

THAIS HELENA OTTO DA SILVA

**MIELOMA MÚLTIPLO: SOBREVIDA EM PACIENTES
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO
ERNANI DE SÃO THIAGO – UFSC, 1981-2010**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

THAIS HELENA OTTO DA SILVA

**MIELOMA MÚLTIPLO: SOBREVIDA EM PACIENTES
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO
ERNANI DE SÃO THIAGO – UFSC, 1981-2010**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro
Professor Orientador: Prof^a. Ms^a. Joanita Angela Gonzaga Del Moral
Professor Coorientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Estima Marasciulo**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me proporcionou a vida, me deu sabedoria e me dá forças para levantar todos os dias e lutar em todos os momentos, e a Nossa Senhora das Graças, minha mãe protetora, que sempre atende aos meus inúmeros pedidos e me guia pelo bom caminho.

Aos meus pais, Solange e Rui, pelos muitos sacrifícios feitos em prol das minhas realizações, pelo incentivo diário e pelo enorme carinho que manifestam por mim todos os dias. E por serem as pessoas que são – Indescritíveis.

Ao meu esposo José, que tanta paciência demonstrou durante a realização desse trabalho, levando a casa nas costas e fazendo minhas comidas prediletas mesmo quando eu estava extremamente nervosa e achando que não ia dar conta de terminar.

À minha orientadora, a querida professora Joanita. Muito mais que minha professora, se tornou uma grande amiga, me aconselhando, me ouvindo e que sempre fez de tudo para me ajudar nos momentos de dificuldade. Uma pessoa com quem faço questão de compartilhar minhas alegrias. E que sempre será minha mestra, um grande exemplo de profissional, em quem me espelharei na minha futura vida de médica.

Ao Dr. Antonio Carlos, meu coorientador, que sempre se mostrou muito disponível para me ajudar e tentar me ensinar um pouco de estatística.

Ao pessoal do RHC, que em meio a intermináveis prontuários nasceu uma grande amizade. Agradeço a todos pelo empenho, disponibilidade, incentivo e pelas divertidas tardes de trabalho.

Ao Celso, fundamental para a realização desse trabalho, buscando todos os prontuários da pesquisa no enorme arquivo do SAME.

Aos grandes amigos, Carlos e Luiza, que mesmo tumultuados com seus trabalhos, souberam dividir a orientadora, o espaço, e deram dicas preciosas para a execução do trabalho.

À Ingrid, aquela que me ouve, me aconselha, me encoraja, e que está me ensinando a ser uma pessoa melhor.

A todos vocês, muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma proliferação monoclonal anormal de plasmócitos, que cursa com destruição esquelética e que pode acarretar insuficiência renal e anemia grave.

Objetivos: Descrever as características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de MM atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, verificar e comparar a sobrevida global destes pacientes em relação aos níveis de hemoglobina, creatinina sérica, número de lesões osteolíticas e estadiamento cínico ao diagnóstico.

Métodos: Estudo prospectivo em 85 pacientes com diagnóstico de MM, entre janeiro de 1981 e julho de 2010, que receberam algum tratamento no HU-UFSC. Verificaram-se as características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais destes pacientes. Realizaram-se análises de sobrevida global através do método de Kaplan-Meier e multivariada para controle de fatores associados à mortalidade pelo método de riscos proporcionais de Cox.

Resultados: A média de idade foi 63,83 anos. O estágio III do ISS (International Staging System) foi o mais frequente e 67% dos pacientes apresentaram anemia severa ao diagnóstico. Mais da metade dos pacientes apresentou o idiotipo IgG. A sobrevida global mediana foi de 33,08 meses. A análise univariada (Kaplan-Meier) apontou anemia severa, creatinina sérica superior a 2 mg/dl e ISS III como as principais variáveis com impacto sobre a sobrevida global. Ao incluir essas variáveis no modelo de Cox, apenas o ISS III convergiu com significância estatística.

Conclusão: No presente estudo os pacientes com mieloma múltiplo tiveram sobrevida mediana de 33,08 meses e o estágio III do ISS determinou pior prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: The Myeloma Multiple (MM) is an abnormal monoclonal plasmocyte proliferation, running through skeletal destruction, bringing kidney insufficiency and serious anemia.

Objectives: Describe the clinical, laboratorial and socio-demographic characteristics of patients with MM diagnosis assisted at University Hospital of Santa Catarina Federal University (HU-UFSC); verify and compare the survival of those patients according to hemoglobin levels, serum creatinine, osteolytic lesions quantity and clinical staging at diagnosis.

Method: Prospective study with 85 MM diagnostic patients, from January 1981 to July 2010, who had some treatment in HU-UFSC. The clinical, laboratorial and socio-demographic patients characteristics were verified. Overall survival analyses were made through Kaplan-Meier method and multivariate analysis to the control of the factors associated to mortality through Cox Proportional Risks method.

Results: The mean age was 63.83 years. The stage III of ISS (International Staging System) clinical was most frequent and 67% of patients presented severe anemia at diagnosis. More than a half of patients showed the IgG idiotype. The median overall survival was 33.08 months. The univariate analysis (Kaplan-Meier) pointed severe anemia, serum creatinine above 2mg/dL and ISS III as the main variables with impact on overall survival. As including these variables at Cox model, only the ISS III converged with statistic significance.

Conclusion: At presented study, the Myeloma Multiple patients had median overall survival of 33.08 months and the ISS III determined worse prognosis.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1 Critérios diagnósticos - MGUS, mieloma assintomático e mieloma sintomático ...	3
Quadro 2 <i>International Staging System</i> para Mieloma Múltiplo	5
Quadro 3 Estadiamento segundo critérios de Durie & Salmon	10
Quadro 4 Esquemas quimioterápicos usados no tratamento do Mieloma Múltiplo.....	11
Tabela 1 Características clínicas dos pacientes com MM- Revisão da Literatura.....	6
Tabela 2 Distribuição dos pacientes de acordo com a mesorregião catarinense de procedência.....	13
Tabela 3 Distribuição dos pacientes conforme nível de hemoglobina ao diagnóstico.....	14
Tabela 4 Distribuição dos pacientes conforme idiotipo.....	14
Tabela 5 Distribuição dos pacientes conforme número de lesões steolíticas.....	15
Tabela 6 Distribuição dos pacientes conforme estadiamento clínico pelo sistema de Durie & Salmon.....	16
Tabela 7 Distribuição dos pacientes conforme esquema terapêutico recebido como primeira escolha de tratamento.....	16
Tabela 8 Tempo de sobrevida global.....	17
Tabela 9 Análise univariada.....	19
Tabela 10 Análise multivariada.....	19
Figura 1 Distribuição por sexo dos pacientes atendidos no Hospital Universitário com Mieloma Múltiplo no período de janeiro de 1981 a julho de 2010.....	12
Figura 2 Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos no Hospital Universitário com Mieloma Múltiplo no período de janeiro de 1981 a julho de 2010.....	12
Figura 3 Mesorregiões de Santa Catarina.....	13
Figura 4 Curva de sobrevida global.....	17
Figura 5 Sobrevida em meses de acordo com os níveis de Creatinina (1), Hemoglobina (2) e ISS (3).....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β2M	Beta 2 microglobulina
COL	Colaboradores
CREAT	Creatinina
D&S	Durie & Salmon
DP	Desvio-Padrão
HB	Hemoglobina
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HU	Hospital Universitário
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IR	Insuficiência renal
ISS	<i>International Staging System</i>
M2	Melfalan e Prednisona
M2 modificado	Melfalan, Prednisona, Ciclofosfamida e Vincristina
MGUS	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
MM	Mieloma Múltiplo
NK	<i>Natural killer</i>
NS	Não secretor
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatística
TAP	Talidomida, Melfalan e Prednisona
TD	Talidomida e Dexametasona
TNF	Fator de necrose tumoral
TP	Talidomida e Prednisona
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VAD	Vincristina, Adriamicina e Dexametasona

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
SUMÁRIO	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO GERAL	8
2.1. Objetivos Específicos	8
3. MÉTODOS	9
4. RESULTADOS	12
4.1. Características Sócio-Demográficas	12
4.2. Características clínicas	14
4.3. Sobrevida Global	17
4.4. Análise Univariada	18
4.5. Análise Multivariada	19
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
NORMAS ADOTADAS	25
ANEXOS	26
FICHA DE AVALIAÇÃO	30

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico humano é uma formação complexa, composto de vários tipos de células, dentre as quais, células responsáveis pela fagocitose e outras responsáveis pela produção de anticorpos (imunoglobulinas). Essas células são os leucócitos, que são produzidos na medula óssea a partir de uma célula indiferenciada, a célula-tronco hematopoiética. Desta, serão originadas duas linhagens celulares, a mielóide e a linfóide. A linhagem mielóide dará origem às séries megacariocítica, monocítica, eritrocítica e granulocítica, a qual terá como uma das células efetoras os neutrófilos, que fazem a defesa do organismo através da fagocitose. A linhagem linfóide dará origem às células *natural killer* (NK) e aos linfócitos T e B, que produzem a chamada imunidade humoral do organismo, através da produção de anticorpos¹.

Os linfócitos são produzidos na medula óssea presente nos ossos trabeculares (esterno, crista ilíaca, coluna vertebral, entre outros) e enviados a órgãos linfóides, os linfonodos, onde são apresentados aos antígenos, e assim maturados. Após este processo, os linfócitos B retornam à medula óssea diferenciados em plasmócitos, a etapa final da maturação do linfócito B, e onde se concentram na proporção máxima de 1% da celularidade medular¹.

Os distúrbios de plasmócitos representam um grupo heterogêneo de doenças que tem em comum uma proliferação clonal anormal de células plasmocitárias. Estes distúrbios são conhecidos por gamopatias monoclonais, também chamadas paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias². Eles caracterizam-se por produzirem e secretarem uma proteína monoclonal (imunoglobulina) ou um fragmento de imunoglobulina (proteína M). As mais conhecidas são o Mieloma Múltiplo, a Macroglobulinemia de Waldenström, a Leucemia de células plasmáticas e as Gamopatias Monoclonais de Significado Indeterminado (MGUS)³.

A imunoglobulina é composta por duas cadeias polipeptídicas pesadas da mesma classe e subclasse (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE) e duas cadeias polipeptídicas leves do mesmo tipo (*kappa* ou *lambda*). A diferenciação das gamopatias monoclonais é feita através da confirmação da presença da proteína monoclonal.

As gamopatias policlonais em geral representam processos inflamatórios ou infecciosos, enquanto a presença de proteína monoclonal quase sempre indica condição neoplásica².

As gamopatias monoclonais podem causar danos orgânicos importantes, tais como anemia, insuficiência renal e destruição óssea. As gamopatias de maior destaque na população são a MGUS e o mieloma múltiplo.

O Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma estabeleceu em 2003, um consenso com o intuito de caracterizar e diferenciar os vários tipos de gamopatia monoclonal. Para estabelecerem-se os critérios, são levados em conta a proteína M, a infiltração de plasmócitos na medula óssea, níveis de hemoglobina, cálcio sérico e creatinina sérica.

1.1 Gamopatia Monoclonal De Significado Indeterminado

É a gamopatia monoclonal mais comum, presente em cerca de 3% da população maior de 50 anos, e a prevalência aumenta com a idade (1,7% em 50-70 anos e acima de 5% a partir dos 70 anos)⁴. Estudos têm mostrado que a MGUS pode ser precursora de outras doenças linfoproliferativas, entre elas o Mieloma Múltiplo. Os critérios diagnósticos para MGUS são:

Necessários três:

- Proteína monoclonal sérica e/ou urinária de baixa concentração: IgG sérica < 3 g/dl; IgA sérica < 2 g/dL κ ou λ urinária < 1g/24h.
- plasmócitos na medula óssea < 10%
- Cálcio, hemoglobina e creatinina sérica normais; ausência de lesões ósseas ao RX simples ou outros métodos; ausência clínica e laboratorial de amiloidose, doença de depósito de cadeia leve ou outras desordens linfoproliferativas^{5,6}.

1.2 Mieloma Múltiplo

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia onde há proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea, a partir de um único clone. Representa 1% de todas as neoplasias malignas e cerca de 10% de todas as neoplasias hematológicas, sendo a segunda doença oncohematológica mais frequente^{2,4}.

Acredita-se que este distúrbio de linfócitos B pode estar relacionado ao envolvimento com benzeno, inseticidas, herbicidas e irradiação³. É uma doença que atinge tipicamente idosos, com apenas 2% dos pacientes com menos de 40 anos^{7,8}.

É uma doença ainda incurável, e todos os esforços se concentram em prolongar e melhorar a sobrevida dos pacientes, que hoje é em média 2 (dois) a 5 (cinco) anos, variando de acordo com o estágio clínico ao diagnóstico⁹. Segundo consenso do Colégio Brasileiro de

Hematologia definido em Reunião Internacional sobre Mieloma em conjunto com a International Myeloma Foundation e da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia em 2006, o Mieloma Múltiplo pode ser dividido em sintomático e assintomático, conforme critérios descritos no **Quadro 1**^{10, 11}.

Quadro 1: Critérios diagnósticos para MGUS, Mieloma assintomático e Mieloma sintomático

MGUS	Mieloma assintomático	Mieloma Sintomático
Proteína M sérica < 30 g/ L	Proteína M sérica > 30g/L e/ou	Proteína M em soro e/ou urina
Plasmócitos clonais na medula óssea < 10% e baixo nível de infiltração em biópsia.	Plasmócitos clonais na medula óssea > 10%	Plasmócitos clonais na medula óssea ou biópsia de plasmocitoma
Sem lesões em órgão ou tecido (incluindo lesões ósseas) ou sintomas.	Sem lesões em órgãos-alvo ou sintomas.	Alguma lesão em órgão- alvo (lesões ósseas, anemia, insuficiência renal, hipercalcemia)
Sem evidências de outras doenças proliferativas de células B.		

Fonte: The International Myeloma Working Group, 2003.

A destruição óssea é a principal manifestação clínica do Mieloma Múltiplo, e em geral o motivo pelo qual o paciente procura atendimento médico¹². Cerca de 80% apresentam lesões líticas à radiografia do esqueleto, outros 5% apresentam osteopenia evidenciada pela densitometria óssea. A dor óssea acomete mais de 2/3 dos pacientes. A destruição pode variar de osteopenia, até osteoporose, lesão lítica isolada ou até destruição completa da arquitetura óssea e/ou fratura patológica. Tais fraturas são complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida, com dores crônicas e muitas vezes com incapacitação motora. Conseqüente ao aumento da reabsorção óssea, 25% dos pacientes com Mieloma Múltiplo podem apresentar hipercalcemia^{9,10}.

O mecanismo de destruição óssea vem sendo elucidado recentemente. As células do mieloma produzem proteínas que interagem com os fatores de transcrição, inibindo a diferenciação dos osteoblastos, fazendo com que a formação óssea fique diminuída ou até

ausente. Da mesma forma, a grande produção de citocinas (IL-6, IL-11, IL-1 β , TNF β , entre outras) proporciona uma estimulação dos osteoclastos. Dessa forma, ocorre uma intensa reabsorção óssea que não é acompanhada pelo processo de formação óssea, levando a graves lesões osteolíticas¹³.

Os plasmócitos aberrantes são na sua maioria produtores de imunoglobulina sem função biológica. A produção desta imunoglobulina abundante acaba por suprimir a produção das imunoglobulinas normais, podendo levar o paciente a uma imunossupressão severa. Infecção é considerada uma causa importante de morbidade e a principal causa de mortalidade em pacientes com Mieloma Múltiplo¹⁴. A susceptibilidade aumentada a infecções é atribuída principalmente à imunodeficiência caracterizada por uma diminuição na produção de imunoglobulinas normais. Além disso, há uma imunossupressão cumulativa devido aos diversos tratamentos quimioterápicos recebidos ao longo do curso da doença¹⁵⁻¹⁷.

A insuficiência renal (IR) está presente em 20% a 35% dos pacientes com Mieloma Múltiplo ao diagnóstico, e esse número pode subir para até 50% considerando toda a evolução da doença. A insuficiência renal pode ser causada por depósitos de cadeias leves, que causa danos nos túbulos e na membrana basal glomerular, bem como por depósitos de imunoglobulinas, ou ainda ser precipitada por hipercalemia¹⁶.

O aumento da incidência do MM nos últimos anos relaciona-se ao maior conhecimento da história natural da doença e sua patogênese, à melhora dos recursos laboratoriais para diagnóstico, ao aumento da expectativa de vida mundial e à exposição crônica a agentes poluentes¹⁸. Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico. O sistema de estadiamento

o clínico proposto por Durie & Salmon (1975), anteriormente utilizado, baseia-se na combinação de fatores (hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica) que se correlacionam à massa tumoral¹⁹. Porém, recentes avanços na biologia e tratamento da doença mostram que esse sistema não é capaz de relacionar adequadamente a sobrevida global ao tempo livre de doença. Portanto, novos parâmetros têm sido desenvolvidos para uma melhor correlação clínica e estratificação de subgrupos com diferentes evoluções. A combinação de β 2microglobulina e albumina sérica resultou em um sistema de estadiamento simples e confiável, possibilitando uma divisão em três estádios clínicos, denominado Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)^{9, 20-22}.

O ISS consiste de três estágios clínicos, determinados de acordo com os níveis de albumina sérica e dosagem de β 2-microglobulina sérica, e que representam um referencial de sobrevida mediana, conforme mostra o **Quadro 2**⁹:

Quadro 2: *International Staging System* para Mieloma Múltiplo.

Estágio	β 2-microglobulina (mg/L)		Albumina (g/dL)	Sobrevida mediana (meses)
I	< 3,5	E	\geq 3,5	62
II	\geq 3,5 e < 5,5	e/ou	< 3,5	44
III	\geq 5,5			29

Fonte: Greipp PR. e col.⁽⁹⁾

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e tem importantes funções biológicas. Pacientes com câncer apresentam hipoalbuminemia por um efeito inibitório da síntese hepática de albumina mediada por citocinas (fator de necrose tumoral- α (TNF- α e Interleucina-6 (IL-6)). A IL-6 é secretada pelas células estromais da medula óssea em resposta à adesão das células do mieloma e tem importantes efeitos na sua proliferação. Em pacientes com MM há níveis elevados de IL-6, que se relacionam com estágios avançados da doença, com resposta ao tratamento e com a sobrevida. Assim, a hipoalbuminemia pode ser um marcador biológico da atividade desta citocina, explicando seu valor prognóstico²²⁻²⁴.

A beta-2 microglobulina (β 2M) é um polipeptídeo de baixo peso molecular sintetizado por todas as células nucleadas do organismo e faz parte do sistema de reconhecimento celular (HLA). O aumento dos níveis plasmáticos ocorre em doenças que comprometem o sistema imune, entre elas o MM, por aumento da síntese. Este aumento também pode ser decorrente da diminuição da filtração glomerular. No caso dos pacientes com MM, os níveis de β 2M estão relacionados com a massa tumoral e com a função renal. Assim, também considerado um valor prognóstico para a doença^{22, 24}.

O mieloma múltiplo é uma doença que vem sendo amplamente estudada, com muitos pesquisadores e instituições dedicados à pesquisa clínica e laboratorial, a fim de aprimorar técnicas de diagnóstico, já que se faz necessária a diferenciação entre as gamopatias monoclonais, bem como os tratamentos, para promover melhores índices de sobrevida. Pesquisas voltadas aos fatores prognósticos da doença são primordiais, para que se promova uma melhor qualidade de vida ao paciente portador desta malignidade, até o momento incurável. A **Tabela 1** apresenta uma síntese dos estudos atuais a respeito das características clínicas, sócio-demográficas e de índices de sobrevida de pacientes portadores de Mieloma Múltiplo.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com Mieloma Múltiplo – revisão da literatura

Autores	Ano de publicação	N	Local do estudo	Idade mediana (anos)	Anemia* (Hb<10)	Sobrevida (meses)
Sakae TM. e col. ²⁵	2010	46	SC/Brasil	68,3	95,7	37,53
Kim SJ. e col. ²⁶	2009	3209	Coréia do Sul	64	54,8	50,13
Hungria V. e col. ²¹	2008	1112	Brasil	60,5	58	57,7
Conté G. e col. ²²	2008	81	Chile	65	53,1	32
Ludwig H e col. ²⁷	2008	10549	EUA, Canadá, Europa e Japão	60	81,2	66,52
Tao ZF. e col. ²⁸	2007	206	China	NI [†]	38,5	62,4 [‡] e 44,4 [§]
Conté G. e col. ²⁹	2007	245	Chile	66	59,2	33
Choi JH e col. ³⁰	2007	85	Coréia do Sul	63	50,9	33
Silva ROP. e col. ³¹	2006	101	MG/Brasil	63	55,3	25,4
Greipp PR. e col. ⁹	2005	10750	EUA, Ásia e Europa	60	40	44
Chombart B. e col. ³²	2005	148	França	72	39,2	34
Anagnostopoulos A. e col. ³³	2005	1162	Grécia	65	22	37,5
Kyle RA. e col. ³⁴	2003	1027	EUA	66	73	33

* Porcentagem de pacientes com nível de hemoglobina inferior a 10 g/dl.

† NI= não informado, foram divididos os pacientes entre maior ou menor que 60 anos.

‡ Sobrevida em pacientes com idade inferior a 50 anos

§ Sobrevida em pacientes com idade superior ou igual a 50 anos.

O Mieloma Múltiplo é uma doença incurável até o presente momento. Por isso, as terapias propostas têm por objetivo aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Tais tratamentos consistem em poliquimioterapia, com diversos esquemas possíveis, uso de drogas novas, como o Bortezomibe e o transplante autólogo de medula óssea, já que a idade dos pacientes geralmente contra-indica o transplante alogênico. Para melhorar a qualidade de vida do paciente, estão sendo amplamente utilizados atualmente os bifosfonados, a fim de diminuir a progressão da destruição esquelética que ocorre nestes pacientes. A radioterapia pode ser utilizada como adjuvante para a dor óssea, principal queixa dos portadores do Mieloma Múltiplo.

O presente trabalho tem a intenção de demonstrar as características clínicas e sobrevida global dos pacientes com Mieloma Múltiplo atendidos pelo serviço de Hematologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, servindo como base para continuidade de avaliação e pesquisas futuras.

2. OBJETIVO GERAL

Verificar a sobrevida dos pacientes portadores de Mieloma Múltiplo atendidos no serviço de Hematologia do Hospital Universitário Prof. Dr. Polydoro Ernani de São Thiago – UFSC no período de janeiro de 1981 a julho de 2010.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrição das características demográficas
2. Descrição das características clínicas dos pacientes
3. Calcular a sobrevida global do mieloma múltiplo
4. Comparar a sobrevida global dos pacientes em função de níveis de hemoglobina, níveis de creatinina sérica, número de lesões ósseas e estadiamento cínico ao diagnóstico.

3. MÉTODOS

O presente trabalho foi um estudo prospectivo com base em 138 prontuários médicos do Serviço de Arquivos Médicos (SAME) do Hospital Universitário Prof. Dr. Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), de pacientes que receberam diagnóstico de Mieloma Múltiplo e foram tratados neste serviço no período compreendido entre janeiro de 1981 e julho de 2010. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob certificado número 913 de 30 de agosto de 2010.

Foram excluídos do estudo 53 pacientes, dentre os quais, um por apresentar diagnóstico firmado em necropsia, 12 por não apresentarem critérios para o diagnóstico de Mieloma Múltiplo, 25 que tinham dados insuficientes para o estudo, cinco cujos prontuários foram extraviados, e 10 que receberam diagnóstico e tratamento em outras instituições. Permaneceram no estudo 85 pacientes.

Os dados foram coletados através de um protocolo pré-estabelecido, denominado ficha de coleta de dados. Na ficha constava a avaliação sócio-demográfica do paciente, datas da primeira consulta, do óbito e/ou da última consulta, características clínicas, dados laboratoriais e tratamento recebido.

Na análise sócio-demográfica foram coletados dados referentes à idade do paciente ao diagnóstico, raça, sexo, procedência, grau de instrução e profissão. A procedência dos pacientes foi distribuída nas mesorregiões de Santa Catarina determinadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A partir das características clínicas, categorizou-se o nível de hemoglobina dos pacientes do estudo. Atribuiu-se valor "0" para níveis de hemoglobina normal de acordo com o sexo (Masculino: 13 a 18 g/dl e feminino: 12 a 16 g/dl), "1" para valores abaixo do valor de referência até 10 g/dl e "2" para valores inferiores a 10 g/dl. Os valores de creatinina também foram categorizados. Creatinina sérica entre 0,8 e 1,3 mg/dl para homens e entre 0,6 e 1,0 mg/dl em mulheres foram considerados normais e categorizados em "0". Entre o valor de referência e 2 mg/dl foram categorizados em "1" e valores superiores a 2 mg/dl, "2". Foram também quantificados os níveis de cálcio sérico, desidrogenase lática (LDH) e proteína C reativa.

A partir dos valores de β 2-microglobulina e de albumina sérica realizamos o estadiamento ISS⁹. Os pacientes foram também estadiados pelo sistema Durie & Salmon¹⁹, conforme o **Quadro 3**:

Quadro 3: Estadiamento segundo critérios de Durie & Salmon

Estadiamento Durie & Salmon	Critérios
Estágio I - Pequena massa tumoral (todos os itens presentes)	<ul style="list-style-type: none"> - Hb > 10,5 g/dl ou Ht > 32% - Cálcio sérico normal ou < 12 mg/dl - Baixos níveis de proteínas monoclonais: IgG <5/ IgA <3g/dl/ Proteinúria Bence Jones < 4 g/24 hs - Ausência de lise óssea ou apenas plasmocitoma solitário.
Estágio III - Grande massa tumoral (Pelo menos 1 item presente)	<ul style="list-style-type: none"> - Hb < 8,5g/dL ou Ht < 25% - Cálcio sérico > 12 mg/dL - Altos níveis de proteína monoclonal: IgG > 7/ IgA >5 g/dL Proteinúria de Bence Jones > 12g/24hs - Mais de 3 lesões líticas em RX dos ossos
Estágio II (Massa tumoral intermediária)	Não se enquadra em I ou III
<p>A: Se creatinina sérica \leq 2,0 mg/dl</p> <p>B: Se creatinina sérica > 2,0 mg/dl</p>	

Exames que comprovavam o diagnóstico de Mieloma Múltiplo também foram considerados, analisando-se as porcentagens de plasmócitos e plasmablastos na medula óssea.

A observação da dosagem das imunoglobulinas séricas IgA, IgD, IgM, IgE e IgG permitiu uma classificação dos pacientes conforme o tipo de proteína monoclonal secretada pelo tumor.

Os tratamentos quimioterápicos recebidos foram distribuídos nos seguintes esquemas, representados no **Quadro 4**:

Quadro 4: Esquemas quimioterápicos usados no tratamento do mieloma múltiplo

ESQUEMA	QUIMIOTERÁPICOS
M2	Melfalan + Prednisona
M2 modificado	Melfalan + Prednisona + Ciclofosfamida + Vincristina
TD	Talidomida + Dexametasona
TP	Talidomida + Prednisona
TAP	Talidomida + Melfalan + Prednisona
VAD	Vincristina + Adriamicina + Dexametasona

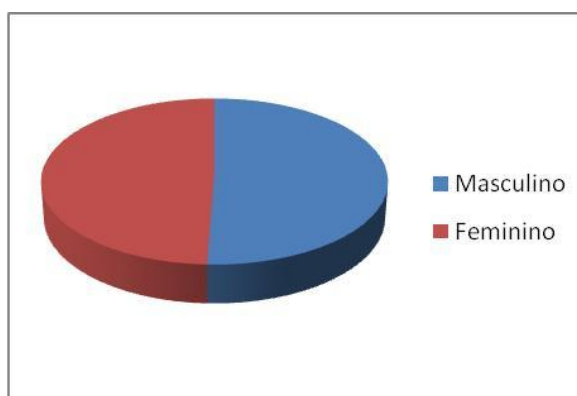
Verificou-se se houve realização de radioterapia, uso de Bortezomibe e encaminhamento ao transplante de medula óssea. A resposta ao tratamento recebido também foi considerada.

As curvas de sobrevida foram traçadas utilizando-se os métodos de Kaplan-Meier, e aplicação do teste de *logrank* para comparação de sobrevida entre diferentes níveis de hemoglobina, estadiamento, níveis de creatinina e de lesões líticas. A análise multivariada para controle de fatores associados à mortalidade foi realizada utilizando-se o método de riscos proporcionais de Cox com inferência através de máxima verossimilhança e utilização da técnica computacional *Stepwise Backward*. As variáveis incluídas no modelo saturado foram: nível de hemoglobina, creatinina, número de lesões líticas e estadiamentos ISS e Durie & Salmon. O intervalo de confiança para os estimadores foi previamente estipulado em 95%. A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 10.0.

4. RESULTADOS

4.1 Características Sócio-Demográficas

A amostra foi composta por 85 pacientes, dentre os quais 43 (50,6%) eram mulheres e 42 (49,4%) eram do sexo masculino (**Figura 1**).



Fonte: Prontuários do SAME – HU – UFSC

Figura 1- Distribuição por sexo dos pacientes atendidos no HU com MM no período de janeiro de 1981 a julho de 2010 (N=85)

A média de idade foi de 63,83 anos (Desvio Padrão-DP= 13,48), variando entre 35 e 87 anos. Neste estudo 81,18% dos pacientes encontravam-se na faixa etária superior aos 50 anos. (**Figura 2**)

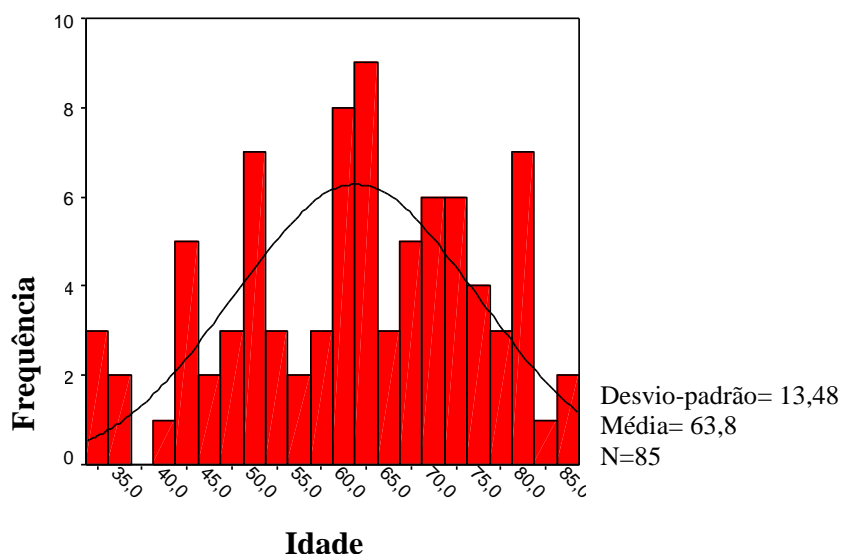


Figura 2- Distribuição por faixa etária dos pacientes com MM atendidos no Hospital Universitário no período de janeiro de 1981 a julho de 2010.

A amostra foi composta de pacientes procedentes de todas as mesorregiões do estado de Santa Catarina, conforme divisão do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), com um predomínio de pacientes vindos da mesorregião da Grande Florianópolis (55 pacientes – 64,70%). A distribuição de acordo com a procedência é apresentada na **Tabela 4**.



Fonte: www.websantacatarina.com.br

Figura 3- Mesorregiões de Santa Catarina

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a mesorregião catarinense de procedência (N= 85)

MESORREGIÃO	N
1 – Oeste	5
2 – Norte	3
3 – Grande Florianópolis	56
4 – Serrana	3
5 – Sul	10
6 – Vale do Itajaí	7
7 – Sem informação	1

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

4.2 Características Clínicas

No que se refere às características clínicas, 67,1% (57) dos pacientes apresentavam anemia moderada a severa, ou menor que 10 g/dl, enquanto apenas 11 (12,9%) pacientes tinham níveis de hemoglobina dentro da faixa da normalidade (**Tabela 3**).

Tabela 3- Distribuição dos pacientes conforme níveis de hemoglobina ao diagnóstico (N=85)

Níveis de Hemoglobina	N	%
Hemoglobina normal	11	12,9
Anemia leve (Hb \geq 10 g/dl)	17	20
Anemia Moderada a severa (Hb < 10 g/dl)	57	67,1
Total	85	100

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

O idiótipo IgG foi o mais prevalente, e atingiu 44 (51,76%) pacientes. 12 (14,12%) pacientes apresentavam mieloma não secretor, seguido dos tipos IgA (9,41%) e de cadeia leve (8,24%), somando 15 pacientes.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes conforme idiótipo (N=85)

IDIÓTIPO	N	%
IgG	44	51,76
Não secretor	12	14,12
IgA	8	9,41
Cadeia leve	7	8,24
IgE	1	1,18
IgM	1	1,18
Biclonal	1	1,18
Sem informação	11	12,93
Total	85	100

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

Lesões osteolíticas foram achados comuns neste estudo, acometendo 61 (71,76%) pacientes, dos quais 11 (12,94%) apresentavam lesão única. Trinta e três (38,82%) pacientes tinham duas ou mais lesões, ou apresentavam osteoporose. Uma ou mais fraturas patológicas

foram diagnosticadas em 17 (20%) pacientes do estudo. Um quinto dos pacientes apresentava hipercalcemia (Cálcio sérico > 10,6 mg/dL).

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes conforme número de lesões osteolíticas (N=85)

Número de lesões	N	%
Nenhuma lesão	8	9,4
Lesão única	11	12,9
2 ou mais lesões ou osteoporose	33	38,8
Fratura patológica	17	20,0
Sem informação	16	18,8
Total	85	100

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

O estadiamento pelo *International Staging System* foi realizado em 66 pacientes, dos quais 15 (22,72%) apresentavam estágio I no momento do diagnóstico, 23 (34,84%) estavam no estágio II e 28 (42,42%) encontravam-se no estágio mais avançado da doença. Segundo o sistema de Durie & Salmon, o estágio clínico mais freqüente foi o III, com 57 pacientes (67,1%), seguido do estágio II e do estágio I, que incluíam 20 (23,5%) e 8 (9,4%) pacientes, respectivamente. No que se refere às categorias A e B de Durie & Salmon, relacionadas aos níveis de creatinina, percebe-se que 24 (28,24%) pacientes receberam a categoria B, por apresentarem creatinina sérica superior a 2 g/dL. Por sua vez, 34 (40%) pacientes não tiveram alteração na função renal, apresentando creatinina nos níveis da normalidade. (**Tabela 6**)

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes conforme estadiamento clínico pelo sistema de Durie & Salmon. (N=85)

Estágio Clínico	N	%
I A	8	9,41
I B	18	21,18
II A	35	41,18
II B	0	0
III A	2	2,35
III B	22	25,88
Total	85	100

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

Como primeira escolha para o tratamento do mieloma múltiplo, o esquema quimioterápico mais utilizado foi o M2, seguido do VAD e do M2 modificado. Quatro (4,70%) pacientes não receberam apenas terapia de suporte ou recusaram o tratamento. Cinco (5,88%) pacientes foram encaminhados para realização de transplante de medula óssea e o mesmo número (5,88%) de pacientes recebeu radioterapia como tratamento adjuvante.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes conforme esquema terapêutico recebido como primeira escolha de tratamento (N=85)

Esquema terapêutico	n	%
M2	27	31,76
VAD	20	23,52
M2 modificado	15	17,65
TD	3	3,53
TP	1	1,18
TAP	1	1,18
Outros*	11	12,94
Nenhum	4	4,70
Sem informação	3	3,53
Total	85	100

*Monoterapia. Não completou nenhum dos esquemas propostos.

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

Durante o período do estudo, 41 (48,23%) pacientes foram a óbito em decorrência do Mieloma Múltiplo, durante internação no Hospital Universitário, e a principal causa imediata encontrada nos atestados de óbito foi septicemia. Dos pacientes que foram a óbito, 4 (9,76%) estavam no estágio I, 13 (31,70%) no estágio II e 15 (36,59%) no estágio III do ISS.

4.3 Sobrevida Global

A sobrevida global mediana dos pacientes do presente estudo foi de 33,08 meses, conforme apresentado na **Figura 4**.

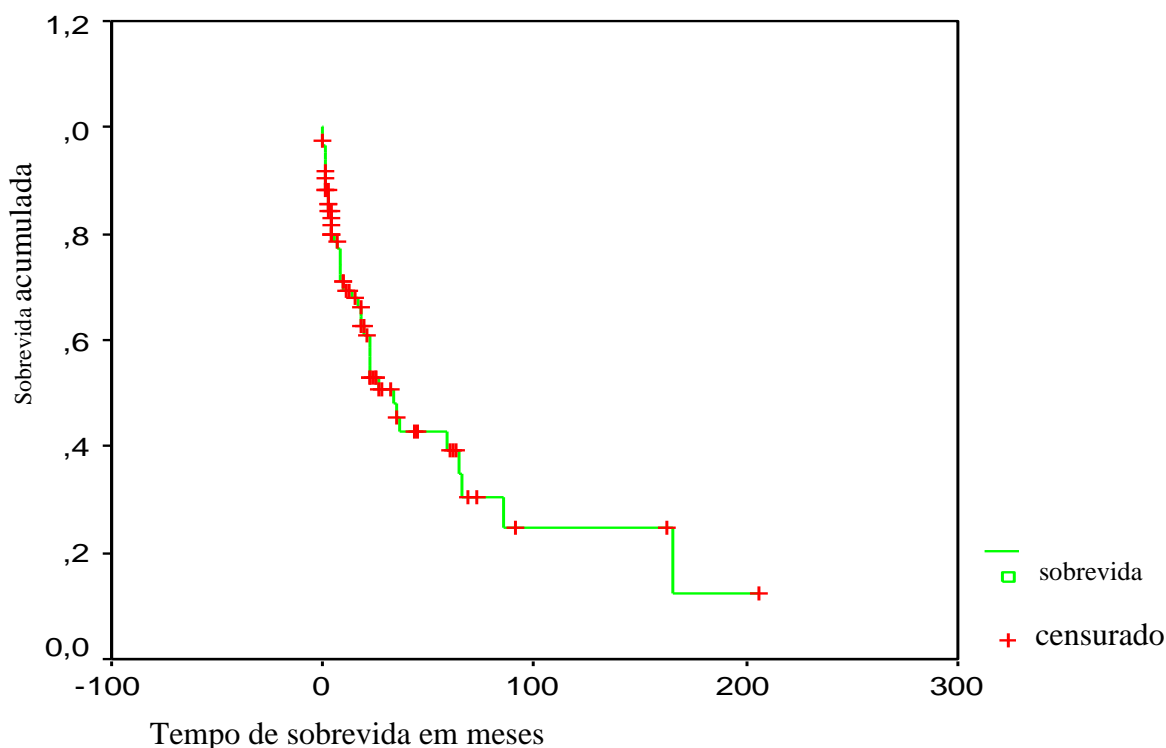


Figura 4 – Curva de sobrevida global, onde os censurados referem-se aos óbitos.

Tabela 8- Tempo de sobrevida global

	Tempo de Sobrevida	Desvio Padrão	Intervalo de Confiança (95%)
Média	66,07	12,15	42,25 a 89,88
Mediana	33,08	7,77	17,85 a 48,31

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

4.4 Análise Univariada

A análise univariada mostrou significância estatística ($p < 0,05$) nas seguintes variáveis: níveis de hemoglobina, de creatinina e o ISS. As variáveis número de lesões líticas e estadiamento Durie & Salmon não obtiveram significância estatística. Os dados referentes às análises pelo método de riscos proporcionais de Cox são apresentados na **Tabela 9** e **Figura 5**.

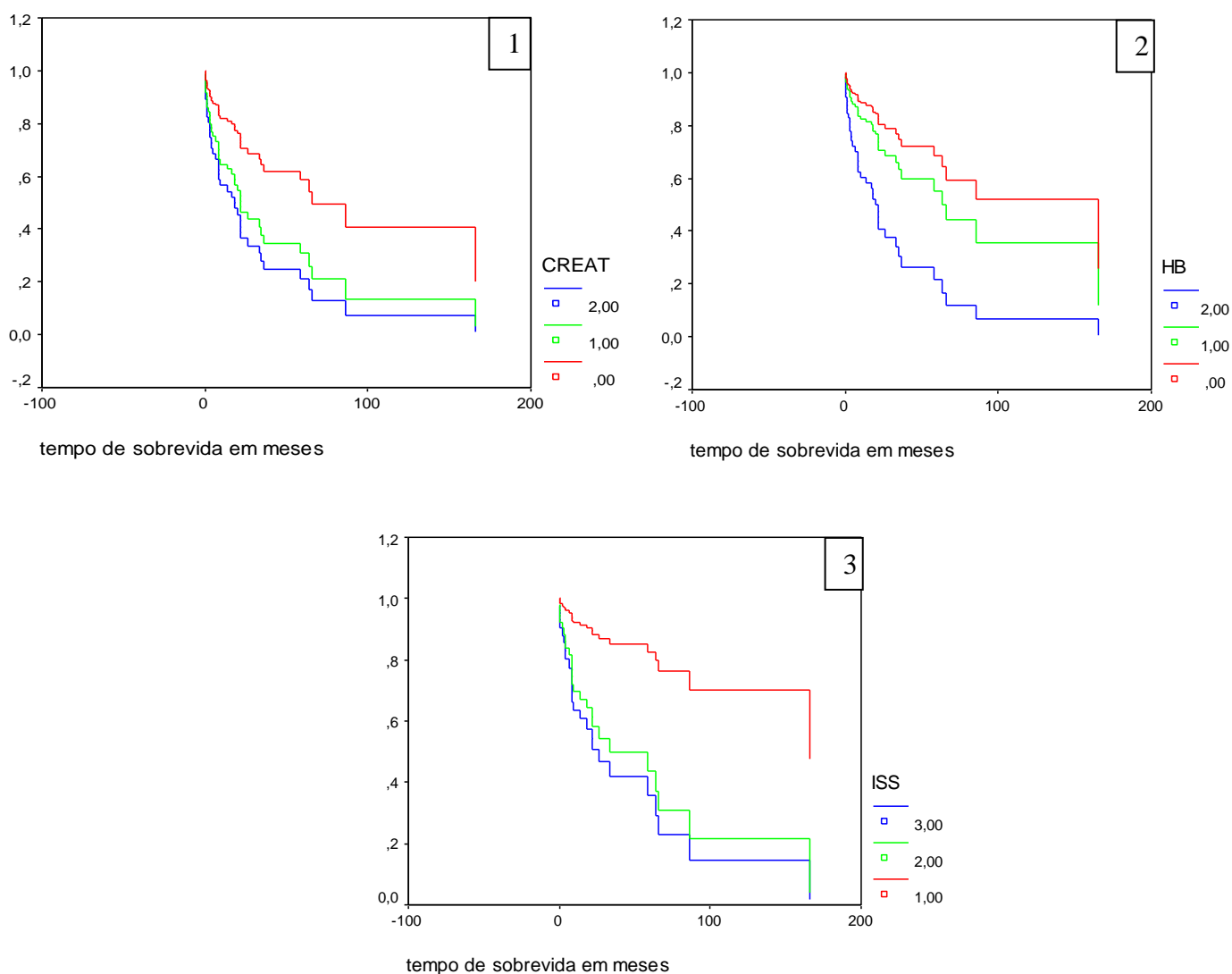


Figura 5 – Sobrevida em meses de acordo com os níveis de creatinina(1), hemoglobina(2) e ISS(3) ao diagnóstico

Tabela 9 - Análise univariada

Variável	Significância Estatística	HR*	Intervalo de confiança (95%)
Creatinina normal	0,030		1,00
Creatinina superior a 2 mg/dl	0,010	2,90	1,29 a 6,49
Hemoglobina normal	0,011		1,00
Hemoglobina inferior a 10 g/dl	0,013	4,06	1,34 a 12,33
ISS I	0,041		1,00
ISS II	0,015	4,80	1,351 a 17,03
ISS III	0,016	4,62	1,33 a 16,05

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

* HR=*Hazard Ratio*

4.5 Análise Multivariada

Na análise multivariada, utilizando-se o método dos riscos proporcionais de Cox e a técnica computacional “*Stepwise Backward*”, o modelo convergiu favoravelmente apenas com a variável ISS. As outras variáveis, níveis de hemoglobina e de creatinina, perderam a significância estatística. A **Tabela 10** apresenta os resultados.

Tabela 10- Análise Multivariada

Variável	Significância estatística	RR	Intervalo de confiança (95%)
ISS I	0,087		1,00
ISS II	0,059	4,352	0,95 a 19,99
ISS III	0,049	2,613	1,01 a 6,79

Fonte: Prontuários do SAME- HU UFSC

5. DISCUSSÃO

O Mieloma Múltiplo é uma doença essencialmente de idosos. Pacientes com menos de 40 anos somam apenas 2%⁷ da população com esse diagnóstico. Nosso estudo encontrou uma prevalência de 5,88% desta população. A média de idade foi de 63 anos (DP= 13,48), semelhante à encontrada por Silva e col³¹ e Choi e col.³⁰ Outros autores encontraram medianas de idade variando entre 60 e 71 anos^{9, 21, 22, 25-29, 32-34}.

A proporção entre os sexos foi de 1:1, dado que coincide com a literatura, exceto no estudo de Tao et al²⁸, que contou com 138 homens e 68 mulheres (2:1) e em Greipp et al,⁹ onde 57% da população estudada era do sexo feminino.

O idiotipo predominante foi o IgG, com 51,76% de todos os casos diagnosticados no HU-UFSC, o que também ocorre em proporções semelhantes em outras populações.^{9, 21, 22, 26-31, 33, 34}. Já o idiotipo IgD foi descoberto em 1,7% e 3%, respectivamente, nos estudos de Kim e Ludwig et al.^{26, 27}, porém não foi visualizado nenhum caso em nossa amostra.

A anemia é um sintoma muito freqüente no Mieloma Múltiplo. Mais de 65% dos pacientes apresentaram níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dl. Diversos autores com estudos semelhantes apresentaram características idênticas.^{9, 21, 22, 25-32, 34, 35}. Pacientes com hemoglobina menor que 10 g/dl apresentam risco de morrer quatro vezes maior, quando comparados com pacientes que não apresentam essa condição, segundo nossa análise univariada (p=0,013). Já na análise multivariada, a anemia severa perdeu a significância estatística, o que não ocorreu na pesquisa de Silva et al.³¹, onde a hemoglobina menor que 10 g/dL permaneceu como um fator prognóstico, pois reduziu em cerca de 24 meses a sobrevida mediana (p=0,0014).

A insuficiência renal também foi uma característica de alta prevalência, de maneira semelhante ao que descreve Tao e Conté e col.^{28, 29}. Pacientes que apresentaram creatinina sérica maior que 2 g/dl tiveram o dobro de risco de morte, e esse valor foi estatisticamente significativo quando analisado isoladamente (p=0,010). Sakae et al²⁵ estabeleceu a insuficiência renal como fator prognóstico, pois esta variável foi estatisticamente significativa também na análise multivariada, o que não ocorreu em nosso estudo.

A hipercalcemia foi uma característica presente em 20% dos pacientes atendidos no HU-UFSC, padrão semelhante ao apresentado na literatura sul-americana: na população chilena²² e no estudo multicêntrico brasileiro²¹ a hipercalcemia foi evidenciada em 23% dos pacientes. Esses índices se assemelham ao estudo de Sakae et al²⁵, realizado no sul de Santa

Catarina. Importante ressaltar que na população sul coreana^{26, 30} o cálcio aparece aumentado em apenas 10% dos portadores de mieloma, e na chinesa²⁸ atinge mais de 60% da amostra. Em nenhum dos estudos o cálcio sérico foi levantado como fator prognóstico.

A queixa mais freqüente entre os portadores de mieloma múltiplo é a dor óssea²⁵. Isso se deve à alta prevalência de lesões osteolíticas, muitas vezes primeira manifestação da doença. Mais da metade dos nossos pacientes apresentavam tais lesões, índice que corrobora a literatura internacional.^{9, 21, 22, 25-32, 34, 35}. Num estudo catarinense recente²⁵, 50% dos pacientes apresentavam fratura patológica, valor muito superior ao encontrado em nossa pesquisa nessa categoria (20%).

Evidenciamos que 42,42% dos pacientes, que procuraram atendimento no HU-UFSC nos últimos trinta anos, foram diagnosticados no estágio mais avançado, conforme o ISS. Esse fato é muito relevante, pois este estágio apresentou impacto sobre a sobrevida em nossa amostra, tanto na análise univariada quanto no método de regressão de Cox. Greipp, em seu trabalho de divulgação do sistema ISS mostrou sobrevidas de 62, 44 e 29 meses para os estágios I, II e III, respectivamente. Tais dados são concordantes com a literatura^{21, 26, 31}. Nosso estudo apresentou valores discordantes de tais medianas e isto se deva provavelmente às especificidades de nossa amostra. Os pacientes em estágio I atingiram 165 meses de sobrevida, enquanto os estágios II e III apresentaram sobrevida estatisticamente equivalente de 21 meses. Conté et al.²² mostrou que pacientes com estágios II e III apresentam maior incidência de anemia, insuficiência renal, e as outras complicações associadas ao mieloma. Não foi possível observar relação entre o estadiamento de Durie e Salmon e sobrevida.

A sobrevida global mediana observada neste trabalho foi de 33 meses. Outros trabalhos apresentaram sobrevida global superior a 50 meses^{21, 26, 31}. Ludwig et al, dividiu sua amostra conforme faixa etária, entre maiores e menores de 50 anos. Para a população mais jovem, a sobrevida encontrada foi de 62,4 meses, enquanto a população com mais de 50 anos teve a sobrevida reduzida para 44,4 meses.²⁷ Nossos valores de sobrevida sofreram influência de fatores como os níveis de hemoglobina, níveis de creatinina e estadiamento clínico conforme ISS.

O presente trabalho apresenta limitações, tais como o tamanho da amostra e o tempo em que os dados foram coletados, gerando dificuldade na coleta das informações. Nossa ficha de coleta de dados apresenta variáveis que serão estudadas em trabalhos subsequentes.

Novas pesquisas se fazem necessárias sobre o tema em nosso meio, principalmente relacionadas à incidência brasileira do Mieloma Múltiplo e a utilidade da citogenética para evidenciar novos fatores prognósticos.

6. CONCLUSÃO

1. Os pacientes com MM atendidos no HU-UFSC tinham em média 63,83 anos ao diagnóstico, sem predominância entre os sexos.

2. O idiótipo predominante foi o IgG, anemia foi encontrada em 87,1% dos casos, 60% apresentaram alteração no nível de creatinina 91% tinham lesão osteolítica ao diagnóstico e o estágio clínico pelo ISS predominante foi o grau três.

3. A sobrevida global encontrada foi de 33,08 meses.

4. Hemoglobina inferior a 10 g/dl, creatinina superior a 2 mg/dl e estágio III do ISS tiveram impacto na sobrevida isoladamente, porém quando realizado análise multivariada, apenas o estágio III do ISS permaneceu estatisticamente significativa (ISS III – $p=0,049$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wintrobe MM, Greer JP. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Faria RMDS, Roberta O. P; . Gamopatias monoclonais - Critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. [Review]. 2007 05/01/2007;29 (1):6.
3. Kasper DL, Harrison TR. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia2009 Jan;23(1):3-9.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Curr Hematol Malig Rep Apr;5(2):62-9.
6. Kyle RA CJ, Anderson K, et al. . Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of Myeloma Working Group. Br J Haematol2003;121:749-57.
7. Jain M, Ascensao J, Schechter GP. Familial myeloma and monoclonal gammopathy: a report of eight African American families. Am J Hematol2009 Jan;84(1):34-8.
8. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. Adv Anat Pathol2008 Jul;15(4):196-210.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol2005 May 20;23(15):3412-20.
10. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol2006 Feb;132(4):410-51.
11. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J2003;4(6):379-98.
12. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition. Blood2006 Dec 15;108(13):3992-6.
13. Hungria V. Doença óssea em Mieloma Múltiplo. Rev Bras Hematol Hemoter [Review]. 2007 05-01-2007;29(1):7.
14. Oliveira A. Infecção em Mieloma Múltiplo. Rev Bras Hematol Hemoter2007;29 (1):77-85.
15. S JDZ-P. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. Semin Oncol1986 1986 Sep;13(3):282-90.
16. Maiolino AM, RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. Rev Bras Hematol Hemoter2007;29(1):86-91.
17. Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. Medicine (Baltimore)1980 Sep;59(5):380-92.
18. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. Blood2004 Aug 1;104(3):607-18.
19. 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. Cancer1975 Sep;36(3):842-54.
20. San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol2005;18(4):569-83.

21. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008 May;93(5):791-2.
22. Conte LG, Figueroa MG, Lois VV, Cabrera CM, Leon RA, Garcia LH, et al. [Prognostic value of the new international staging system in multiple myeloma. Comparison with Durie-Salmon staging system]. *Rev Med Chil* 2008 Jan;136(1):7-12.
23. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998 Jul;32(1):107-14.
24. Lauta VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine* 2001 Nov 7;16(3):79-86.
25. Sakae TM SN, 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.
26. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Jo DY, Kang HJ, Kim JS, et al. Clinical features and survival outcomes in patients with multiple myeloma: analysis of web-based data from the Korean Myeloma Registry. *Acta Haematol* 2009;122(4):200-10.
27. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Blade J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* Mar 20;28(9):1599-605.
28. Tao ZF, Fu WJ, Chen YB, Yuan ZG, Wang DX, Hou J. [Prognostic analysis and assessment on the clinical staging systems of multiple myeloma--a report of 206 cases]. *Ai Zheng* 2006 Apr;25(4):461-4.
29. Conte LG, Figueroa MG, Lois VV, Cabrera CM, Leon RA, Garcia LH, et al. [Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma]. *Rev Med Chil* 2007 Sep;135(9):1111-7.
30. Choi JH, Yoon JH, Yang SK. Clinical value of new staging systems for multiple myeloma. *Cancer Res Treat* 2007 Dec;39(4):171-4.
31. Silva RO P. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009 abr-2009;31(2):63-8.
32. Chombart B, Lemoussu LG, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P, et al. Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years. *Joint Bone Spine* 2005 Dec;72(6):544-9.
33. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005 Nov;75(5):370-5.
34. 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.
35. Anagnostopoulos A GD, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, Grigoraki V, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Maniatis A, Dimopoulos M-A. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005;75(370-375).

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005 .

ANEXO I - CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Certificado

http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/ce



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 913

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 913 FR: 359548

TÍTULO: Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário - UFSC.

AUTOR: Joanita Angela Gonzaga Del Moral, Luiza Haendchen Bento, Thais Helena Otto da Silva

FLORIANÓPOLIS, 30 de Agosto de 2010.

Magda Santos Koerich

Coordenador do CEPSH UFSC

Prof^ª Magda Santos Koerich
Subcoordenadora
CEPSH/PRPE/UFSC

ANEXO II – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pela Resolução /2003 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____