *International Staging System* (ISS)¹². O primeiro foi desenvolvido a partir da análise dos fatores de risco ligados à resposta ao tratamento como nível de hemoglobina, cálcio sérico, presença ou ausência de lesões ósseas e quantidade do componente de proteína monoclonal no sangue e na urina. Já o sistema ISS é baseado na dosagem de albumina e beta-2-microglobulina, a fim de se obter uma melhor estratificação quanto à sobrevida, distribuindo os pacientes também em três categorias, I, II e III¹².

O tratamento do mieloma múltiplo geralmente é feito com o uso de analgésicos para alívio das dores, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. Este último é realizado em pacientes com até 75 anos, em bom estado clínico e que tenham apresentado boa resposta ao tratamento^{4,6}.

Este estudo tem como objetivo estimar a sobrevida global de idosos acometidos por mieloma múltiplo em um hospital de referência para tratamento oncológico do Distrito Federal.

2 Referencial teórico

2.1 Epidemiologia

Apesar de ser considerada uma doença rara, o mieloma múltiplo é a segunda neoplasia maligna hematológica mais comum no mundo, após dos linfomas^{2,3,6,8,9}. Estimam-se 86 mil novos casos por ano em todo o mundo⁵, sendo responsável por aproximadamente 15% das neoplasias hematológicas e aproximadamente 1,4% de todos os cânceres^{8,9}.

O INCA estima bianualmente a incidência de câncer no país, porém, não relatou estes dados para o mieloma múltiplo para o ano de 2020, embora inclua informações sobre outras neoplasias hematológicas como linfomas e leucemia⁷.

De acordo com a Fundação Internacional de Mieloma, em 2016 havia cerca de 30 mil pacientes em tratamento no país, com expectativa de crescimento em decorrência do envelhecimento populacional¹³.

Com relação à mortalidade, segundo o INCA¹⁴, de 2015 a 2019 foram registrados 16.269 óbitos por mieloma múltiplo no Brasil. Destes, 12.578 ocorreram em idosos com a faixa etária acima dos 60 anos de idade. Só de 2018 a 2019 houve um total de 7.093 óbitos por essa doença, não havendo divulgação de dados de anos posteriores¹⁴.

A sobrevida global do mieloma múltiplo melhorou significativamente nos últimos 15 anos¹⁵. Em um estudo realizado em uma clínica norte-americana, a sobrevida aumentou de 2,5 anos em pacientes diagnosticados antes de 2001, para 4,6 anos entre os anos 2001 e 2005 e para 6,1 anos para pacientes diagnosticados entre 2006 e 2010. Entre os pacientes com mais de 65 anos, a sobrevida global de 6 anos aumentou de 31% (2001 a 2005) para 56% (2006 a 2010)¹⁵. Considerando pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco, o estudo *do Intergroupe Francophone du Myelome* e do *Dana Farber Cancer Institute* obteve sobrevida de 3 anos de 88%¹⁶.

2.2 Diagnóstico do mieloma múltiplo

O diagnóstico de mieloma múltiplo se baseia principalmente quando pelo menos dois dos critérios a seguir são atendidos: quantidade de plasmócitos clonais na medula óssea maior ou igual a 10%, ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia; presença sérica ou urinária de proteína monoclonal; constatação de dano a órgão alvo conhecido através do acrônimo CRAB (hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea), evidenciando atividade da doença^{10,12}.

Tais critérios têm evoluído com o tempo no intuito de identificar o mais precocemente possível a doença para obter-se melhor prognóstico. Neste aspecto, em 2014 o *International Myeloma Working Group* (IMWG) acrescentou os seguintes critérios diagnósticos para pacientes assintomáticos: quantidade de plasmócitos na medula óssea igual ou superior a 60%; razão entre a cadeia leve livre envolvida e cadeia leve livre não envolvida igual ou superior a 100; e

presença de mais de uma lesão óssea com pelo menos 5 mm de tamanho^{12,17}. A Tabela 1 resume o entendimento atualizado para diagnóstico da doença.

Tabela 1. Critérios revisados para diagnóstico do mieloma múltiplo segundo IMWG.

Definição do mieloma múltiplo

• Quantidade de plasmócitos clonais na medula óssea maior ou igual a 10%, ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia; e presença de um ou mais dos eventos definidores abaixo.

Eventos definidores do mieloma múltiplo

- Evidência de dano ao órgão-alvo que pode ser atribuído ao plasmócito subjacente distúrbio proliferativo, especificamente:
 - Hipercalcemia: cálcio sérico $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/dL) superior ao limite superior do normal ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL).
 - Insuficiência renal: *clearance* de creatinina < 40 mL por min ou creatinina sérica > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL).
 - Anemia: valor de hemoglobina > 20 g/L abaixo do limite inferior do normal, ou um valor de hemoglobina < 100 g/L.
 - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia esquelética, tomografia computadorizada ou PET-CT.
 - Qualquer um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidade:
 - Porcentagem de plasmócitos da medula óssea clonal $\geq 60\%$.
 - Envolvido: razão de cadeia leve livre de soro não envolvido ≥ 100 .
 - > 1 lesões focais em estudos de ressonância magnética (com no mínimo 5 mm de tamanho).
-

Fonte: adaptado de Rajkumar et al¹².

Para o diagnóstico da doença é importante estar atento às manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico, que são: dor óssea, principalmente em tórax e coluna induzida pela movimentação; insuficiência renal; anemia - palidez, astenia e cansaço; hipercalcemia; infecções bacterianas recorrentes; síndrome de hiperviscosidade que acarreta alterações visuais, cefaleia, vertigem, tontura, zumbido, ataxia, confusão, alteração de consciência, acidente vascular cerebral ou coma; perda ponderal; massas subcutâneas; e compressão medular por fratura patológica ou plasmocitoma^{4,6,18}. Destas manifestações, compressão medular, confusão mental, hipercalcemia e insuficiência renal são emergências médicas que necessitam de pronta investigação e tratamento⁴.

Alguns pacientes podem ser assintomáticos e a doença acaba sendo descoberta por acaso, quando da realização de exames laboratoriais de rotina que revelam anemia e hiperproteïnemia¹⁰.

Para a avaliação diagnóstica da doença, é importante combinar os achados clínicos, a realização de exames laboratoriais, a biópsia da medula óssea e os métodos de imagem^{1,3,6,10}.

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo estabelecidas pelo Ministério da Saúde⁴, devem-se realizar os seguintes exames na investigação inicial: cálcio sérico total (com albumina) e cálcio iônico; ureia e creatinina; hemograma completo com diferencial e esfregaço do sangue periférico visando identificar presença de empilhamento das hemácias; radiografia de esqueleto (outros métodos de imagem podem ser necessários, se houver sintoma ósseo ou neurológico com radiografias normais); pesquisa de proteína monoclonal através da eletroforese de proteínas séricas e eletroforese de proteínas urinárias em 24 horas.

Caso a suspeita diagnóstica seja apoiada pelos exames iniciais, as diretrizes do Ministério da Saúde indicam a realização dos seguintes exames para confirmação: desidrogenase láctica (DHL); beta2-microglobulina; proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS); eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas; proteinúria de 24h; mielograma e biópsia de medula óssea; imunofenotipagem, citogenética convencional e, se disponível, hibridização fluorescente in situ (FISH)⁴.

2.3 Fatores prognósticos

O estadiamento clínico é um importante instrumento para avaliação do prognóstico e auxilia na seleção do tratamento do paciente². Os principais sistemas de estadiamento reconhecidos são o *Durie-Salmon* e o *International Staging System (ISS)*^{2,6,12,19,20}.

O estadiamento clínico proposto por *Durie & Salmon*²¹ em 1975 é até hoje bastante utilizado^{2,12}. Tal sistema subdivide os pacientes em três estádios (I, II e III), de acordo com achados laboratoriais e de imagem, combinando resultados encontrados em hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal e acometimento ósseo^{19,21}. Os estádios são categorizados em A ou B

dependendo de como está a função renal do paciente^{19,21}. A Tabela 2 apresenta os critérios utilizados para enquadramento do paciente no estadiamento *Durie & Salmon*.

Tabela 2. Estadiamento *Durie & Salmon*.

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

Fonte: adaptado de Ahlert² e Pinto¹².

Exames de imagem como o de ressonância magnética permitem o estadiamento mais preciso da doença¹⁹, apesar da radiografia ser útil, especialmente no diagnóstico inicial⁴.

Com os avanços na biologia e no tratamento da doença, percebeu-se que o estadiamento *Durie-Salmon* não considera variáveis importantes que afetam o prognóstico da doença, como a beta-2 microglobulina, não se relacionando adequadamente à sobrevida global e ao tempo livre da doença²².

Neste sentido, foi desenvolvido o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), um sistema de estadiamento simples e confiável, estratificado em três estádios, que combina resultados da beta-2-microglobulina com a albumina sérica²³, conforme Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Estadiamento ISS.

Estádio	Crítérios
I	beta-2-microglobulina sérica $< 3,5$ mg/dl e albumina sérica $> 3,5$ mg/dl
II	nem I e nem III
III	beta-2-microglobulina sérica $> 5,5$ mg/dl

Fonte: adaptado de Pinto¹².

Além dos sistemas de estadiamento *Durie & Salmon* e ISS, e das variáveis neles consideradas (hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo, beta-2-microglobulina e albumina), são também fatores prognósticos a idade, a desidrogenase láctica (DHL), a quantidade de plaquetas, o tipo de pico monoclonal, os fatores citogenéticos e achados moleculares avaliados por hibridização fluorescente in situ (FISH), o índice de proliferação de plasmócitos, a presença de lesões osteolíticas, a relação de cadeias leve livres, a presença de *kappa* livre, a presença de *lambda* livre e o grau de resposta ao tratamento quimioterápico^{6,19,20}.

Em 2015, o *International Myeloma Working Group* publicou o Sistema ISS Revisado (ISS-R), incorporando o FISH e a DHL como fatores prognósticos a serem considerados para estadiamento²⁴.

Há também estudos que avaliam a sobrevida de pacientes com a doença considerando a presença de comorbidades e variáveis socioeconômicas como cor, obesidade e situação financeira do paciente^{5,25,26,27}.

2.4 Tratamento

Por se tratar de doença que não tem cura, o principal objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente⁶. A escolha do tratamento mais adequado depende do estágio da doença, da idade e das condições de saúde do paciente^{1,10,28}.

Pacientes sintomáticos devem iniciar o tratamento imediatamente, enquanto pacientes assintomáticos, com a doença latente, requerem acompanhamento clínico próximo para avaliação da progressão da doença, uma vez que o tratamento com quimioterapia convencional não apresenta resultados benéficos nesta situação^{1,10}, podendo, alternativamente, receber imunomodulador, como a talidomida, em doses leves com objetivo de atrasar a progressão da doença⁶. Pacientes com infiltração de medula óssea por plasmócitos clonais acima de 60%, mas sem lesão de órgão alvo, quase sempre apresentam progressão da doença em dois anos, devendo receber tratamento ao diagnóstico^{4,6}.

O tratamento do mieloma múltiplo para pacientes sintomáticos geralmente é feito com o uso de analgésicos para alívio das dores, quimioterapia, radioterapia e/ou transplante de medula óssea^{1,2,6}.

Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde⁴, a quimioterapia de primeira linha deve combinar um ou mais dos seguintes medicamentos: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida. Deve-se planejar tratamento menos intensivo para pacientes com idade mais avançada ou com condições de saúde limitada, de modo a reduzir a toxicidade e os efeitos secundários, a fim de evitar a interrupção precoce do tratamento pelo paciente^{1,4,6,28}.

Como já mencionado, o grau de resposta ao tratamento quimioterápico é indicador de prognóstico do mieloma múltiplo e, portanto, deve ser monitorado. Para este monitoramento são usados métodos convencionais como a avaliação da morfologia de células da medula óssea, pesquisa de lesões e disfunções em órgãos-alvo da doença (alterações renais e ósseas), eletroforese e imunofixação de proteínas no soro e urina²⁹.

Segundo Duarte³⁰, o Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma classifica o grau de resposta terapêutica em resposta completa estrita, resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial e doença estável ou com ausência de resposta, conforme Tabela 4. Considera-se remissão quando houver pelo menos resposta parcial que se prolonga por pelo menos 6 meses.

Tabela 4. Resposta terapêutica segundo Grupo de Trabalho Internacional de Mieloma

Categoria de Resposta	Critérios Clínicos
Resposta completa estrita	Relação de cadeias leves livres normal e ausência de células clonais na medula óssea.
Resposta completa	Imunofixação negativa no soro e urina e desaparecimento de quaisquer plasmocitomas de tecidos moles e $\leq 5\%$ de plasmócitos na medula óssea.
Resposta parcial muito boa	Proteína M do soro e urina detectável pela imunofixação (mas não na eletroforese) ou redução de 90% ou maior na proteína M no soro e nível de proteína M na urina < 100 mg/24h.
Resposta parcial	Redução $\geq 50\%$ da proteína M sérica e redução na proteína M urinária de 24 horas em $\geq 90\%$ ou a < 200 mg/24h: • Se a proteína M do soro e urina forem imensuráveis, uma diminuição $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis envolvidos

e não envolvidos de cadeia leve livre é necessária, em lugar dos critérios da proteína M;

- Se a proteína M do soro e urina forem imensuráveis e a cadeia leve livre no soro também for imensurável, é necessária uma redução $\geq 50\%$ nos plasmócitos, em vez da proteína M, desde que a percentagem de base de plasmócitos na medula óssea seja $\geq 30\%$.

Além dos critérios enumerados acima, se estiver presente no período basal, também é necessária uma redução $\geq 50\%$ no tamanho dos plasmocitomas de tecido mole.

Doença estável ou com ausência de resposta

Não atende aos critérios anteriores ou doença progressiva.

Fonte: adaptado de Duarte³⁰.

A radioterapia é indicada no tratamento do plasmocitoma ósseo solitário, para o qual na maioria das vezes é o único tratamento necessário, e no mieloma osteosclerótico, conhecido como POEMS^{4,12}. Este tratamento também pode ser utilizado antes, durante ou após a quimioterapia, principalmente em situações que existam lesões vertebrais que podem levar à compressão da medula espinhal por invasão direta ou colapso do corpo vertebral¹².

Deve-se sempre avaliar a possibilidade de uso do transplante de células tronco hematopoiéticas, de preferência autólogo, considerado padrão-ouro no tratamento da doença, pois estudos indicam que há significativa melhora na resposta ao tratamento, aumenta o tempo sem a doença e a sobrevida do paciente^{6,22}. São pacientes elegíveis para transplante de medula óssea aqueles com idade inferior a 75 anos, bilirrubina direta de até 2,0 mg/dL, creatinina sérica de até 2,5 mg/dL (a menos que esteja em diálise crônica estável) e com a função cardíaca e a capacidade funcional preservadas⁴.

Após o transplante de medula óssea, pode ser indicada a quimioterapia de manutenção, com talidomida, visando aumentar o tempo para progressão tumoral e a sobrevida global⁴. Porém, em função do potencial de toxicidade, é necessário avaliar se realmente a quimioterapia de manutenção trará benefícios, em especial para aqueles pacientes que poderiam experimentar período de remissão prolongado sem tratamento adicional²⁸.

3 Justificativa

O mieloma múltiplo é uma doença rara, sem cura, cuja ocorrência é observada em todas as regiões do mundo.

A quantidade de estudos buscando conhecer melhor as características clínicas e sociodemográficas da doença tem aumentado nos últimos anos, porém, ainda assim há limitações de informações sobre a doença e seu prognóstico, em especial no Brasil.

Neste sentido, o estudo em questão tem como objetivo avaliar a sobrevida de pacientes idosos acometidos por mieloma múltiplo em um hospital público, referência para tratamento oncológico no Distrito Federal, considerando variáveis sociodemográficas e clínicas. O estudo visa ainda analisar o perfil clínico-epidemiológico destes pacientes. Este tipo de análise possibilita entender melhor os fatores que afetam o prognóstico da doença, apoiando o direcionamento de políticas públicas de saúde para fornecer suporte adequado aos pacientes, com o intuito de prover um melhor enfrentamento da doença.

O estudo é parte integrante do projeto “Modelo preditivo baseado em machine learning a partir de uma coorte de mieloma múltiplo”, registrado com CAAE: 94772918.3.0000.8153, com parecer de aprovação nº 4395137, tendo como instituição proponente o Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, e está associado ao objetivo específico do projeto “Avaliar a sobrevida global de 5 e 10 anos e a sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses”.

4 Material e Métodos

Foi realizado estudo descritivo de sobrevida em uma coorte retrospectiva de 66 pacientes com 60 anos ou mais, com diagnóstico de mieloma múltiplo e que realizaram a primeira consulta no ambulatório de um centro de referência em alta complexidade em oncologia no Distrito Federal entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2020. Foram excluídos os pacientes que tenham sido submetidos a tratamento oncológico em outra instituição antes da admissão no ambulatório do referido centro.

As informações necessárias para o estudo foram obtidas através da análise dos prontuários dos pacientes. Para a coleta dos dados foi utilizado instrumento elaborado especificamente para apoio à pesquisa, conforme Anexo I.

Foram consideradas como variáveis sociodemográficas: sexo, idade, cor, estado civil, escolaridade e a informação sobre a condição de ocupação (se aposentado ou não).

Foram consideradas como variáveis clínicas: data de início dos sintomas, data do diagnóstico, índice de massa corporal (IMC), presença de comorbidades, % de plasmócitos no mielograma, creatinina, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, cálcio total, beta-2-microglobulina, albumina, desidrogenase láctica, tipo de pico monoclonal, presença de lesões osteolíticas, plasmocitoma extramedular, classificação *Durie-Salmon*, classificação de ISS e se paciente elegível ao transplante; os dados relativos à 1ª linha de tratamento; e a data do óbito (se houver).

A variável sexo foi categorizada em masculino ou feminino; a idade foi subdividida nas faixas etárias entre 60-69 anos, 70-79 anos e ≥ 80 anos; a cor foi classificada em branca, preta, parda ou amarela, conforme IBGE, agrupando pardos e indígenas; o estado civil foi categorizado em solteiro, casado, divorciado ou viúvo; a escolaridade foi dividida em analfabeto, ensino fundamental, ensino médio ou ensino superior; a variável sobre a condição de ocupação (aposentado) foi classificada com valores sim ou não. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi calculado a partir da diferença entre a data de diagnóstico e a data de início dos sintomas, sendo categorizado em 0 a 5 meses, 6 a 11 meses ou 1 ano ou mais; para a variável IMC utilizou-se a classificação para idosos segundo o Ministério da Saúde³¹, que divide nas seguintes faixas: peso abaixo do normal ($IMC \leq 22,0$), eutrófico ou peso normal ($22,0 < IMC < 27,0$), sobrepeso ($IMC \geq 27,0$). A presença de comorbidades foi classificada em sim ou não, sendo que foram consideradas como comorbidades hipertensão arterial, doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, disfunções na tireoide, diabetes, epilepsia, artrose, osteoporose, cardiopatias, insuficiência venosa crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica, que obrigatoriamente deveriam estar registradas no prontuário para serem incorporadas à coleta. A variável tipo de pico monoclonal foi representada conforme literatura (IgG, IgA, IgM, IgD, Cadeia leve e Não Secretor); a presença de lesões osteolíticas foi classificada em sim ou não; a variável plasmocitoma extramedular foi classificada em ausente ou presente; a classificação Durie-

Salmon foi dividida conforme literatura, tendo sido agrupada na análise de sobrevida em estágios iniciais (I e II e seus subgrupos) e estágios finais (III e seus subgrupos) por não ter havido óbito de pacientes no estágio I; a classificação ISS se dividiu em I, II e III, havendo também a necessidade de agrupar em estágios iniciais (I e II) e estágio final (III); a indicação de que se paciente elegível ao transplante foi dividida em sim ou não; a 1ª linha de tratamento tem como domínio os valores Quimioterapia, Quimioterapia + radioterapia, Quimioterapia + TMO, Quimioterapia + radioterapia + TMO ou Radioterapia. As variáveis % de plasmócitos no mielograma, creatinina, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, cálcio total, beta-2-microglobulina, albumina e desidrogenase láctica são variáveis contínuas representadas quantitativamente e foram categorizadas em pontos de corte na análise de sobrevida conforme a literatura^{4,12,21,23,24} para melhor avaliação dos resultados.

A análise descritiva da distribuição das variáveis contínuas do estudo foi efetuada através da determinação de suas medidas de tendência central e de dispersão e para as variáveis categóricas foram utilizadas distribuições de frequências.

Considerou-se como sobrevida global (em meses) aquela estimada desde a data do diagnóstico até o óbito. Os indivíduos foram seguidos até o término do período de seguimento, ocorrido em novembro de 2021, para a determinação do desfecho do estudo, sendo censurados aqueles que não desenvolveram o desfecho ao término deste período. As perdas foram censuradas na data do último registro de atendimento do paciente disponível no hospital, desde que dentro do período de seguimento previsto.

Na análise exploratória da sobrevida foi utilizado o método de *Kaplan-Meier* e a comparação entre os estratos das covariáveis realizada através do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. As variáveis qualitativas foram diretamente comparadas com a sobrevida e para as variáveis quantitativas utilizou-se pontos de corte para análise. Como já mencionado, nas situações em que algum dos estratos de valores das variáveis não possuíam paciente que tenha ido a óbito, fator que inviabiliza a análise estatística de sobrevida usando *Kaplan-Meier*, foi realizado agrupamento entre estratos próximos a fim de possibilitar a utilização do método.

Após a identificação das variáveis que obtiveram resultados significativos na análise univariada *Kaplan-Meier*, buscou-se confirmar através do modelo de regressão *Cox* se é possível gerar funções de risco de sobrevida e de sobrevivência para cada variável, tanto de forma univariada quanto multivariada. As curvas de sobrevivência destas variáveis foram analisadas para verificar a consistência dos resultados e o atendimento ao requisito de proporcionalidade dos riscos de sobrevivência, que é premissa básica para se realizar a regressão *Cox*, verificando se a proporcionalidade ocorre ao longo de todo o tempo, se é tempo-dependente ou se não há proporcionalidade. As variáveis significativas que atenderam a premissa de proporcionalidade foram submetidas ao modelo de regressão *Cox*, tanto de forma univariada quanto multivariada. Para aquelas em que se verificou significância estatística na regressão *Cox*, foi analisada a importância delas na sobrevida através da função *Hazard* de risco de sobrevida. Em todos os métodos mencionados fixou-se em 0,05 o nível de significância estatística.

As análises estatísticas foram efetuadas no programa SPSS versão 25.0.

5 Resultados

Considerando os dados válidos, ou seja, aqueles não omissos e passíveis de coleta nos prontuários, a maioria da população de estudo era do sexo masculino (53,0%), tinha idade entre 60-69 anos (45,5%), sendo a média de 71,30 ($\pm 8,1$) anos e a mediana de 70,5 anos, era da cor parda (48,8%), casados (42,6%), com ensino fundamental completo (42,9%) e aposentados (68,1%), conforme descrito na Tabela 5.

Tabela 5. Perfil sociodemográfico dos pacientes (N = 66)

Variável	Frequência (n)	%	% válido*
Sexo			
Feminino	31	47,0	47,0
Masculino	35	53,0	53,0
Omissos	0	0	-
Faixa etária (anos)			
60 - 69 anos	30	45,5	45,5
70 -79 anos	26	39,4	39,4
≥ 80 anos	10	15,2	15,2
Omissos	0	0	-
Cor			
Branca	11	16,8	25,6
Preta	9	13,6	20,9

Parda	21	31,8	48,8
Amarela	2	3,0	4,7
Omissos	23	34,8	-
Estado civil			
Solteiro	11	16,7	20,4
Casado	23	34,8	42,6
Divorciado	13	19,7	24,0
Viúvo	7	10,6	13,0
Omissos	12	18,2	-
Escolaridade			
Analfabeto	7	10,5	16,6
Ensino fundamental	18	27,3	42,9
Ensino médio	12	18,2	28,6
Ensino superior	5	7,6	11,9
Omissos	24	36,4	-
Aposentado			
Não	15	22,7	31,9
Sim	32	48,5	68,1
Omissos	19	28,8	-

* representa a distribuição percentual considerando apenas dados válidos, sem considerar dados omissos (*missing*).

Com relação às características clínicas apresentadas no diagnóstico, observou-se, considerando os dados válidos, que 38,5% dos pacientes estavam com peso normal e a maioria (95%) apresentava presença de comorbidades. Destes pacientes com presença de comorbidades, cerca de 84,2% apresentaram hipertensão arterial (48 de 57 relatos de comorbidades), 24,6% diabetes (14 de 57) e 22,8% doença renal crônica (13 de 57). Além disso, a maior parte iniciou sintomas há menos de 1 ano (78,0%), apresentavam cálcio em níveis normais (62,3%), com predominância de tipo de pico monoclonal IgG (59,7%), presença de lesões osteolíticas (86,4%) e ausência de plasmocitoma extramedular (92,6%).

Observou-se também que a identificação da doença ocorreu de forma tardia, em estágios mais avançados, o que pode ser visto tanto no estadiamento *Durie-Salmon*, com maioria dos pacientes nos estádios IIIA (64,3%) e IIIB (23,8%), quanto no estadiamento ISS, com 50,0% dos pacientes com o estadiamento identificado no nível III.

A maior parte dos pacientes (65,8%) acabou sendo classificada como elegível ao transplante de células tronco hematopoiéticas, que é o tratamento que representa o melhor prognóstico para a doença. Apesar disso, apenas 7,5% dos pacientes realizaram o transplante como primeira linha de tratamento, sendo que a maioria foi submetida apenas à quimioterapia em um primeiro momento (75,8%). A Tabela 6 apresenta o resumo destes resultados.

Tabela 6. Características clínicas no diagnóstico

Variável	Frequência (n)	%	% válido*
Classificação IMC em idosos			
Abaixo do peso	9	13,6	34,6
Normal	10	15,2	38,5
Sobrepeso	7	10,6	26,9
Omissos	40	60,6	-
Presença de comorbidades			
Não	3	4,5	5,0
Sim	57	86,4	95,0
Omissos	6	9,1	-
Tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico			
0 a 5 meses	33	50,0	66,0
6 a 11 meses	6	9,1	12,0
1 ano ou mais	11	16,7	22,0
Omissos	16	24,2	-
Cálcio			
Normal	33	50,0	62,3
Hipercalcemia	20	30,3	37,7
Omissos	13	19,7	-
Tipo de pico monoclonal			
IgG	37	56,1	59,7
IgA	17	25,8	27,4
Cadeia leve	6	9,1	9,7
IgM	1	1,5	1,6
Não secretor	1	1,5	1,6
Omissos	4	6,0	-
Lesões osteolíticas			
Não	8	12,1	13,6
Sim	51	77,3	86,4
Omissos	7	10,6	-
Plasmocitoma extramedular			
Ausente	50	75,8	92,6
Presente	4	6,0	7,4
Omissos	12	18,2	-
Estadiamento Durie-Salmon			
IA	1	1,5	2,4
IIB	4	6,0	9,5
IIIA	27	40,9	64,3
IIIB	10	15,2	23,8
Omissos	24	36,4	-
Estadiamento ISS			
I	5	7,6	16,7
II	10	15,2	33,3
III	15	22,7	50,0
Omissos	36	54,5	-
Paciente elegível ao transplante			
Não	13	19,7	34,2
Sim	25	37,9	65,8
Omissos	28	42,4	-
1ª linha de tratamento			
Quimioterapia	50	75,8	75,8
Quimioterapia + radioterapia	10	15,2	15,2
Quimioterapia + TMO	4	6,0	6,0

Quimioterapia + radioterapia + TMO	1	1,5	1,5
Radioterapia	1	1,5	1,5
Omissos	0	-	-

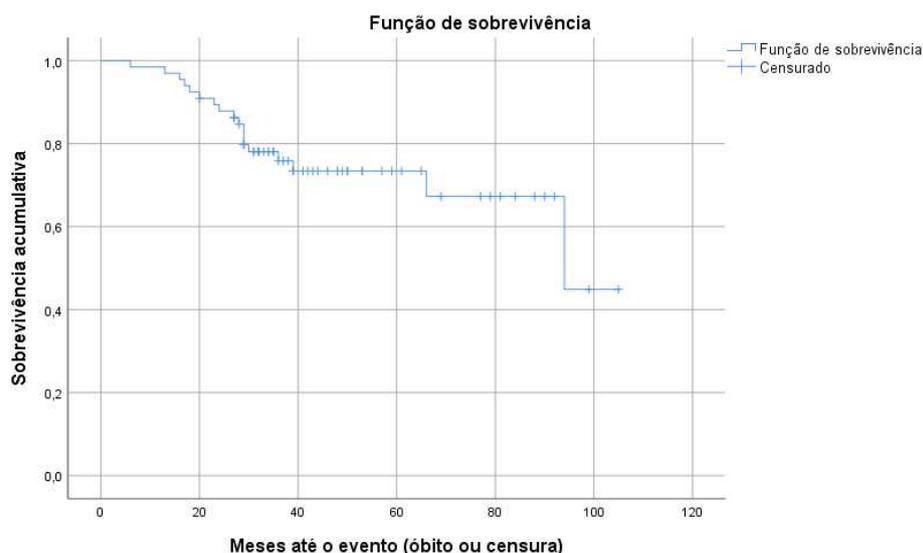
* representa a distribuição percentual considerando apenas dados válidos, sem considerar dados omissos (*missing*)

Na análise de dados laboratoriais relacionados à avaliação inicial para diagnóstico do paciente com mieloma múltiplo, foram obtidos os seguintes resultados: média de 35,4% ($\pm 26,4$) para o percentual de plasmócitos no mielograma, valor este superior a 10%, que associado a outros fatores indica a presença da doença, sendo que 13 pacientes dos 53 que tiveram o exame no prontuário (25%) apresentaram percentual de plasmócitos superior a 60% (indicativo de malignidade, conforme Tabela 1); a creatinina obteve média de 2,0 mg/dL ($\pm 2,3$), sendo que 15 pacientes (23%) apresentavam doença renal no diagnóstico (creatinina $\geq 2,0$ mg/dL); a hemoglobina variou de 5,0 g/dL a 15,3 g/dL, com média de 9,7 g/dL ($\pm 2,3$), 53 (83%) dos 64 pacientes com este exame disponível no prontuário apresentavam algum grau de anemia (dosagem de hemoglobina $< 12,0$ g/dL), sendo que 21 (33%) indicavam anemia grave (dosagem de hemoglobina $< 8,5$ g/dL). Os leucócitos apresentaram média de 6.153,3 ($\pm 2.789,9$), indicando leucopenia (valor abaixo de 4.000/mm³) em 16 pacientes (25%). Com relação às plaquetas, o valor médio obtido foi de 201.165,1/ μ l ($\pm 88.706,4$), sendo que a plaquetopenia (valor abaixo de 150.000/ μ l) se deu em 17 pacientes (27%). Outro importante fator relacionado à doença é a presença de hipercalcemia (cálcio sérico $\geq 10,5$ mg/dL), que no estudo acometeu 20 pacientes dos 53 que tiveram exame de cálcio sérico registrado ao diagnóstico (38%), conforme registro na Tabela 6, com média geral de 9,9 ($\pm 2,3$). A beta-2-microglobulina, considerada biomarcador da doença, obteve média de 7,0 ($\pm 8,4$), com 30 de 33 pacientes (91%) com valores anormais (acima de 2,37 mg/L) no diagnóstico. A albumina, que também pode ser indicativo de mieloma múltiplo quando inferior a 3,5 g/dL, variou entre 1,7 g/dL e 4,6 g/dL, com média de 3,5 g/dL ($\pm 0,6$) e 19 pacientes apresentando valores abaixo do considerado normal (43%). Além disso, nível elevado de desidrogenase láctica no sangue (> 246 UI/L), que também é considerado biomarcador da doença, obteve média de 257,88 ($\pm 119,0$) em 41 prontuários de pacientes que realizaram o exame no diagnóstico, com 19 pacientes com valores acima da referência (46%). A Tabela 7 resume os valores descritivos encontrados para estas variáveis laboratoriais.

Tabela 7. Características laboratoriais no diagnóstico

Variável	N	Omissos		Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
		N	%				
% de plasmócitos no mielograma	53	13	19,7	0,0	90,0	35,4	26,4
Creatinina	64	2	3,0	0,4	13,8	2,0	2,3
Hemoglobina	64	2	3,0	5,0	15,3	9,7	2,3
Leucócitos	63	3	4,5	1500	15500	6153,3	2789,9
Plaquetas	63	3	4,5	41000	516000	201165,1	88706,4
Cálcio	53	13	19,7	1,3	16,2	9,9	2,3
Beta-2-microglobulina	33	33	50,0	0,3	47,3	7,0	8,4
Albumina	44	22	33,3	1,7	4,6	3,5	0,6
Desidrogenase láctica	41	25	37,9	90,0	539,0	257,88	119,0

Com relação à sobrevida, ao final do tempo de seguimento do estudo, ocorrido em novembro de 2021, dos 66 pacientes acompanhados, 18 (27%) sofreram o desfecho, ou seja, foram a óbito, e 48 (73%) foram censurados, sendo 6 por perda de seguimento (2 morreram por COVID-19, 1 por queda da própria altura e 3 abandonaram o tratamento) e os demais pelo fato de não ter ocorrido o evento até o fim do estudo. A sobrevida de 5 anos dos pacientes analisados foi de 67,3% e a sobrevida média global foi de 78,85 meses, com quantidade de meses até o óbito variando de 6 a 94 meses. A mediana do tempo de seguimento foi de 36,5 meses e a média 44,3 meses. A Figura 1 apresenta a curva de sobrevivência obtida a partir do método *Kaplan-Meier*, gerada a partir dos dados dos 66 pacientes acompanhados, onde cada degrau representa a ocorrência do evento (óbito) e cada cruz representa a censura (não ocorrência do desfecho ou perda de seguimento).

Figura1. Curva de sobrevivência dos pacientes com Mieloma Múltiplo

Foi realizada a análise univariada de parâmetros sociais, clínicos e laboratoriais visando avaliar a sobrevida média de pacientes estratificada para cada variável analisada e a correlação destas variáveis com a sobrevida dos pacientes acompanhados, cujos resultados foram apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo através do *método Kaplan-Meier*

Variável	Sobrevida média (meses)	p	Omissos	
			N	%
Sexo				
Feminino	76,4	0,542	0	0%
Masculino	78,0			
Faixa etária				
60 - 69 anos	75,8	0,680	0	0%
70 -79 anos	69,1			
≥ 80 anos	74,9			
Cor				
Branca	55,7	0,307	23	34,8%
Preta	70,7			
Parda	81,4			
Amarela	22,5			
Estado civil				
Solteiro	87,0	0,115	12	18,2%
Casado	83,1			
Divorciado	54,2			
Viúvo	67,3			
Aposentado				
Sim	72,7	0,581	19	28,8%
Não	72,0			
Classificação IMC em idosos				
Abaixo do peso	55,2	0,734	40	60,6
Normal	49,8			

Sobrepeso	64,3			
Presença de comorbidades				
Sim	84,5			
Não	40,3	0,113	6	9,1%
Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico				
0 a 5 meses	75,9			
6 a 11 meses	47,7	0,614	16	24,2%
1 ano ou mais	76,6			
Cálcio				
Normal	73,5			
Hipercalcemia	80,6	0,509	13	19,7%
Tipo de pico monoclonal				
IgG	70,7			
IgA	72,3			
Cadeia leve	45,5	0,003	4	6%
IgM	17,0			
Lesões osteolíticas				
Não	81,9			
Sim	76,3	0,927	7	10,6%
Plasmocitoma extramedular				
Ausente	78,7			
Presente	42,7	0,968	12	18,2%
Estadiamento Durie-Salmon				
Estádios iniciais (I e II)	48,6			
Estádio avançado (III)	71,8	0,233	24	36,4%
Estadiamento ISS				
Estádios iniciais (I e II)	61,0			
Estádio avançado (III)	62,0	0,659	36	54,5%
Paciente elegível ao transplante				
Não	62,5			
Sim	79,9	0,251	28	42,4%
Uso de TMO na 1ª linha de tratamento				
Não	78,6			
Sim	43,3	0,848	0	0%
% de plasmócitos no mielograma				
≤10%	60,6			
>10% e <60%	83,7	0,450	13	19,7%
≥60%	64,0			
Creatinina				
<2,0 mg/dL	79,7			
≥2,0 mg/dL	77,4	0,785	2	3%
Hemoglobina				
<8,5 g/dL	67,2			
≥8,5 g/dL	87,6	0,031	2	3%
Leucócitos				
<4.000/mm ³	67,9			
≥4.000/mm ³	82,4	0,375	3	4,5%
Plaquetas				
<150.000/ μl	54,4			
≥150.000/ μl	89,7	0,001	3	4,5%
Albumina				
<3,5 g/dL	60,3			
≥3,5 g/dL	81,6	0,003	22	33,3%
Desidrogenase láctica				
≤246 UI/L	80,7			
>246 UI/L	72,6	0,552	25	37,9%

Dentre as variáveis registradas no momento do diagnóstico, o tipo de pico monoclonal, a quantidade de hemoglobina, a quantidade de plaquetas e a quantidade de albumina foram aquelas que apresentaram significância estatística ($p \leq 0,05$), apresentando-se como possíveis variáveis prognósticas.

Pacientes com tipo de pico monoclonal IgM apresentaram menor sobrevida (apenas 17,0 meses), seguidos de pacientes com cadeia leve (45,5 meses), com IgG (70,7 meses) e IgA (72,3 meses).

A presença de anemia grave indicou sobrevida de 67,2 meses, valor significativamente menor do que os 87,6 meses obtidos para pacientes com hemoglobina em níveis normais ou com anemia leve ou moderada ($\geq 8,5$ g/dL).

A plaquetopenia indicou sobrevida de 54,4 meses, bem abaixo da sobrevida de 89,7 meses em pacientes com níveis normais de plaquetas.

Em relação a albumina, pacientes com valor abaixo do valor de referência (3,5 g/dL) apresentaram sobrevida de 60,3 meses frente aos 81,3 meses encontrados para pacientes com valores normais.

As figuras de 2 a 5 apresentam as curvas de sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo para as variáveis que apresentaram significância estatística no método *Kaplan-Meier*.

Figura 2. Curva de sobrevida considerando o tipo de pico monoclonal.

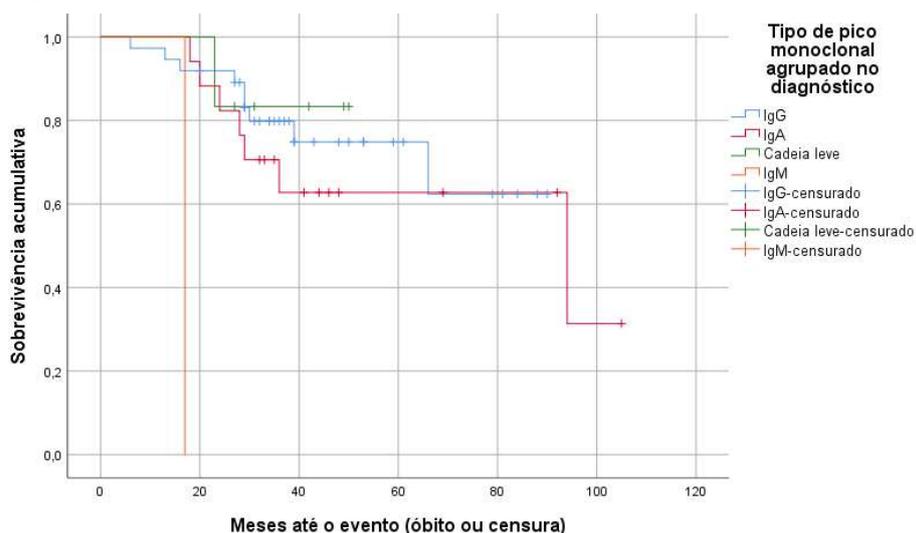


Figura 3. Curva de sobrevida considerando os níveis de hemoglobina.

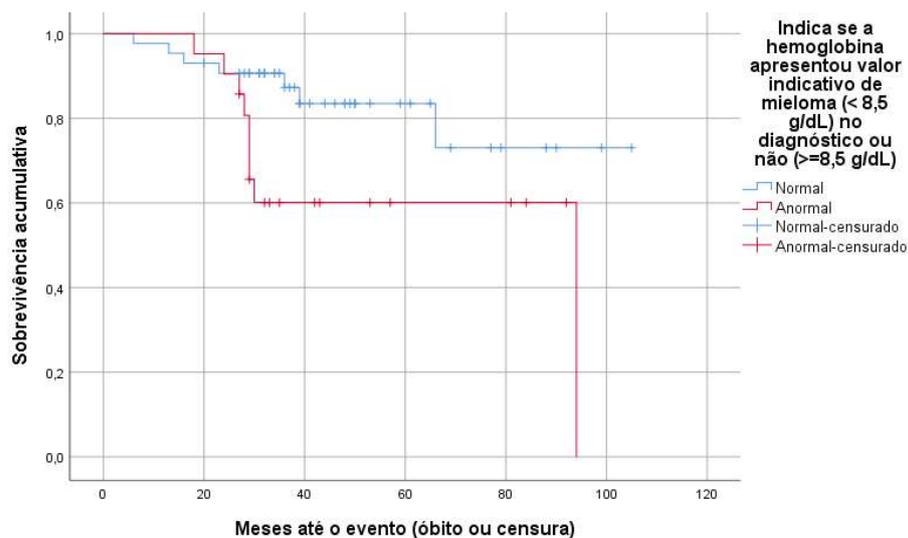


Figura 4. Curva de sobrevida considerando os níveis de albumina.

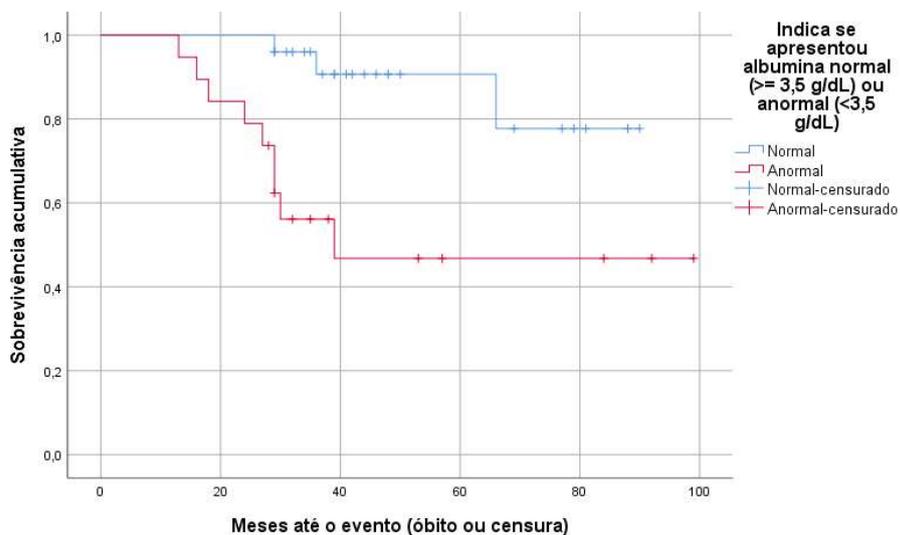
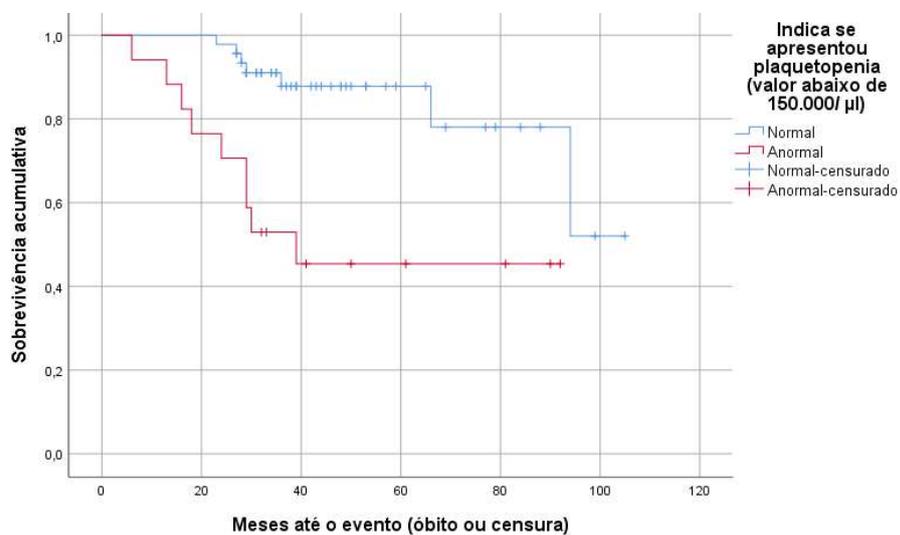


Figura 5. Curva de sobrevida considerando a presença de plaquetopenia.



Ainda que não tenham apresentado significância estatística no estudo, é importante mencionar que a sobrevida de pacientes do sexo masculino (78,0 meses) foi ligeiramente maior do que do sexo feminino (76,4 meses), pacientes com idade entre 60 e 69 anos tiveram sobrevida maior que pacientes com 70 a 79 anos e pouco maior que pacientes com idade igual ou superior a 80 anos (75,8 meses, 69,1 meses e 74,9 meses, respectivamente). Em relação a cor, pacientes com cor da pele amarela apresentaram menor sobrevida (22,5 meses), seguidos de brancos (55,7 meses), pretos (70,7 meses) e pardos (81,4 meses). O estado civil solteiro foi o que indicou maior sobrevida (87,0 meses), seguido de pacientes casados (83,1 meses), viúvos (67,3 meses) e divorciados (54,2 meses). Pacientes aposentados obtiveram sobrevida de 72,7 meses e não aposentados 72,0 meses.

Pacientes com peso normal obtiveram sobrevida inferior do que aqueles com peso abaixo do normal ou com sobrepeso, com sobrevida de 49,8 meses, 55,2 meses e 64,3 meses, respectivamente. Pacientes sem presença de comorbidades apresentaram sobrevida de 40,3 meses, menor que os 84,5 meses de sobrevida de pacientes com comorbidades. Aqueles pacientes que tiveram diagnóstico mais próximo do início dos sintomas tiveram sobrevida de 75,9 meses, próximo à sobrevida encontrada para aqueles que demoraram 1 ano ou mais para diagnosticar a doença (76,6 meses), não apresentando relevância o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico na amostra analisada. Pacientes com hipercalcemia tiveram sobrevida de 80,6 meses, superior aos 73,5 meses daqueles que não apresentaram este tipo de alteração no diagnóstico. A presença de lesões osteolíticas resultou em sobrevida cerca de 7% menor no estudo, uma vez que este fator indicou sobrevida de 76,3 meses e aqueles que não apresentaram tal lesão tiveram sobrevida de 81,9 meses. Os resultados indicaram ainda que a presença de plasmocitoma extramedular ocasionou menor sobrevida (42,7 meses) em relação àqueles com ausência de plasmocitoma extramedular (78,7 meses).

O estadiamento da doença, seja no sistema *Durie-Salmon* ou na classificação ISS, não apresentou associação direta com a sobrevida. No ISS, pacientes em estádios mais avançados obtiveram sobrevida ligeiramente maior

que nos estádios iniciais (62,0 meses e 61,0 meses, respectivamente). No estadiamento *Durie-Salmon* a divergência foi ainda maior, pacientes em estádios iniciais da doença tiveram sobrevivência de 48,6 meses, abaixo do encontrado em estádios avançados, que tiveram 71,8 meses. É importante destacar que, para as duas variáveis, houve grande número de casos omissos (sem informação no prontuário) e foi necessário agrupar os estádios iniciais (I e II), uma vez que para ambas as variáveis não houve morte para pacientes no estágio I.

Pacientes elegíveis ao transplante de medula óssea obtiveram resultados mais positivos de sobrevida, 79,9 meses *versus* 62,5 meses para os que não eram elegíveis. Apesar disso, pacientes que se submeteram ao transplante de medula óssea como primeira linha de tratamento obtiveram resultados de sobrevida piores (43,3 meses *versus* 78,6 meses), possivelmente em função do pequeno número de pacientes que realizaram tal transplante na amostra (apenas 5). Pacientes com plasmócitos maior ou igual a 60% obtiveram sobrevida de 64,0 meses, entre 10% e 60% de 83,7 meses e aqueles que tiveram valores normais para esta variável alcançaram 60,6 meses. O comprometimento da função renal sinalizou menor sobrevida dos pacientes, na qual valores anormais de creatinina ($\geq 2,0$ mg/dL) resultaram em média de 77,4 meses de sobrevida frente a 79,7 meses para os que obtiveram valores dentro da normalidade. Outro biomarcador laboratorial analisado foi a leucopenia, que indicou sobrevida de 67,9 meses, 18% menor do que para aqueles que tiveram valores normais de leucócitos (82,4 meses). Por fim, a desidrogenase láctica elevada, que é indicativo da doença, refletiu em pior sobrevida, 72,6 meses *versus* 80,7 meses para pacientes que obtiveram valores normais para este fator. Cabe citar ainda que não foi possível realizar a análise de sobrevida para beta-2-microglobulina, uma vez que na amostra acompanhada não houve óbito de nenhum paciente com valores normais para este fator.

Para cada variável que obteve significância estatística nas curvas de sobrevivência *Kaplan-Meier*, foi realizada a análise de aplicabilidade do modelo de regressão *Cox*, conforme descrito nos parágrafos seguintes.

A variável tipo de pico monoclonal apresentou indícios de que os riscos não são proporcionais ao longo do tempo, com ponto de inversão dos riscos em

diversos pontos da curva de sobrevivência, conforme pode ser verificado na Figura 3, sendo esta proporcionalidade uma premissa básica para a aplicação do modelo de regressão Cox convencional. Desta forma, foi realizada verificação da proporcionalidade do risco de sobrevivência em função do tempo, através do modelo de regressão Cox tempo dependente, covariando o tempo com a variável tipo de pico monoclonal, obtendo-se resultado não significativo para o tempo ($p=0,988$), indicando também não ser adequado realizar a regressão Cox em função do tempo, conforme Tabela 9.

Tabela 9. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar o tipo de pico monoclonal ao longo de todo o tempo de seguimento.

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
T_COV_	1,000	0,938	1,065	0,988
IgG	-	-	-	0,169
IgA	1,425	0,185	10,983	0,734
Cadeia Leve	0,764	0,017	34,672	0,890
IgM	21,918	0,262	1835,574	0,172

Como há diversos pontos de inversão de proporcionalidade entre as curvas do tipo de pico monoclonal não foi possível estabelecer um mês de corte para análise do atendimento à premissa de proporcionalidade em apenas parte da curva, não sendo adequada a utilização do modelo de regressão Cox, seja do modo convencional ou tempo dependente.

A variável relativa à quantidade de hemoglobina também apresentou curva de sobrevivência com inversão de riscos de sobrevivência (Figura 4), não atendendo à premissa de proporcionalidade dos riscos necessária para aplicação do modelo Cox convencional. Para verificar o atendimento à proporcionalidade dos riscos em função do tempo, foi realizada a aplicação do modelo Cox tempo dependente, covariando os níveis de hemoglobina com o tempo. O resultado foi não significativo ($p=0,566$), indicando que não há a premissa de proporcionalidade em função do tempo ao longo de toda a curva, conforme Tabela 10.

Tabela 10. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar os níveis de hemoglobina ao longo de todo o tempo de seguimento.

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
T_COV_	1,016	0,962	1,073	0,566
Hemoglobina em níveis anormais	1,730	0,254	11,762	0,575

Porém, nota-se que a partir de determinado ponto de seguimento na curva de sobrevivência (Figura 4) há inversão do risco de morte, com possível proporcionalidade ocorrendo a partir daí. No caso da hemoglobina, a figura indica que esta inversão ocorre a partir do 28^o mês, de modo que foi realizado novo teste, com criação de variável categórica que indicaria se o tempo de seguimento até o evento foi superior a 28 meses, aplicando-se sobre esta variável o modelo Cox tempo dependente. O resultado indicou de forma significativa ($p=0,000$), que os níveis de hemoglobina atendem à premissa de proporcionalidade quando considerado o tempo de seguimento igual ou superior a 28 meses, apresentando que o risco de morte de 3,193 vezes maior para pacientes com níveis de hemoglobina abaixo de 8,5 g/dL ao diagnóstico (HR:3,193, IC95%: 1,115-9,146, $p=0,031$), conforme pode ser verificado na Tabela 11.

Tabela 11. Modelo de regressão Cox tempo dependente para avaliar os níveis de hemoglobina a partir do 28^o mês.

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
T_COV_	0,902	0,863	0,943	0,000
Hemoglobina em níveis anormais	3,193	1,115	9,146	0,031

As demais variáveis que apresentaram resultados significativos no teste *Log Rank* sobre as curvas *Kaplan-Meier*, quantidade de albumina e de plaquetas, apresentaram a premissa de proporcionalidade necessária para aplicação do modelo de regressão Cox convencional, uma vez que não há o cruzamento das linhas e, conseqüentemente, não há a inversão dos riscos ao longo do tempo.

Assim, foi realizada a regressão Cox univariada para as variáveis quantidade de albumina e de plaquetas visando identificar a função de risco de sobrevida e de sobrevivência de cada uma delas, bem como o risco de morte (*Hazard Ratio*), obtendo-se os seguintes resultados: risco de morte 5,662 vezes

maior para pacientes com valores anormais para albumina ao diagnóstico (HR:5,662, IC95%: 1,523-21,049, $p=0,010$), conforme Tabela 12; e risco de morte 5,002 vezes maior em pacientes que apresentaram plaquetopenia ao diagnóstico (HR:5,002, IC95%: 1,778-14,070, $p=0,002$), conforme Tabela 13.

Tabela 12. Modelo de regressão Cox convencional para quantidade de albumina

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Albumina <3,5g/dL	5,662	1,523	21,049	0,010

Tabela 13. Modelo de regressão Cox convencional para quantidade de plaquetas

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Plaquetas <150.000/ μ L	5,002	1,778	14,070	0,002

As figuras de 6 a 9 apresentam a função de risco de sobrevida e de sobrevivência para as variáveis quantidade de albumina e quantidade de plaquetas de forma estratificada, que foram aquelas em que foi possível aplicar o modelo de regressão Cox convencional. A função de risco de sobrevida representa graficamente a chance de morte ao longo de tempo, onde verifica-se que pacientes com valores anormais para as duas variáveis apresentam maior risco de morte que aqueles com valores normais (figuras 6 e 8). Já a função de sobrevivência representa a quantidade média de sobreviventes ao longo do tempo, indicando maior número sobreviventes para pacientes com valores normais do que anormais (figuras 7 e 9).

Figura 6. Função de risco de sobrevida para quantidade de albumina no diagnóstico.

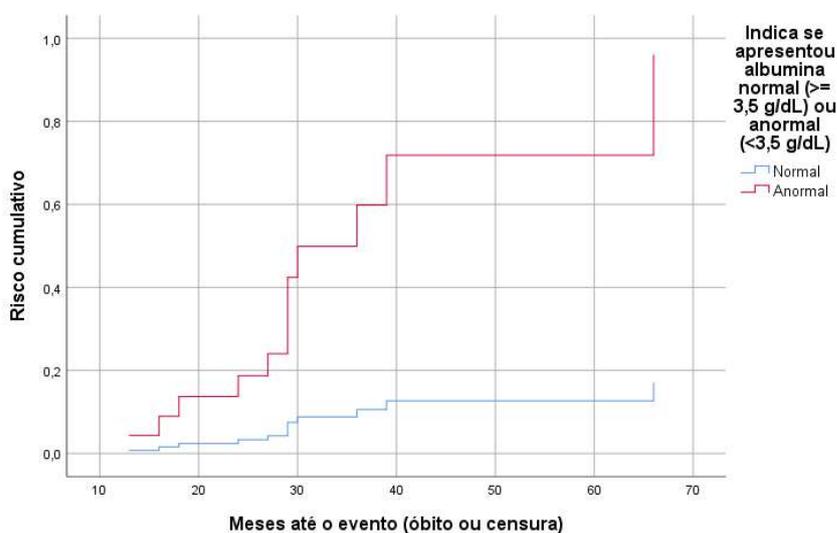


Figura 7. Função de sobrevivência para quantidade de albumina no diagnóstico.

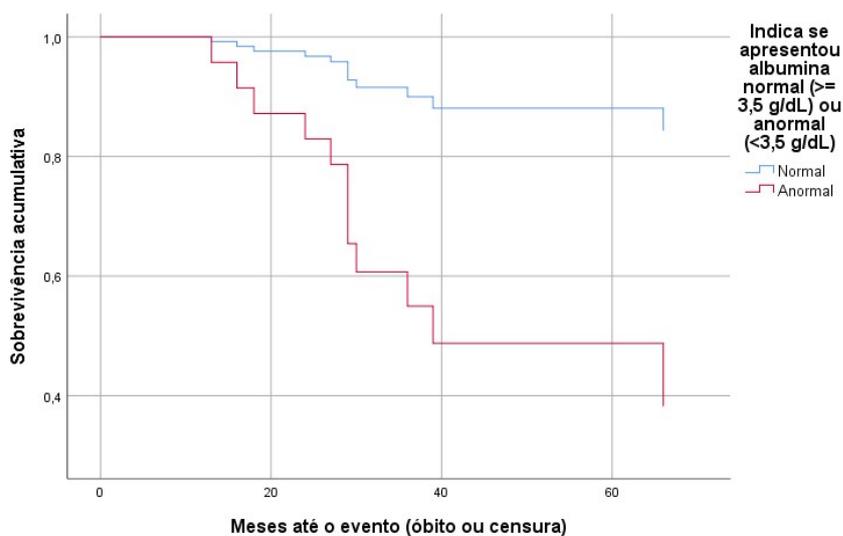


Figura 8. Função de risco de sobrevida para plaquetopenia no diagnóstico.

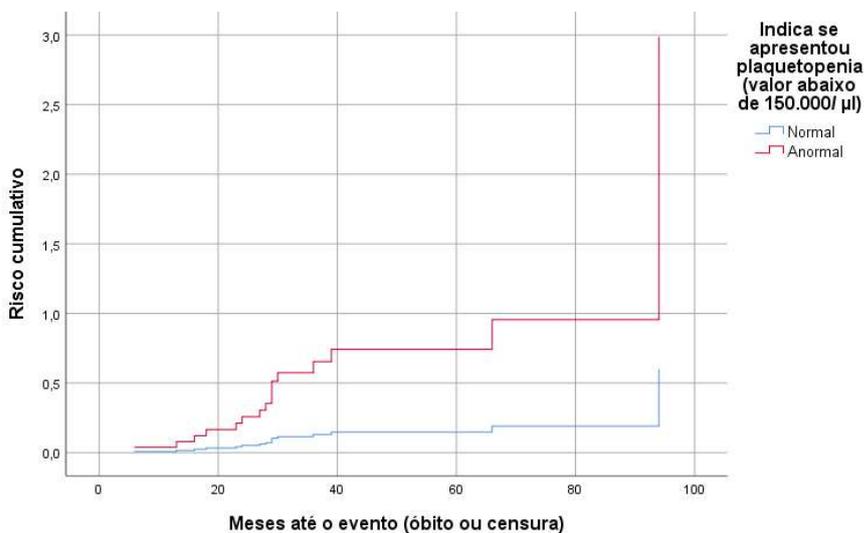
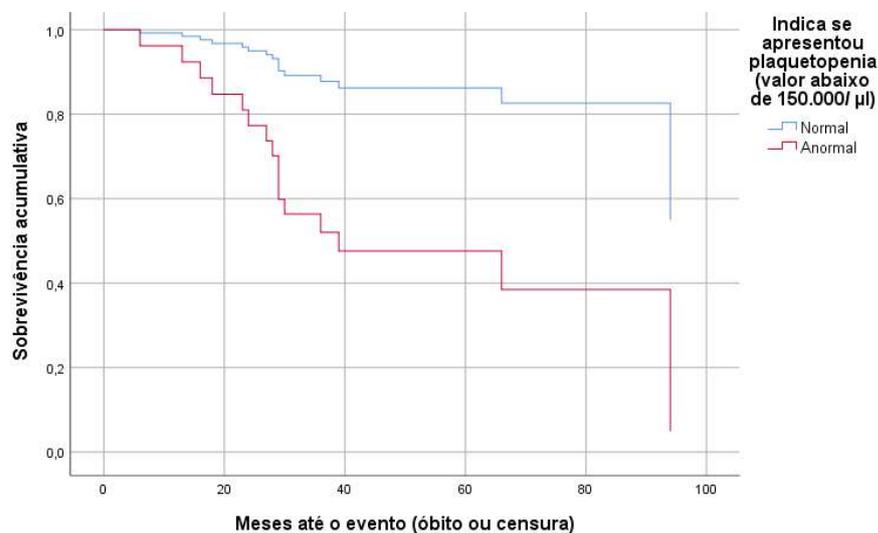


Figura 9. Função de sobrevivência para plaquetopenia no diagnóstico.



Na sequência foi realizada a análise multivariada a partir do modelo de regressão Cox para essas duas variáveis (níveis de albumina e de plaquetas), a fim de avaliar se as mesmas combinadas interferiram na sobrevida dos pacientes. O teste da razão de verossimilhança apresentou resultado significativo, $X^2=15,604$ ($p=0,000$). Além disso, a presença de plaquetopenia aumentou em 5,215 vezes o risco de morte (HR:5,215, IC95%: 1,534-17,724, $p=0,008$) e níveis abaixo dos normais para albumina aumentaram 4,144 vezes o risco de morte (HR:4,144, IC95%: 1,087-15,804, $p=0,037$), ambas com significância estatística, indicando que efetivamente estas variáveis contribuem de forma associada para a sobrevida, conforme resultados da Tabela 14.

Tabela 14. Modelo de regressão Cox convencional multivariado para quantidade de albumina e quantidade de plaquetas

	Hazard Ratio	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Plaquetas <150.000/ μ L	5,215	1,534	17,724	0,008
Albumina <3,5g/dL	4,144	1,087	15,804	0,037

A Figura 10 representa a função de risco de sobrevida das duas variáveis associadas, considerando as médias delas ao longo do tempo, e a Figura 11 representa a função de sobrevivência também relativa à média destas variáveis.

Figura 10. Função de risco de sobrevida para a média das variáveis quantidade de albumina e presença plaquetopenia ao diagnóstico.

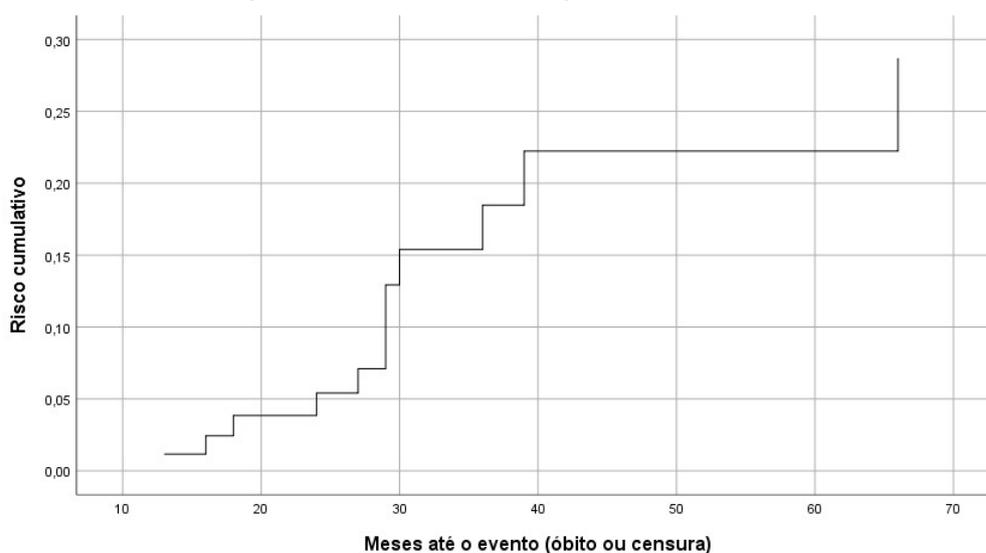
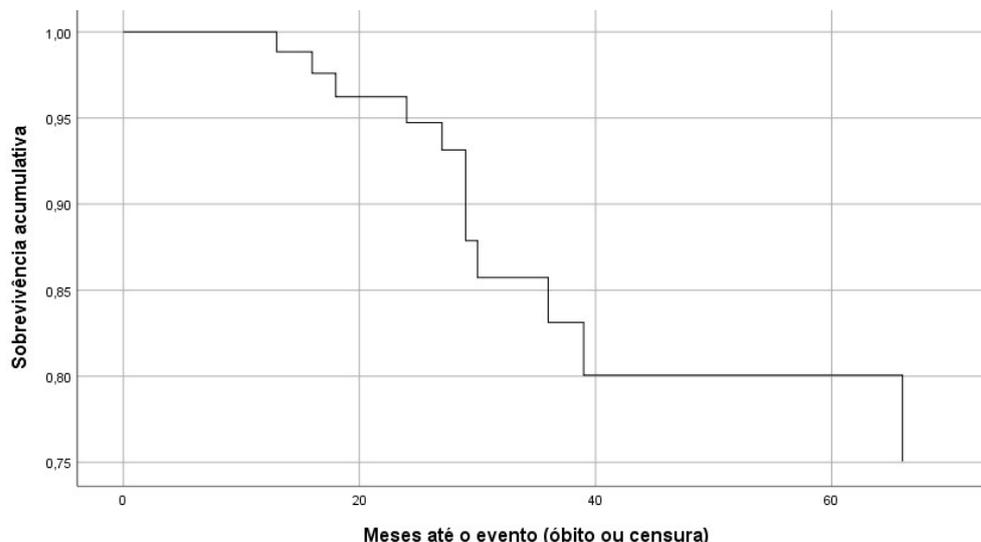


Figura 11. Função de sobrevivência para a média das variáveis quantidade de albumina e plaquetopenia ao diagnóstico.



Desta forma, a partir deste estudo, observou-se que níveis abaixo do considerado normal para as variáveis quantidade de albumina e plaquetas no momento do diagnóstico afetaram diretamente a sobrevivência, tanto na análise univariada quanto multivariada, sendo fatores sugestivos de pior prognóstico da doença.

6 Discussão

Com relação ao perfil dos pacientes analisados, houve leve predomínio de pacientes do sexo masculino (53,0%), em conformidade com o encontrado na literatura^{23,32} e em consonância com o perfil de pacientes encontrado por Nabulsi et al⁸, Radocha et al⁹, Pinto FMC¹², Chamoun et al²⁶, Garcia et al³³ e Todaro et al³⁴ e, diferindo dos resultados obtidos por Silva et al³⁵ e por Sakae et al³⁶ nos quais houve predomínio de pacientes do sexo feminino.

A cor predominante foi a parda (48,8%), seguida de pacientes de cor branca (25,6%), preta (20,9%) e amarela (4,7%). Na comparação deste estudo com outros realizados no Brasil, o resultado está em conformidade com o encontrado por Garcia et al³³ em estudo com 68 pacientes atendidos no Serviço de Hematologia de um Hospital Regional do Mato Grosso do Sul. No referido estudo observou-se 43,2% de indivíduos pardos, 38,6% de brancos, 6,8% de negros, 2,3% de amarelos e 9,1% não informados. Já Sakae et al³⁶, em estudo com 46 pacientes atendidos em hospital de referência de Santa Catarina,

apresentaram resultados diferentes, com maioria de brancos (78,3%), seguido de negros (15,2%) e pardos (6,5%), da mesma forma que Silva et al³⁵ que também encontrou predomínio da cor branca (50,6%), seguida pela negra (33,3%) e parda (16,1%) em amostra de 101 pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O estudo de Pinto¹², com 100 pacientes no Rio de Janeiro, que estratificou a cor da pele apenas como branca ou preta, também observou maior número de pacientes brancos com mieloma múltiplo (68%). O Brasil, por ser um país de proporções continentais, com grande miscigenação, pode ter a análise comparativa de resultados afetada de acordo com a região onde foi realizada a pesquisa.

A comparação dos achados relacionados à variável cor da pele com resultados de estudos realizados em outros países também deve considerar as características físicas do país em questão e eventuais diferenças na forma de classificação dos dados. Por exemplo, em estudos com pacientes norte-americanos, como os feitos por Chamoun et al²⁶ e por Nabulsi et al⁸, não há classificação explícita da cor parda. No estudo de Chamoun et al²⁶, houve incidência bem superior de pacientes da cor branca (77%), seguidos de pacientes da cor preta (20%) e apenas 3% classificados como outros. Nabulsi et al⁸ também obtiveram maior número de brancos (59,9%), mas no caso deles houve maior número de outros (21,9%) do que de negros (18,2%). Estes resultados estão de acordo com o encontrado pelo presente estudo, que também obteve maior número de casos em brancos do que em negros, e com os dados recentes de incidência da doença no Estados Unidos realizado pelo Centers for *Disease Control and Prevention*³⁷, mas se contrapõem a dados de 2011 deste mesmo país, que indicavam incidência duas vezes maiores de mieloma em negros do que em brancos à época⁴.

A maioria dos pacientes era casada (42,6%), o que também foi encontrado por Costa et al³⁸ (62,9%), e aposentada (68,1%), provavelmente em decorrência do fato do mieloma múltiplo ser uma doença com maior incidência em pessoas adultas com idade avançada e da população deste estudo ser formada apenas por idosos.

Quanto à escolaridade, mais da metade dos pacientes não completaram o ensino médio, com 42,9% tendo apenas o ensino fundamental e 16,6% de

analfabetos. Sakae et al³⁶ também encontraram maioria de pacientes com menor nível de escolaridade (84,8% eram analfabetos ou estudaram até a 8ª série do ensino fundamental). Tais resultados podem ser reflexo das condições socioeconômicas do Brasil e podem ter alguma influência pelo fato da pesquisa ter sido realizada em hospital público.

Ainda que os estudos consultados e analisados na presente pesquisa não tenham apresentado resultados conclusivos, a obesidade é identificada como um possível fator de risco modificável para o mieloma múltiplo³⁹. Um estudo de prevenção do câncer realizado nos Estados Unidos pela Sociedade Americana de Câncer⁴⁰ indicou que o risco de mieloma múltiplo aumentou para 1,71 em pacientes do sexo masculino ($p = 0,002$) e 1,44 em pacientes do sexo feminino ($p = 0,004$), quando comparado pacientes obesos em relação àqueles com IMC em parâmetros normais. Outros estudos, como os de Brown et al⁴¹ e Sonderman et al⁵ também encontraram chances aumentadas de pacientes obesos brancos e negros serem acometidos por mieloma múltiplo em relação a pacientes com peso normal. No presente estudo, apenas 26 prontuários continham tal informação ao diagnóstico (39,4%), com predomínio de pacientes com peso normal (38,5%), diferente do encontrado por Pinto¹², que apresentou 54% de pacientes com sobrepeso ou obesidade. Além disso, apesar da perda de peso ser um dos principais sintomas da doença, estudos indicam que no momento do diagnóstico, pacientes com níveis de IMC abaixo dos normais representam minoria^{12,41}, o que não foi confirmado no presente estudo, que obteve incidência expressiva de pacientes com baixo peso (34,6%).

A presença prévia de comorbidades se deu em 95% dos pacientes, sendo a hipertensão arterial a complicação mais presente. Tal resultado corrobora o que também foi achado em estudos realizados sobre a população brasileira de Pinto¹² e Garcia et al³³, que apresentaram a hipertensão arterial como principal comorbidade identificada no diagnóstico de pacientes com mieloma múltiplo, presente em 49% e 51,9% dos pacientes, respectivamente. Pinto¹² analisou 100 prontuários com mediana de idade de 67 anos, já Garcia et al³³ analisou 68 prontuários, com mediana de 63 anos, ou seja, populações com características relativamente próximas às do presente estudo, que analisou 66 prontuários observando mediana de 70,5 anos de idade. Sverrisdóttir et al²⁷ realizaram

estudo retrospectivo com 13.656 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo na Suécia entre 1990 e 2013, nele 54,12% apresentaram pelo menos uma comorbidade no momento do diagnóstico, sendo que hipertensão também foi a mais comumente encontrada (20,4% dos pacientes).

O diagnóstico tardio afeta diretamente o prognóstico da doença, sendo fundamental políticas de incentivo ao acesso da população ao sistema hospitalar, não só para o tratamento da doença, mas também para a prevenção contínua e o acompanhamento, visando a identificação precoce da doença, preferencialmente antes do surgimento de sintomas aparentes. Neste mesmo sentido, Furini et al⁴² refletem que:

“A incidência do mieloma múltiplo no Brasil é pouco conhecida, apesar de sua importância clínica, em decorrência dos pacientes mais acometidos pela doença serem idosos. Nesta faixa etária vários fatores podem contribuir para o atraso no diagnóstico, como as manifestações de sintomas de várias comorbidades e utilização da polifarmácia”. (p.63)

No presente estudo, a maior parte dos pacientes foram diagnosticados em intervalo de 0 a 5 meses após início dos sintomas (66,0%), com mediana de 3 meses, resultado melhor que o achado por Pinto¹², que obteve mediana de 9 meses quando analisados pacientes de unidade pública de atendimento no Rio de Janeiro.

Apesar de, no presente estudo o diagnóstico ter sido realizado, em sua maioria, poucos meses após o início dos sintomas, na maioria dos casos, a doença já se encontrava em estágio avançado, tanto considerando o sistema de estadiamento *Durie-Salmon* (64,3% no estágio IIIA e 23,8% no IIIB) quanto no ISS (50% no estágio III). Estudos semelhantes realizados em populações brasileiras com quantidade de pacientes e mediana de idade próximas também indicaram o diagnóstico da doença em estágios avançados: Pinto¹² identificou 81,5% dos pacientes nos estágios *Durie-Salmon* II/III e 43,5% no estágio ISS III; Todaro et al³⁴ obteve 78,7% no estágio *Durie-Salmon* III e 48,9% no estágio ISS II; Duarte³⁰ observou maioria de pacientes nos estágios *Durie-Salmon* IIA (48,6%) e IIB (22,8%), e no estágio ISS II (43,7%). Hungria et al⁴³, em estudo brasileiro com população maior (1.112 pacientes) também observou maioria no estágio *Durie-Salmon* III (76,5%) e no ISS II (48,7%). Estudos internacionais

também apresentaram identificação da doença em estádios avançados, Čojbašić et al⁴⁴ encontrou 57% no estágio *Durie-Salmon* III e 48% no ISS III, Lu et al⁴⁵ encontrou 85,3% no estágio *Durie-Salmon* III e 48,3% no estágio ISS III, Radocha et al⁹ e Hameed et al⁴⁶, que avaliaram apenas o estadiamento ISS, obtiveram 42,4% e 40,2% no estágio III, respectivamente. Tais resultados demonstram o diagnóstico tardio da doença tanto no Brasil quanto em outros países e refletem a complexidade do diagnóstico do mieloma múltiplo, que se desenvolve de forma silenciosa e, por muitas vezes, só é identificado em exames de rotina ao se investigar outras sintomatologias para outras doenças, ou ainda quando a doença já apresenta sintomas, o que ocorre em fases de maior agravamento da doença.

O tipo de pico monoclonal de cadeia pesada IgG foi o mais prevalente no diagnóstico (59,7%), estando de acordo com o indicado pela literatura^{6,29} e similar aos encontrados por Hungria et al⁴³ que observaram 61,5% de IgG, Radocha et al⁹ que observaram 59,6%, Silva et al³⁵ que obtiveram 53%, Todaro et al³⁴ que encontraram 48,1%, Lu et al⁴⁵ que obtiveram 44,3% e Hameed et al⁴⁶ que observaram 58,5%.

As recomendações consensuais para investigação do mieloma múltiplo, apresentadas por Dimopoulos et al⁴⁷, indicam que a presença de lesões osteolíticas, por ser um dos fatores indicativos da doença, deve ser analisada no momento do diagnóstico. Esta avaliação foi registrada no prontuário de 59 dos 66 pacientes do estudo, sendo constatada a presença de lesões na grande maioria dos casos (86,4%), corroborando Dias et al³, que citam que “*A destruição óssea é o principal predomínio clínico do mieloma múltiplo, apresentando alta incidência*”, e estando também de acordo com o encontrado por Radocha et al⁹ (83,3%), Todaro et al³⁴ (94%), Hungria et al⁴³ (85,1%), Lu et al⁴⁵ (66,9% dos casos com 2 ou mais lesões) e Hameed et al⁴⁶ (79,2%). Por sua vez, estudos como o de Silva et al³⁵ (47,4%) e Sakae et al³⁶ (50%) não encontraram predomínio absoluto da presença de lesões osteolíticas ao diagnóstico. Resultado ainda mais distante dos demais foi identificado por Tang et al⁴⁸, em estudo realizado na população de Taiwan, apenas 18% dos pacientes apresentavam fraturas ósseas no momento do diagnóstico, num total de 4.387 prontuários analisados.

O plasmocitoma extramedular foi encontrado em 7,4% dos casos no estudo, pouco acima do que indica a literatura, o que indica que a presença de plasmocitoma extramedular é rara ao diagnóstico, sendo mais frequentemente observada na recidiva da doença e pode estar associada à diminuição da sobrevida global⁴⁹. Em uma série de 1.027 pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados, apenas quatro pacientes (0,4%) apresentavam plasmocitoma extramedular no momento do diagnóstico em estudo de Kyle et al⁵⁰. Short et al⁵¹, em outro estudo norte americano com 174 pacientes, identificou a presença em 1,7% dos casos no início do diagnóstico, tendo este número aumentado para 9,2% ao longo do tratamento da doença nos pacientes acompanhados. Radocha et al⁹ e Lu et al⁴⁵ encontraram resultados similares ao do estudo no momento diagnóstico (7,9% e 9,6%, respectivamente), sendo que o primeiro estudo foi realizado com 1.410 pacientes na República Tcheca e o segundo com 940 pacientes na China.

Em relação ao tratamento, a realização de transplante de células tronco hematopoiéticas é um indicativo de melhor prognóstico para o mieloma múltiplo e está relacionado com o aumento da sobrevida⁵², fazendo parte das recomendações atuais para tratamento da doença⁵³. No estudo, 65,8% dos casos acompanhados eram elegíveis para a realização do transplante no momento do diagnóstico, mas apenas 7,5% dos casos efetivamente foram submetidos ao transplante de medula óssea como 1ª linha de tratamento, não sendo possível identificar no prontuário a razão pela qual o transplante não foi realizado. Duarte³⁰ também identificou baixa realização do transplante, com apenas 5,4% de pacientes submetidos ao tratamento em um Hospital no Estado de São Paulo. Do mesmo modo, Tang et al⁴⁸ em um estudo em Taiwan encontrou a realização deste tipo de terapia em apenas 14,4% dos casos, citando ainda que este achado é bem menor que o identificado na Coreia do Sul (42,5%). Este baixo índice de realização do transplante, ainda que o paciente seja elegível, como no caso do presente estudo, é fator de preocupação e deve ser alvo de novos estudos que investiguem as condições de acesso ao tratamento no Brasil.

O exame laboratorial é uma ferramenta importante no diagnóstico e no manejo clínico dos pacientes com mieloma múltiplo⁵², visto que boa parte dos

eventos definidores e biomarcadores da doença são obtidos através deste tipo de exame, sendo eles a presença de anemia, de hipercalcemia, de doença renal, o percentual de plasmócitos e a razão de cadeia leve livre, conforme Tabela 1. Neste sentido, devido à grande quantidade de eventos definidores que podem ou não estar associados, é natural que os resultados destes exames variem de paciente para paciente, conforme pôde ser observado no estudo em que, salvo o predomínio de pacientes com anemia (83%) e de alterações no percentual de plasmócitos (74%), os demais eventos definidores e biomarcadores laboratoriais não estavam presentes na maioria (em mais de 50%) da população da amostra no momento do diagnóstico.

O quantitativo de plasmócitos no diagnóstico foi alvo de análise de Todaro et al³⁴, sendo observado que 81,8% dos pacientes tiveram presença superior a 10%, com média de 39,3% (0%-92%) e evidência de malignidade tumoral de plasmócitos em 31,7% dos casos. Resultados próximos aos do presente estudo, que obteve média de 35,4% (0%-90%), 74% dos pacientes com percentual superior a 10% e malignidade em 25% dos pacientes.

A doença renal é uma complicação frequente em pacientes com mieloma múltiplo, podendo estar presente em 35% dos pacientes ao diagnóstico e em mais de 50% durante a evolução da doença⁵⁴. A presença de doença renal no diagnóstico está relacionada à grande carga tumoral, sendo que a maioria desses pacientes está em estágio avançado de doença⁵⁴. A doença renal estava presente em 23% dos pacientes no momento do diagnóstico, com creatinina média de 2,0 (0,4-13,8) mg/dL, resultado próximo ao de Čojbašić et al⁴⁴ (24%), Todaro et al³⁴ (19% e média de 1,6 [0,6-8,9] mg/dL), Silva et al³⁵ (23,8%) e Tang et al⁴⁸ (16,4% de 2007 a 2012, e 19,7% de 2013 a 2015). Kyle et al⁵⁰, por sua vez, identificaram doença renal em um terço da amostra, similar ao achado por Hammed et al⁴⁶ (36,6%). Já Garcia et al³³ obtiveram valores bem acima dos demais (79,5%), com média de 1,7 (0,6-8,1) mg/dL. Sakae et al³⁶, em acompanhamento pós-diagnóstico, identificaram que 43,5% dos pacientes desenvolveram doença renal no decorrer da doença.

A anemia é conhecidamente a complicação hematológica mais comum em pacientes com mieloma múltiplo^{1,3,55}. O estudo corrobora a literatura, estando a anemia presente na maioria dos casos analisados (83%, com hemoglobina

média de 9,7 [5,0-15,3] g/dL). Diversos outros estudos também identificaram resultados similares, como os de Silva et al³⁵ (81,2%), Kyle et al⁵⁰ (62%), Todaro et al³⁴ (87%, com hemoglobina média de 9,6 [4,2-14,6] g/dL), Garcia et al³³ (95,5%, com hemoglobina média de 9,0 [4,3–15,3] g/dL) e Sakae et al³⁶ (95,7%). Tang et al⁴⁸ e Hammed et al⁴⁶, em estudos realizados em países asiáticos, por outro lado, encontraram incidência menor de pacientes com anemia no diagnóstico. O primeiro identificou anemia em 35,3% dos pacientes de 2007 a 2012 e 37,8% de 2013 a 2015. Já o segundo encontrou anemia em 43,9% dos pacientes.

A hipercalcemia, que é um dos eventos definidores do mieloma múltiplo (Tabela 1) e um dos fatores precipitantes da doença renal⁵⁴, foi encontrada em 38% dos pacientes, os demais apresentaram níveis normais de cálcio ao diagnóstico. O resultado obtido foi similar aos encontrados em outros estudos que também avaliaram as características de pacientes com mieloma múltiplo, como os de Sakae et al³⁶, que encontrou 37% dos pacientes com hipercalcemia, Todaro et al³⁴ com 32%, Garcia et al³³ com 47,7% e Silva et al³⁵ com 23,8%. No estudo, a dosagem média de cálcio foi de 9,9 ($\pm 2,3$) mg/dL, próximo da média encontrada por Garcia et al³³ (9,8 [7,1-13,3] mg/dL) e por Silva et al³⁵ (9,8 $\pm 1,6$ mg/dL).

Sabe-se que o mieloma múltiplo pode causar uma diminuição no nível das plaquetas, o que pode provocar hemorragias e hematomas. O presente estudo identificou plaquetopenia em 27% dos casos. Silva et al³⁵ e Kyle et al⁵⁰ encontraram menor incidência de diminuição de plaquetas, 5,9% e 5%, respectivamente. Sakae et al³⁶ não mediram a quantidade de plaquetas diretamente, mas observaram que a coagulação anormal foi detectada em 13% e a trombose venosa em 8,7% dos casos.

Outra possível condição decorrente do mieloma múltiplo é a leucopenia (escassez de glóbulos brancos), que pode causar problemas no combate às infecções e, conseqüentemente, indicar piora no prognóstico. Esta complicação foi encontrada em 25% dos casos do estudo, em linha com Garcia et al³³, que verificaram que a maior parcela dos pacientes apresentou resultados dentro da faixa de referência.

A albumina é a mais abundante proteína plasmática, perfazendo um total de 50% das proteínas totais do soro humano, e é produzida no fígado⁵⁶. Possui importante papel na manutenção do volume plasmático circulante, o que acontece por meio da regulação da quantidade de água no sangue devido ao seu peso molecular relativamente baixo e à sua alta concentração, sendo necessária para transportar hormônios e nutrientes pelo corpo e para regular o pH⁵⁶. Foram encontrados valores de albumina inferiores aos de referência no momento do diagnóstico em 43% dos prontuários avaliados (média de $3,5 \pm 0,6$ [1,7-4,6] g/dL), bem próximo a média de valores encontrados por Radocha et al⁹ ($3,6$ [2,4-4,6] g/dL), Todaro et al³⁴ ($3,4$ [1,3-4,7] g/dL) e Silva et al³⁵ ($3,5 \pm 0,8$ g/dL). Por sua vez, Garcia et al³³ obtiveram resultado ainda mais distante do valor de referência, com média de $2,4$ (1,3-4,2) mg/dL.

A desidrogenase láctica é outra importante variável analisada em exames laboratoriais, uma vez que valores superiores a 246 UI/L são indicativos do mieloma múltiplo. O estudo identificou alteração em 46% dos pacientes, com média de $257,88 \pm 119,0$ UI/L, já Silva et al³⁵ obteve $448,6 \pm 218,1$ UI/L. Da mesma forma, a beta-2-microglobulina também foi alvo de investigação no diagnóstico da doença, com média de resultados do estudo em $7,0$ (0,3-47,3) g/dL. Radocha et al⁹ encontraram $4,7$ (2,1-22,6) g/dL e Todaro et al³⁴ $5,4$ (1,8-20,0) g/dL.

Com relação à sobrevida, estudo recente identificou que a sobrevida global de pacientes com mieloma múltiplo foi de 6 anos⁵² e, conforme a Sociedade Americana de Câncer⁵⁷, a sobrevida estimada em 5 anos está em 56%, sendo que em estudo de 2007³⁹ relatava 32%, indicando crescente melhora possivelmente decorrente de avanços no diagnóstico e tratamento. Além disso, pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea e novas terapias possuem sobrevida global superior a 8 anos⁵².

Os resultados do presente estudo indicaram sobrevida global de 78,85 meses e sobrevida de 5 anos de 67,3%, valor compatível ao da média mundial atual, mas superior a encontrada em outros estudos realizados no Brasil, como os de Hungria et al⁴³, que identificou 57,7 meses de sobrevida global, de Garcia et al³³, que encontrou 25,81 meses, e de Pinto et al¹², com tempo médio de sobrevida de 48 meses. Todaro et al³⁴, por sua vez, encontraram sobrevida de 5

anos superior ao do presente estudo (74,6%). Hammed et al⁴⁶ identificaram sobrevida global de 48 meses e 85% de probabilidade de sobrevida em 36 meses em país da Ásia. Já Tang et al⁴⁸, em estudo realizado em Taiwan, identificaram sobrevida global de 3,12 anos.

Houve grande variação entre a sobrevivência mínima e máxima dos pacientes da amostra, sendo mínimo de 6 meses e máximo de 94 meses. Esta variação por ocorrer em função das características do paciente aliadas às características intrínsecas da neoplasia e do acesso ao tratamento. Neste aspecto, a associação entre o perfil dos pacientes e a sobrevida, como a que se buscou fazer no presente estudo, nos permite conhecer quais variáveis impactam no prognóstico do mieloma múltiplo.

Na análise da sobrevida em função de fatores socioeconômicos, foi avaliada a correlação com as variáveis sexo, idade, cor, estado civil e acesso à aposentadoria, não sendo observada significância estatística. Foi observada maior sobrevida para pacientes do sexo masculino, solteiros, com idade entre 60 e 69 anos, de cor parda e aposentados. Em uma análise geral destas variáveis, percebe-se que apresentam melhor prognóstico, além de, obviamente, pacientes de menor idade, aqueles com condições sociais que historicamente possuem mais acesso aos recursos médico-hospitalares, transporte, educação e moradia. Esta observação é corroborada pela literatura que indica que o estado socioeconômico do paciente é importante fator prognóstico do mieloma múltiplo^{25,26}.

A sobrevida de pacientes do sexo masculino foi de 78,0 meses, levemente superior à sobrevida de 76,4 meses encontrada em pacientes do sexo feminino (cerca de 2%). A influência do sexo no prognóstico da doença também foi alvo de análise de outras pesquisas que confirmam o achado da presente investigação^{26,39}, indicando não existir uma influência relevante do sexo sobre a sobrevida.

Os resultados do estudo indicaram profunda discrepância de sobrevida entre amarelos, negros, pardos e brancos. Pacientes pardos apresentaram maior sobrevida do que os demais, sendo a sobrevida de amarelos 72% menor, pacientes brancos 31% menor e negros 13% menor (22,5 meses para amarelos, 55,7 meses para brancos, 70,7 meses para negros e 81,4 meses para pardos).

Em outro estudo brasileiro que avaliou a influência da cor na sobrevida, Sakae et al³⁶ encontraram melhor prognóstico para brancos (66,29 meses) e pardos (42 meses), com pior prognóstico para negros (37,61 meses). Em ambas as pesquisas não é possível avaliar com certeza se os resultados decorrem de diferenças sociais ou biológicas, sendo ainda necessário considerar as características étnicas de cada região.

Em um estudo internacional no qual não há a categoria de pardos, Dong et al²⁵ ao analisarem as razões pelas quais pacientes com mieloma múltiplo de cor preta possuem menor sobrevida do que brancos na rede hospitalar dos Estados Unidos, observaram que pacientes negros têm menos acesso às terapias mais recentes e ao transplante de medula óssea, mas apresentam sobrevida melhor do que a de pacientes brancos quando submetidos ao mesmo tipo de tratamento. Outro estudo⁵⁸ aponta que diferenças biológicas entre pacientes brancos e negros podem afetar a sobrevida de pacientes com a doença.

No presente estudo, as variáveis socioeconômicas estado civil e acesso à aposentadoria não apresentaram relação forte com a sobrevida, não sendo fator de prognóstico da doença. Costa et al³⁸ verificaram o impacto do estado civil na sobrevida, encontrando que pacientes casados apresentaram maior sobrevida, com significância estatística. É concebível que pacientes casados apresentem melhores condições familiares e financeiras, indo ao encontro da visão apresentada por Chamoun et al²⁶, que identificaram em seu estudo que fatores socioeconômicos afetam diretamente a sobrevida global dos pacientes.

Aspectos clínicos, em geral, são importantes fatores na sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo. Neste estudo, pacientes com maior índice de massa corporal tiveram sobrevida global maior (64,3 meses) do que pacientes com peso normal no diagnóstico (49,8 meses), o que pode estar associado ao paradoxo da obesidade proposto por Gruberg⁵⁹, sendo uma hipótese o fato de que o mieloma leva à perda progressiva de massa gorda e magra durante a evolução da doença, de modo que paciente com maior massa corporal pode ter uma reserva metabólica melhor do que indivíduo com peso normal ou abaixo do peso. Pesquisas feitas em veteranos americanos com mieloma múltiplo⁶⁰ e na Ásia⁶¹ também apontaram maior sobrevida em pacientes com níveis maiores de

massa corporal. Em contrapartida, Sonderman et al⁵, em estudo sobre a população negra americana identificou que a obesidade, além de ser fator de risco para o mieloma múltiplo, aumenta a chance de morte, o que não implica diretamente em menor sobrevida, uma vez que a mortalidade é afetada também pela incidência de casos. Ainda no que se refere ao IMC, valores abaixo do normal, com indicativo de magreza excessiva, é fator preocupante no mieloma múltiplo e deve ser monitorado. Apesar disso, o presente estudo não indicou menor sobrevida em pacientes abaixo do peso em relação aos com peso normal (55,2 meses *versus* 49,8 meses).

O estudo de Sverrisdóttir et al²⁷ com 13.656 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo na Suécia entre 1990 e 2013 indicou que a presença de comorbidade aumentou significativamente o risco de morte dos pacientes (HR = 1,34, IC 95%: 1.29 -1.40), diferente do que foi encontrado no presente estudo, no qual pacientes com comorbidades obtiveram maior sobrevida do que aqueles sem comorbidade, porém, sem significância estatística. Cabe refletir que, para uma análise mais completa desta variável, é importante considerar possíveis fatores complementares, como o tipo de comorbidade e o tempo em que ela está presente, uma vez que são aspectos que possivelmente afetam a sobrevida. Não foi possível realizar a análise de tais fatores no estudo em questão devido às limitações de registro de dados dos prontuários. Além disso, a pequena quantidade de pacientes sem comorbidades (apenas três) e a influência de outras variáveis que acarretam pior prognóstico, tais como a quantidade alterada de beta-2-microglobulina e a presença de lesões osteolíticas, possivelmente contribuíram para este resultado não esperado.

O tipo de pico monoclonal obtido na imunofixação de proteínas séricas no diagnóstico obteve significância estatística na análise univariada, com indicação de maior sobrevida para os tipos IgG (70,7 meses) e IgA (72,7 meses). Rades et al⁶² também identificaram maior sobrevida para pacientes com tipo IgG em um subgrupo de 238 pacientes acometidos por mieloma múltiplo com compressão da medula espinhal. Lu et al⁴⁵ também avaliaram que o prognóstico de pacientes chineses com IgG e IgA é melhor do que com IgD quando submetidos a tratamento com bortezomibe, não tendo sido possível fazer esta mesma comparação no nosso estudo, uma vez que não houve pacientes com tipo de

pico monoclonal IgD, que é considerado raro. Wang et al⁶³ identificaram maior propensão a complicações citogenéticas e plasmocitoma extramedular em pacientes com subtipo IgA, o que não foi identificado no presente estudo.

Como já dito anteriormente, a presença de lesões osteolíticas é aspecto clínico comum em pacientes com mieloma múltiplo. Porém, apesar da presença de lesões ser um indicativo de pior prognóstico e um dos fatores identificadores da doença^{3,6}, sua associação com a sobrevida global não é unânime. No presente estudo, a presença de lesões no diagnóstico esteve associada a uma sobrevida menor (76,3 meses *versus* 81,9 meses), Sakae et al³⁶ também observaram, sem significância estatística, risco aumentado de morte para pacientes que apresentaram fraturas (HR=1.44, IC 95%:0,40-5,16). Por sua vez, o estudo de Lu et al⁴⁵ não identificou relação entre a presença de lesões e a sobrevida. De toda forma, a presença de lesões, que é uma complicação comumente encontrada no diagnóstico do mieloma múltiplo, exige cuidados e impacta a qualidade de vida dos pacientes, que na maior parte das vezes precisa ser submetido a procedimentos cirúrgicos para controle das lesões⁴.

Há evidências no presente estudo de que a presença de plasmocitoma extramedular no momento do diagnóstico afeta a sobrevida global, com sobrevida de 42,7 meses, muito inferior à sobrevida de pacientes sem a presença desta complicação (78,7 meses). Short et al⁵¹, em um estudo que avaliou o aumento da incidência de plasmocitomas extramedulares nos últimos anos, compararam os resultados de sobrevida de 174 pacientes, sendo 3 com plasmocitoma extramedular no diagnóstico e 13 com plasmocitoma aparecendo no decorrer da doença e encontraram sobrevida significativamente menor em pacientes com a presença deste tipo de complicação (p=0,002).

Diversos estudos analisam a relação entre os sistemas de estadiamento e a sobrevida. No presente estudo, o estadiamento *Durie-Salmon* não representou relação com a sobrevida, de modo que pacientes no estadiamento III apresentaram sobrevida maior do que nos estádios iniciais (71,8 *versus* 48,6 meses). Tal resultado vai ao encontro ao entendimento de que o estadiamento *Durie-Salmon* não tem correlação direta com a sobrevida, o que acabou gerando o desenvolvimento de novos modelos de estadiamento, como o ISS^{6,22}.

Por sua vez, o estadiamento ISS apresentou resultados próximos para os estádios iniciais e finais (61,0 *versus* 62,0 meses), sem significância estatística, diferente do esperado, que seria a indicação de que pacientes em estádios avançados apresentariam menor sobrevida. Aqui, cabe salientar que dois aspectos podem ter afetado os resultados observados. Primeiro: como não houve óbito para pacientes no estágio I, este estrato teve que ser agrupado com o estágio II para a análise estatística de *Kaplan-Meier*, sendo esta ausência de óbito por si só um indício de maior sobrevida em pacientes no estágio I que não é refletido nos resultados estatísticos agrupados. Um segundo aspecto a ser considerado é que a grande quantidade de registros omissos (informações ausentes) para esta variável (o prontuário de 36 pacientes não continha esta informação) pode ter afetado fortemente o resultado, sendo um ponto crítico a falta de registro da utilização deste sistema de estadiamento no momento do diagnóstico.

Em pesquisa realizada para validação do sistema de estadiamento ISS no Brasil, Hungria et al⁴³ compararam as curvas de sobrevida para os três estádios, identificando que estas são claramente distintas e confirmou que quanto mais avançado o estágio, menor a sobrevida. Este resultado, juntamente com os resultados de estudos realizados por Pinto¹², Duarte³⁰, Silva et al³⁵, Lu et al⁴⁵, sinalizam que o sistema de estadiamento ISS é a ferramenta de estadiamento mais apropriada para análise da sobrevida global do paciente, sendo importante para determinar o prognóstico da doença.

Os benefícios do transplante autólogo de medula óssea no tratamento do mieloma relatados na literatura^{6,22} não foram confirmados no presente estudo, uma vez que pacientes que realizaram o transplante como primeira linha de tratamento obtiveram sobrevida menor, sem significância estatística (43,3 meses *versus* 78,6 meses), possivelmente em função do pequeno número de pacientes que se submeteram ao tratamento (apenas 7,7%). Apesar disso, outros estudos confirmam melhor prognóstico para pacientes submetidos a este tipo de tratamento. Gomes et al⁶⁴ identificaram índice de sobrevida em 5 anos de 65,7% para pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea, resultado ainda mais positivo foi encontrado por Todaro et al⁶⁵, que obteve sobrevida de 5 anos de 75%. No estudo em questão não é possível avaliar a sobrevida de 5

anos para pacientes que fizeram o transplante, visto que tanto o último óbito quanto a última censura para esta variável ocorreram antes dos 5 anos de seguimento.

Apesar de ser clara a indicação do transplante de medula óssea, dada a toxicidade e possíveis complicações deste tratamento, ainda há discussão sobre o momento adequado de sua realização: se em momento inicial ou mais avançado da doença. Kumar et al⁶⁶, em recente estudo de revisão, observaram que o tratamento realizado em momento inicial aumenta o tempo livre sem a doença, mas que não há resultados conclusivos sobre o aumento da sobrevida global. Deste modo, dada a vantagem de qualidade de vida observada em função do tempo livre sem a doença obtido, fica evidente o benefício do início precoce deste tipo de tratamento para pacientes elegíveis. Já a realização tardia deste procedimento é uma abordagem razoável, mas deve ser alinhada com o paciente considerando os prós e contras de sua utilização.

Ainda que o percentual de plasmócitos seja um dos eventos definidores da doença (Tabela 1), diferença nos níveis de plasmócito não indicaram correlação com a sobrevida global no presente estudo. Mesmo sem avaliar a sobrevida global para este parâmetro, Pinto¹² identificou que maiores quantidades de plasmócitos no sangue implicam em maior o risco de resposta não adequada ao tratamento, o que sinaliza pior evolução da doença.

A creatinina sérica acima dos valores normais, indicativa de complicações renais, indicou sobrevida pouco menor no presente estudo (77,4 *versus* 79,7 meses), sem significância estatística. Lu et al⁴⁵ também não identificaram associação forte entre esta variável e a sobrevida na China. Já os resultados obtidos por estudo em população brasileira feito por Sakae et al³⁶ foram estatisticamente significativos ($p=0,026$), com sobrevida de 39,26 meses para pacientes com doença renal, contra 73,87 meses para aqueles que não apresentaram tal complicação, com risco de morte significativamente maior ($HR=4,46$, $p=0,018$). Garcia et al³³ encontraram relação entre pacientes com creatinina ≥ 2 mg/dL e óbito em menos de 12 meses ($p=0,030$), indicando pior prognóstico da doença para pacientes nesta condição. Neste sentido, é importante a avaliação deste aspecto clínico no momento do diagnóstico, sendo

que o tratamento indicado para controle da doença renal ligada ao mieloma é a realização de quimioterapia com bortezomibe⁶⁷.

A presença de anemia grave (hemoglobina < 8,5 g/dL), que é indicativo de paciente em estágio mais avançado da doença segundo *Durie & Salmon*²¹, representou de forma significativa uma menor sobrevida (67,2 *versus* 87,6 meses, com $p=0,031$) e o aumento da chance de morte em função do tempo a partir do 28º mês (HR=3,193, IC95%:1,115-9,146, $p=0,031$). Este achado está de acordo com Silva³⁵, que também identificou menor sobrevida para pacientes com anemia grave (55,56 *versus* 80,36 meses, com $p=0,001$). Desta forma, dado seu impacto na sobrevida e sua alta incidência em pacientes com mieloma múltiplo, é importante avaliar a causa da anemia e buscar o seu tratamento de forma mais precoce possível. A anemia de doença crônica, a deficiência de eritropoetina devido à doença renal e o efeito mielossupressivo da quimioterapia são os principais mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da anemia no mieloma múltiplo⁵⁵. Cançado⁵⁵ cita ainda que a anemia tende a se normalizar para pacientes com remissão completa resultante do tratamento quimioterápico. Porém, para pacientes com anemia persistente as opções de tratamento incluem transfusões de hemácias e da eritropoetina recombinante humana, sendo esta última uma evidência confirmada por metanálise que avaliou 23 estudos clínicos randomizados, indicando que sua realização reduz a necessidade transfusional e melhora a qualidade de vida⁶⁸.

A leucopenia, por sua vez, encontrada em cerca de um quarto dos pacientes no estudo no momento do diagnóstico, indicou queda de cerca de 18% na sobrevida em relação aos que não apresentaram tal condição (67,9 *versus* 82,4 meses). Ainda que sem significância estatística, o resultado indica a necessidade de monitorar os níveis de leucócitos desde o início e ao longo de todo o tratamento, a fim de minimizar o risco do surgimento de sepse. A presença de leucopenia é efeito colateral comum em pacientes que se submetem a tratamentos antineoplásicos⁶⁹. Deste modo, para pacientes que já apresentam baixos índices de leucócitos desde o diagnóstico, o quadro tende a se agravar.

Os pacientes da unidade pública com níveis normais de DHL ao diagnóstico tiveram sobrevida superior se comparado àqueles com valores acima do de referência (80,7 *versus* 72,6 meses), estando de acordo com os

achados que corroboram a importância desta variável como fator de risco e que a levou a ser incorporada ao sistema de estadiamento ISS-revisado⁷⁰. Um estudo de Kiba et al⁷¹ demonstrou que níveis elevados de DHL tiveram valor prognóstico independente para a sobrevida global, mas não para a sobrevida livre de doença. De forma análoga, Pinto¹² indica que houve uma maior falha ao tratamento para pacientes com níveis elevados de DHL.

As plaquetas possuem função hemostática, ou seja, capacidade de interromper fluxo sanguíneo quando um vaso é rompido, reparando lesões vasculares e impedindo que haja perda de sangue por meio de hemorragias. Esta função importante está diretamente associada ao prognóstico do mieloma múltiplo, conforme identificado no presente estudo, uma vez que pacientes com plaquetopenia ao diagnóstico sinalizaram pior sobrevida e aumento do risco de morte. Na análise univariada deste fator, pacientes com plaquetopenia no momento do diagnóstico viveram, em média, 35,3 meses a menos que pacientes com níveis normais de plaquetas (54,4 *versus* 89,7 meses), e ainda obtiveram risco de morte 5,002 vezes maior (HR: 5,002, IC95%: 1,778-14,070, p=0,002). Segundo a literatura, apenas pequena parte dos pacientes apresentam baixa contagem de plaquetas ao diagnóstico e estes têm prognóstico adverso, sendo que a produção de plaquetas é afetada devido às citocinas envolvidas na patogenicidade do mieloma múltiplo²⁰. Além disso, conforme se observa nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia⁷², o tratamento quimioterápico afeta a quantidade de plaquetas, fazendo com que o quadro de pacientes que já possuíam plaquetopenia ao diagnóstico se agrave, aumentando sua suscetibilidade ao tratamento oncológico. Cabe ainda mencionar que os estudos de sobrevida identificados e analisados na pesquisa não avaliaram o impacto desta variável na sobrevida e no risco de morte dos pacientes.

A quantidade de albumina é reconhecidamente um marcador importante relacionado ao prognóstico da doença, sendo considerado no sistema de estadiamento ISS²³, o que foi corroborado pela presente pesquisa, nos quais valores abaixo dos normais ao diagnóstico indicaram forte queda na sobrevida média dos pacientes analisados (60,3 *versus* 81,6 meses, com p=0,003), com risco de morte 5,662 vezes maior (HR:5,662, IC95%: 1,523-21,049, p=0,010). Garcia et al³² encontraram relação entre baixos índices de albumina e óbito em

menos de 12 meses ($p=0,038$), também indicando um pior prognóstico da doença para pacientes com esta condição. Além disso, uma pesquisa multicêntrica⁷³ mostrou que níveis baixos de albumina sérica estão associados a maior risco de mortalidade para pacientes em diálise, mostrando que tal variável afeta diretamente pacientes com doença renal crônica.

A associação significativa resultante da análise multivariada da quantidade de albumina e de plaquetas na sobrevida global de pacientes sinaliza que as duas variáveis podem ser consideradas em conjunto como fator prognóstico da doença, onde a presença de plaquetopenia aumenta 5,215 vezes o risco de morte (HR:5,215, IC95%: 1,534-17,724, $p=0,008$) e níveis abaixo dos normais para albumina aumentam 4,144 vezes o risco de morte (HR: 4,144, IC95%: 1,087-15,804, $p=0,037$). Apesar de alguns dos estudos analisados terem encontrado resultados significativos para o impacto da albumina na sobrevida, nenhum deles identificou que quantidade de plaquetas pode ser avaliada de forma conjunta à quantidade de albumina como fator de sobrevida e risco de morte dos pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo, o que nos sugere que novos estudos devem ser realizados sobre o tema.

A falta de conhecimento do profissional a respeito da doença, demonstrado por Silva et al⁷⁴, por meio de questionário epidemiológico específico, reforça que as características da doença, como as identificadas no presente estudo, devem ser amplamente divulgadas, visando aprimorar os métodos de diagnóstico, para que ocorram de modo cada vez mais precoce e que permitam uma definição mais adequada do prognóstico da doença, com o direcionamento de condutas que priorizem a qualidade de vida e prolonguem a sobrevida do paciente.

A sobrevida no mieloma múltiplo tem aumentado significativamente nos últimos 15 anos, especialmente em função da evolução no tratamento⁵². Em países desenvolvidos, há mais de uma década são oferecidas combinações de tratamento que aliam bortezomibe com outras drogas como a lenalidomida, mas que no Brasil, em especial no Sistema Único de Saúde (SUS), ainda que façam parte das diretrizes para tratamento⁴, os pacientes que são atendidos em hospitais públicos têm dificuldade de acesso às novas modalidades terapêuticas. Um protocolo que tem sido utilizado no sistema público como alternativa à não

disponibilidade do bortezomibe, tanto em primeira linha de tratamento como em pacientes recaídos ou refratários, é a combinação de ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD)¹², que no estudo de Čojbašić *et al*⁴⁴, ainda que promova maior sobrevida que o tratamento quimioterápico convencional, possui resultado menos significativo que o realizado com bortezomibe. Enquanto isso, países desenvolvidos já estão utilizando formas mais recentes de tratamento, com resultados bastante positivos, com a combinação de novas drogas como carfilzomibe, pomalidomida, ixazomibe, elotuzumabe, daratumumabe, isatuximabe, selinexor, belantamabe, mafodotina e imunoterapia com células CAR-T, que são células produzidas em laboratório a partir de modificação das células T do sistema de defesa do paciente⁵². Assim, as diferenças entre os tratamentos incorporados ao Sistema Único de Saúde no Brasil pode ser fator que interfere na sobrevida dos pacientes e na possibilidade de remissão da doença no nosso país, sendo necessários contínuos investimentos que possibilitem o acesso às terapias mais recentes.

7 Conclusão

A maior parte dos pacientes atendidos foi diagnosticada em estágio avançado da doença, similar ao encontrado na literatura, reforçando a necessidade de que haja cada vez mais investimentos para a universalização do acesso aos mecanismos de diagnóstico objetivando uma detecção precoce da doença.

A sobrevida global média dos pacientes foi de 78,85 meses e a sobrevida de 5 anos foi de 67,3%, valor compatível com a média mundial atual e com a de outros estudos sobre o tema.

Os parâmetros clínicos tipo de pico monoclonal, níveis de hemoglobina, quantidade de albumina e quantidade de plaquetas obtiveram relevância estatística nas curvas de sobrevivência de *Kaplan-Meier*, sendo elementos importantes para análise da sobrevida. Tal achado reforça o papel fundamental dos exames laboratoriais como ferramenta de apoio ao diagnóstico e de controle da evolução da doença.

O IMC isoladamente não permite um diagnóstico acurado do estado nutricional do paciente. Neste sentido, sugere-se a realização de novos estudos

com o emprego de métodos de avaliação nutricional completos visando avaliar como os estados de desnutrição interferem no prognóstico do mieloma múltiplo, e quais destes são diretamente associados à albuminemia.

Pacientes com anemia grave ao diagnóstico, ou seja, com níveis de hemoglobina abaixo do estabelecido por *Durie-Salmon*²¹, apresentaram menor sobrevida e aumento do risco de morte do que aqueles com anemia moderada ou sem anemia.

A plaquetopenia é fator indicativo de menor sobrevida e maior risco de morte. Durante a pesquisa bibliográfica percebeu-se que esta variável não foi alvo de avaliação nos demais estudos analisados, cabendo, deste modo, a realização de aprofundamento sobre o tema, de modo a verificar em outras amostras se este fator poderia ser incorporado na prática clínica como parâmetro direcionador para diagnóstico, estadiamento e prognóstico da doença.

Pacientes com níveis de albumina inferiores aos de referência no momento do diagnóstico apresentaram maior chance de morte e menor sobrevida, corroborando a importância desta proteína no estado geral de saúde do paciente.

A quantidade de plaquetas e de albumina podem ser utilizadas em conjunto como instrumento para avaliar a sobrevida e o prognóstico da doença, uma vez que foi identificada associação significativa entre elas na análise multivariada, sendo fatores preditivos para a sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo. Neste sentido, sugere-se a realização de estudos complementares sobre o tema visando definir como a análise conjunta destes fatores pode ser inserida na rotina de atendimento da unidade de saúde, seja no diagnóstico, ao longo do tratamento, na remissão ou progressão da doença e em caso de recidiva.

O tipo de pico monoclonal IgM apresenta pior sobrevida e os tipos IgG e IgA o melhor prognóstico para a doença. Recomenda-se que sejam realizados estudos mais específicos sobre as consequências do tipo de pico monoclonal na evolução da doença e como ele interfere no tratamento e prognóstico da doença.

Os fatores sociais analisados não obtiveram resultados significativos, mas sugere-se que sejam realizados novos estudos a fim de avaliar, para a realidade

brasileira, se o pior prognóstico para pacientes amarelos e brancos decorre de diferenças sociais ou biológicas.

O tamanho da população de estudo, dados despadronizados, não estruturados e informações incompletas nos prontuários foram as principais limitações enfrentadas no presente estudo. Como consequência, algumas variáveis tiveram registros omissos (*missing*) e não foi possível analisar outras informações que inicialmente pretendíamos avaliar, em especial se houve remissão após este tratamento e qual a sua duração, impossibilitando identificar a sobrevida livre da doença de 12 e 24 meses, que é parte dos objetivos do projeto ao qual o estudo está vinculado, além de outras variáveis de interesse, como qual o tratamento quimioterápico foi aplicado no paciente e fatores complementares relativos às comorbidades pré-existentes (tipo, a gravidade e o tempo em que ela está presente). Neste aspecto, é importante reforçar a necessidade de padronizar e aprimorar os métodos de armazenamento de informações nos prontuários de modo a possibilitar uma melhor extração de informações a respeito do histórico clínico dos pacientes.

Não foi possível também realizar a análise de sobrevida de 10 anos, que estava prevista no projeto vinculado, devido ao critério de inclusão estabelecido por este mesmo projeto, que indica que a primeira consulta no ambulatório deve ter ocorrido entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2020, de modo que o período de seguimento de todos os pacientes foi inferior a 10 anos, inviabilizando esta análise. É importante esclarecer que a escolha deste período como critério de inclusão na elaboração do projeto considerou a implantação do prontuário eletrônico no hospital e a qualidade das informações contidas nos prontuários.

Outra dificuldade encontrada ao longo da pesquisa foi a pequena quantidade de estudos sobre o tema em comparação com outras neoplasias e as diferenças entre as populações de estudo, com diferentes variáveis analisadas, dificultando a comparação de resultados. Esta diversidade de variáveis analisadas é reflexo do desconhecimento e da falta de informações sobre a doença, bem como da falta de padronização no atendimento, diagnóstico e tratamento do mieloma múltiplo.

Além disso, outra limitação que afetou a realização do projeto foi a pandemia do Covid-19, que dificultou o acesso à informação, a troca de conhecimento com outros profissionais sobre o tema, a realização de entrevistas e um eventual acompanhamento dos pacientes ao longo da pesquisa, nos direcionando à realização de trabalho que dependia mais fortemente de consulta ao prontuário eletrônico.

A realização de projetos continuados sobre as manifestações clínicas e laboratoriais do mieloma múltiplo deve ser incentivada, pois contribui para melhor entendimento da doença por parte dos profissionais de saúde, podendo auxiliar no diagnóstico precoce e no manejo adequado da doença, o que resulta, como consequência, na diminuição dos números de internações, dos índices de mortalidade e no aumento da sobrevida. Inclusive, é de suma importância que sejam realizados novos estudos que abordem o acesso às diversas modalidades terapêuticas disponíveis para tratamento no Brasil, uma vez que neste estudo foram identificados pacientes que poderiam se beneficiar do transplante de células tronco hematopoiéticas e que acabaram por não realizar o tratamento.

Além disso, os achados deste estudo sobre o estadiamento avançado, a presença de comorbidades e a presença de lesões osteolíticas ao diagnóstico reforçam a importância de que novos estudos sejam realizados, tendo como objeto, em especial, a avaliação da qualidade de vida e da capacidade funcional. Cabe citar que, face às diversas manifestações clínicas da doença, a abordagem multiprofissional é o padrão-ouro para alcance de melhores resultados e qualidade de vida para o paciente.

8 Referências bibliográficas

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011 Mar; 64(11):1046-60.
2. Ahlert P. Conhecendo o Mieloma Múltiplo – revisão de literatura. Ijuí–RS. Monografia [Especialização] – Unijuí; 2013.
3. Dias AG, Bombim 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* 2015 Jan-Mar; 21(1):11-16.

4. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No. 708, de 6 de agosto de 2015: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Imprensa Nacional - DOU de 6/8/2015.
5. Sonderman JS, Bethea TN, Kitahara CM, Patel AV, Harvey C, Knutsen SF, et al. Multiple Myeloma Mortality in Relation to Obesity Among African Americans. *J Natl Cancer Inst* 2016 May;108(10):djw120.
6. Salema CLZ, Carvalho C. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. *Rev Ciên Saúde* 2019;4(1):1-9.
7. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2019.
8. Nabulsi NA, Alobaidi A, Talon B, et al. Self-reported health and survival in older patients diagnosed with multiple myeloma. *Cancer Causes Control* 2020 Apr; 31(7):641-50.
9. Radocha J, Hájek R, Brožová L, et al. Simplified novel prognostic score for real-life older adults with multiple myeloma – registry-based analysis. *Ann Hematol* 2019; 98(4): 951-62.
10. Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(1): 58-62.
11. Oliveira MD, Souza RF, Canuto DKS, Machado AM, Machado ARSR. Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo instituto de câncer de três lagoas, no período de 2014 a 2018. *Brazilian Journal of Development Curitiba* 2020 Feb; 6(2): 7301-314.
12. Pinto FMC. Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] - Fundação Oswaldo Cruz; 2017.
13. Kerbauy LN, Parmar S, Kutner JM, Gusmão BM, Hamerschlak N. Hematological approaches to multiple myeloma: trends from a Brazilian subset of hematologists. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2016 Aug; 134(4): 335-41.
14. INCA. Atlas On-line de Mortalidade. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://mortalidade>

.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado.

Último acesso em: 18 de jan de 2022.

15. Rajkumar V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 2016 Jan; 91(1): 90-100.

16. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015; 126 (23): 391.

17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538-48.

18. Mangan P. Recognizing multiple myeloma. *Nurse Pract* 2005; 30(3):14-27.

19. Martinez GA. Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29(7): 27-30.

20. Kyrtsolis M, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging Systems and Prognostics Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma. *Seminar in Hematology* 2009 Apr; 46(2): 110-117.

21. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36:842-54.

22. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple Myeloma: An Old Disease with New Hope for the Future. *A Cancer Journal for Clinicians* 2001; 51: 273-285.

23. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 May; 23(15):3412-20.

24. D'Agostino M, Cairns DA, Lauerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage W, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022 May: JCO2102614.

25. Dong J, Garacci Z, Buradagunta CS, D'Souza A, Mohan M, Cunningham A, et al. Black patients with multiple myeloma have better survival than white patients when treated equally: a matched cohort study. *Blood Cancer J* 2022 Feb; 12(2):34.

26. Chamoun K, Firoozmand A, Caimi P, Fu P, Cao S, Otegbeye F, et al. Socioeconomic Factors and Survival of Multiple Myeloma Patients. *Cancers* 2021 Feb; 13(4): 590.
27. Sverrisdóttir IS, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Turesson I, et al. Comorbidities in multiple myeloma and implications on survival: A population-based study. *Eur J Haematol* 2021 Jun;106(6):774-82.
28. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 Apr; 8(8): 479-91.
29. 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 Mar; 29(1): 3-9.
30. Duarte P. Mieloma Múltiplo: Estudo do Microambiente e Correlação com Fatores Prognósticos. Botucatu. Tese [Doutorado] - Universidade Estadual Paulista; 2020.
31. Brasil, Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN, Brasília-DF, 2011.
32. Sirohi B, Powles R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1671-83.
33. Garcia CS, Rughes CS, Muller KTC, Ricas SMMC, Almeida EB. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas. *Rev Bras Anal Clin* 2020; 52(3): 248-25.
34. Todaro J, Bigonha J, Borducchi DMM, Matos LL, Trufelli DC, Sales SMA, et al. Mieloma múltiplo: experiência de cinco anos em um Hospital Universitário. *Einstein* 2011; 9(2):145-50.
35. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, Lopes AF. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009; 31(2): 63-68.
36. Sakae TM, Santos NAF, Baldessar MZ. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. *Rev Bras Clin Med* 2010; 8(3): 216-21.

37. Centers for Disease Control and Prevention (Estados Unidos da América). Myeloma. Atlanta, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/myeloma/index.htm>. Último acesso em: jul 2022.
38. Costa LJ, Brill IK, Brown EE. Impact of marital status, insurance status, income, and race/ethnicity on the survival of younger patients diagnosed with multiple myeloma in the United States. *Cancer* 2016;122(20):3183-90.
39. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120 Suppl 12:40-61.
40. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
41. Brown LM, Gridley G, Pottern LM, Baris D, Swanso CA, Silverman DT, et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control* 2001;2(2):117-25.
42. Furini AC, Encinas M, Alves MC, Madeira EB, Lima TAM, Rodrigues JF, Fazzio CSJ. Perfil de pacientes com diagnóstico patológico de mieloma múltiplo em hospital de ensino. *Arch Health Sci (Online)* 2018;25(1):61-64.
43. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93(5):791-2.
44. Čojbašić I, Vučić M, Tijanić I, Čojbašić Ž. Impact of quality of response on survival outcomes among multiple myeloma patients treated with novel agents - a retrospective analysis. *Sao Paulo Med J* 2022 Mar-Apr;140(2):222-228.
45. Lu J, Lu J, Chen W, Huo Y, Huang X, Hou J; Chinese Medical Doctor Association Hematology Branch. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis. *Blood Cancer J* 2014 Aug; 15;4(8):e239.
46. Hameed A, Ali J, Munawar K, Arshad F, Badar F, Siddiqui N. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma: Data from a developing country. *Med J Islam Repub Iran* 2018 Feb;32:1.

47. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, Miguel JS, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(18):4701-5.
48. Tang CH, Hou HA, Huang KC, Qiu H, Liu Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan. *Ann Hematol* 2020; 99(2): 321-30.
49. Madan S, Kumar S. Review: extramedullary disease in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:802-4.
50. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78:21-33.
51. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906-8.
52. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(8):1086-107.
53. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA* 2022;327(5):464-77.
54. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. *Rev bras hematol hemoter* 2007;29(1):86-91.
55. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):67-76.
56. Santos NSJ, Draibe SA, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev Nutrição [online]* 2004;17(3):339-49.
57. American Cancer Society. Survival Rates for Multiple Myeloma. American Cancer Society [online]. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Último acesso em 14/08/2022.

58. Baker A, Braggio E, Jacobus S, Jung S, Larson D, Therneau T, et al. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood* 2013 Apr;121(16):3147-52.
59. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):578-84.
60. Beason TS, Chang SH, Sanfilippo KM, Luo S, Colditz GA, Vij R, et al. Influence of body mass index on survival in veterans with multiple myeloma. *Oncologist* 2013;18(10):1074-9.
61. Jung SH, Yang DH, Ahn JS, Lee SS, Ahn SY, Kim YK, et al. Decreased body mass index is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014 May;93(5):835-40.
62. Rades D, Conde-Moreno AJ, Gebauer N, Bartscht T, Cacicedo J, Segedin B, Schild SE. Immunoglobulin G (IgG) Subtype Is Associated with a Favorable Survival Prognosis in Patients Irradiated for Spinal Cord Compression from Myeloma. *Anticancer Research* Jan 2016;36(1):375-8.
63. Wang L, Jin FY, Li Y, Sun JN, Zhang JJ, Tang R, Zhong YP. IgA Type Multiple Myeloma, Clinical Features, and Prognosis. *Chin Med J (Engl)* 2018 May; 131(10):1249-50.
64. Gomes BMS, Martins CA. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de medula óssea. Goiás. Monografia [Graduação] - Escola de Ciências Médicas e da Vida - Puc Goiás; 2021.
65. Todaro J, Manhani AR, Kutner JM, Ribeiro AA, Rodrigues M, Kerbauy FR, et al. Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a Brazilian institution experience in 15 years of follow-up. *Einstein* 2011 Jun;9(2):119-23..
66. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SJ. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood* 2019, v(7):652-659.
67. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016 May;34(13):1544-57.

68. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, Engert A. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005 Apr;97(7):489-98.
69. Barbosa DM, Ogava LG, Manso MEG. Tratamento oncológico e o impacto na vida de idosos. *Brazilian Journal of Health Review* 2021; 4(3):12094-104.
70. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015 Sep;33(26):2863-9.
71. Kiba T, Ito T, Nakashima T, Okikawa Y, Kido M, Kimura A, Kameda K, Miyamae F, Tanaka S, Atsumi M, Sumitani Y, Shitakubo Y, Niimi H. Bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: higher AST and LDH levels associated with a worse prognosis on overall survival. *BMC Cancer* 2014 Jun;14:462.
72. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014.
73. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL. Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):220-8.
74. Silva ROP, Faria RMD, Côrtes MCJW, Clementino NCD, Faria JR, Moraes TEC, et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30(6):437-44.

ANEXO I – Instrumento de coleta de dados

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO – PESQUISA	
1. Código do Paciente: _____	
2. Pesquisador (nome): _____	
3. Responsável pela coleta de dados: _____	
4. Data: ____/____/____	5. Local: _____
6. Observações:	

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE					
7. Iniciais do Paciente	_____	8. Nº SES (TRACK)	_____	9. Nº MV SOUL	_____
10. Data de Nascimento	____/____/____	11. Idade em anos completos	_____		
12. Data consulta	____/____/____				
13. Nome do Médico	_____		14. CRM do médico	_____	
15. Sexo	(1) Feminino	(2) Masculino			
16. Cor aparente	(1) Branca	(2) Preta	(3) Parda	(7) NR	
	(4) Amarela	(5) Indígena	(6) Outra		
17. Setor de tratamento	(1) Público	(2) Complementar	(3) Público > Complementar	(4) Complementar > Público	
18. Estado Civil	(1) Solteiro	(2) Casado	(3) Divorciado	(4) Viúvo (5) NR	
19. Escolaridade	(1) Analfabeto	(2) Ensino fundamental	(3) Ensino Médio	(4) Ensino Superior (5) NR	
20. Aposentado	(1) Sim	(2) Não	(3) NR		
CONTATO DO PACIENTE					
21. Endereço Residencial:					
22. Cidade:	23. Bairro:		24. CEP:		
25. País:	26. Estado:				
27. Telefone celular:	28. Telefone Fixo:				
CONTATO DE REFERÊNCIA DO PACIENTE					
29. Nome:					
30. Endereço Residencial:					
31. Cidade:	32. Bairro:		33. CEP:		
34. País:	35. Estado:				
36. Telefone celular:	37. Telefone Fixo:				
DADOS DO DIAGNÓSTICO					
38. Data do início dos sintomas	____/____/____	42. Peso diagnóstico (kg)	_____		
39. Data diagnóstico	____/____/____	43. Altura diagnóstico (m)	_____		
40. Data início TTO	____/____/____	44. IMC (kg/m ²)	_____		
41. Data da última consulta	____/____/____	45. CID (Doença)	_____		

MEDICAMENTOS

MEDICAMENTO OU REMÉDIO	COMO CONSUME
<p>46.1 Nome comercial _____</p> <p>46.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>46.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>46.4 TIPO _____</p> <p>46.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>46.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>46.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>47.1 Nome comercial _____</p> <p>47.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>47.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>47.4 TIPO _____</p> <p>47.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>47.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>47.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>48.1 Nome comercial _____</p> <p>48.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>48.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>48.4 TIPO _____</p> <p>48.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>48.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>48.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>49.1 Nome comercial _____</p> <p>49.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>49.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>49.4 TIPO _____</p> <p>49.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>49.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>49.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>50.1 Nome comercial _____</p> <p>50.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>50.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>50.4 TIPO _____</p> <p>50.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>50.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>50.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>51.1 Nome comercial _____</p> <p>51.2 Fórmula/Nome genérico _____</p>	<p>51.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>51.4 TIPO _____</p> <p>51.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p> <p>51.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____</p> <p>51.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO</p>
<p>52.1 Nome comercial _____</p>	<p>52.3 USA DESDE QUANDO: _____</p> <p>52.4 TIPO _____</p> <p>52.5 DOSAGEM (mg/ml) _____</p>

52.2 Fórmula/Nome genérico	52.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____ 52.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO
53.1 Nome comercial	53.3 USA DESDE QUANDO: _____ 53.4 TIPO _____ 53.5 DOSAGEM (mg/ml) _____
53.2 Fórmula/Nome genérico	53.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____ 53.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO
54.1 Nome comercial	54.3 USA DESDE QUANDO: _____ 54.4 TIPO _____ 54.5 DOSAGEM (mg/ml) _____
54.2 Fórmula/Nome genérico	54.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____ 54.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO
55.1 Nome comercial	55.3 USA DESDE QUANDO: _____ 55.4 TIPO _____ 55.5 DOSAGEM (mg/ml) _____
55.2 Fórmula/Nome genérico	55.6 POSOLOGIA (nº vezes/dia) _____ 55.7 PRECISA FRACIONAR? (1) SIM (2) NÃO

VARIÁVEIS CLÍNICAS (PRONTUÁRIO FÍSICO/ELETRÔNICO)

Ficha de admissão Mieloma Múltiplo – CID a cadastrar: C 90 - 1ª CONSULTA

56. Data do diagnóstico de Mieloma Múltiplo: ____/____/____

57. Presença de comorbidades: Não (0) Sim (1)

Confirmação anatomopatológica:

58. Mielograma	58.1 Data: _____	58.2 % de plasmócitos: _____
59. Biópsia de medula	59.1 Disponível: Não () Sim ()	
	59.2 Data: _____	59.3 % de plasmócitos: _____
60. Imunohistoquímica	60.1 Disponível: Não () Sim ()	
	60.2 Data: _____	60.3 % de plasmócitos: _____
61. Imunofenotipagem	61.1 Disponível: Não () Sim ()	
	61.2 Data: _____	61.3 % de plasmócitos: _____
62. Cariótipo ou FISH	62.1 Disponível: Não () Sim ()	

62.2 Data: _____

62.3 Resultado: _____

63. Outros dados relevantes na avaliação medular?

 Não Sim _____**Laboratório do Diagnóstico**

64. Creatinina

64.1 Disponível: Não () Sim (): _____

65. Hemograma

65.1 Disponível: Não () Sim (): 65.2 Hemoglobina:

_____ g/dL 65.3 Leucócitos: _____ /mm³65.4 Plaquetas: _____ /mm³

66. Cálcio total

66.1 Disponível: Não () Sim (): _____

67. Cálcio iônico

67.1 Disponível: Não () Sim (): _____

68. B2-microglobulina

68.1 Disponível: Não () Sim (): _____

69. Albumina

69.1 Disponível: Não () Sim (): _____

70. Desidrogenase láctica

70.1 Disponível: Não () Sim (): _____

71. Quantificação do Pico monoclonal na eletroforese

71.1 Disponível: Não () Sim (): _____

72. Tipo de pico monoclonal IgG IgG kappa IgG lambda IgA IgA kappa IgA lambda Kappa livre Lambda livre IgD IgM Não secretor Desconhecido

Dosagem da Imunoglobulina de cadeia pesada aumentada.

73. Disponível: Não () Sim (): _____

74. Proteinúria de 24h

74.1 Disponível: Não () Sim (): _____ g em 24h

75. Imunofixação de proteínas urinárias

75.1 Disponível: Não () Sim (): _____

76. Imunofixação de proteínas séricas

76.1 Disponível: Não () Sim (): _____

77. Kappa livre

77.1 Disponível: Não () Sim (): _____

78. Lambda livre

78.1 Disponível: Não () Sim (): _____

79. Relação de cadeias leves livres

79.1 Disponível: Não () Sim (): _____

80. Presença de lesões osteolíticas Sim Não81. Plasmocitoma extramedular Ausente um 2 ou mais**82. Classificação de Durie-Salmon ao diagnóstico:** IA IB IIA IIB IIIA IIIB**83. Classificação de ISS (International Staging System) ao diagnóstico:** I II III**84. Classificação de ISS revisado ao diagnóstico:** I II III

85. Paciente elegível a transplante: Não () Sim ()

86.1 Escolha da primeira linha de tratamento:

86.2 Esquema: _____

86.3 Escolha da segunda linha de tratamento:

86.4 Esquema: _____

86.5 OBSERVAÇÕES:

DADOS DE SOBREVIDA

87. DATA DO DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO: ____/____/____

88. DATA DA PRIMEIRA REMISSÃO: ____/____/____ () NÃO SE APLICA

89. OBSERVAÇÕES (registrar se houve mais de uma remissão e tomar nota das datas):

90. DATA DA PRIMEIRA RECAÍDA: ____/____/____ () NÃO SE APLICA

91. OBSERVAÇÕES (registrar se houve mais de uma recaída e tomar nota das datas):

92. DATA DO REGISTRO MAIS RECENTE EM PRONTUÁRIO (FÍSICO E/OU ELETRÔNICO): ____/____/____

93. DATA DO ÓBITO ____/____/____ () NÃO SE APLICA