

Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas

Epidemiological profile of patients diagnosed with multiple myeloma at a reference hospital for haematological malignancies

Caroline Silva Garcia¹

Cristina da Silva Righes²

Karla de Toledo Candido Muller³

Simone Maristela Malheiros de Castro Ricas⁴

Eliane Borges de Almeida⁵

Resumo

Objetivo: Analisar dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) atendidos no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. **Métodos:** Estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional, com seleção de dados clínicos e laboratoriais, envolvendo pacientes atendidos de 2013 a 2017. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 44 pacientes. A mediana de idade foi de 63 anos, predominando o sexo masculino. Hipertensão arterial sistêmica e dor lombar foram, respectivamente, a comorbidade e manifestação clínica mais comuns ao diagnóstico. Grande parcela dos pacientes possuía lesões líticas. As principais alterações laboratoriais foram anemia, elevação de ureia, creatinina e hiperproteinemia. Mais da metade dos pacientes evoluiu para óbito, sendo choque séptico e parada cardiorrespiratória as principais causas. A média de sobrevida dos pacientes foi de 25,81 meses. Correlações significativas foram estabelecidas entre os fatores idade, infecções, fraqueza, hiporexia, insuficiência renal, elevação de ureia, creatinina, proteínas totais, globulinas e hipoalbuminemia ao diagnóstico e um maior risco de óbito em menos de um ano. **Conclusão:** Os resultados obtidos irão contribuir para o maior conhecimento dessa neoplasia na população sul-matogrossense, impactando diretamente no diagnóstico precoce e manejo da doença.

Palavras-chave

Epidemiologia; mieloma múltiplo; perfil de saúde

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença onco-hematológica de células linfóides B, causada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, que produzem e secretam uma imunoglobulina anômala monoclonal denominada proteína M.⁽¹⁾

Representa 1% de todos os tipos de câncer e cerca de 10% das neoplasias hematológicas. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, foram registrados 3.064 óbitos por essa doença no Brasil no ano de 2016, sendo a maioria dos casos na região sudeste.⁽²⁾ Por não fazer parte das

estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), os dados sobre a incidência dessa neoplasia no Brasil são escassos. Segundo a *American Cancer Society*,⁽³⁾ nos Estados Unidos a chance de uma pessoa ser diagnosticada com MM durante a vida é de uma em cada 132 pessoas, o que equivale a 0,76%. Esta doença caracteriza-se por ser mais prevalente em pessoas entre 60 e 65 anos, no sexo masculino e negros.^(1,4)

As principais manifestações clínicas do MM são lesões ósseas, insuficiência renal (IR), supressão da hematopoiese levando a anemia grave e infecções recorrentes.^(4,5) Sua etiologia não é totalmente esclarecida, entretanto existem fatores que são fortemente ligados ao risco de desen-

¹Farmacêutica, especialista em Residência Multiprofissional Integrada em Saúde, Área de concentração: Análises Clínicas / Universidade Anhanguera - Uniderp/ HRMS/ FUNSAU. Campo Grande-MS, Brasil.

²Mestra. Farmacêutica Bioquímica no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.

³Doutora. Fisioterapeuta. Docente na Universidade Católica Dom Bosco. Campo Grande-MS, Brasil.

⁴Farmacêutica Bioquímica. Especialista. Professora do Curso de Farmácia na Universidade Estácio de Sá. Campo Grande-MS, Brasil.

⁵Doutora. Bióloga no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.

Instituição: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.

Conflito de interesse: não houve conflitos de interesse entre os autores.

Suporte financeiro: o presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Recebido em 11/06/2019

Aprovado em 26/11/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000862

volvimento dessa neoplasia. São eles: exposição à radiação ionizante, exposição crônica a agentes químicos contendo benzeno ou outros hidrocarbonetos aromáticos, agentes poluentes e agrotóxicos.

Em 1975, estudo realizado por Durie e Salmon⁽⁶⁾ estabeleceu um sistema de estadiamento baseado em um conjunto de fatores (dosagem de hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e acometimento ósseo) que estão diretamente relacionados à massa tumoral.^(7,8) Posteriormente, foi proposto um novo sistema de estadiamento que leva em conta os valores de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) e albumina sérica, denominado *International Staging System* (ISS).^(9,10)

Além do tratamento medicamentoso, hoje há disponível o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como alternativa terapêutica, objetivando melhorar a resposta obtida com os tratamentos de primeira linha. Apesar disso, o MM permanece sendo uma doença incurável.^(11,12)

Sugere-se que a incidência dessa doença venha crescendo pelo aumento da população idosa no país, exposição a agentes tóxicos e maior conhecimento por parte da equipe de saúde a respeito dessa neoplasia e de seu diagnóstico.⁽⁶⁾

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional, envolvendo pacientes atendidos pelo serviço de Hematologia do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) de janeiro de 2013 a dezembro de 2017 diagnosticados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) em: C90 (mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos), C90.0 (mieloma múltiplo), C90.1 (leucemia plasmocitária), C90.2 (plasmocitoma extramedular) e D47.2 (gamopatia monoclonal). A partir dessa pré-seleção, foram incluídos no estudo somente os pacientes com diagnóstico final de MM.

Quanto aos critérios de exclusão, não foram realizadas análises dos prontuários de pacientes menores de 18 anos de idade, diagnosticados fora do período pré-estabelecido, e de prontuários que apresentaram dados incompletos, fundamentais para desenvolvimento do estudo.

O levantamento de dados clínicos e laboratoriais foi feito por meio de consulta a registros em prontuário físico solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do HRMS, sistema de prontuários eletrônicos do hospital e exames de imagem.

Ao diagnóstico foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, cor/raça e procedência), clínicos (comorbidades do paciente, manifestações clínicas e alterações ósseas) e laboratoriais (hemograma, cálcio total sérico, ureia, creatinina, proteínas totais e frações séricas).

Com relação aos pacientes que evoluíram a óbito, as variáveis analisadas foram idade, sexo, causas diretas da morte e últimos exames laboratoriais realizados (hemograma, cálcio total sérico, ureia, creatinina, proteínas totais e frações séricas).

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa Minitab versão 18, planilhamento eletrônico de dados no Microsoft Excel 2016, e a associação entre as variáveis foi calculada pelo teste Qui-quadrado, considerando-se significância quando $p < 0,05$. A análise de sobrevivência para um grupo foi calculada pelo teste não paramétrico Kaplan-Meier, enquanto que a análise de sobrevivência para comparar dois grupos foi calculada pelo Long Rank test, por meio do programa BioEstat 5.3.

Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhanguera – Uniderp, sob o parecer nº 2.580.712, de acordo com as resoluções e normativas do Ministério da Saúde.⁽¹³⁾

RESULTADOS

Foram avaliados 68 prontuários e, do total, 24 foram excluídos do estudo por se enquadrarem nos critérios de exclusão previamente definidos. Portanto, este trabalho foi realizado a partir da avaliação de dados clínicos e laboratoriais de 44 prontuários.

A mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos, variando de 46 a 89 anos, sendo que 63,6% (28) tinham mais de 60 anos. Em relação ao sexo, 63,6% eram do sexo masculino. A amostra foi composta em sua maioria por pacientes declarados pardos (43,2%) e brancos (38,6%). Quanto à cidade de origem, constatou-se que mais da metade, 54,5%, era proveniente de Campo Grande (MS) (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico dos pacientes

Variáveis	N	(%)
Idade (anos)*	63	
Sexo		
Masculino	28	63,6
Feminino	16	36,4
Raça		
Branca	17	38,6
Parda	19	43,2
Negra	3	6,8
Amarela	1	2,3
Não Informada	4	9,1
Procedência		
Campo Grande	24	54,5
Corumbá	4	9,1
Bonito	3	6,8
Outras cidades do interior do MS	11	25,0
Outros estados	2	4,5

* 1 - Valor expresso em mediana

A comorbidade mais comum ao diagnóstico foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 51,9% dos pacientes. Seguida por tabagismo, infecções, etilismo e diabetes. Outras comorbidades citadas com menor ocorrência estão mostradas na Figura 1.

As manifestações clínicas mais comuns foram dor lombar, emagrecimento, fraqueza, hiporexia e IR, presentes em mais de 30% dos prontuários dos pacientes. Outras manifestações clínicas citadas com menos frequência podem ser observadas na Figura 2.

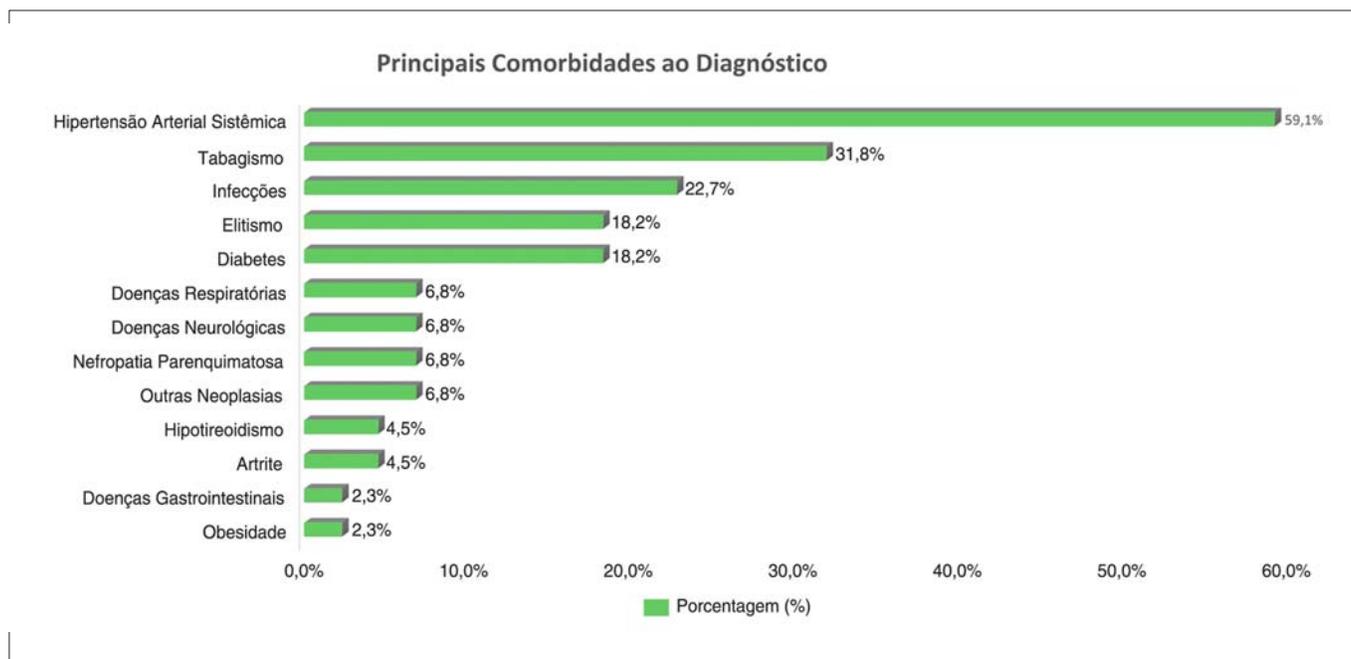


Figura 1. Distribuição de frequência das comorbidades mais comuns apresentadas pelos pacientes.

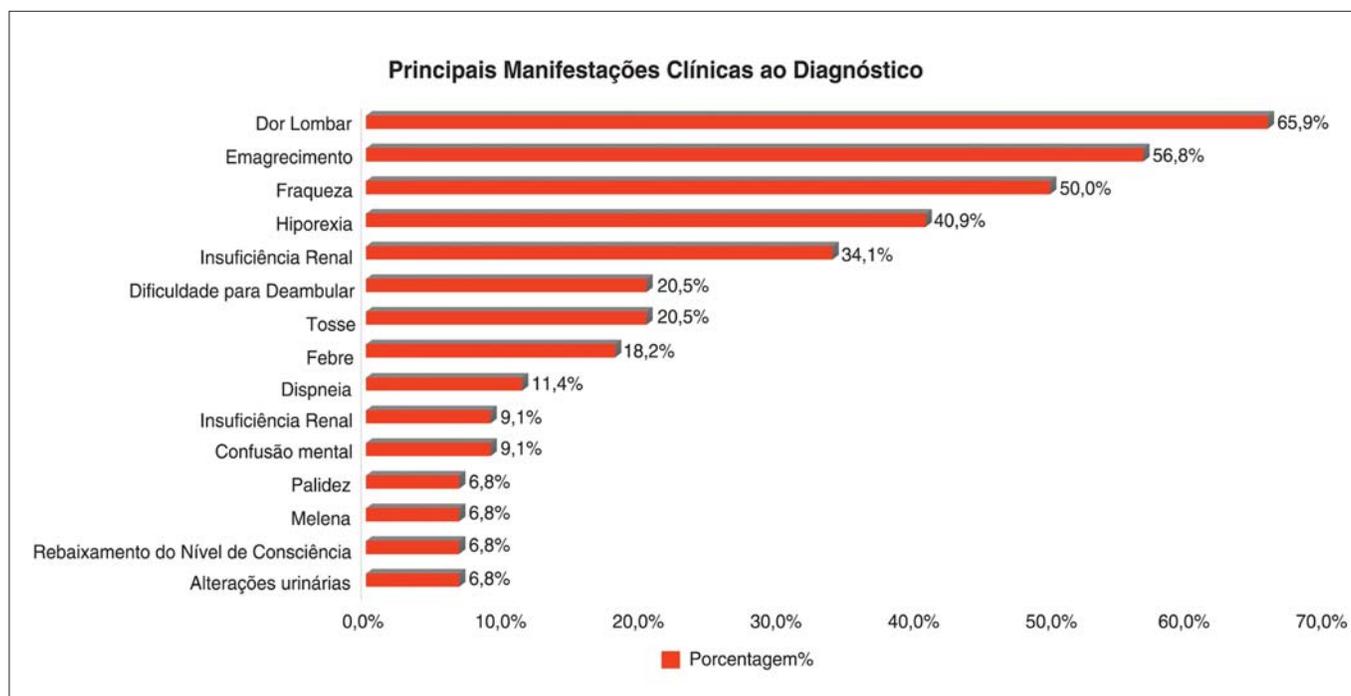


Figura 2. Distribuição de frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

A análise das alterações ósseas evidenciou que 65,9% dos pacientes possuíam lesões líticas ao diagnóstico, 20,5% (9) rarefações ósseas e 15,9% (7) fraturas patológicas.

A alteração laboratorial mais comum constatada entre os pacientes ao diagnóstico foi a anemia, tendo ocorrido em 95,5% (42) dos casos, sendo que 78,6% (33) eram classificadas como anemia normocítica normocrômica (ANN). Outra alteração significativa foi a anisocitose, que estava presente em 77,3% (34) dos hemogramas. A presença de hemácias em *rouleaux* foi observada em 11,4% (5) dos esfregaços sanguíneos ao diagnóstico. Com relação à contagem global de leucócitos e de plaquetas, a maior parcela dos pacientes apresentou resultados dentro da faixa de referência.

A respeito do cálcio sérico total, a maioria dos pacientes apresentou valores normais, 47,7% (21). As principais enzimas marcadoras de função renal, ureia e creatinina, se mostraram elevadas na maioria dos casos, 61,4% (27) e 79,5% (35), respectivamente. Mais da metade dos pacientes, 58,8% (25), estava com hiperproteinemia e foi constatada inversão da relação albumina/globulina em 77,3% (34) dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados dos principais exames laboratoriais de interesse realizados ao diagnóstico.

Analito	Mediana (Mínimo-Máximo)
Hemoglobina (g/dL)	9,0 (4,3-15,3)
VCM (fL)	92,2 (73-108,8)
HCM (pg)	30,5 (22,9-36,7)
RDW (%)	16,6 (12,2-23,2)
Leucócitos (/mm ³)	6910 (640-27330)
Plaquetas (/mm ³)	195000 (39000-582000)
Cálcio (mg/dL)	9,8 (7,1-13,3)
Ureia (mg/dL)	54 (16-277)
Creatinina (mg/dL)	1,7 (0,6-8,1)
Proteínas Totais (g/dL)	8,8 (5-13,1)
Albumina (g/dL)	2,4 (1,3-4,2)
Globulina (g/dL)	6,4 (2,3-11,5)

Quanto ao desfecho clínico, 54,5% (24) evoluíram a óbito. Desses, 45,8% (11) morreram em menos de um ano do diagnóstico, 50% (12) de 1 a 3 anos e 4,2% (1) após mais de 3 anos do diagnóstico. As principais causas diretas de morte foram choque séptico e parada cardiorrespiratória, ambas descritas em 29,2% (7) dos casos.

A média de sobrevida dos pacientes foi de 25,81±18,15 meses e concluiu-se que a presença de infecções ao diagnóstico de mieloma múltiplo tem correlação com menor sobrevida ($p<0,0001$) (Figuras 3 e 4).

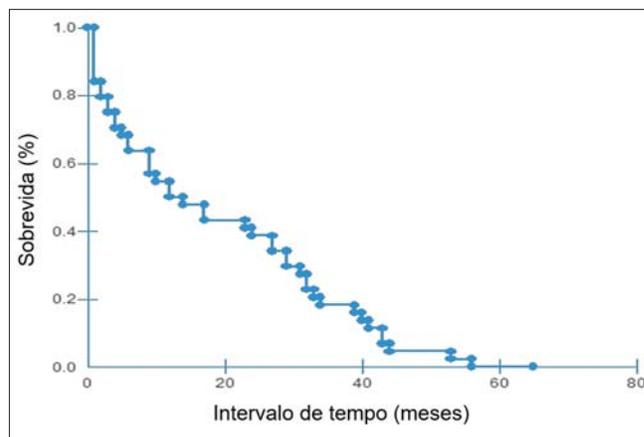


Figura 3. Sobrevida dos 44 pacientes incluídos no estudo após diagnóstico de MM.

Nota: Os traços representam os indivíduos que foram a óbito e os círculos representam os eventos censurados, com indivíduos que permaneceram em tratamento ao final do estudo ou que evadiram.

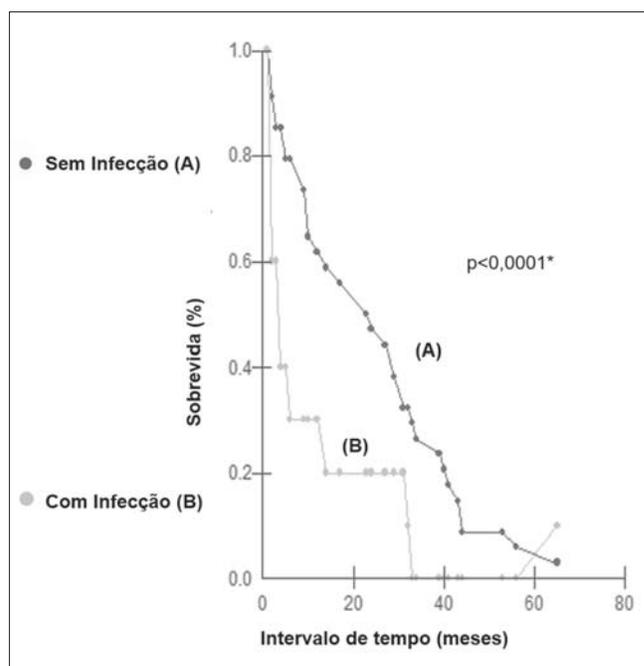


Figura 4. Curva de sobrevida dos 44 pacientes com ou sem infecções ao diagnóstico de mieloma múltiplo.

Nota: Associação significativa pelo Long Rank test ($p<0,001$). Os traços representam os indivíduos que foram a óbito e os círculos representam os eventos censurados, com indivíduos que permaneceram em tratamento ao final do estudo ou que evadiram.

Todos os pacientes que evoluíram a óbito estavam com anemia no último hemograma realizado, sendo que 87,5% (21) eram classificadas como ANN. Constatou-se anisocitose em 100% dos hemogramas realizados antes do óbito. Com relação à contagem global de leucócitos, a maioria se apresentava sem alterações, 37,5% (9). Ainda sobre a avaliação do hemograma, 75% dos pacientes se apresentavam com plaquetopenia.

Quanto aos últimos exames bioquímicos realizados antes do óbito, observou-se que 70,8% (17) dos pacientes apresentaram hipocalcemia e elevação de ureia e creatinina em 87,5% (21) dos casos. Os resultados de proteínas totais realizadas antes do óbito mostraram valores elevados, baixos e normais na mesma proporção, 33,3% (8) cada. Constatou-se inversão da relação albumina/globulina em 95,8% (23) dos casos. Os valores mínimos, máximos e a mediana dos principais exames laboratoriais de interesse realizados antes do óbito dos pacientes estão especificados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados dos últimos exames laboratoriais de interesse dos pacientes que evoluíram a óbito.

Analito	Mediana (Mínimo-Máximo)
Hemoglobina (g/dL)	7,8 (5,4-10,9)
VCM (fL)	88,1 (77,1-103,8)
HCM (pg)	29,4 (23,6-33,3)
RDW (%)	17,1 (14,6-24,2)
Leucócitos (/mm ³)	5915 (70-28650)
Plaquetas (/mm ³)	71500 (18000-371000)
Cálcio (mg/dL)	7,8 (4,8-13,2)
Ureia (mg/dL)	112 (28-149)
Creatinina (mg/dL)	3,9 (1,0-11,4)
Proteínas Totais (g/dL)	7,15 (4,1-11,9)
Albumina (g/dL)	1,8 (1,0-2,8)
Globulina (g/dL)	5,5 (2,5-10,6)

Dentre os pacientes que evoluíram a óbito, a maioria faleceu em um período inferior a um ano do diagnóstico. Foi estabelecida correlação prognóstica entre as variáveis clínico-laboratoriais descritas ao diagnóstico e o desfecho de óbito em menos de 12 meses do diagnóstico. As análises estatísticas mostraram que possuir ao diagnóstico idade superior a 60 anos ($p=0,002$), infecções ($p=0,004$), as manifestações clínicas fraqueza ($p=0,002$), hiporexia ($p=0,013$) e insuficiência renal ($p=0,017$), ureia igual ou superior a 60 mg/dL ($p=0,049$), creatinina igual ou superior a 2 mg/dL ($p=0,030$), hiperproteinemia igual ou superior a 9,5 g/dL ($p=0,049$), albumina menor ou igual a 3 g/dL ($p=0,038$) e globulina maior ou igual a 4 g/dL ($p=0,038$) ao diagnóstico foram significantes estatisticamente ($p<0,05$) e, portanto, relacionadas a um maior risco de óbito em menos de um ano.

DISCUSSÃO

A mediana de idade encontrada neste trabalho, de 63 anos, corroborou com resultados descritos em estudos realizados em outros hospitais brasileiros,^(5,14) mas foi infe-

rior ao descrito na literatura para outros países, como França e Suíça, onde a mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico é superior aos 70 anos.^(15,16)

A maioria dos pacientes do estudo era do sexo masculino, 63,6% (28), o que está em conformidade com o descrito pela literatura.^(10,15,17,18) Sabe-se que a maior prevalência dessa neoplasia se dá em negros,⁽¹⁹⁾ todavia, observou-se o maior número de casos em pacientes declarados pardos e brancos, 43,2%(19) e 38,6% (17), respectivamente. De acordo com dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, do censo de 2010, 43,59% da população residente de Mato Grosso do Sul se declarava parda e 47,28% branca, justificando os resultados encontrados neste trabalho.⁽²⁰⁾

Estudo realizado em Taiwan⁽¹⁸⁾ mostrou que as principais comorbidades associadas ao MM na população estudada eram fratura óssea, lesão renal e pneumonia. Já dados de um trabalho realizado em um hospital universitário do Rio de Janeiro indicaram HAS, diabetes e hipotireoidismo como as comorbidades mais prevalentes.⁽²¹⁾ Esses resultados se assemelham aos obtidos no presente estudo, que destacou HAS, tabagismo e infecções com as principais comorbidades, sendo a pneumonia a maior causa dessas infecções. As outras doenças acima citadas também foram relatadas pelos pacientes ao diagnóstico em menor proporção.

A dor óssea é descrita pela literatura como principal manifestação clínica ao diagnóstico, estando relacionada à destruição óssea. Embora o achado mais comum relatado pelos pacientes do presente estudo tenha sido dor lombar, presente em 65,9% dos casos, é provável que isto se dê como consequência ao comprometimento ósseo acarretado por essa neoplasia. Outras manifestações comuns descritas em outros trabalhos são IR, fraqueza e emagrecimento, que também foram apresentadas como achados importantes neste projeto.^(5,22)

A destruição óssea também é a responsável pelo aparecimento das lesões líticas, rarefações ósseas e fraturas, que são manifestações clínicas comuns consolidadas pela literatura^(5,14,22) e que, como já era esperado, foram constatadas nos pacientes desse estudo.

A anemia é a complicação mais comum entre os pacientes, todavia suas taxas de prevalência variam de acordo com a população estudada. Estudo realizado por Tang e colaboradores na China em 2018⁽¹⁸⁾ mostrou taxas de 35,8% dos pacientes com quadro de anemia ao diagnóstico. Já estudo realizado no Brasil, de 2006 a 2010,⁽²¹⁾ evidenciou anemia em 87% dos casos. Nossos resultados foram mais próximos aos do último trabalho citado, uma vez que observamos que mais de 95,5% dos pacientes possuíam quadro de anemia ao diagnóstico. É importante salientar que mais de 80% dos casos de anemia foram classificados como ANN, o que está relacionado ao fato de que o principal mecanismo fisiopatológico responsável por essa

alteração hematológica é a condição denominada anemia de doença crônica.⁽²³⁾

A observação de *rouleaux* eritrocitário é comum em pacientes com MM. Alguns estudos epidemiológicos trazem esse achado em mais de 80% dos pacientes na análise do sangue periférico,^(24,25) estatísticas superiores ao encontrado nesse trabalho, de 11,4% de relatos de *rouleaux* eritrocitário nos hemogramas ao diagnóstico. Essa discrepância pode estar relacionada a uma falha nas descrições de alterações morfológicas eritrocitárias pelos profissionais microscopistas. A hipótese levantada poderá contribuir promovendo a revisão das práticas e aprimoramento do serviço.

Como já citado anteriormente, a IR foi uma das principais manifestações clínicas constatadas ao diagnóstico, o que justifica as elevações de ureia e creatinina na maioria dos pacientes, 61,4% e 79,5% respectivamente. A dosagem de proteínas séricas evidenciou hiperproteinemia em mais da metade dos pacientes e inversão da relação albumina/globulina em 77,3% dos casos. Essas alterações são semelhantes ao descrito por outros estudos.^(5,21,22)

Estudo de Sakae e colaboradores mostrou sobrevida dos pacientes de $37,53 \pm 29,41$ meses. Nosso trabalho mostrou uma sobrevida menor, de $25,81 \pm 18,15$ meses. A progressão do MM varia amplamente de indivíduo a indivíduo e, apesar do tempo estimado médio de sobrevida ser de três a quatro anos, esse pode variar de menos de seis meses a mais de uma década.^(7, 22)

As principais causas de morte entre os pacientes do estudo foram choque séptico e parada cardiorrespiratória, ambas indicadas como causas diretas do óbito em cerca de 30% dos casos. O choque séptico como um importante fator de mortalidade corrobora com nosso achado, que mostrou que a presença de infecções ao diagnóstico tem correlação com menor sobrevida. Estudos apontam as infecções como a principal causa de morte em pacientes com MM, devido à imunodeficiência gerada pela própria doença de base e à imunossupressão como resposta aos diferentes esquemas terapêuticos utilizados.⁽²⁶⁾

Com relação aos últimos exames laboratoriais realizados daqueles pacientes que evoluíram a óbito, observou-se que a maioria manteve quadro de ANN e 75% se apresentavam plaquetopênicos. Além disso, mais de 85% dos pacientes apresentava elevações nas dosagens de ureia e creatinina, o que está de acordo com estudo de Hutchison et al.,⁽²⁷⁾ que associa a IR a uma menor sobrevida.

De acordo com trabalhos científicos e consensos sobre a doença, são importantes fatores prognósticos: idade, nível sérico de hemoglobina, albumina, dosagem de creatinina, cálcio sérico, β 2-microglobulina, carga tumoral e presença de lesões líticas.^(4,7,9) Em conformidade com o descrito, nosso trabalho mostrou correlação significativa entre idade superior a 60 anos, creatinina maior ou igual a 2 mg/dL e albumina menor ou igual a 3 g/dL ao diagnós-

tico e maior chance de óbito em menos de um ano. Além disso, evidenciou-se que, ao diagnóstico, a presença de infecções, relatos de fraqueza e hiporexia, insuficiência renal, elevação de creatinina, proteínas totais e globulina foram considerados fatores de mau prognóstico no presente estudo.

CONCLUSÃO

O estabelecimento de um perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com MM em um hospital público de Mato Grosso do Sul e a determinação de fatores prognósticos pode contribuir diretamente para o maior conhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde, diagnóstico precoce e manejo da doença.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Deus, por todas as bênçãos concedidas a mim. Imensa gratidão a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que eu concluísse esse trabalho e mais uma etapa da minha vida.

Abstract

Objective: To analyze epidemiological, clinical and laboratory data of patients with multiple myeloma (MM) who attended the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul. **Methods:** We conducted a retrospective study of descriptive observational design, by collecting clinical and laboratory data, involving patients hospitalized from 2013 to 2017. **Results:** Forty-four patients were included in the study. The median age was 63 years, with a predominance of males. Systemic arterial hypertension and low back pain were, respectively, the most common comorbidity and clinical manifestation. A large portion of patients had lytic bone lesions. The main laboratory findings were anemia, increase of urea, creatinine and hyperproteinemia. More than half of patients died, being septic shock and cardiorespiratory arrest the main causes of death. The mean patient survival rate was 25.81 months. Significant correlations were established between the factors age, infections, weakness, hyporexia, renal insufficiency, increase of urea, creatinine, total proteins, globulins and hypoalbuminemia at diagnosis and a higher risk of death in less than one year. **Conclusion:** The obtained results will contribute to a better knowledge about this neoplasm in the population of Mato Grosso do Sul, impacting directly on the early diagnosis and management of this disease.

Keywords

Epidemiology; multiple myeloma; health profile

REFERÊNCIAS

1. Mangan P. Recognizing multiple myeloma. *Nurse pract.* 2005;30(3):14-27. doi:10.1097/00006205-200503000-00003.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Ministério da Saúde [acesso em 07 dez 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
3. American Cancer Society. What are the key statistics about multiple myeloma?. American Cancer Society, 2018 [acesso em 07 dez 2018]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html>.

4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jan;78(1):21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
5. 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.* [Internet]. 2009 Apr;31(2):63-68. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>.
6. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood.* 2004; 104(3):607-618. doi:10.1182/blood-2004-01-0037.
7. 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(3):842-854. DOI: 10.1002/1097-0142 (197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
8. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J.* 2003;4(6):379-98. Erratum in *Hematol J.* 2004;5(3):285
9. 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;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242. Erratum in *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 7 ago 2015.
12. Aguiar PM, Lima TM, Colleoni GWB, Storpirtis S. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113:195-212. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.014.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que trata de pesquisas e testes em seres humanos. Diário Oficial da União 13 jun 2013; seção 1.
14. Furini AAC, 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. *Arq. Ciênc. Saúde.* 2018 jan-mar: 25(1) 61-64.
15. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6189. doi:10.1097/MD.0000000000006189.
16. Andres M, Feller A, Arndt V; NICER Working Group. Trends of incidence, mortality, and survival of multiple myeloma in Switzerland between 1994 and 2013. *Cancer Epidemiol.* 2018;53:105-110. doi:10.1016/j.canep.2018.01.015
17. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al; International Myeloma Working Group Latin America. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol.* 2017;96(1):65-72. doi:10.1007/s00277-016-2866-9.
18. Tang CH, Liu HY, Hou HA, Qiu H, Huang KC, Siggins S, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study. *Cancer epidemiol.* 2018;55:136-41. doi:10.1016/j.canep.2018.06.003
19. Benjamin M, Reddy S, Bradwley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(1):87-93. doi:10.1023/a:1022268103136.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Tabela 3175 - População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade (Censo demográfico de 2010). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011 [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175#notas-tabela>.
21. 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 (São Paulo).* 01/abr/2011;9(2 Pt 1):145-50. DOI: 10.1590/S1679-45082011AO2006.
22. 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.
23. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(1):67-76. [Internet]. 2007 Mar;29(1):67-76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100014&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100014>.
24. Kaur P, Shah BS, Baja P. Multiple myeloma: a clinical and pathological profile. *Gulf J Oncolog.* 2014;1(16):14-20.
25. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. *Indian J Cancer.* 2009; 46(1):40-5. doi: 10.4103/0019-509x.48594.
26. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007; 29(1):77-85.
27. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168.

Correspondência

Caroline Silva GarciaAv. Engenheiro Luthero Lopes, 36 - Bairro Aero Rancho V
Campo Grande- MS, Brasil