



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

AMANDA MAZZA BAUMEIER MERHY

**PERFIL DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ACOMPANHADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE DE 2012 A 2022**

**RIO DE JANEIRO
2024**

M559

Merhy, Amanda Mazza Baumeier

Perfil dos pacientes com mieloma múltiplo acompanhados
no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle de 2012 a 2022 /
Amanda Mazza Baumeier Merhy. -- Rio de Janeiro, 2024.

34 f

Orientador: Vitor Ribeiro Gomes de Almeida
Valviesse.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro,
Graduação em Medicina, 2024.

1. Epidemiologia. 2. Mieloma múltiplo. 3. Sobrevida.
I. Valviesse, Vitor Ribeiro Gomes de Almeida, orient. II.
Título.

AMANDA MAZZA BAUMEIER MERHY

**PERFIL DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ACOMPANHADOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE DE 2012 A 2022**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Vitor Ribeiro Gomes de Almeida Valviessa

**RIO DE JANEIRO
2024**

AMANDA MAZZA BAUMEIER MERHY

**PERFIL DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ACOMPANHADOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE DE 2012 A 2022**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 19 de março de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. D.Sc Max Kopti Fakoury
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof^a. M.Hc Ana Clara Lopes Barbosa Ferreira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Gabriela Romito Orbelaender Sarlo
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho aos pacientes do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, professores que tanto me ensinaram ao longo dos últimos seis anos.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Erika, a mulher mais incrível que conheço, por tornar tudo possível; por sempre ter me proporcionado o privilégio de sonhar e de viver meus sonhos; pelo suporte e dedicação diários; por me mostrar o poder de transformação do amor incondicional; pela eterna parceria; e por ser a grande responsável pelo ser humano que sou.

A minha irmã, Laura, minha melhor amiga, por ter sido companheira durante minha vida inteira; por dividir o peso das situações difíceis comigo e por sempre acreditar que eu poderia conquistar todos os meus sonhos.

Ao meu namorado, César, por sempre me apoiar e torcer por mim; por me trazer calma nos momentos de agitação; por me auxiliar com as análises estatísticas do presente estudo e por nunca ter medido esforços para achar soluções para os meus problemas.

Aos meus amigos queridos que, genuinamente, comemoraram minhas vitórias, por sempre me incentivarem a ser uma versão melhor de mim mesma e por tornarem a minha jornada acadêmica mais agradável.

Ao meu orientador, Vitor, por me acolher e por ter me dado suporte ao longo de todo o processo de desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna resultante de uma proliferação descontrolada e clonal de plasmócitos na medula óssea, sendo responsável por, aproximadamente, 1% dos cânceres no mundo. A dor óssea é o principal sintoma encontrado. O diagnóstico baseia-se em exames laboratoriais, radiológicos e biópsia da medula óssea. O principal objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com mieloma múltiplo do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, averiguando a parcela de indivíduos que apresentava lesões osteolíticas ou comprometimento renal ao diagnóstico. **Metodologia:** Estudo descritivo observacional, com análise de dados clínicos e laboratoriais de pacientes atendidos entre 2012 a 2022. **Resultados:** Foram incluídos 98 pacientes no estudo. A mediana de idade foi de 65 anos, com predominância do sexo feminino. Hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais comum ao diagnóstico. A maioria dos pacientes apresentava lesões osteolíticas e parcela significativa já possuía acometimento renal. O mieloma do tipo IgG kappa foi o mais frequente na amostra. A maioria dos indivíduos apresentou resposta completa ou resposta parcial muito boa após a quimioterapia e apenas uma pequena parte dos pacientes se submeteu ao transplante de medula óssea. Foi observada relação estatisticamente significativa entre a sobrevida e o grau de resposta à quimioterapia, bem como entre sobrevida e realização transplante de medula óssea. **Conclusão:** Esta pesquisa encontrou população majoritariamente do sexo feminino com idade média, ao diagnóstico, de 63,23 anos. A cor autodeclarada com mais frequência foi parda e a comorbidade presente na maior parte da amostra foi a hipertensão arterial sistêmica. O subtipo de mieloma múltiplo mais frequente foi o IgG kappa e mais de um terço dos pacientes preenchia critérios para ISS III. Ao diagnóstico, as lesões osteolíticas se faziam presentes na maioria dos indivíduos enquanto parcela significativa já apresentava acometimento renal. A resposta completa e a resposta parcial muito boa ocorreram na maioria dos pacientes, mas a minoria se submeteu ao transplante de medula óssea. Foi verificado que a relação entre o grau de resposta à quimioterapia e sobrevida e a entre a realização do transplante de medula óssea e sobrevida é estatisticamente significativa. Entretanto, o mesmo não ocorreu entre o ISS e a sobrevida.

Palavras-chave: Epidemiologia; mieloma múltiplo; sobrevida

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma is a malignant neoplasm resulting from an uncontrolled and clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow, accounting for approximately 1% of cancers worldwide. Bone pain is the main symptom found. Diagnosis is based on laboratory and radiological examinations and bone marrow biopsy. The main objective of treatment is to increase the patient's survival and quality of life. **Objective:** To outline the epidemiological and clinical profile of patients with multiple myeloma at the Gaffrée and Guinle University Hospital, investigating the proportion of individuals who had osteolytic lesions or renal impairment at diagnosis. **Methodology:** Descriptive observational study, with analysis of clinical and laboratory data from patients treated between 2012 and 2022. **Results:** This study included 98 patients. The median age was 65 years old, with a predominance of females. Systemic arterial hypertension was the most common comorbidity at diagnosis. The majority of patients had osteolytic lesions and a significant proportion already had renal involvement. The most common type of myeloma in the sample was IgG kappa. The majority of individuals presented a complete response or a very good partial response after chemotherapy, but a minority of patients underwent bone marrow transplantation. A statistically significant relationship was observed between survival and the degree of response to chemotherapy, as well as between survival and bone marrow transplantation. **Conclusion:** This research found a majority female population with an average age at diagnosis of 63.23 years. The most frequently self-declared color was brown and the comorbidity present in most of the sample was systemic arterial hypertension. The most common multiple myeloma subtype was IgG kappa and more than a third of patients met criteria for ISS III. At diagnosis, osteolytic lesions were present in most individuals, while a significant proportion already had renal involvement. Complete response and very good partial response occurred in the majority of patients, but a minority underwent bone marrow transplantation. It was found that the relationship between the degree of response to chemotherapy and survival and that between bone marrow transplantation and survival is statistically significant. However, the same did not occur between ISS and survival.

Keywords: Epidemiology; multiple myeloma; survival

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes.....	20
Figura 2 – Distribuição da frequência das comorbidades apresentadas pelos pacientes ao diagnóstico.....	21
Figura 3 – Curva de sobrevida de acordo com o ISS.....	23
Figura 4 – Curva de sobrevida de acordo com a resposta à quimioterapia.....	24
Figura 5 – Curva de sobrevida de acordo com a realização do TCTH.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - <i>International Staging System</i>	16
Tabela 2 - Distribuição de acordo com o tipo de proteína M secretada.....	22
Tabela 3 - Distribuição de acordo com a classificação ISS.....	22
Tabela 4 - Distribuição de acordo com a resposta à quimioterapia.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCBS – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
EMC – Escola de Medicina e Cirurgia
HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
UNIRIO – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
MM – Mieloma Múltiplo
MO – Medula Óssea
SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade
MS – Ministério da Saúde
INCA – Instituto Nacional de Câncer
GMSI – Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
SMM – Mieloma Múltiplo *Smoldering*
LDH – Desidrogenase Láctica
B2M – β 2-microglobulina
PCR – Proteína C Reativa
VHS – Velocidade de Hemossedimentação
BMO – Biópsia de Medula Óssea
FISH – Hibridização Fluorescente *in situ*
OMS – Organização Mundial da Saúde
IMWG – *International Myeloma Working Group*
ISS – *International Staging System*
R-ISS – *Revised International Staging System*
QT – Quimioterapia
RT – Radioterapia
TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas
RC – Resposta Completa
PC – Plasmócitos clonais
rRC – Resposta Completa Rigorosa
RPMB – Resposta Parcial Muito Boa
RP – Resposta Parcial
DP – Doença Progressiva
CID – Classificação Internacional de Doenças
SG – Sobrevida Global

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatística

CPF – Cadastro de Pessoa Física

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

DM – Diabetes Mellitus

SUS – Sistema Único de Saúde

APS – Atenção Primária à Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	13
1.3 DIAGNÓSTICO.....	14
1.4 ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA.....	15
1.5 TRATAMENTO.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	18
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	18
3. METODOLOGIA.....	18
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM), também conhecido por Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna resultante de uma proliferação descontrolada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), interferindo na proliferação das demais células sanguíneas e produzindo imunoglobulinas monoclonais anômalas, ou fragmentos dessas, denominadas Proteína M (onde a cadeia leve é chamada de Bence-Jones).⁽¹⁾

A etiologia dessa neoplasia não é completamente estabelecida. No entanto, exposição à radiação ionizante, exposição crônica a agentes químicos contendo benzeno ou outros hidrocarbonetos aromáticos, agentes poluentes e agrotóxicos são fatores de risco associados a uma maior chance de desenvolvimento da doença.⁽²⁾

1.1. EPIDEMIOLOGIA

O MM representa, aproximadamente, 1% de todos os cânceres do mundo. É o segundo câncer hematológico mais frequente na população mundial, ficando atrás somente dos linfomas. Sua incidência é maior em indivíduos com mais de 60 anos de idade, do sexo masculino, pretos e em indivíduos com história familiar dessa neoplasia. No mundo, em 2012, foram estimados 144.251 novos casos da doença, com incidência de 1,5/100.000 e 80.019 mortes, com taxa de mortalidade global de 1,0/100.000.⁽³⁾ Já no Brasil, em 2020, conforme dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS), foram registrados 3.407 óbitos por MM. Mais da metade desses casos (1778) aconteceu na região Sudeste.⁽⁴⁾ Dados nacionais sobre a incidência dessa doença são escassos pois não estão incluídos nas estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA).⁽²⁾

1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas são ocasionadas pela infiltração de plasmócitos neoplásicos nos ossos, aumento da reabsorção óssea, com lesões osteolíticas, aumento na produção de imunoglobulinas e da viscosidade sanguínea, lesão glomerular, diminuição da resposta imunológica humoral, diminuição da produção das demais células sanguíneas pela medula óssea, maior susceptibilidade a infecções,

seps e óbito. ⁽¹⁾ Nesse sentido, tem-se o mnemônico “CRAB”, que refere possíveis achados de órgãos-alvo em pacientes diagnosticados com MM. “C” de cálcio (hipercalcemia), “R” de rim (insuficiência renal), “A” referente a anemia e “B” de *bones* (ossos, em inglês), que se relaciona a lesões osteolíticas.⁽⁵⁾

A dor óssea é o principal sintoma encontrado, pois está relacionada à destruição óssea. A doença óssea é consequência da multiplicação das células na medula óssea, pela ativação dos osteoclastos e diminuição de osteoblastos. Os sítios ósseos mais frequentemente acometidos são crânio, costelas, esterno e ossos longos. Por ser o sintoma mais frequente, a dor óssea indica atividade plena da neoplasia e mostra um estágio clínico mais avançado da doença, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade. ^(1,6)

É relevante saber reconhecer e diferenciar o mieloma múltiplo sintomático das outras gamopatas monoclonais. Existem três condições que são de importante conhecimento: gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), mieloma múltiplo assintomático, também chamado de mieloma múltiplo *smoldering* (SMM), e plasmocitoma solitário. Quanto à primeira, cerca de 25% dos pacientes portadores de GMSI desenvolverão o mieloma múltiplo em um período de aproximadamente 10 anos. Já o mieloma múltiplo assintomático é um quadro pré-clínico que acomete 15% dos pacientes recém-diagnosticados com MM. Geralmente, há uma progressão para o mieloma múltiplo sintomático em torno de dois a quatro anos. Por fim, o plasmocitoma solitário é uma lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, que geralmente localiza-se em partes moles ou nos ossos. Pacientes com esse quadro clínico podem progredir para MM em aproximadamente três anos. ⁽¹⁾

1.3. DIAGNÓSTICO

O fato de os sintomas apresentados pelo MM serem inespecíficos faz com que o diagnóstico com base em sinais clínicos seja, muitas vezes, incorreto. Por esta razão, é necessário que os profissionais envolvidos com a investigação estejam atentos quanto às características clínicas e laboratoriais comuns da doença. O diagnóstico baseia-se em exames laboratoriais, radiológicos e biópsia da medula óssea para identificação de plasmócitos atípicos.⁽⁶⁾ A investigação inicial visa

identificar lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea. Devem ser solicitados: cálcio sérico total e iônico; albumina; ureia e creatinina; hemograma completo com diferencial e esfregaço do sangue periférico (para identificar presença de hemácias de *rouleaux* - reação leucoeritoblástica, plasmócitos circulantes); radiografia de esqueleto. Ainda, deve ser feita a pesquisa de proteína monoclonal por meio de eletroforese de proteínas séricas e eletroforese de proteínas urinárias (urina de 24 horas). ⁽⁷⁾

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pelos exames iniciais, a investigação deve prosseguir com os exames: desidrogenase láctica (LDH); β 2-microglobulina (B2M); proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS); proteinúria de 24 horas pelo método vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio; mielograma e biópsia de medula óssea (BMO); imunofenotipagem, citogenética convencional. Se disponível, deve ser solicitada também a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) em espécimes de medula óssea obtidos por mielograma, para confirmação diagnóstica em casos duvidosos e estratificação prognóstica. ⁽⁷⁾

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *International Myeloma Working Group* (IMWG), o MM é caracterizado quando se tem detecção de proteína monoclonal no soro/urina, infiltração medular pelos plasmócitos clonais maior ou igual a 10% e se tem pelo menos uma lesão de órgão alvo. Ainda, deve estar presente um indício biológico de agressividade, dentre eles: infiltração plasmocitária maior que 60% ou duas lesões osteolíticas maiores que cinco milímetros. ^(6,7)

1.4. ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

Em 1975, estudo realizado por Durie e Salmon estabeleceu um sistema de estadiamento de mieloma múltiplo baseado em dosagem de hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e acometimento ósseo. Tais fatores estão diretamente relacionados à massa tumoral. ⁽²⁾ Este método classifica o MM em três estádios e subclassifica em A ou B de acordo com a função renal. ⁽⁶⁾ Posteriormente, foi criado um sistema de estadiamento mais confiável e com melhor valor prognóstico, o *International Staging System* (ISS). O método se baseia nos

valores de β 2-microglobulina e de albumina. O ISS classifica os pacientes em três grupos de risco e estima sobrevida, sendo que o ISS I indica maior sobrevida que o ISS III - Tabela 1. ⁽⁸⁾ Em 2015, foi divulgado o *Revised International Staging System* (R-ISS), que passou a levar em consideração para estadiamento e prognóstico de pacientes com MM, valores séricos de LDH e os achados do exame genético FISH. ⁽⁹⁾

Tabela 1 - International Staging System

Estádio	Critério
I	β 2-microglobulina < 3,5mg/L e albumina sérica \geq 35g/L
II	Nem I ou III
III	β 2-microglobulina > 5,5mg/L

1.5 TRATAMENTO

Por ser considerada uma doença ainda sem cura, o principal objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. ⁽⁶⁾ Vale destacar que, até o momento, não existem evidências que recomendem o início do tratamento ao diagnóstico para pacientes assintomáticos. Desse modo, tanto portadores de GMSI quanto de SMM necessitam, inicialmente, apenas de acompanhamento. O tratamento, nesses casos, só é iniciado com surgimento de sintomas da doença. ⁽¹⁰⁾ Para aqueles cujo tratamento está indicado, a conduta adotada vai depender das condições do doente e do estágio em que a doença se encontra. As opções podem envolver: radioterapia (RT), quimioterapia (QT) - tratamento mais empregado ⁽¹¹⁾- imunomoduladores, inibidores do proteassoma, imunoterapia com anticorpos monoclonais, bisfosfonatos e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). ^(7,11)

A radioterapia é considerada padrão ouro em casos de plasmocitoma solitário, sendo capaz de curar a lesão. ⁽¹⁾ No entanto, também pode ser empregada no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, principalmente daqueles com acometimento ósseo importante. ⁽¹²⁾

A resposta à quimioterapia pode ser classificada de acordo com critérios estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group*:⁽¹³⁾

- Resposta Completa (RC): imunofixação negativa (soro e urina), plasmócitos clonais (PC) na MO $\leq 5\%$ e desaparecimento de plasmocitoma extra ósseo, nenhum aumento no tamanho e número de lesões líticas
- Resposta Completa Estrita (rRC): RC conforme definição acima, relação kappa:lamba normal e ausência de PC na MO por imunohistoquímica ou imunofluorescência.
- Resposta Parcial Muito Boa (RPMB): proteína M detectável por imunofixação, mas não por eletroforese ou redução $\geq 90\%$ M no soro + M na urina < 100 mg/24h.
- Resposta Parcial (RP): redução $\geq 50\%$ M no soro e redução $\geq 90\%$ M na urina 24h ou < 200 mg/24h.
- Doença Estável: não preenche critérios para RC, RPMB, RP ou DP.
- Doença Progressiva (DP): aumento de 25% do pico monoclonal no soro (aumento absoluto deve ser $\geq 0,5$ g/dL) ou na urina (aumento absoluto deve ser > 200 mg/24h); novas lesões ósseas ou de partes moles ou aumento de lesões extra ósseas ou de partes moles previamente existentes; ou desenvolvimento de hipercalcemia ($> 11,5$ mg/dL) secundário ao mieloma.

Para ser indicado o transplante de medula óssea, existem algumas ponderações que devem ser feitas. Embora esse procedimento possa ser realizado, com cautela, em indivíduos de até 75 anos, idealmente e preferencialmente, o paciente deve ter idade inferior a 65 anos de idade. Além disso, é levado em consideração *performance status* e comorbidades do paciente.⁽¹⁴⁾ Por fim, o transplante só é realizado se o indivíduo apresentar, pelo menos, RPMB após completar os ciclos de quimioterapia.⁽¹³⁾

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário do estudo consiste em traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (CID C90.0) atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) de 2012 a 2022. Ainda, objetiva-se averiguar a parcela de indivíduos que, ao diagnóstico, já apresentavam lesões osteolíticas ou algum grau de insuficiência renal

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários são avaliar:

- o grau da resposta ao tratamento em pacientes submetidos à quimioterapia;
- o número de pacientes elegíveis para o transplante de medula óssea que, de fato, se submeteram a esse procedimento;
- a sobrevida global (SG) dos pacientes de acordo com o ISS, resposta à quimioterapia e com a realização do transplante de medula óssea;

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional envolvendo a análise dos registros médicos de pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle, no período de 01 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG (CAAE: 67534622.5.0000.5258), que permitiu isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram estudados os prontuários de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (CID C90.0). Os documentos foram obtidos no arquivo do ambulatório de Hematologia do HUGG e no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), também do HUGG. Foram coletados dados sociodemográficos tais como idade, sexo e cor autodeclarada. Foram colhidas as seguintes informações clínicas: comorbidades, sinais e sintomas clínicos no momento do diagnóstico e o tipo de mieloma apresentado por cada paciente. Quanto aos dados laboratoriais, foram coletados: o valor do pico monoclonal evidenciado pela

eletroforese de proteínas séricas, β 2-microglobulina e albumina séricas no momento do diagnóstico. De igual modo, foi averiguado o inventário do esqueleto ósseo, também ao diagnóstico. Além disso, foi estudado o tipo de tratamento instituído para os pacientes; o percentual deles submetido à quimioterapia e a resposta ao tratamento. Ainda, foi verificada a parcela de pacientes elegíveis ao transplante autólogo de medula óssea que, de fato, se submeteu a esse procedimento.

O sistema de estadiamento usado no presente estudo foi o *International Staging System*. Mesmo não sendo a ferramenta mais recente, tal escolha justifica-se no fato de o R-ISS ter sido implementado em 2015, e haveria dificuldades para obter valores de LDH e exames de FISH dos pacientes acompanhados no ambulatório de Hematologia antes desse recorte temporal. Além disso, exames genéticos ainda são de difícil acesso para todos os pacientes. Desse modo, seria muito improvável obter esse tipo de dado da totalidade dos indivíduos alvo do presente estudo.

Foram excluídos da pesquisa os registros de pacientes que, após investigação clínica, foram diagnosticados com outras gamopatias monoclonais com CID diferente de C90.0, indivíduos menores de 18 anos de idade, pacientes com atendimento fora do período estabelecido, com dados incompletos, com abandono de tratamento ou que deram continuidade ao tratamento em outro serviço de Hematologia.

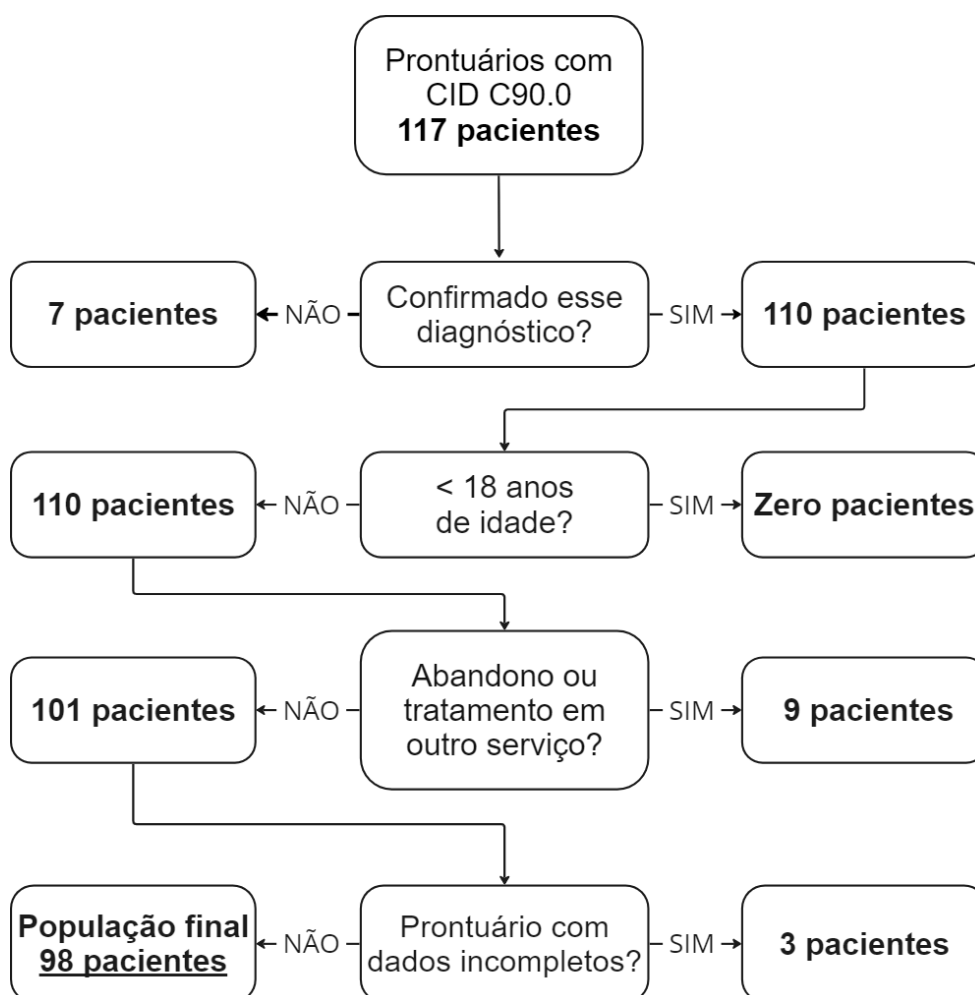
A organização dos dados foi realizada em planilhas eletrônicas no *software* Microsoft Excel 2019[®] versão 2401. Já a análise estatística dos resultados foi desempenhada com auxílio da plataforma de *software* RStudio[®] versão 2023.12.1+402. O estudo da sobrevida se deu por meio da interpretação de gráficos do tipo Kaplan-Meier. As curvas de sobrevivência entre os grupos foram comparadas com auxílio do teste log-rank, utilizando nível de significância (α) de 5% ($p < 0,05$).

Com o objetivo de preservar a identidade dos pacientes, a coleta de dados para a pesquisa não registrou informações pessoais tais como nome ou o número do cadastro de pessoa física (CPF).

4. RESULTADOS

No total, foram avaliados 117 prontuários identificados com o CID C90.0. Desse total, sete prontuários foram excluídos pois esse diagnóstico não se confirmou após investigação clínica. Nenhum prontuário pertencia a pacientes menores de 18 anos. Dos remanescentes, nove prontuários foram descartados pelo fato de o paciente ter abandonado ou ter dado continuidade ao tratamento em outro serviço de Hematologia. Por fim, dos 101 prontuários restantes, três foram excluídos por estarem com dados incompletos. Assim, a população final foi constituída por 98 pacientes (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes

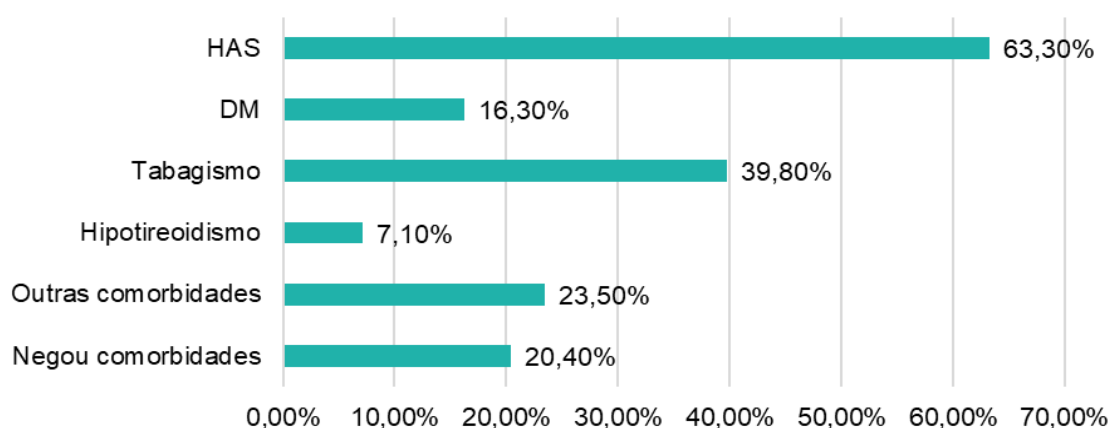


A idade com que os pacientes foram diagnosticados com mieloma múltiplo variou de 30 a 89 anos, com a média de 63,23 anos e mediana de 65,0 anos (DP = 11,21). No que diz respeito ao gênero, 52 (53,1%) dos indivíduos eram do gênero feminino, enquanto 46 (46,9%) eram do masculino. Indivíduos que se autodeclararam

pardos constituíram a maior parcela - 48 (49%), seguidos por 29 (29,6%) pacientes que se autodeclararam brancos e por 21 (21,4%) que se autodeclararam como pretos.

A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 62 (63,3%) indivíduos, seguida por 39 (39,8%) pacientes com histórico de tabagismo, por 16 (16,3%) previamente diagnosticados com diabetes mellitus (DM) e sete (7,1%) com hipotireoidismo. Neste estudo, 20 (20,4%) indivíduos negaram qualquer tipo de doença prévia ou comorbidade (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição da frequência das comorbidades apresentadas pelos pacientes ao diagnóstico



No que diz respeito ao tipo de proteína M secretada, foi encontrado que 57 (58,1%) pacientes possuíam MM do tipo IgG, enquanto 17 (17,4%) eram do tipo IgA. Não foram identificados mielomas do tipo IgD, IgE e nem IgM. Em se tratando dos subtipos, 45 (45,9%) pacientes possuíam mieloma múltiplo IgG Kappa e 12 (12,2%) foram diagnosticados com IgG Lambda. O subtipo IgA Kappa foi observado em oito (8,2%) indivíduos e o IgA Lambda em nove (9,2%). Em se tratando de mieloma múltiplo de Cadeia Leve, foram encontrados 23 (23,5%) pacientes que o manifestaram. Sobre os subtipos, o Cadeia Leve Kappa foi identificado em 13 (13,3%) pacientes, enquanto o Cadeia Leve Lambda foi em dez (10,2%). Apenas um (1%) indivíduo apresentava MM do tipo não secretor (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de acordo com o tipo de proteína M secretada

Tipo de MM	N	%
IgG	57	58,1
IgA	17	17,4
Cadeia Leve	23	23,5
Não Secretor	1	1
Total	98	100

Em relação aos sinais e sintomas clínicos já manifestados pelos pacientes ao diagnóstico, procurou-se avaliar, principalmente, quanto à presença de lesões osteolíticas e à existência de comprometimento renal. Nesse sentido, ao serem diagnosticados com mieloma múltiplo, 69 (70,4%) indivíduos apresentavam lesões osteolíticas e 20 (20,4%) já exibiam algum grau de comprometimento renal. Em termos de prognóstico, 38 (38,8%) pacientes eram classificados como ISS I e 25 (25,5%) como ISS II. Já os que preenchiam critérios para ISS III contabilizaram 35 (35,7%) indivíduos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição de acordo com a classificação ISS

Estádio	N	%
ISS I	38	38,8
ISS II	25	25,5
ISS III	35	35,7
Total	98	100

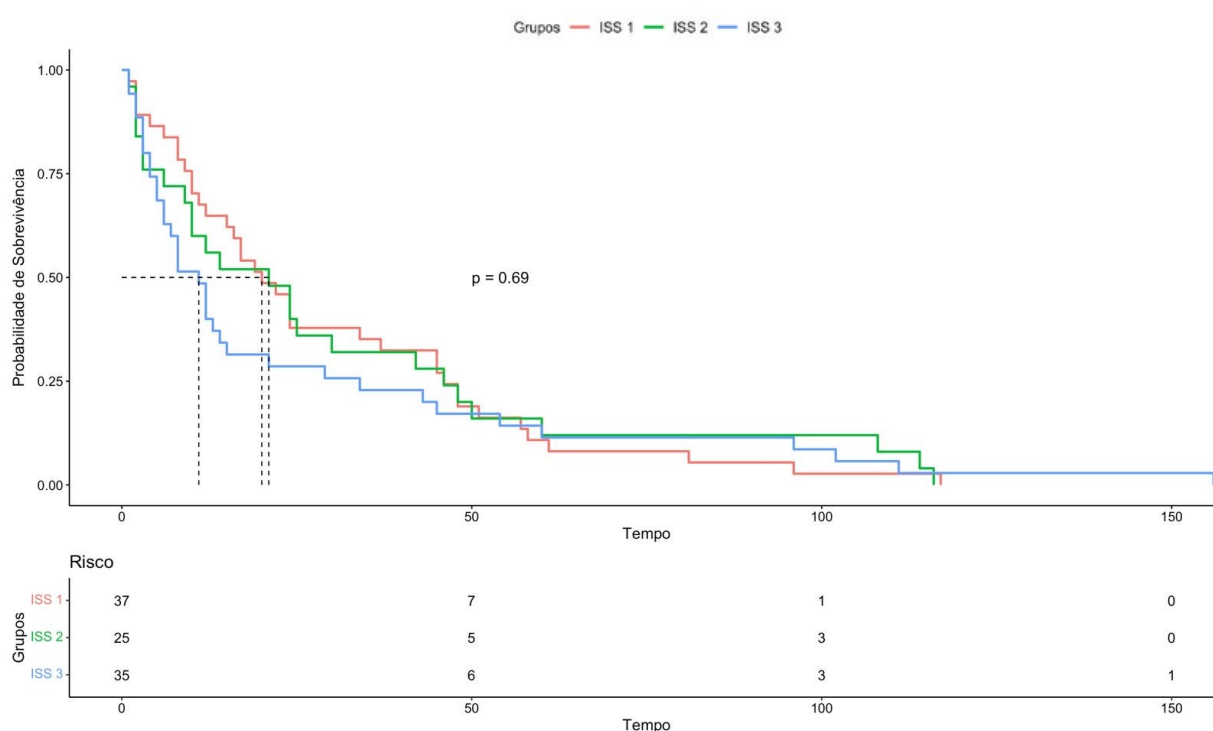
Dos 98 pacientes envolvidos no estudo, 93 (94,9%) foram submetidos à quimioterapia. Dos pacientes restantes, dois (2%) realizaram apenas sessões de radioterapia, enquanto que, para três (3,1%), optou-se por seguir conduta expectante, uma vez que se tratavam de casos de mieloma múltiplo assintomático. Da população submetida à quimioterapia, só foi possível analisar a resposta ao tratamento de 74 pacientes (Tabela 4). Isso se deu, pois, dez pacientes faleceram antes de completarem todos os ciclos da quimioterapia. Além disso, nove indivíduos não terminaram a totalidade dos ciclos dentro do recorte temporal deste estudo. Nesse contexto, 26 (35,2%) indivíduos apresentaram resposta completa, enquanto 16 (21,6%) pacientes obtiveram resposta parcial muito boa. A resposta parcial ocorreu em 14 (18,9%) pacientes e a doença progressiva foi verificada em 18 (24,3%) deles.

Tabela 4 - Distribuição de acordo com a resposta à quimioterapia

Resposta à QT	N	%
RC	26	35,2
RPMB	16	21,6
RP	14	18,9
DP	18	24,3
Total	74	100

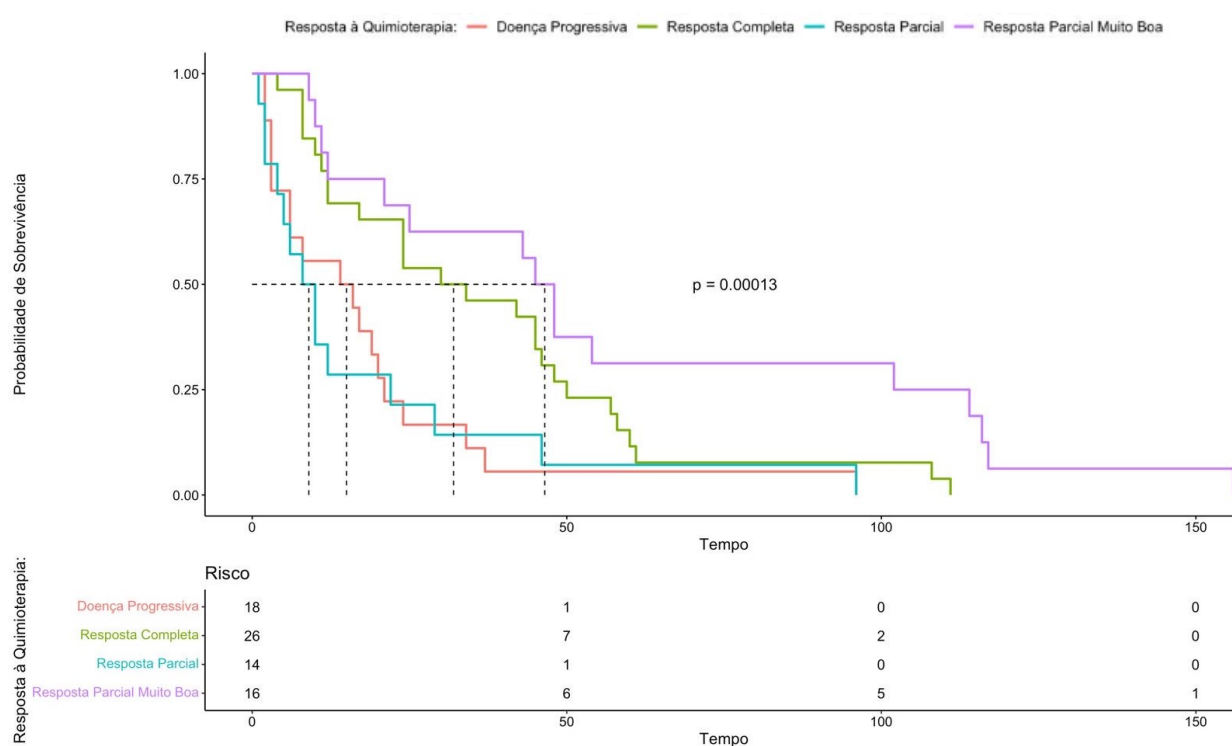
Quanto ao transplante de TCTH, dos 98 pacientes envolvidos no estudo, 47 eram elegíveis para realizar tal procedimento. Dos indivíduos elegíveis, apenas 14 foram, de fato, submetidos ao transplante.

No que diz respeito à sobrevida de acordo com o ISS, foi encontrada sobrevida média de 29,68 meses, com mediana de 19,50 meses para os pacientes com classificação ISS I. Indivíduos classificados como ISS II apresentaram sobrevida média de 31,28 meses, com mediana de 21,00 meses. Já para a ISS III, a sobrevida média foi de 26,17 meses, com mediana de 11,00 meses (Figura 3). O teste log-rank encontrou $p = 0,69$.

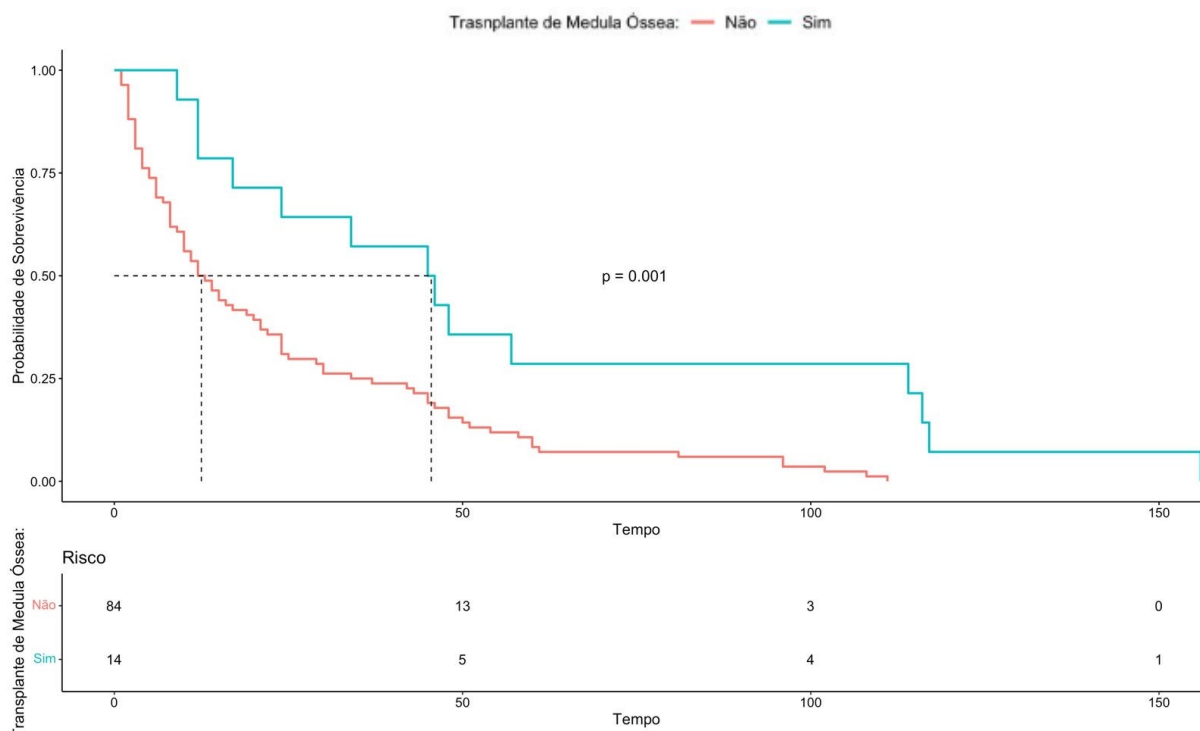
Figura 3 - Curva de sobrevida de acordo com o ISS

Dos pacientes que se submeteram à quimioterapia, aqueles que obtiveram RC apresentaram sobrevida média de 36,81 meses, com mediana de 32,00 meses. Já naqueles que alcançaram RPMB, foi verificada sobrevida média de 58,19 meses, com mediana de 46,50 meses. Nos pacientes que apresentaram RP foi encontrada sobrevida média de 18,07 meses, com mediana de 9,00 meses. Nos indivíduos em que foi verificada DP, a sobrevida média foi 18,39 meses, com mediana de 15,00 meses (Figura 4). O teste log-rank encontrou $p = 0,00013$.

Figura 4 - Curva de sobrevida de acordo com a resposta à quimioterapia



No que tange a sobrevida dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea, foi encontrado que aqueles que se submeteram a esse procedimento tiveram sobrevida média de 57,64 meses, com mediana de 45,50 meses. Já naqueles que não foram transplantados, foi verificada sobrevida média de 24,19 meses, com mediana de 12,50 meses (Figura 5). O teste log-rank encontrou $p = 0,001$.

Figura 5 - Curva de sobrevida de acordo com a realização do TCTH

5. DISCUSSÃO

A mediana de 65,0 anos encontrada nesse estudo é ligeiramente superior à apontada pelo Observatório de Oncologia, que diz que a mediana de idade no diagnóstico de MM, no Brasil, é de 60,5 anos. ⁽¹⁵⁾ Outros dois estudos brasileiros realizados em Minas Gerais, com 101 pacientes, e em São Paulo, com 42 pacientes, encontraram medianas de idade similares a esse estudo, sendo 63,0 e 62,5 anos, respectivamente. ^(16,17)

No que diz respeito à proporção de homens e mulheres, foi descrita uma maior prevalência de indivíduos do sexo feminino (53,1%) sobre o masculino (46,9%). Em Minas Gerais e em São Paulo esse padrão também se repetiu. ^(16,17) No entanto, esses achados diferem dos descritos pela *American Cancer Society*, que relata que o mieloma múltiplo é cerca de 1,5 vezes mais comum em homens do que em mulheres. ⁽¹⁸⁾ No Brasil, o que talvez possa justificar o maior número de diagnósticos em mulheres seja o fato de os indivíduos do sexo feminino cuidarem mais da saúde e procurarem com mais frequência os serviços de saúde. ^(19,20) Dessa forma, conseqüentemente, são mais diagnosticadas.

Em relação à autodeclaração de cor, os pardos constituíram a maior parcela, sendo responsáveis por 49% dos pacientes, seguidos por 29,6% de brancos e 21,4% de pretos. No Brasil, Garcia et al. também encontrou proporção semelhante de pardos em sua amostra. ⁽²⁾ O estudo evidenciou uma população composta por 43,2% de pardos. Outros trabalhos brasileiros mostram prevalência do MM em brancos ao passo que estudos estadunidenses indicam que a doença é mais comum duas vezes em afro descendentes. ⁽²¹⁾

A comorbidade mais encontrada na maioria dos pacientes foi a hipertensão arterial sistêmica, seguida de tabagismo, diabetes mellitus e hipotireoidismo. Esses resultados corroboram dados da literatura brasileira, que também evidenciam a prevalência dessas condições em suas respectivas populações de estudo. Provavelmente, esses achados devem-se à idade em que, em geral, os pacientes são diagnosticados com mieloma múltiplo. ^(2,22)

O mieloma múltiplo do tipo IgG foi o mais frequente no presente estudo, tendo sido constatado em 58,1% dos pacientes. Em relação ao subtipo, o mais observado na amostra foi o IgG kappa (45,9%). O mieloma múltiplo não secretor foi observado na minoria dos indivíduos (1%). Esses resultados apoiam o que está descrito na literatura. Trabalho realizado com pacientes atendidos pelo SUS em Rondônia, também encontrou a proteína IgG como a mais frequente na população que analisou. ⁽²³⁾ Ainda, de acordo com o IMWG, o tipo mais comum de mieloma múltiplo é, de fato, o IgG kappa e o mieloma não secretor estaria presente em apenas 1-2% de todos os casos. ⁽²⁴⁾

A principal manifestação clínica do mieloma múltiplo está relacionada à destruição óssea. ⁽²⁵⁾ Mesmo com o progresso da terapia antitumoral e de tratamentos mais agressivos, a incidência de doença óssea é elevada. Cerca de 80% dos indivíduos com mieloma múltiplo apresentam lesões líticas à radiografia do esqueleto. ^(1,26) Nesse contexto, os dados identificados pelo presente trabalho estão

de acordo com o encontrado na literatura, já que 70,4% dos pacientes já apresentavam lesões osteolíticas ao diagnóstico.

Já no que tange o acometimento renal, estudos de revisão mostram que 20-35% dos pacientes já apresentam tal manifestação ao serem diagnosticados com MM. A presença de insuficiência renal no diagnóstico se relaciona à grande carga tumoral, sendo que a maioria desses pacientes está em estágio avançado de doença. ^(1,27) Neste trabalho, foi identificado que 20,4% dos indivíduos da amostra exibiam algum grau de comprometimento renal ao diagnóstico, concordando, portanto, com o descrito por outros autores.

A Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada do sistema público de saúde. Dessa maneira, de forma geral, antes de ter uma consulta agendada em algum ambulatório especializado, seja no HUGG ou em qualquer outra unidade de saúde pública que ofereça tal serviço, o paciente deve, em primeiro lugar, passar por atendimento na APS. Após esse primeiro contato, se necessário, o indivíduo é encaminhado para atendimento especializado, via sistema de regulação. Existem trabalhos que identificaram profundo desconhecimento acerca do MM por parte dos profissionais de saúde da APS, tanto no que diz respeito a aspectos clínicos como a aspectos laboratoriais. ^(28,29) Nesse sentido, o fato de parte dos pacientes ter recebido o diagnóstico da doença já em estágio avançado pode ser reforçado por uma provável demora na suspeição diagnóstica às primeiras manifestações clínicas. Assim, retardando, também, o encaminhamento para atendimento especializado em Hematologia.

Com relação ao estadiamento ao diagnóstico, 38,8% dos pacientes estavam classificados como ISS I, 25,5% como ISS II e 35,7% como ISS III. Esses achados podem ser considerados relativamente semelhantes ao estudo multicêntrico brasileiro, que encontrou a seguinte distribuição quanto ao ISS: 20,1% de estágio I, 48,7% estágio II e 31,2% estágio III. ⁽²⁹⁾

O ISS é considerado, pela literatura, um método prognóstico fidedigno e é uma ferramenta validada para a população brasileira. Desse modo, quanto menor a classificação nesse sistema, maior a sobrevida. ^(8,22) No presente estudo, foi avaliada a sobrevida dos pacientes de acordo com a sua classificação no ISS. No entanto, ao analisar os resultados expostos na Figura 3, percebe-se que o ISS não foi um bom preditor de prognóstico, já que não foi observada, nesta população, uma relação de significância entre o ISS e a sobrevida dos pacientes ($p = 0,69$). Sobre outros estudos brasileiros que avaliaram essa mesma relação, um realizado em São Paulo ⁽²²⁾ encontrou resultado semelhante ao deste trabalho, enquanto outro que se sucedeu em Minas Gerais mostrou relação estatisticamente significativa. ⁽¹⁶⁾ No contexto deste trabalho, pode ser hipotetizado que tal resultado se justifica no fato de um dos pacientes que estava classificado como ISS III ter se submetido ao transplante de medula óssea e ter apresentado sobrevida longa. Desse modo, é plausível pensar que foi esse procedimento que, possivelmente, foi o principal responsável pelo desfecho observado. Ainda, tal resultado pode ser devido simplesmente ao tamanho amostral deste trabalho.

No que se refere à quimioterapia, não foi possível coletar dados sobre a resposta a esse tratamento em todos que se submeteram a ele. Parte da população faleceu antes de completar os ciclos da quimioterapia e outra parte não concluiu o tratamento antes do fim do recorte temporal definido por esse estudo. O HUGG é uma instituição vinculada ao SUS. Por esse motivo, tanto por uma questão de logística como também por limitação de recursos financeiros, que, muitas vezes ocorre nos pacientes atendidos, os exames solicitados para verificar a resposta à quimioterapia, em geral, são feitos apenas ao fim de todos os ciclos propostos. Em serviços particulares, sabe-se que existe uma maior possibilidade de solicitar e realizar tais exames durante o tratamento, o que permite que já se tenha uma noção da resposta que o paciente está apresentando mesmo antes do término dos ciclos de quimioterapia, ou seja, entre os ciclos.

Das respostas estudadas, foi encontrado que RC se deu em 35,2% dos casos, RPMB em 21,6%, RP em 18,9% e DP foi observada em 24,3% dos indivíduos. Foi verificada relação estatisticamente significativa no que diz respeito à resposta à quimioterapia e sobrevida ($p = 0,00013$). As maiores sobrevidas foram encontradas em pacientes com RC e RPMB: 36,81 meses e 58,19 meses, respectivamente. Na literatura consultada, houve dificuldade para se encontrar outros estudos que avaliassem essa correlação. Em geral, os outros pesquisadores optaram por estudar a relação entre sinais e sintomas clínicos e sobrevida. ^(2,16,22,29,30) Nos trabalhos que se dedicaram ao tratamento, o foco do estudo foram os fármacos utilizados e não a resposta à quimioterapia em si. ⁽³¹⁾

Sobre o transplante de medula óssea, apenas 14 indivíduos realizaram o procedimento. O fluxo de encaminhamento dos pacientes para o TCTH, no Rio de Janeiro, não é muito bem definido e, muitas vezes, o acesso a serviços de transplante não acontece de maneira tão ampla. ^(32,33) No que se refere à sobrevida dos indivíduos elegíveis para o transplante, aqueles que o realizaram apresentaram sobrevida média de 57,64 meses. Já nos pacientes elegíveis que não foram transplantados, foi encontrada sobrevida média de 24,19 meses. Foi verificada relação estatisticamente significativa no que diz respeito à realização do transplante e sobrevida ($p = 0,001$). O presente estudo está de acordo com outros trabalhos de revisão sobre o tema, que descrevem que a realização do transplante de medula óssea prolonga a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo. ^(6,34)

6. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o perfil dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo atendidos no HUGG entre os anos de 2012 e 2022. A partir deste trabalho, pôde-se concluir que:

- A maioria dos indivíduos era do sexo feminino com idade média de 63,23 anos;
- A cor autodeclarada com mais frequência foi parda;

- A comorbidade presente na maior parte da amostra foi a hipertensão arterial sistêmica;
- O subtipo de mieloma mais frequente foi o IgG kappa;
- Mais de um terço dos pacientes preenchia critérios para ISS III;
- Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes já apresentava lesões osteolíticas e parcela significativa já possuía acometimento renal;
- A maioria dos pacientes submetidos à quimioterapia apresentou RC ou RPMB;
- A minoria dos indivíduos conseguiu se submeter ao transplante de medula óssea;
- Existiu, nessa amostra, relação estatisticamente significativa entre o grau de resposta à quimioterapia e a sobrevida dos pacientes, bem como entre a realização do transplante de medula óssea e a sobrevida. No entanto, o mesmo não ocorreu entre o ISS e a sobrevida;

Trabalhos como esses contribuem para um melhor entendimento do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com mieloma múltiplo no Brasil. Os dados levantados por essa pesquisa permitem ainda muitos desdobramentos. Nesse sentido, podem ser usados como subsídio para comunidade científica, abrindo portas para novos estudos que visem aprimorar o diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento dos pacientes com mieloma múltiplo.

REFERÊNCIAS

1. Dias AG, Bomfim 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;21(1):11–6.
2. Garcia CS, Righes C da S, Muller K de TC, Ricas SMM de C, Almeida EB de. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2020;52(3):248–54.
3. Curado, M. P., Oliveira, M. M., Silva, D. R., & Souza, D. L. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer medicine*, 7(5), 2018, 2101-2108.
4. DATASUS: Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [s.d.]. [acesso em: 03 set. 2022]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
5. Júlia M, Gonçalves P, Da R, Filho SV, Auxiliadora M, Peçanha P. Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura Understanding Multiple Myeloma: A Literature Review. *Rev Cient Fac Med Campos*, v. 2023;18(1):38–43.
6. Salema, C. L. Z., & de Carvalho, C. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. *Revista Ciência e Saúde On-line*, 4(1), 2019.
7. Ministério da Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. *Diário Oficial da União* 7 ago 2015 [acesso em 7 set 2022]; Seção 1. p. 38-75. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
8. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412–20.
9. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863–9.
10. Colleoni, G. W. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 29,, 31-35, 2007.
11. ABRALE: Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Tudo o que você precisa saber sobre o mieloma múltiplo [Manual informativo na Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia; 2021 [acesso em 8 set 2022]. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Manual-Mieloma-Multiplo.pdf>

12. Guedes, A., Becker, R. G., & Teixeira, L. E. M. Multiple Myeloma (Part 2)-Update on The Approach to Bone Disease. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2023, 58, 368-377.
13. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep 1;20(9):1467–73.
14. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Mieloma Múltiplo – Tratamento [Manual informativo na Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; 2021 [acesso em 8 set 2022]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/12/MIELOMA-MÚLTIPLO-TRATAMENTO-PARTE-I-FINAL-08.12.2021.pdf>
15. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação – Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas Mieloma Múltiplo [Internet]. Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2022 [acesso em 8 set 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220526_ddt_mieloma_multiplo_cp.pdf
16. Silva ROP e., Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, et al. Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(2):63–8.
17. Furini AA da C, Encinas M, Alves MC, Madeira EB, Maschio de Lima TA, Rodrigues JF, et al. Perfil de pacientes com diagnóstico patológico de mieloma múltiplo em hospital de ensino. *Arquivos de Ciências da Saúde*. 2018 Abr 23;25(1):61.
18. Paiva, B., Puig, N., García-Sanz, R., & San Miguel, J. F. Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice?. *Clinical Cancer Research*, 21(9), 2015: 2001-2008.
19. Costa-Júnior FM da, Couto MT, Maia ACB. Gênero e cuidados em saúde: Concepções de profissionais que atuam no contexto ambulatorial e hospitalar. *Sexualidad, Salud y Sociedad (Rio de Janeiro)*. 2016 Ago;(23):97–117.
20. Alves, R. F., Silva, R. P., Ernesto, M. V., Lima, A. G. B., & Souza, F. M. Gênero e saúde: o cuidar do homem em debate. *Psicologia: teoria e prática*, 13(3), 2021:152-166.
21. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Multiple Myeloma (Part 1) - Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2022 Ago 9;58(3):361–7.

22. Todaro, J., Bigonha, J., Borducchi, D. M. M., Matos, L. L., Trufelli, D. C., et al. Multiple myeloma: five-year experience at a University Hospital. *Einstein (São Paulo)*, 2011, 9,145-150.
23. Praxedes, I. A., Negri, I. A., Scharff, I. C., Antonio, H. M. R., Patricio, E. M., & Garcia, A. C. Perfil do prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo tratados pelo SUS no município de Cacoal-RO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 44, 2022: S240-S241.
24. International Myeloma Foundation – Latin America [Internet]. Tipos de mieloma. São Paulo. [s.d.]. [acesso em: 03 fev. 2023]. Disponível em: <https://myeloma.org.br/tipos-de-mieloma/>
25. Mundy GR, Bertoline DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:291-299.
26. Hungria, V. Doença óssea em mieloma múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2007, 29, 60-66.
27. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal Multiple Myeloma and renal insufficiency. Vol. 29, *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007.
28. Silva, R. O., Faria, R., Côrtes, M. D. C. J., Clementino, N. C., Faria, J. R. D., Moraes, T. E., & Borges, J. L. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30, 2008, 437-444.
29. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho ÉODM, 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. Vol. 93, *Haematologica*. 2008. p. 791–2.
30. Sakae, T. M., Dos Santos, N. A. F., Baldessar, M. Z. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 2010, 8(3), 216-21.
31. Resende, J. P., Silva, S. D. B., Pitaluga, E., Lira, N. S., Pereira, G. C., et al. Avaliação Epidemiológica dos Pacientes com Mieloma Múltiplo, no Hospital Universitário de Brasília. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, S399, 2023.
32. Batistiolle, J. V. Acesso aos transplantes de medula óssea no Brasil: uma questão de justiça (Dissertação de Doutorado), 2014.
33. Magedanz L, Leal JV de O, Dos Santos BL, de Brito ES, Saavedra PAE, Soares LS da S, et al. Hematopoietic stem-cell transplants in Brazil: inequities in the distribution in Brazilian territory, 2001 to 2020. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2022;27(8):3239–47.

34. Klaus, D. G., Carvalho, D. C. D., & Baldessar, M. Z. Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão. *Arquivos catarinenses de medicina*, 38(4), 110-3, 2009.