

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

JULIA DE ANDRADE SÁ

**MIELOMA MÚLTIPLO:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL**

RECIFE

2016

JULIA DE ANDRADE SÁ

**MIELOMA MÚLTIPLO:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karla Melo Ferreira da Silva

RECIFE

2016

S111m

Sá, Julia de Andrade.

Mieloma múltiplo: diagnóstico clínico e laboratorial./
Julia de Andrade Sá. – Recife, 2016.
31f.:il.

Monografia: Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em
Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Instituto
Nacional de Ensino Superior e Pesquisa. Centro de
Capacitação Educacional.

Orientador (a): Dr^a. Karla Melo Ferreira da Silva.

1. Mieloma Múltiplo. 2. Plasmócito. 3. Imunoglobulina
Monoclonal. 4. Sintomas. 5. Diagnóstico. I. Título.

CDU: 616.006(043.2)

JULIA DE ANDRADE SÁ

**MIELOMA MÚLTIPLO:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Recife, 2016.

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades para a conclusão desse curso.

Aos meus pais, Noélia Feitosa de Andrade Sá e Oscar de Oliveira Sá Filho, pelo amor, apoio e paciência.

A minha orientadora Karla Melo Ferreira da Silva, pelo pouco tempo que tivemos, pelas suas correções e incentivos.

Agradecer aos colegas de classe, pois passamos por muitos momentos difíceis, de alegrias, de esperança e vitórias.

A instituição do CCE, seu corpo docente, direção e administração.

O meu muito obrigado.

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é considerado uma neoplasia maligna de plasmócitos na medula óssea, afetando o desenvolvimento das células sanguíneas e formando imunoglobulinas monoclonais anômalas (Proteína M). São encontrados três achados para a sua confirmação: proteína monoclonal na urina ou no soro; grande quantidade de plasmócitos na medula óssea representando mais de 10%; insuficiência renal e doença óssea causada por danos nos tecidos ou órgãos. O objetivo deste trabalho foi abordar o diagnóstico clínico e laboratorial do Mieloma Múltiplo, resumindo a fisiopatologia e apresentando o acompanhamento da doença. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura com buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos como, os sites da Scientific Electronic Library Online (SciELO), banco de dados da Publisher Medline (PubMed), BVS (Biblioteca virtual em saúde) e Google Acadêmico. Trata-se de uma doença incurável e com um número alto de plasmócitos presente na medula óssea afetando pessoas que tenham idade a partir dos 50 anos de idade, do sexo masculino e de raça negra. Durante o desenvolvimento da doença vão surgindo múltiplas lesões líticas no esqueleto, considerada uma doença osteo-destrutiva generalizada afetando a coluna vertebral, as costelas, o crânio, a pélvis e o fêmur. Ocorrem alguns sintomas como: caquexia, lesões osteolíticas, fraturas patológicas, infecções recorrentes, hipercalcemia, dores ósseas, anemia progressiva e insuficiência renal. Para o diagnóstico rápido de MM será indicado raios-X de determinadas regiões que o MM acomete, alguns exames de sangue como: hemograma, cálcio, VHS, creatinina, albumina, eletroforese de proteína sérica e urinária, ácido úrico e, o mais importante para a confirmação, uma biópsia de medula óssea.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Plasmócito. Imunoglobulina monoclonal. Sintomas. Diagnóstico.

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is considered malignant neoplasia of plasmocytes in the bone marrow, affecting the development of blood cells and forming anomalous monoclonal immunoglobulin (M Protein). In order to confirm the disease there are three things that have to be found: monoclonal protein in the urine or in the serum; great amount of plasmocytes in the bone marrow representing more than 10%; renal failure and bone disease caused by diseases in the tissues or organs. The objective of this work was to approach the clinical laboratorial diagnosis of Multiple Myeloma, summarizing the pathophysiology and presenting the disease management. The methodology used was a literature review based on magazine articles from electronic collection such as Scientific Electronic Library Online (SciELO) websites, Publisher Medline (PubMed) database, Health Virtual Library (HVL) and Google Scholar. It is a cureless disease with a high number of plasmocytes in the bone marrow affecting black men from the age of 50. Multiple lytic bone lesions appear during its development considered a generalized bone destructive disease affecting the spine, ribs, skull, pelvis and femur. Some of the symptoms are cachexy, osteolytic lesions, pathologic fractures, recurrent infections, hypercalcemia, bone pain, progressive anemia and renal failure. For a fast diagnosis of MM it will be indicated X-rays of certain areas where MM attacks, some bloodtests like complete blood count, calcium, erythrocyte sedimentation rate (ESR), creatinine, albumin, electrophoresis of serum and urine protein, uric acid and the most important to the confirmation, a bone marrow biopsy.

Key-words: Multiple Myeloma, Plasmocyte, Monoclonal Immunoglobulin, Symptoms, Diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Lâmina de paciente com diagnóstico em Mieloma Múltiplo, tendo como característica principal a presença de plasmócitos	16
Quadro 1 - Sistema de estadiamento internacional do Mieloma Múltiplo ao diagnóstico.....	20
Quadro 2 -Sistema de estadiamento de Durie-Salmonstage: avalia os níveis de células tumorais no Mieloma Múltiplo.....	21
Figura 2 - Resultado de uma Eletroforese de Proteína indicando que a região 4 está positiva para Mieloma Múltiplo.....	22
Figura 3 - Roleaux eritrocitário presente em uma lâmina de paciente com Mieloma Múltiplo..	23
Figura 4 - Radiografia de coluna lombossacral apresentando uma fratura vertebral provocada por uma osteopenia difusa causada pelo Mieloma Múltiplo.	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APOPTOSE	Morte Celular Programada
BMO	Biópsia de Medula Óssea
CD138	sindecán-1
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DSS	Durie-Salmonstage
EFP	Eletroforese de Proteínas
EPO	Eritropoetina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV 8	Herpes Vírus Humano tipo 8
IgG;IgA;IgE e IgD	Imunoglobulinas
IL-6 e IL-1-beta	Interleucinas
IR	Insuficiência Renal
ISS	International Staging System
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Médula Óssea
P53	Gene Supressor Tumoral
PCR	Proteína c Reativa
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PROTEÍNA DE BENCE-JONES	Imunoglobulinas de Cadeias Leves (Kappa e Lambda)
PROTEÍNA M	Imunoglobulinas Monoclonais
RAS	Protótipo responsável pela transdução de sinal de oncogenes
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido ribonucléico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
β2	Beta 2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	JUSTIFICATIVA.....	13
1.2	OBJETIVOS.....	14
1.2.1	Objetivo Geral.....	14
1.2.2	Objetivos Específicos.....	14
2	METODOLOGIA.....	15
3	FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	16
3.1	Definição, Epidemiologia e Fisiopatologia.....	16
3.2	Sintomas.....	18
3.3	Diagnóstico	20
3.3.1	Beta-2 microglobulina e Albumina.....	20
3.3.2	Eletroforese de Proteínas.....	21
3.3.3	Hematologia.....	22
3.3.4	Exames de Imagem.....	24
3.3.5	Exames Bioquímicos de sangue.....	25
3.3.6	Exame de urina.....	25
3.4	Tratamento.....	26
3.4.1	Tratamento para pacientes Refratários ou com Recidiva.....	27
4	CONCLUSÃO.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO A.....	31
	DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS	

1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é considerado uma neoplasia maligna de plasmócitos na medula óssea, afetando o desenvolvimento das células sanguíneas e formando imunoglobulinas monoclonais anômalas (Proteína M). Tem incidência a partir dos 50 anos de idade acometendo mais o sexo masculino e a raça negra (DIAS et al.,2014).

Estima-se que 86.000 casos de MM vêm se apresentando por ano no mundo, sendo o segundo câncer hematológico com mais predominância após o Linfoma não-Hodgkin representando 1% entre todos os cânceres. (SAKAE et al., 2010).

O MM encontra-se mais em afro-descendentes e em homens do que em mulheres (3:2) nos Estados Unidos. Estudos afirmam que o risco de desenvolver MM aumenta com a idade, sendo incurável, o câncer apresenta uma vida média estimada em três anos, logo, menos de 10% vivem mais de 10 anos (SAKAE et al.,2010).

Durante o desenvolvimento da doença vão surgindo múltiplas lesões líticas no esqueleto, considerada uma doença osteo-destrutiva generalizada afetando a coluna vertebral, as costelas, o crânio, a pélvis e o fêmur. Ocorrem alguns sintomas como: caquexia, lesões osteolíticas, fraturas patológicas, infecções recorrentes, hipercalcemia, dores ósseas, anemia progressiva e insuficiência renal. Com os procedimentos terapêuticos a sobrevida aumenta para cinco anos (35% de chance) (VALENTIM et al., 2011).

Alguns exames são necessários para a triagem do MM que são: Velocidade de Hemossedimentação (VHS), hemograma, cálcio, creatinina, albumina, ácido úrico, eletroforese de proteínas sérica e urinária e raios-x de áreas sintomáticas. (DIAS et al., 2014).

Podendo de ser realizado um diagnóstico diferencial do aspirado, biopsia da medula óssea, imunofixação sérica e urinária e raios-X do esqueleto também são necessários. Quando constatado o câncer, deve ser analisado a fase ou estágio da doença (DIAS et al., 2014).

O exame realizado na medula óssea é de grande importância para a identificação do MM, logo, estará presente grande quantidade de células plasmáticas com características malignas e morfologia anômala. São encontrados três achados para a sua confirmação: proteína monoclonal na urina ou no soro; grande quantidade de

plasmócitos na medula óssea representando mais de 10%; e insuficiência renal e doença óssea causada por danos nos tecidos ou órgãos. Não tendo lesões ou dano tecidual e com presença de mais de 10% de plasmócitos na medula óssea será conhecida como "mieloma assintomático" (MÁRCIO;CRISTINA,2015).

Com o tratamento o paciente passa a ter uma sobrevida e a qualidade de vida melhor. São realizadas sessões de quimioterapia e/ou o transplante autólogo ou heterólogo. Nos últimos anos com o aparecimento do MM houve um aumento pelas drogas de antimieloma, causando grandes expectativas quanto aos resultados. A talidomida e o bertezumibe são as drogas utilizadas aqui no Brasil (FERNANDES LUIZ, 2013).

1.1 JUSTIFICATIVA

O que impulsionou a realização desse trabalho foi à dificuldade que o mieloma múltiplo de apresentar ao paciente portador, por ser de origem desconhecida e não apresenta cura. O diagnóstico precoce é de extrema importância no tratamento e sobrevida dos pacientes. Um maior conhecimento dos profissionais de saúde ajuda no diagnóstico, além de um melhor esclarecimento aos familiares do que se trata a doença e como lidar com sintomas, tratamento e dúvidas no seu dia a dia. Tais informações são essenciais para o bem estar e prolongamento da expectativa de vida dos pacientes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Abordar o diagnóstico clínico e laboratorial do Mieloma Múltiplo.

1.2.2 Objetivos específicos

- Resumira fisiopatologia;
- Apresentar o acompanhamento da doença e sua morbimortalidade;
- Relacionar os exames laboratoriais úteis;
- Expor os principais avanços no tratamento.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura enfocando o diagnóstico clínico e laboratorial no Mieloma Múltiplo. Para fomentar a construção da revisão foram realizadas buscas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos, como os sites da Scientific Electronic Library Online (SciELO), banco de dados da Publisher Medline (Pubmed), BVS (Biblioteca virtual em saúde) e Google Acadêmico.

Foram utilizadas as palavras-chaves: Mieloma Múltiplo. Plasmócito. Imunoglobulina monoclonal. Sintomas. Diagnóstico.

A pesquisa considerou artigos publicados entre os anos de 2008 a 2015, incluindo-se publicações no idioma português.

Foi realizada uma análise exploratória para reconhecimento dos artigos que interessavam à pesquisa de maneira geral, além destes, foram incluídos legislação, livros e manuais aplicados ao tema.

3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

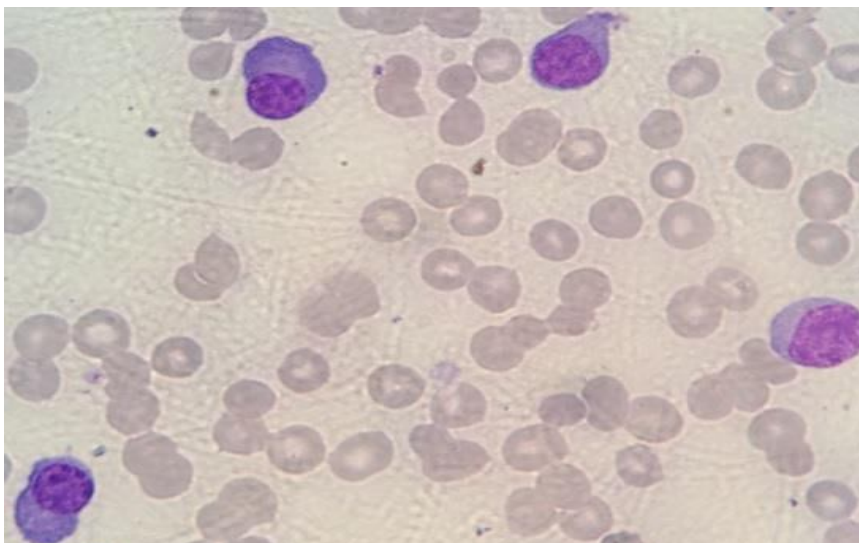
3.1 Definição, epidemiologia e fisiopatologia

O Mieloma Múltiplo é considerado uma doença neoplásica devido à presença de plasmócitos na medula óssea, presença de proteína monoclonal no soro ou urina e danos nos tecidos (**Figura 1**). Não se sabe a causa dessa doença, ou seja, mostra uma etiologia desconhecida (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A proteína monoclonal (proteína-M) são imunoglobulinas normais presente na urina ou no soro apresentada por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e cadeias leves (kappa e lambda). A avaliação do componente M é de grande importância no diagnóstico para o paciente com mieloma múltiplo (MS, 2015).

Os plasmócitos se originam a partir da ativação de linfócitos B. Eles eliminam imunoglobulinas que são proteínas essenciais para a formação de anticorpos que vão destruir as infecções (SMELTZER et al., 2011).

Figura 1- Lâmina de paciente com diagnóstico em Mieloma Múltiplo, tendo como característica principal a presença de plasmócitos.



Fonte: Barros (2015).

O contato com a radiação ionizante, pesticidas e metais pode ocasionar um aumento das chances para neoplasia em células B portadoras de defeitos genéticos. Assim como as infecções e a obesidade pode aumentar o risco de MM. Com isso, a chance da estimulação antigênica ou imunológica crônica tem sido vista como possível causa. Os fatores genéticos podem estar envolvidos em uma pequena percentagem de casos (PEDRO XAVIER, 2013).

O Mieloma Múltiplo representa 1% das neoplasias malignas, conquistando o 2º lugar dentro do contexto das neoplasias hematológicas mais comuns (10%) ficando atrás dos linfomas (PATRÍCIA AHLERT, 2013).

Nos Estados Unidos, segundo Patrícia Ahlert (2013), o MM exibe um percentual de 1% de todas as neoplasias malignas e um percentual de 10% das neoplasias malignas hematológicas. Ocorre a existência de 4 casos por 100.000 habitantes, e, aproximadamente 15.000 novos casos por ano são identificados. Em 2004, 15.270 novos casos foram reconhecidos logo no ano 11.070 doentes com esta neoplasia foram a óbito neste país.

Nas últimas pesquisa a população brasileira passou a ter um aumento na expectativa de vida. Associado com a melhoria da qualidade de vida foi constatado um aumento de algumas doenças que estão mais presentes na faixa etária mais elevada. Doenças ocasionadas por distúrbios imunológicos e hematológicos são como um desafio para os clínicos (ATAÍDE et al.,2011).

No Brasil, não se sabe precisamente a incidência de MM, um estudo recente analisou o perfil de mieloma em 16 instituições brasileiras. Foram avaliados 1.112 pacientes, no ano de 1998 a 2004, do sexofeminino49, 7% e do sexo masculino50, 3%, apresentando idade média de 60,5 anos, logo a maioria com doença avançada (RENATA LIMA, 2012).

Alguns fatores podem ser capazes de causar ou desencadear o MM. Alguns fatores de risco compondo à etiologia do MM são: doenças imunes crônicas, contato com a radiação, contato ocupacional a solventes orgânico assim, como, vários vírus e agentes infecciosos tem sido envolvidos na sua patogênese, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o herpes vírus humano tipo 8 (HSV 8) (PATRÍCIA AHLERT, 2013).

As alterações genéticas no MM estimulam processos de inibição da morte celular programada (apoptose), translocações cromossômicas, instabilidade genética,

alterações em moléculas de adesão e mutação de p53 e RAS, tudo isso através da liberação de citocinas. Logo as interleucinas IL-6, IL-1-beta, o fator de necrose tumoral (TNF) e a expressão de sindecan-1 (CD138) são considerados de grande relevância. O processo se multiplica até atingir a formação do plasmócito clonal (NELSON HAMERSCHLAK, 2010).

De acordo com Márcio e Cristina (2015) o mieloma múltiplo se apresenta de quatro formas devido o tipo de imunoglobulina presente, são elas:

- IgG: encontrado em 60% dos MM. Presentes em infecções e crescimento tumoral com resultado de cálcio baixo e com valor alto da proteína M no soro (MÁRCIO;CRISTINA,2015).
- IgA: encontrado em 20% dos MM. O sangue apresenta viscosidade, hipercalcemia e infecções com alto grau de complicações (MÁRCIO;CRISTINA,2015).
- IgD e IgE : presente em menos de 1% dos casos e extremamente raro. Acomete mais os homens apresentando lesão extraóssea. Pacientes com menos de 60 anos são diagnosticados com dois terços dessa imunoglobulina. Pacientes com essa doença tem uma sobrevida de 14 meses logo após a confirmação dessa imunoglobulina presente (MÁRCIO; CRISTINA, 2015).

3.2 Sintomas

Todaro et al. (2011) apontam uma associação de critérios para os diagnósticos clínico e laboratorial, são eles: insuficiência renal, anemia, hipercalcemia e/ou lesões ósseas; detecção de proteína monoclonal sérica e/ou urinária, infiltração por plasmócitos clonais na medula e/ou existência de plasmocitoma.

- Hipercalcemia: presença de 15-30% dos casos incluindo a insuficiência renal. Ocasionalmente a destruição óssea acarretada pelo mieloma múltiplo. Pacientes com mieloma apresenta uma disfunção renal e uma reabsorção tubular de cálcio elevado, com isso os rins mostram uma dificuldade para eliminar o aumento de cálcio, elevando os seus níveis séricos. A hipercalcemia esta mais presente nas doenças avançadas, e com volume tumoral alto, com presença de valores acima de 12 mg/dl estimulando uma aglomeração da urina com perda de água e depleção de volume dando início aos sintomas de poliúria e sede (SOARES JOÃO,2013).

- Insuficiência renal: ocorre devido o acúmulo de proteínas monoclonais nos néfron. Com a presença de cadeias leves passa a ocasionar lesão dos túbulos coletores e membrana glomerular levando uma inflamação com fibrose intersticial e formação de cilindros eosinofílicos. Alguns fatores como: medicamentos nefrotóxicos, desidratação e hipercalcemia a IR passa a se agravar mais (BARROS LUÍS, 2015).

Com a eliminação das cadeias leves (κ e λ), conhecida como proteinúria de Bence-Jones, leva a uma insuficiência renal, devido a sua grande produção, com isso o organismo usa os rins para eliminá-las através da urina (LUIZ FERNANDES, 2013).

- Lesões ósseas: considerada a principal manifestação clínica do MM. Com a evolução da terapia antitumoral e de tratamentos bem mais agressivos, a ocorrência de doença óssea é muito alta, levando a fraturas patológicas, pressão da medula espinhal, hipercalcemia e dor, sendo considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade (AHLERT PATRÍCIA, 2013). Em caso de fraturas em ossos longos, médicos ortopedistas serão convocados para uma avaliação e juntamente com outros médicos (hematologista, ortopedista e neurocirurgião) será decidida uma melhor forma de tratamento para o MM e com segurança (MS, 2015).

- Plasmocitoma: causa pressão ou deslocamento dos nervos, da medula espinhal e até mesmo do tecido cerebral, afetando os ossos e tecidos moles. O efeito depressão representa uma emergência médica e com tratamento imediato, com altas doses de corticosteróides, radioterapia ou neurocirurgia (AHLERT PATRÍCIA, 2013).

- Anemia: ocorre devido à diminuição do número de glóbulos vermelhos ou da concentração da hemoglobina, levando a diminuição da oxigenação tecidual. A anemia presente no paciente com câncer é considerada uma descoberta comum e muito importante para o sintoma (AHLERT PATRÍCIA, 2013). As células neoplásicas geralmente se encontram na MO(médula óssea) podendo também ser encontrada no sangue periférico(BARROS LUÍS, 2015).

- Infecção no MM: A infecção é uma das principais causas de morte entre os pacientes com MM, que leva a uma redução na formação de imunoglobulinas normais, fazendo com que as células do MM passem a não fabricar anticorpos funcionais, tendo um grande índice a infecções e apresentando uma recuperação lenta. (DIAS et al., 2015). Alguns riscos são considerados para a presença de infecção no MM são eles: idade avançada, aumento de ferro provocadas por várias transfusões,

hiperglicemia causada por medicações, insuficiência renal, doença óssea. Bactéria e fungos são considerados fatores que provocam infecções, logo o diagnóstico assim como o tratamento deverá ser o mais rápido possível (AHLERT PATRÍCIA, 2013).

3.3 Diagnóstico

Com a apresentação clínica, os pacientes são avaliados quanto ao diagnóstico laboratorial, devido aos critérios padronizados internacionalmente e por categoria pelo International Staging System (ISS) e pelo Durie-Salmon (Durie-Salmon stage–DSS) (TODARO et al., 2011).

O ISS apresenta três estádios como mostra o (**Quadro 1**), constituído de dois marcadores laboratoriais de atividade de doença: beta-2 microglobulina e albumina. O DSS se apresenta em três estádios segundo os valores de hemoglobina, creatinina, cálcio sérico, níveis de imunoglobulina secretada e extensão das lesões líticas ósseas como mostram o (**Quadro 2**) (TODARO et al., 2011).

3.3.1 Beta-2 microglobulina e Albumina

Esses marcadores simples avaliam o estágio da doença. A albumina sérica (apresenta-se reagentemente na fase aguda negativo) e a beta-2-microglobulina sérica (mede a carga tumoral, definindo a quantidade de câncer ou o número de células cancerosas presentes no corpo). Os pacientes com esses indicadores satisfatório apresentam uma sobrevida de 62 meses, enquanto aqueles com esses indicadores sombrios têm uma sobrevida de 29 meses (SMELTZER et al., 2011).

Quadro 1 - Sistema de estadiamento internacional do Mieloma Múltiplo ao diagnóstico.

Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)	
Estádio I	β 2microglobulina sérica < 3,5mg/dL Albumina sérica > 3,5g/dL
Estádio II	Nem I nem III*
Estádio III	β 2microglobulina sérica > 5,5mg/dL
*Existem 2 categorias no estágio II β 2microglobulina sérica < 3,5mg/dL, mas albumina sérica < 3,5g/dL β 2microglobulina sérica > 3,5mg/dL, mas albumina sérica > 3,5g/dL	

Fonte: Barros (2015).

Quadro2- Sistema de estadiamento de Durie-Salmonstage: avalia os níveis de células tumorais no Mieloma Múltiplo.

Critérios
<p>Estádio I Todos os seguintes: Hemoglobina >100g/L Cálcio sérico <12mg/dL Na radiografia, estrutura óssea normal (escala 0) ou plasmocitoma solitário apenas taxas de produção de componente M baixas: IgG <50g/L IgA <30g/L Componente M de cadeia leve na urina em eletroforese <4g/24 horas</p>
<p>Estádio II Não se encontra nem no estágio I nem III</p>
<p>Estádio III Um ou mais dos seguintes: Hemoglobina <85g/L Cálcio sérico >12mg/dL Lesões líticas ósseas avançadas Taxas altas de componente M IgG >70g/L IgA >50g/L Componente M de cadeia leve na urina em eletroforese >12g/24 horas</p>
<p>Subclassificação: A: creatinina sérica <2mg/dL B: creatinina sérica >2mg/dL</p>

Fonte: Silva (2012).

O diagnóstico clinicopatológico do MM passa a ser baseado nos resultados radiológicos e laboratoriais. Sendo identificado devido às alterações radiográficas que estão presentes, logo o diagnóstico final será realizado pelo exame da medula óssea (ROBBINS; COTRAN, 2010).

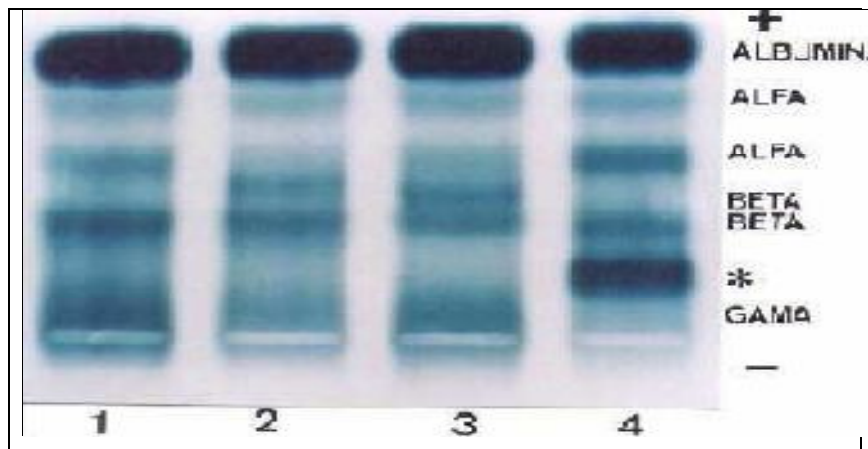
3.3.2 Eletroforese de proteínas

A eletroforese ocorre devido a passagem de partículas elétricas (proteínas) carregadas em uma solução que conduz corrente elétrica contínua, homogênea e estabilizada através da solução. É um exame constituído na separação de frações de proteínas, enzimas, ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA). Passa a

ser usada uma cuba com dois compartimentos (um com eletrodo de coloração preto indicando o pólo negativo e o outro eletrodo de coloração vermelha indicando o pólo positivo) juntamente com a solução tampão que pode ser escolhida entre elas estão : agarose, acetato de celulose, gel de amido ou gel de poliacrilamida. Em seguida é realizado a passagem de uma corrente elétrica, feita a coloração com seu determinado tempo e descorado em seguida (ARISA; SABRINA, 2008).

A eletroforese de proteínas (EFP) no soro é considerada um procedimento simples para separação das proteínas (**Figura 2**). Em circunstâncias normais são separadas cinco bandas do soro: alfa-1, alfa-2, beta e gamaglobulinas (ARISA; SABRINA, 2008).

Figura 2 - Resultado de uma Eletroforese de Proteína indicando que a região 4 está positiva para Mieloma Múltiplo.



Fonte: Borges e Rodrigues, 2008.

Quando ocorre um aumento de proteína monoclonal ou proteína M, no soro, na urina ou o aparecimento de cadeia leve é considerado um importante parâmetro no diagnóstico do MM (SMELTZER et al., 2011). É fundamental diferenciar o aumento de imunoglobulinas policlonal da monoclonal, logo o aumento monoclonal origina-se de um processo clonal, podendo ser maligno ou potencialmente maligno, já a elevação policlonal das imunoglobulinas é ocasionado por um processo reacional ou inflamatório (ZAGO et al., 2013).

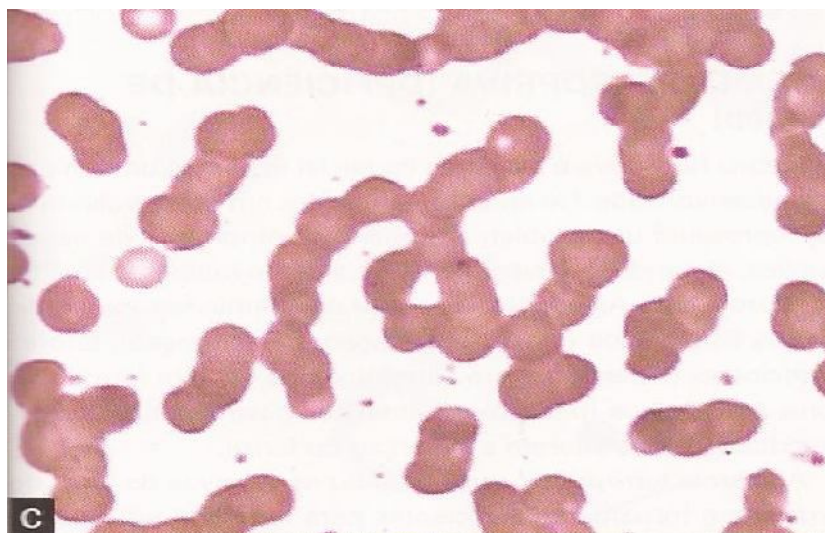
3.3.3 Hematologia

Zago et al.(2013) explica que na anemia, a presença normocítica e normocrômica é considerada o fato mais freqüente no mieloma múltiplo. A hemoglobina freqüentemente fica em torno de 7 a 12 g/dl. Na solicitação do hemograma passam a ser estudados a presença de hemácias empilhadas conhecidas como Roleaux (**Figura 3**) e plasmócitos circulantes. Ainda na hematologia é realizada a velocidade de hemossedimentação (VHS), mielograma e biópsia de medula óssea (MS, 2015).

O VHS é um teste que ajuda na identificação e no acompanhamento de doenças inflamatórias, malignas e do tecido conectivo. Regulando a sedimentação espontânea dos eritrócitos por um determinado tempo, considerado um teste sensível, mas não específico sendo o primeiro indicador de doença (MÁRCIO; CRISTINA, 2015).

Normalmente, devido à grande presença de íons de potássio dentro da hemácia, o número de sódio estará em menor quantidade (apresentando carga elétrica positiva) logo, ao redor das hemácias apresentará uma carga elétrica negativa fazendo com que elas se afastem e assim evitando o empilhamento, fenômeno conhecido como potencial zeta (MÁRCIO; CRISTINA, 2015). Roleaux ocorre devido à eliminação do potencial zeta que ajuda na repulsão dos eritrócitos devido à presença de sua carga elétrica negativa (LUÍS SANTOS, 2015).

Figura 3-Roleaux eritrocitário presente em uma lâmina de paciente com Mieloma Múltiplo.

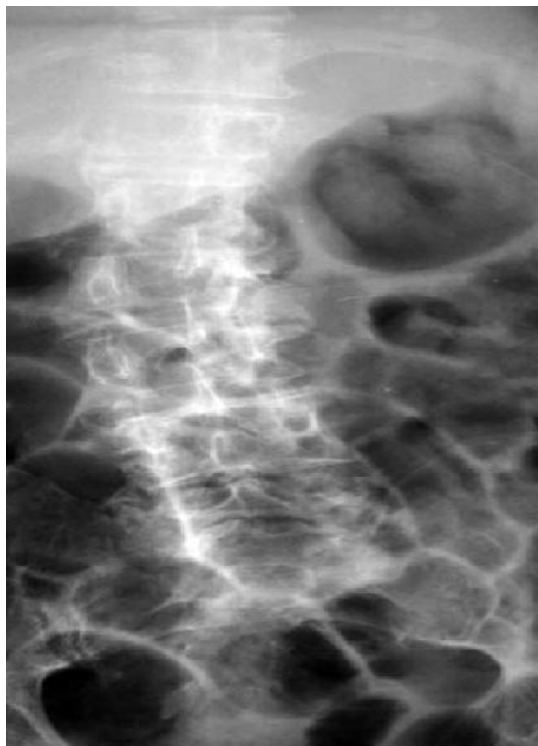


Fonte: Melo e Silveira, 2015.

3.3.4 Exames de imagem

Serão realizados raios-X de esqueleto para identificar a doença óssea no paciente que tem MM, deve ser investigado no exame o tórax, coluna cervical, torácica, lombar e sacra, úmero, fêmur, crânio e pelve (**Figura 4**). A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é realizada na coluna e pelve, ajuda na visualização da proporção da lesão e como esta a infiltração na medula óssea e também na visualização dos plasmocitomas medulares e extramedulares assim como na identificação de lesões assintomáticas. A tomografia computadorizada é extremamente sensível para a detecção de lesão lítica. Sendo menos recomendada. A Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT) não tem resultado claro no MM. Pode ser útil na identificação de plasmocitomas extramedulares e no estadiamento da doença (ZAGO et al .,2013).

Figura 4- Radiografia de coluna lombossacral apresentando uma fratura vertebral provocado por osteopenia difusa causada pelo Mieloma Múltiplo.



Fonte: Ataíde et al., 2011.

A Ressonância Magnética RM passa a amostrar um percentual de 20%-56% de lesões líticas nos pacientes que apresentarem radiografia normal e não serão expostos à radiação durante o exame (MS, 2015).

3.3.5 Exames bioquímicos de sangue

Alguns exames passam a ser solicitados para o diagnóstico do MM são eles: cálcio sérico total; albumina; cálcio iônico; uréia; creatinina; desidrogenase láctica (DHL); beta2- microglobulina e proteína C reativa (PCR); eletroforese de proteínas séricas são elas: dosagem das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE); dosagem de cadeias leves livres que são: kappa e lambda (MS, 2015).

A creatinina apresenta um índice alto em até 20% dos casos, quando a doença encontra-se em seu estado avançado passa a ocorrer uma hipoalbuminemia (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A β_2 -microglobulina passa a ser uma proteína encontrada na corrente sanguínea, logo 90% da realização dessa dosagem se torna útil para diagnosticar a atividade da doença (ARISA; SABRINA, 2008). O resultado da DHL estabelece que um alto nível indique que a doença está em atividade e que ocorre entre 2% a 10% dos pacientes com MM. O aumento do cálcio aponta um valor entre 15% a 30% (DIAS et al., 2014).

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas será realizada dentro dos diagnósticos feitos para a detecção do MM e apresenta bom prognóstico para as numerosas formas de neoplasia de células plasmáticas. O valor normal para as cadeias kappa/lambda é: 0,26 a 1,65. Na dosagem sérica das imunoglobulinas passa a ocorrer um aumento de imunoglobulina que são elas: IgG 50%, IgA 20%, cadeia leve 15%-20%, IgD 2%, IgM 0,5% e biclonal 2%, logo a kappa se torna duas vezes mais presente que a lambda com uma redução de imunoglobulina em mais de 90% dos casos (MS, 2015).

3.3.6 Exame de urina

Na urina passa a ser investigada a quantidade e qual o tipo de proteína poderá ser encontrado no paciente com mieloma (DIAS et al., 2014).

A eletroforese de proteínas, imunoeletroforese e imunofixação realizadas em urina de 24 horas, são técnicas utilizadas para a detecção do componente-M (proteinúria de Bence-Jones), as cadeias pesadas e cadeias leves. A eletroforese de proteínas (EFP) na urina detecta a presença do componente-M em 97% dos casos com mieloma (FIGUEIREDO et al.,2011).

4 Tratamento

O tratamento deve ser aplicado quando houver sintomas. No MM assintomático é feito apenas uma observação clínica do paciente, pois a quimioterapia não obteve resultado. Por ser uma doença incurável, novos avanços de sua patogenia tem ajudado para o desenvolvimento de novos agentes para combater o MM. Oferecendo resultados no tratamento e aumentando o tempo de vida do paciente (ZAGO et al .,2013).

O tratamento para o MM pode ser apresentado em específico e de suporte. Os raros pacientes jovens podem ser curados com transplantes alogênicos. Logo o tratamento específico apresenta-se de duas maneiras: em intensivo, que são pacientes com idade abaixo de 70 anos e não intensivo que apresentam idade acima. Já o tratamento de suporte é realizado com o surgimento da lesão da doença, como exemplo tem a lesão óssea e a calcemia. Alguns medicamentos são usados para regredir as lesões ósseas dando uma qualidade de vida melhor para o paciente, são eles: bifosfatos, pamidronato, clodronato e ácido zeledrônico (MÁRCIO; CRISTINA, 2015).

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) autólogo é considerado de referência para o tratamento do mieloma múltiplo além de ser uma das principais recomendações no início do tratamento. Com o transplante o Sistema Único de Saúde (SUS) passa a ter menos gasto do que o tratamento com quimioterapia. (MS, 2015). O transplante de células-tronco alogênico no paciente com MM pode curar a doença, mas pode apresentar uma alta mortalidade com altos índices de recaídas logo após o tratamento (MÁRCIO; CRISTINA, 2015).

A radioterapia é de grande utilidade para ser tratado no local em que apresenta os sintomas do mieloma, utilizada nas regiões que apresentam dor óssea ou compressão da medula espinal (HOFFBRAND; MOSS, 2013). É muito utilizado para diminuir a dor

óssea e diminuição dos tumores de plasmócitos que ficam fora do sistema esquelético (SMELTZER et al., 2011).

Pacientes que mostram sinais e sintomas de hiperviscosidade são utilizados plasmaférese, com isso passa a diminuir a presença de imunoglobulina. Os sintomas encontrados no paciente podem ser de grande ajuda para a utilização desse meio de tratamento (SMELTZER et al., 2011).

A anemia, segundo Patrícia Ahlert (2013) está relacionada à carga tumoral, e com estágios mais avançados da doença, a anemia vem acompanhada de neutropenia e plaquetopenia, que são resultados da infiltração medular pelas células neoplásicas. Pacientes anêmicos com MM são submetidas a transfusões de hemácias e eritropoetina (EPO) recombinante humana que ajuda na anemia e com isso diminuindo a necessidade de transfusão sanguínea e dando uma qualidade de vida melhor ao paciente.

3.4.1 Tratamento para pacientes refratários ou com recidiva

Figueiredo et al.(2011) explica que pacientes que com MM refratário são aqueles que não apresentaram resposta ou progressão ao tratamento, ou seja, uma diminuição inferior de 50% do componente M no soro ou diminuição inferior a 50% de plasmocitoma em conjunto com o mieloma ou ainda o aparecimento de novas lesões líticas ou hipercalcemia. Com o transplante autólogo de células-tronco favorece a sobrevivência do paciente, logo a resistência tumoral pode ser utilizada quimioterapia mieloablativa. Caso o transplante autólogo não seja possível será utilizada quimioterapia com talidomida, separadamente (resposta de 25 a 35% em mieloma recidivado/refratário) ou ainda em conjunto com a dexametasona ou quimioterápicos (resposta de 50 a 70% em mieloma recidivado/refratário).

Pacientes com MM em que apresenta recidiva ocorre depois dos seis meses de quimioterapia inicial, sendo utilizado o mesmo tratamento quimioterápico. A recidiva quando acontece antes dos seis meses do final do tratamento será associada à quimioterapia com outros medicamentos (talidomida+/- dexametasona, corticosteróides em doses muito altas). Pacientes que apresentarem sensível a quimioterapia pode ser realizado o transplante de células-tronco hematopoéticas trazendo benefícios ao paciente (Figueiredo et al., 2011).

4 CONCLUSÃO

O Mieloma Múltiplo trata-se de uma doença incurável. Com um número alto de plasmócitos presente na medula óssea afetando pessoas que tenham idade a partir dos 50 anos de idade, do sexo masculino e de raça negra. Várias lesões ósseas passam a surgir no paciente atingindo algumas regiões como coluna vertebral, fêmur e outras localidades. Sintomas vão surgindo, como a presença de insuficiência renal, anemia, hipercalcemia entre outros.

Para o diagnóstico MM são indicados raios-X, hemograma, cálcio sérico, VHS, creatinina, albumina, eletroforese de proteína sérica e urinária, ácido úrico e, o mais importante para a confirmação, uma biopsia de medula óssea.

Logo com o descobrimento no início da doença e o tratamento adequado o paciente terá uma qualidade de vida melhor e aumento no tempo de vida para cinco anos.

REFERÊNCIAS

AHLERT, Patrícia. **Conhecendo o mieloma múltiplo**: revisão de literatura. Rio Grande do Sul, p.28, 2013. Disponível

em:<<http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1652/Pro nto%20TCC%20Patr%C3%ADcia%20Ahlert.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 nov.2015.

ATAÍDE, Meire Soares et al. Mieloma múltiplo. Relato de caso. **Rev. Bras. Clin. Med. São Paulo**, v. 9, n. 6, p. 459-62, 2011. Disponível em:

<<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2545>>. Acesso em: 7 nov.2015.

BARROS, Luís Eduardo santos. **Repercussões clínicas e laboratoriais em paciente com Mieloma Múltiplo: Relato de caso. São Paulo, p.9, 2015. Disponível**

em:<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_3_mieloma_multiplo.pdf> Acesso em: 15 nov.2015.

FIGUEIREDO, Maria Stella et al.**Hematologia**: guia de medicina ambulatorial e hospitalar.São Paulo,ed.1,p.662,2011.

FILIPE, Joana et al. Mieloma múltiplo no diagnóstico diferencial de patologia do seio esfenoidal-Caso clínico. In: **CONGRESSO NACIONAL DE**

OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL. Lisboa, p.5, 2011. Disponível em:<<http://www.cadernosorl.com/artigos/6/4.pdf>>.Acesso em:2 nov.2015.

FURTADO, LUMENA ALMEIDA CASTRO. PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. Disponível em:<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf>. Acesso em: 11 nov.2015.

GOMES, ALESSANDRA. CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OS ATUAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL. Minas Gerais, v.21, n.1, pp.11-16, 2015.

Disponível em:<http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101_120153.pdf>. Acesso em: 1 nov.2015.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre, ed. 6, p.462, 2013.

HAMERSCHLAK, NELSON. **Manual de hematologia**: programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea. São Paulo, ed.1, p.552, 2010.

LIMA, Renata Silva. Manifestações Dermatológicas do Mieloma Múltiplo. Salvador, p.182, 2013. Disponível em:

<[http://www.repositorio.ufba.br:8080/ri/bitstream/ri/8106/1/Renata%20Silva%20Lima%20\(2012.1\).pdf](http://www.repositorio.ufba.br:8080/ri/bitstream/ri/8106/1/Renata%20Silva%20Lima%20(2012.1).pdf)>. Acesso em: 9 nov.2015.

MELO M.; MAGALHÃES. C.S. **Laboratório de hematologia**: teorias, técnicas e atlas. Rio de Janeiro, 1. ed,p.280,2015.

MAIOLINO, Angelo et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em gamopatias monoclonais. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 32, n. supl. 1, p. 115-124, 2010. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2010nahead/aop17010>>. Acesso em: 8 nov.2015.

Oliveira, Arisa Luciana Borges de; Rodrigues, Sabrina Esteves. **Principais métodos laboratoriais utilizados no diagnóstico e acompanhamento de mieloma múltiplo**. *Ribeirão Preto, s.n, p.41, 2008, ilus, tab, graf*. Tese em Português | SESSP-CTDPROD |ID: ses31042. Disponível em:<<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ses-31042>>. Acesso em: 14 nov.2015.

SANTA CATARINA, South. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no sul de Santa Catarina. **Rev.Bras.ClinMed**, v. 8, n. 3, p. 216-21, 2010. Disponível em:<<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a007.pdf>>.Acesso em: 4 nov.2015.

SOARES, João Pedro Madeira Ribeirinho. Doença Óssea no Mieloma Múltiplo. Portugal, p.39, 2013. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71807/2/93530.pdf>>. Acesso em: 12 nov.2015.

SMELTZER, C. SUZANNE.et al. Brunner e Suddarth, **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Rio de Janeiro, v.1, p.2404, 2011, ed.12.

TODARO, Juliana et al. Transplante autólogo em mieloma múltiplo: experiência de um serviço brasileiro em 15 anos de seguimento. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2,p. 119-23, 2011. Disponível em:<http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1845-Einstein_v9n2_119-123_port.pdf>. Acesso em: 5 nov.2015.

VASCONCELOS, Pedro Joel Xavier. Mieloma Múltiplo: do diagnóstico ao tratamento. Portugal, p.26, 2013. Disponível em:<<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72144/2/80720.pdf>>. Acesso em: 3 nov.2015.

VIEIRA, Sara Cristina. Mieloma Múltiplo: importância dos fatores de PROGNÓSTICO NO TRATAMENTO. Portugal, p.34, 2012. Disponível em:<<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/74745/2/93190.pdf>>. Acesso em: 6 nov.2015.

VINAY, KUMAR. et al. Robbins e Cotran,**Patologia**: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro, ed.8, p.1480, 2010.

ZAGO ANTONIO, M.; FALCÃO PASSETO, R.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo, ed.1, p.899, 2013.

FIALHO, Luiz Fernandes Gonçalves et al. Subconjunto de conceitos da classificação internacional para a prática de enfermagem para o cuidado aos pacientes com mieloma múltiplo: estudo descritivo.Niterói,s.n,p.146,2013. Disponível em: <http://www.repositorio.uff.br/jspui/handle/1/833>.Acesso em:03 abr.2016.

ANEXO A**DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu, Julia de Andrade Sá, portadora do documento de identidade RG 2.695.265, CPF nº 054878604-67, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o nº HC1402510 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: Mieloma Múltiplo: Diagnóstico Clínico e Laboratorial, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

EmRecife, ____/____ de 2016.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*