

**Pontifícia Universidade Católica de Goiás**  
**Escola de Ciências Médicas e da Vida**  
**Curso de Medicina**



**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MIELOMA  
MÚLTIPLO SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**Bárbara de Magalhães Souza Gomes**  
**Camila de Assunção Martins**

Orientador: Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

**Goiânia**  
**2021**

**Pontifícia Universidade Católica de Goiás**  
**Escola de Ciências Médicas e da Vida**  
**Curso de Medicina**



**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MIELOMA  
MÚLTIPLO SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso da Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida, pelas alunas Bárbara de Magalhães Souza Gomes e Camila de Assunção Martins, com orientação do professor Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva.

**Goiânia**

**2021**

## Sumário

Resumo-----	3
Abstract-----	4
Introdução-----	5
Justificativa-----	8
Objetivo-----	8
Metodologia-----	9
Resultados-----	10
Discussão-----	12
Conclusão-----	16
Referências-----	18

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna hematológica, caracterizada pela proliferação neoplásica de células plasmáticas clonais, que produzem imunoglobulinas monoclonais. O MM é a segunda neoplasia onco-hematológica mais prevalente e é responsável por 1 a 1,8% de todos os cânceres. Seu diagnóstico é mais frequente entre as idades de 65 e 74 anos e a maioria dos pacientes tem como primeira manifestação: fraturas patológicas decorrentes do infiltrado de células plasmáticas no osso ou em outros órgãos, como o depósito de imunoglobulinas no rim. Trata-se de uma doença, até o momento, incurável, e o tratamento baseia-se na combinação de drogas, e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), cuja finalidade é aumentar a sobrevida desses pacientes. Ao longo dos últimos quinze anos, com o advento de novos medicamentos, a sobrevida do MM foi elevada, mas o TCTH continua sendo fundamental para se atingir os melhores resultados. Sua indicação depende de fatores como idade, performance-status e comorbidades pré-existentes. Dessa forma, esse estudo objetivou traçar o perfil clínico-epidemiológico de indivíduos com MM, submetidos ao TCTH, enfocando os fatores que influenciam na sobrevida desses pacientes. Trata-se de um estudo epidemiológico analítico retrospectivo, em que foram analisados prontuários de pacientes, de um hospital de referência em atendimento de câncer, em Goiânia, Goiás, referentes ao período de 2000 a 2020. O perfil epidemiológico identificado refere-se, em sua maioria, a pacientes do sexo masculino, com média de idade de 53,6 anos que utilizaram, como infusão, células provenientes do sangue periférico, e apresentaram média de sobrevida de 7,9 meses pós transplante. Ao comparar os dados com a literatura, nota-se que a maior parte do perfil epidemiológico é concordante ao pesquisado, mas existe uma dificuldade em se encontrar dados nacionais sobre o tema. Sendo assim, novos estudos devem buscar identificar, de forma mais sólida, o perfil do paciente com mieloma múltiplo, no Brasil.

**Palavras-chave:** Medula óssea; Epidemiologia; Mieloma múltiplo; Sobrevida; Transplante.

## **ABSTRACT**

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy and is characterized by neoplastic proliferation of clonal plasma cells that produce monoclonal immunoglobulins. MM is responsible for 1 to 1.8% of all cancers, the diagnosis is more frequent between the ages of 65 and 74 years and most patients have as first manifestation pathological fractures resulting from the infiltration of plasma cells in the bone or in other organs, such as the deposit of immunoglobulins in the kidney. Bone marrow transplant is one of the treatment options and its indication depends on factors such as MM staging. Thus, this study aimed to outline the clinical and epidemiological profile of individuals with multiple myeloma undergoing bone marrow transplantation, focusing on the factors that influence the survival of these patients. This is a retrospective analytical epidemiological study, in which the medical records of patients from a reference hospital for cancer care, in Goiânia, Goiás, were analyzed for the period 2000 to 2020. The identified epidemiological profile refers to, in mostly to male patients, with a mean age of 53.6 years who used, as infusion, bone marrow plasma cells and had a mean survival of 7.9 months after transplantation. When comparing the data with the literature, it is noted that most of the epidemiological profile agrees with the researched one, but there is a difficulty in finding national data on this topic. Thus, next studies should seek to identify, in a more solid way, the profile of patients with multiple myeloma in Brazil.

**Keywords:** Bone Marrow; Epidemiology; Multiple Myeloma; Survival; Transplantation.

## INTRODUÇÃO

O MM é a segunda doença maligna hematológica mais comum e se caracteriza pela proliferação neoplásica de células plasmáticas clonais, que produzem imunoglobulinas monoclonais (LAUBACH, 2021). Ao migrar para a medula óssea, essas células podem secretar anticorpos, por longos períodos, e causar extensa destruição do esqueleto, com lesões osteolíticas, osteopenia e/ou fraturas patológicas (NUTT et al., 2015).

O MM é responsável por 1 a 1,8% de todos os cânceres, seu diagnóstico é mais frequente entre as idades de 65 e 74 anos, com mediana de 69 anos, tem ligeira propensão em homens e é duas vezes mais comum em afro-americanos, em comparação a brancos (KUMAR et al., 2019). Como decurso, tem-se que cerca de 10 a 15% dos pacientes alcançam ou excedem a sobrevida esperada, em comparação com a população geral compatível (DIMOPOULOS et al., 2021).

O MM se caracteriza pela presença de lesões osteolíticas e essa é sua principal causa de morbidade. Além desse acometimento, cerca de 1 a 2% dos pacientes têm doença extramedular (DEM), no momento do diagnóstico inicial, enquanto 8% desenvolvem DEM, posteriormente, no curso da doença (RAJKUMAR, 2020). A maioria dos pacientes tem como primeira manifestação: fraturas patológicas decorrentes do infiltrado de células plasmáticas no osso ou em outros órgãos, como o depósito de imunoglobulinas no rim (LAUBACH, 2021). Em decorrência, pode-se observar, ainda, a presença de anemia, insuficiência renal, entre outros achados. A partir dessa clínica, foram revisados os eventos definidores de mieloma (MDE), pelo *International Myeloma Working Group*, definidos pelo mnemônico CRAB (Hipercalcemia, Insuficiência Renal, Anemia, Lesões Ósseas líticas), como pode-se observar na Tabela 1. Para fim diagnóstico, requeresse a presença de, pelo menos, um MDE, associado a 10% ou mais de plasmócitos clonais na medula óssea, ou, ainda, um plasmocitoma comprovado por biópsia (RAJKUMAR, 2020).

**Tabela 1.** Valores de Referência para Critérios CRAB.

<b>Critérios</b>	<b>Definição</b>
C	Cálcio sérico > 11 mg/dL
R	Creatinina > 2 mg/dL
A	Hb < 10 g/dL
B	Uma ou mais lesões osteolíticas ≥5 mm

**Fonte:** LAUBACH JP, MD, MPP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. **UpToDate**, literature review current through: Aug 2021.

Os pacientes com mieloma múltiplo podem evoluir a partir de um estágio pré-maligno assintomático, denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), a uma taxa de 1% ao ano (RAJKUMAR, 2020). Existe, ainda, um estágio intermediário assintomático, referido como mieloma múltiplo *smoldering* (SMM), que progride para MM a uma taxa de, aproximadamente, 10% ao ano, nos primeiros 5 anos, após o diagnóstico, 3% ao ano, nos próximos 5 anos, e 1,5% ao ano, a partir de então, sendo a taxa de progressão influenciada pelo tipo de doença citogenética subjacente (RAJKUMAR, 2020).

A estratificação de risco para a doença é dividida entre risco padrão e alto risco. Para classificação de alto risco, o paciente deve apresentar pelo menos um dos seguintes critérios clínicos ou patológicos: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), ou ganho(1q), visto por meio da técnica de FISH; desidrogenase láctica (DHL) elevada, em até duas vezes ou mais, que o limite superior de normalidade; leucemia de células plasmáticas (≥ 2000 células plasmáticas/microL em sangue periférico ou ≥ 20% em contagem manual) (RAJKUMAR, 2021).

O tratamento do MM sintomático, recém diagnosticado, baseia-se na elegibilidade para TCTH e na estratificação de risco, para a escolha do esquema terapêutico. Para os casos elegíveis, o tratamento padrão baseia-se em um regime de indução, seguido por altas doses de melfalano, seguido de TCTH autólogo (MOREAU et al., 2017).

Numerosas combinações de drogas estão sendo utilizadas no tratamento inicial do MM. Esquemas baseados em inibidores de proteassoma, como o bortezomib, e imunomoduladores, como a talidomida ou lenalidomida, são combinados com corticosteroides, agentes alquilantes e anticorpos monoclonais, como o daratumumab

e o elotuzumab. Esses esquemas têm como objetivo alcançar resposta completa, ou o mais próximo disso. Dados recentes mostram que atingir doença residual mínima (DRM) negativa está associada a melhor prognóstico, e, para isso, são utilizados métodos como a avaliação molecular por *Next Generation Sequence* ou citometria de fluxo (RAJKUMAR, 2019).

Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS), do Brasil, contempla as seguintes drogas para o tratamento do MM: Melfalano, talidomida, ciclofosfamida, corticosteroides, como a prednisona e dexametasona, e, mais recentemente, houve a incorporação do bortezomib. Assim, há uma limitação na escolha de esquemas terapêuticos, não sendo possível utilizar algumas das drogas presentes em protocolos dos EUA e da Europa (Brasil, 2015).

Assim, para os pacientes elegíveis para TCTH, é realizado terapia de indução com 3 a 4 ciclos de um esquema de 1ª linha, seguido de coleta de células-tronco e consolidação com altas doses do agente alquilante melfalano, seguido de infusão de células-tronco hematopoiéticas autólogas (RAJKUMAR, 2020).

Nota-se que, quando comparado com a quimioterapia isolada, o TCTH autólogo parece prolongar a sobrevida global e livre de eventos. A quimioterapia inicial, administrada a pacientes candidatos a TCTH, deve limitar os agentes que podem prejudicar a coleta de células-tronco ou danificá-las. Uma minoria de pacientes será elegível para TCTH alogênico, mas o papel das abordagens alogênicas, no MM, permanece em análise e controverso (LAUBACH et al., 2021).

O TCTH é considerado o tratamento de escolha para pacientes elegíveis, abaixo de 65 anos. Porém, o TCTH também pode ser manejável em pacientes mais velhos, com resultados satisfatórios. Assim, faltam dados para estabelecer, de forma definitiva, a idade limite para transplantar. Não há consenso sobre os critérios de elegibilidade para TCTH. Assim, além da idade, são utilizadas ferramentas de avaliação geriátrica, score de fragilidade da *International Myeloma Working Group*, *Chalrson Comorbidity Index* (CCI), e do *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index* (HCT-CI) (BELOTTI et al., 2020).

Na maioria dos centros, nos EUA, os pacientes que não são considerados elegíveis para TCTH autólogo, em MM, geralmente, apresentam um ou mais dos fatores: idade > 77 anos; cirrose hepática; status de desempenho 3 ou 4 do *Eastern*



*Cooperative Oncology Group* (ECOG); estado funcional da *New York Heart Association* (NYHA) Classe III ou IV. A decisão sobre a elegibilidade do transplante deve ser feita com base em uma avaliação de risco-benefício e nas necessidades e desejos do paciente (RAJKUMAR, 2021).

Estudos realizados na França e na Inglaterra mostraram que o TCTH continuará a desempenhar papel importante no tratamento do mieloma e, provavelmente, será usado como plataforma para aumentar a eficácia de outras modalidades de tratamento que estão, atualmente, em desenvolvimento. Após quase três décadas, o TCTH continua a ser uma modalidade eficaz para fornecer controle durável da doença, mesmo com a introdução de novos agentes (KUMAR et al., 2019).

## **JUSTIFICATIVA**

Nota-se que houve aumento anual do número de pacientes, com neoplasias malignas de plasmócitos, atendidos no SUS, de 2008 a 2017, em especial, o mieloma múltiplo. Esse aumento evidencia a importância do presente estudo. Em face da pouca informação disponível para essa doença, no país, os dados epidemiológicos fornecidos são extremamente relevantes para direcionar as políticas públicas de saúde, que visem a melhoria do atendimento dos pacientes.

O presente estudo objetivou elucidar esse importante tema, posto que, até o momento, poucas pesquisas se mostraram específicas, nessa área, no Brasil; focar o perfil clínico-epidemiológico; além de definir a taxa de sobrevivência nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, em um serviço de referência no estado de Goiás.

Este trabalho se dirige à comunidade científica, no geral, mais, especificamente, aos profissionais de saúde da área de hematologia. Adicionalmente, pode ser uma fonte de informação, acessível e importante, para pacientes preocupados com a saúde, de forma que toda a sociedade se beneficiará com esse trabalho. Por fim, é necessário ressaltar que toda a legislação, sobre ética em pesquisa, foi estritamente observada.

## OBJETIVOS

Determinar o perfil clínico-epidemiológico de indivíduos com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH, bem como o enfoque na segurança do TCTH autólogo e sobrevida desses pacientes, especialmente, aqueles com idade igual ou superior a 65 anos. Além disso, analisar o funcionamento do transplante de medula óssea, em hospital de referência, e compreender se o tratamento possui taxa de êxito compatível com a média nacional e internacional.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico retrospectivo, em que foram analisados prontuários de pacientes, de um hospital de referência, em atendimento de câncer, em Goiânia, Goiás, referentes ao período de 2000 a 2020, após aprovação de dois Comitês de Ética em Pesquisa (Proponente: PUC Goiás, com número de aprovação: 4.680.111; e Coparticipante: Hospital Araújo Jorge, com número de aprovação: 4.778.845).

Os prontuários pertenciam ao setor de atendimento de pacientes com mieloma múltiplo, no departamento de transplante de medula óssea (TMO). Sua análise teve como enfoque a sobrevida de pacientes submetidos ao transplante e levou em consideração as seguintes variáveis: sexo, idade, data de infusão das células-tronco, fonte do enxerto, se advém da medula óssea (MO) ou de células progenitoras de sangue periférico (CPSP), e data do óbito (quando aplicável).

Os dados foram avaliados por meio do software SPSS® (*Statistical Package for Social Science*) e comparados à literatura, levando em consideração a sobrevida dos pacientes, no Brasil e no mundo. Foi realizada estatística descritiva, com o cálculo das frequências absolutas e relativas percentuais, para as variáveis categóricas, e os valores da média, desvio padrão, mínimo e máxima, para as variáveis contínuas. Foram calculadas as curvas de sobrevida global e estratificadas pelas variáveis coletadas. As sobrevidas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de log-rank, adotando o nível de significância de 5% ( $p\text{-valor} < 0,05$ ) e, a posteriori, foram gerados gráficos para as sobrevidas calculadas.

## RESULTADOS

Foram identificados 218 prontuários, referentes a pacientes submetidos ao TCTH autólogo, de 2000 a 2020. Por não estarem atualizados, 8 prontuários foram excluídos do estudo, restando um total de 210. A análise descritiva permitiu inferir que 58,6% ( $n=123$ ) dos pacientes eram do sexo masculino e 41,4% ( $n=87$ ), do sexo feminino.

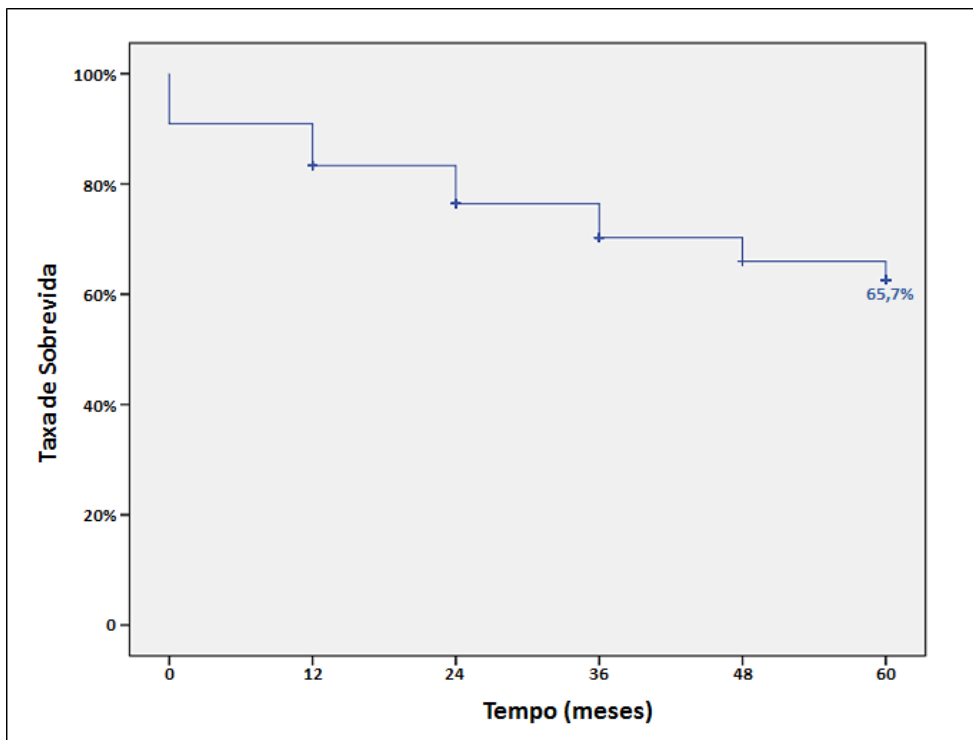
A média das idades dos pacientes era de 53,6 ( $\pm 10,4$ ) anos, variando de 16 a 72 anos. Adicionalmente, foi verificado que a maioria (64,8%) estava acima dos 50 anos, no momento da infusão, e 35,2% tinham 50 anos ou menos.

Em relação à fonte, em 162 (77,1%) pacientes, foram infundidas CPSP; 39 (18,6%) foram submetidos à infusão a partir de MO; e 9 (4,3%) pacientes fizeram infusão combinada (CPSP e MO).

Considerando o desfecho dos pacientes com mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH autólogo, 121 pacientes encontravam-se vivos (analisados até a data 25/08/2021), representando, 57,6% do total, e 89 (42,4%) evoluíram para o óbito, e desses, 11 (12,4%) não completaram os primeiros 30 dias (D+30) de TCTH.

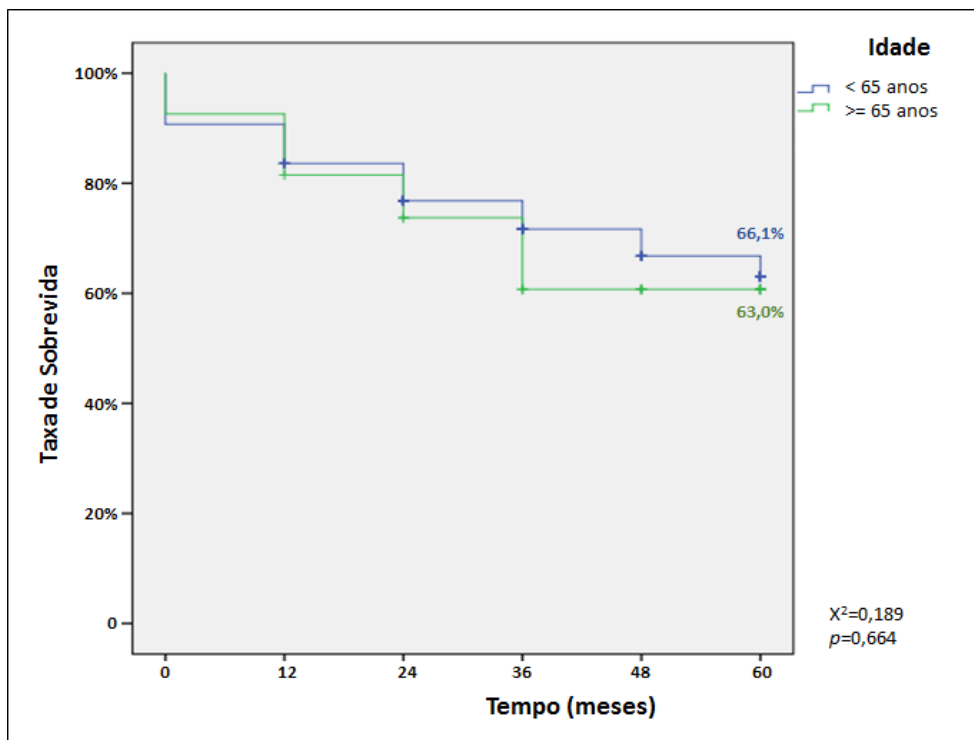
A sobrevida global, em 5 anos, foi de 65,7%, como pode-se observar na Figura 1. Quando estratificada, por sexo, a sobrevida, para mulheres, foi de 67,8%, e, para os homens, foi de 45,2%, porém não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p=0,701$ ). Quanto à idade, 183 (87,1%) pacientes tinham idade até 65 anos, no momento do TCTH, contra 27 (12,9%) pacientes, com 65 anos ou idade superior. Não houve diferença estatística da taxa de sobrevida ( $p=0,664$ ) quando comparado os dois grupos etários (Figura 2). Dos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, submetidos a TCTH autólogo, somente um foi a óbito antes do D+30. Finalmente, no que diz respeito ao tipo de fonte, houve diferença entre os grupos, pois a sobrevida daqueles submetidos a CPSP foi de 71,0%, enquanto a sobrevida dos pacientes submetidos a infusão de MO foi de 42,6% ( $p=0,013$ ), analisado na Figura 3.

**Figura 1.** Sobrevida global dos pacientes submetidos ao TMO em 5 anos

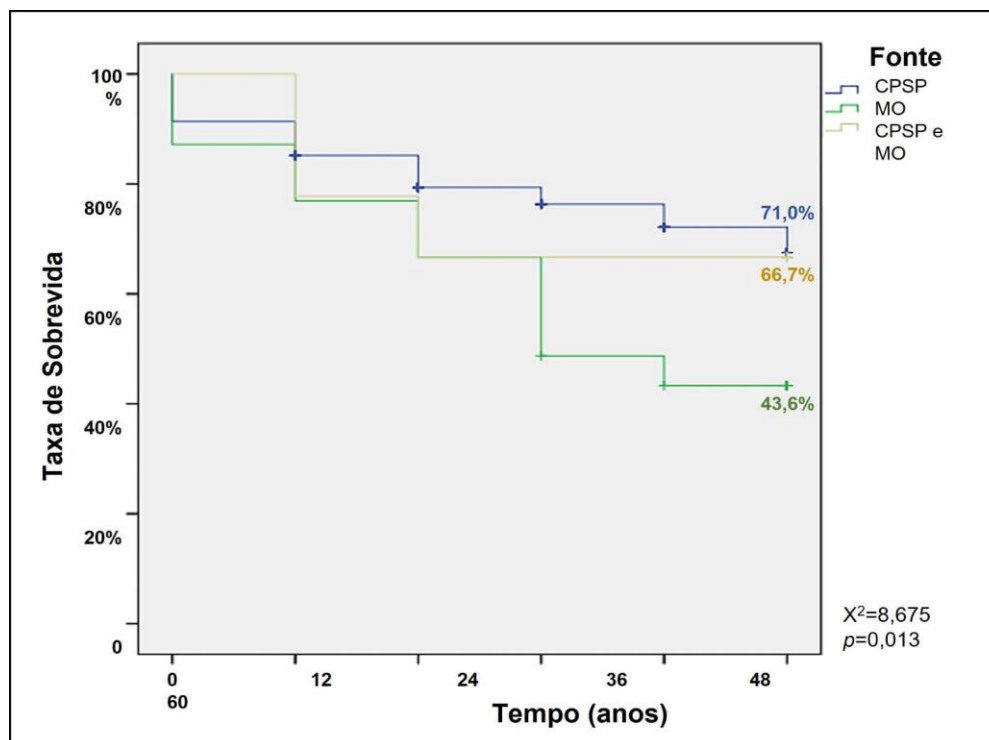


Fonte: Elaborada pelos autores com base em software SPSS®

**Figura 2.** Impacto da idade na sobrevida dos pacientes submetidos ao TMO



Fonte: Elaborada pelos autores com base em software SPSS®

**Figura 3.** Impacto da fonte de TMO na taxa de sobrevivida

**Fonte:** Elaborada pelos autores com base em software SPSS®

## DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo corresponde a 1% de todos os cânceres e é a segunda malignidade hematológica mais comum, atrás, apenas, do linfoma, com a estimativa de 24.280 a 30.330 novos casos e 12.650 mortes ocorridas, em 2016. A prevalência mundial, estimada em 5 anos, é de, aproximadamente, 230.000 pacientes. No mundo ocidental, relatou-se que a incidência, padronizada por idade, é de cerca de 5 casos por 100.000 (KAZANDJIAN, 2016). A incidência de MM se correlaciona de forma muito próxima com a taxa de mortalidade, em países que possuem valores abaixo de 1/100.000;  $p=0,95$ ,  $p<0,0001$ , o que indica baixa taxa de sobrevivência nesses países (LUDWIG et al., 2020). No Brasil, a incidência de MM ainda é desconhecida, principalmente, porque não faz parte das estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Mas a existência de estudos de coorte apontam que a doença atinge 4 a cada 100.000 brasileiros e demonstram tendência de crescimento, visto que as taxas de atendimento e diagnóstico vêm crescendo ao longo dos anos, chegando a um total de 8.086 atendimentos, no ano de 2017 (MELO, 2019).

Em relação ao sexo, o resultado aqui encontrado (58,6% homens) está de acordo com a maioria dos estudos analisados, em que o fator sexo masculino está relacionado com maior incidência da doença. Sua maior porcentagem (63% de acometimento em homens) foi vista no primeiro estudo de coorte realizado com 387 pacientes em Minnesota (KUMAR et al., 2008). Em estudo de coorte, na Carolina do Norte, com 1.029 pacientes, porém, a taxa de sexo masculino foi de 48% (FREEMAN et al., 2021). O achado que mais se assemelhou aos resultados aqui encontrados foi de estudo realizado na Pensilvânia, a partir do Banco de Dados Nacional de Câncer (NCDB), em que, de 160.900 pacientes, 55% eram do sexo masculino (JAYAKRISHNAN et al., 2020). Até o presente momento, nenhum estudo conseguiu justificar a relação de maior incidência da doença no sexo masculino.

Em uma estatística global, a média de idade dos pacientes foi de, aproximadamente, 66 a 70 anos, sendo apenas 37% dos pacientes com idade inferior a 65 anos. O MM é raro na população abaixo de 40 anos e extremamente raro abaixo de 30 anos, com uma frequência relatada de 2% a 0,5%, respectivamente (BOVE et al., 2021). No Brasil, a média de idade de diagnóstico é menor, sendo de 60 anos a mediana dos pacientes (BRASIL, 2015). O estudo de coorte, na Carolina do Norte, apresentou média de idade de 68 anos, tendo variação entre 25 e 98 anos (FREEMAN et al., 2021) e um estudo, realizado pelo Grupo Alemão de Estudo sobre Mieloma Múltiplo (*Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom; DSMM*), analisou 815 pacientes consecutivos com MM, com acompanhamento médio de 10,3 anos. Nesse estudo, a mediana da idade dos pacientes era de 62 anos (variação de 27 a 93 anos; 34,2% dos pacientes tinham 60 a 69 anos e 24,2% tinham idade  $\geq 70$  anos) (MOREAU, 2017). Dessa forma, mesmo nos estudos em que a média de idade seja similar à média global, as idades mínimas foram menores do que a referência, demonstrando que, apesar de raro, vários estudos multicêntricos identificaram a doença em uma faixa etária mais precoce do que o esperado.

Analisando a idade, no momento do transplante, não foram identificadas informações nas bases de dados oficiais brasileiras, bem como em estudos científicos recentes que analisem a população do Brasil. Os pacientes deste estudo apresentaram média das idades de 53,6 ( $\pm 10,4$ ) anos, variando de 16 a 72 anos, no momento do transplante. O dado, por nós encontrado, assemelha-se com estudo realizado por Kumar et al. (2019), onde a mediana de idade, no momento do

transplante, foi de 57 anos (33-75). Outro estudo de coorte brasileiro, desenvolvido no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, com 73 prontuários, referentes aos anos 1992 a 2007, chegou à mediana de idade no momento do transplante semelhante à, por nós, encontrada (55 anos) (TODARO et al., 2011).

A principal fonte de células tronco, para o transplante autólogo, no MM, é a de células progenitoras de sangue periférico (CPSP). O uso de células provenientes da medula óssea (MO) fica restrito em casos de falhas na mobilização e coleta de CPSP (TRICOT et al., 1995). Na análise deste estudo, 162 (77,1%) pacientes infundiram CPSP; 39 (18,6%) foram submetidos à infusão, a partir de MO; e 9 (4,3%) pacientes fizeram infusão combinada (CPSP e MO). Não foi encontrado na literatura estudos que analisem a fonte das células para transplante no MM, uma possível justificativa seria o consenso no uso de CPSP.

Em estudo realizado por Tang et al. (2020), foi calculado o tempo médio de sobrevida, para pacientes com MM, recém-diagnosticados, em 2007-2009, 2010-2012 (ambos intervalos acompanhados até o final de 2013) e 2013-2015 (acompanhados até o final de 2016). A sobrevida global mediana, para todos os pacientes, aumentou de 2,1 anos, em 2007-2009; para 2,6 anos, em 2010-2012; e 3,1 anos, em 2013-2015 (TANG et al., 2020). Kazamdjian et al. (2016) relataram que as taxas de sobrevida relativa de 5 anos, em MM, melhoraram para 49%, no período de 2005-2011, em comparação com 27%, em 1987-1989. Essa melhora na sobrevida média, também, foi vista nos estudos de Kumar et al. (2008) e tem como provável justificativa a disponibilidade de uma terapia mais eficaz, incluindo o TCTH (KAZAMDJIAN et al., 2016; KUMAR et al., 2008). Entre os pacientes que obtiveram êxito no transplante, até o momento do estudo, o tempo de sobrevida em meses variou de 1 mês a 20 meses pós infusão, representando, uma média de 7,9 ( $\pm 5,5$ ) meses. O resultado aqui encontrado mostra-se inferior aos estudos comparados e tem, como possível justificativa, o tempo de análise, visto que foi o mais longo dentre os trabalhos em questão. Além da dificuldade em se implantar o esquema padrão de tratamento no Sistema Único de Saúde brasileiro.

Uma incerteza é se a população mais velha de pacientes com MM, também, se beneficiou das recentes melhorias na sobrevida. Há estudos negativos quanto a essa afirmação, enquanto outros apresentam taxas de sobrevida iguais, entre

pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, e pacientes abaixo de 65 anos. Uma possível explicação, para esse questionamento, seria que a terapia com TCTH só poderia beneficiar o grupo de idade mais jovem, devido à toxicidade e a não elegibilidade. No entanto, em outra análise, alguma melhora modesta na sobrevida foi observada em pacientes com 60 a 79 anos, em comparação com pacientes mais jovens, mas nenhuma melhora naqueles com  $\geq 80$  anos de idade. Além disso, outro relatório constatou que, para os períodos de diagnóstico, entre 2000 e 2009, os pacientes  $\leq 65$  e 66 a 79 anos de idade, mas não aqueles com  $\geq 80$  anos, melhoraram as taxas de sobrevivência de 10 anos, em comparação com os períodos anteriores. Essas descobertas mais recentes de melhora, para pacientes de 60 a 80 anos, após o ano de 2005, vão ao encontro da maior disponibilidade de medicamentos novos e mais potentes para pacientes não elegíveis para ASCT mais velhos (KAZANDJIAN, 2016).

De acordo com uma análise de 13 anos, de centros de transplante, dos EUA, a taxa de mortalidade, relacionada ao TCTH autólogo, caiu de 1,8%, em 2002, para 0,7%, em 2014 (ABBASI et al., 2020). A mortalidade, relacionada ao TCTH autólogo (conferida como óbito até D+30), encontrada em nosso estudo, foi de 5,1%. Porém, uma análise direta e comparativa entre esses dados não pode ser realizada, visto que não há indicadores do perfil clínico-epidemiológico da população citada na literatura, assim como há diferença no tempo de análise da amostragem (12 anos no estudo americano, contra 20 anos em nosso estudo).

A taxa de mortalidade geral, entre pacientes com MM, aumentou, em 2013 a 2015, em comparação com os anos anteriores; nos homens, de 1,75 por 100.000 habitantes, em 2007-2008, para 2,13 por 100.000 habitantes, em 2013-2015, e nas mulheres, de 1,10 por 100.000 habitantes, para 1,42 por 100.000 habitantes, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade diminuiu, em ambos os sexos, para aqueles com idades entre 40 e 69 anos. Quando analisados pacientes com 80 anos ou mais, a taxa de mortalidade foi de 23,59 por 100.000 habitantes, em homens, e 12,82 por 100.000 habitantes, em mulheres (TANG et al., 2020). Considerando o desfecho dos pacientes, com MM, analisados neste estudo, a taxa de óbito correspondeu a 42,4% dos pacientes, com média de idade de 53,6 anos. Dessa forma, nota-se que a população do nosso estudo apresentou taxa de óbito muito superior à encontrada pelo estudo de Tang et al. (2020). Uma das possíveis



justificativas, para tal discordância, pode ser a diferença temporal feita entre as pesquisas, levando em consideração que este teve abordagem de 20 anos, enquanto o realizado, em Taiwan, analisou menor espaço de tempo, além do  $n$  amostral maior, no trabalho, comparado ao presente estudo. Outra justificativa se baseia no acesso a diferentes drogas que compõem a terapia de indução, visto que esquemas mais potentes resultam em maior sobrevida livre de progressão.

## CONCLUSÃO

Observou-se, nesse estudo, que o gênero masculino, assim como o uso de CPSP, como fonte de células-tronco, foram predominantes, nos pacientes submetidos a TCTH autólogo, conforme a literatura especializada. Foi demonstrado também que a sobrevida global em 5 anos foi satisfatória, visto que a literatura mostrou perspectiva mais baixa, no mesmo tempo de análise, porém, sem levar em consideração apenas o período de pós-transplante. Quanto à segurança, mesmo com dados de mortalidade superiores aos encontrados na literatura, o TCTH autólogo foi, de forma geral, um procedimento terapêutico seguro. Sua taxa de mortalidade, até o D+30, foi baixa, com apenas 5,1% de óbitos. Em pacientes com idade igual ou acima de 65 anos, a segurança também foi observada, não havendo diferença estatística na sobrevida, quando comparado com pacientes mais jovens. É importante salientar que há uma limitação das opções terapêuticas disponíveis no SUS, e que, tratando-se de uma neoplasia maligna incurável, o objetivo do tratamento é aumentar a sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes. Assim, o TCTH autólogo é a opção terapêutica mais potente, disponível no SUS, e que a indicação do procedimento, em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, com performance, visa a melhora da sobrevida em um cenário desfavorável. A análise comparativa com a literatura, sobre a sobrevida livre de progressão, não pôde ser realizada por escassez de dados. Portanto, novos estudos devem buscar a melhor compreensão do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com MM, a fim de obter uma análise mais precisa acerca do papel do TCTH autólogo, no tratamento desses pacientes. O estudo também demonstrou a relevância do serviço realizado no estado de Goiás, por meio do  $n$  amostral, e que a criação de mais centros transplantadores em regiões

menos favorecidas, do Brasil, é fundamental para que os pacientes, com MM, tenham acesso a tratamento de 1ª linha eficaz.

## REFERÊNCIAS

ABBASI S, BRITT A, MCCLUNE B, SHUNE L, KAMBHAMPATI S, MOHYUDDIN GR. Inpatient hospitalization's associated cost and mortality in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant: a 13-year analysis of the National Inpatient Sample. *Leuk Lymphoma*, v. 61, n. 05, p. 1254-1256, 2020.

BELOTTI A. et al. Transplant eligibility in elderly multiple myeloma patients: Prospective external validation of the international myeloma working group frailty score and comparison with clinical judgment and other comorbidity scores in unselected patients aged 65-75 years. *Am J Hematol.*, n. 95, v. 7, pag. 759-765, 2020.

BOVE V, et. Al. Young age and autologous stem cell transplantation are associated with improved survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol transfus cell ther*, v. 43, n. 3, p. 295–302, 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo, agosto de 2015.

DIMOPOULOS MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 03, p. 309-322, 2021.

FREEMAN A. T., et al. Influence of Treating Facility, Provider Volume, and Patient-Sharing on Survival of Patients with Multiple Myeloma, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. v.17, n.9, p. 1100-1108, 2021.

JAYAKRISHNAN TT, BAKALOV V, CHAHINE Z, LISTER J, WEGNER RE, SADASHIV S. Disparities in the enrollment to systemic therapy and survival for patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. v.14, n.3, p.218-230, 2021

KAZANDJIAN D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. v 43, n. 6, p.676-681, 2016.

KUMAR SHAJIK et al. "Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies." *Blood* v.111, n.5, p.2516-20. 2008

KUMAR SK, et al. Multiple Myeloma, Version 1.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 10, p. 1154-1165 2019.

LAUBACH JP, MD, MPP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. **UpToDate**, literature review current through: Aug 2021.

LUDWIG H, NOVIS DURIE S, MECKEL A, HINKE A, DURIE B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, **Economic Resources, and Patient Empowerment. Oncologist**. V.25, n.9, p.1406-e1413, 2020

MASCARENHAS C.F. et al. Um ponto for a da curva: mieloma múltiplo aos 22 anos- Relato de caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. v. 42, n.2, p. 279. 2020

MELO, Nina. EPIDEMIOLOGIA DO MIELOMA MÚLTIPLO E DISTÚRBIOS RELACIONADOS NO BRASIL. **Observatório de Oncologia**, 2019. Disponível em <<https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>>. Acesso em: 05, de outubro de 2021.

MICHELS, Thomas C; PETERSEN, Keith e. Multiple Myeloma: Diagnosis and /Treatment. **American Family Physician, Tacoma**, v. 95, n. 6, p. 373-384, 15 mar. 2015.

MOREAU P. How I treat myeloma with new agents. **Blood**. v.130, p.1507-151, 2017

NUTT SL, HODGKIN PD, TARLINTON DM, CORCORAN LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. **Nat Rev Immunol**, v. 15, n. 3, p. 160-171, 2015.

RAJKUMAR SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. **Am J Hematol.**, v. 95, p. 548–567, 2020.

RAJKUMAR SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? **Hematological Oncology**, v. 37, p. 62-65, 2019.

TABAK, DANIEL G. Transplante de medula óssea nas síndromes mielodisplásicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 24, n. 3, p. 166-181, 2003.

TANG CH, Hou HA, HUANG KC, QIU H, LIU Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan. **Ann Hematol.** v.99, n.2, p.321-330, 2020.

TODARO, J; MANHANI, AR; KUTNER, JM; RIBEIRO, Andreza AA; RODRIGUES, M; KERBAUY, F; SOBRINHO, J; FERREIRA, E; HAMERSCHLAK, N. Transplante autólogo em mieloma múltiplo: experiência de um serviço brasileiro em 15 anos de seguimento. **einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 9, n. 2 Pt 1, p. 119-123, 2011.

TRICOT G. et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. **Blood**, n. 02, v. 85, pag. 588-596, 1995.

XAVIER FD, FERREIRA FSB. Mieloma. **Diretrizes Oncológicas**, cap. 30, 2018.