

MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**MULTIPLE MYELOMA: A LITERATURE REVIEW****MIELOMA MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA****Felipe Harth¹****Otávio Augusto Arantes Passos²****Gabriel Duarte Andrade³****Thiago Frederick da Costa Rezende⁴**

RESUMO: Esta revisão de literatura reuniu livros da medicina e artigos publicados preferencialmente em inglês, espanhol, francês e português nos últimos cinco anos nas bases de dados PUBMED e SciELO com o objetivo principal de revisar o mieloma múltiplo, indicando suas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico. O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de plasmócitos, marcada pela produção excessiva de imunoglobulina e infiltração da medula óssea. Isso leva a complicações como lesões ósseas, insuficiência renal, hipercalcemia e anemia. A patogênese envolve etapas como gamopatia monoclonal de significado indeterminado e mieloma múltiplo assintomático, culminando no MM sintomático com danos a órgãos-alvo. Alterações genéticas e epigenéticas, além da interação com o microambiente da medula óssea, são cruciais na progressão. O diagnóstico requer exames como eletroforese de proteínas, imunofixação, biópsia da medula óssea e exames de imagem. O tratamento evoluiu com inibidores do proteassoma, agentes imunomoduladores, anticorpos monoclonais e transplante de células-tronco, adaptando-se ao risco individual do paciente. Pesquisas focam em terapias-alvo e medicina de precisão para melhorar os resultados.

2420

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Terapêutica. Sinais e Sintomas.

ABSTRACT: This literature review gathered medical books and articles published preferably in English, Spanish, French and Portuguese in the last five years in the PUBMED and SciELO databases with the main objective of reviewing multiple myeloma, indicating its clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis. Multiple myeloma is a malignant neoplasm of plasma cells, characterized by excessive production of immunoglobulin and bone marrow infiltration. This leads to complications such as bone lesions, renal failure, hypercalcemia and anemia. The pathogenesis involves stages such as monoclonal gammopathy of undetermined significance and asymptomatic multiple myeloma, culminating in symptomatic MM with target organ damage. Genetic and epigenetic alterations, in addition to interaction with the bone marrow microenvironment, are crucial in the progression. Diagnosis requires tests such as protein electrophoresis, immunofixation, bone marrow biopsy and imaging tests. Treatment has evolved with proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, monoclonal antibodies and stem cell transplantation, adapting to the individual risk of the patient. Research focuses on targeted therapies and precision medicine to improve outcomes.

Keywords: Multiple Myeloma. Therapeutic. Signs and Symptoms.

¹ Acadêmico de Medicina, Uninorte.

² Acadêmico de Medicina, Universidade do Estado de Minas Gerais.

³ Acadêmico de Medicina, Faculdade Atenas Passos.

⁴ Médico, Faculdade Atenas Passos.

RESUMEN: Esta revisión de la literatura reunió libros y artículos médicos publicados preferentemente en inglés, español, francés y portugués en los últimos cinco años en las bases de datos PUBMED y SciELO con el objetivo principal de revisar el mieloma múltiple, indicando sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas, caracterizada por una producción excesiva de inmunoglobulinas e infiltración de la médula ósea. Esto conduce a complicaciones como daño óseo, insuficiencia renal, hipercalcemia y anemia. La patogénesis involucra etapas como gammapatía monoclonal de significado indeterminado y mieloma múltiple asintomático, que culmina en MM sintomático con daño a órganos diana. Los cambios genéticos y epigenéticos, además de la interacción con el microambiente de la médula ósea, son cruciales en la progresión. El diagnóstico requiere pruebas como electroforesis de proteínas, inmunofijación, biopsia de médula ósea y pruebas de imagen. El tratamiento evolucionó con inhibidores del proteosoma, agentes inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y trasplante de células madre, adaptándose al riesgo individual del paciente. La investigación se centra en terapias dirigidas y medicina de precisión para mejorar los resultados.

Palabras clave: Mieloma Múltiple. Terapéutica. Signos y Síntomas.

I INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença complexa e heterogênea, com uma incidência crescente na população mundial. A compreensão da biologia molecular do MM evoluiu significativamente, revelando a importância da interação das células do mieloma com o microambiente da medula óssea, bem como o papel de diversas anormalidades genéticas e epigenéticas na progressão da doença.

2421

A patogênese do MM é um processo complexo e multifacetado, caracterizado por uma série de eventos sequenciais que culminam na transformação maligna de plasmócitos e na progressão da doença. Inicialmente, a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) emerge como um precursor crucial, uma condição assintomática definida pela presença de proteína monoclonal no soro, sem evidência de dano a órgãos-alvo. A GMSI, embora benigna, representa um estado de risco para o desenvolvimento subsequente de MM. A transição da GMSI para o mieloma múltiplo assintomático (MMAs) marca uma fase intermediária, onde a carga de células plasmáticas na medula óssea aumenta, mas ainda não há manifestação de sintomas clínicos significativos. Contudo, o risco de progressão para MM sintomático é substancialmente elevado nessa etapa (SEXTON e CRICHLLOW, 2013).

O desenvolvimento do mieloma múltiplo sintomático (MMS) é definido por critérios diagnósticos rigorosos estabelecidos pelo International Myeloma Working Group (IMWG). Esses critérios englobam a presença de proteína monoclonal, infiltração de células plasmáticas na medula óssea e evidência de dano a órgãos-alvo, manifestada pelo acrônimo CRAB:

hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. No cerne da patogênese do MM, encontram-se anormalidades genéticas e epigenéticas que impulsionam a transformação maligna dos plasmócitos. Translocações cromossômicas envolvendo o gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH), como t(4;14), t(11;14) e t(14;16), são eventos frequentes e exercem um papel crucial na desregulação da expressão gênica. Hiperdiploidia, deleções do cromossomo 13 e mutações do gene TP53 também contribuem para a instabilidade genômica e a progressão da doença.

Além das alterações intrínsecas às células plasmáticas, o microambiente da medula óssea desempenha um papel fundamental na patogênese do MM. As células estromais da medula óssea, os osteoclastos e as células do sistema imunológico interagem com as células do mieloma, criando um microambiente favorável à sua sobrevivência e proliferação. Citocinas como IL-6, VEGF e RANKL modulam essas interações, promovendo a angiogênese, a osteólise e a supressão da resposta imune. A via de sinalização NF-κB, frequentemente hiperativada no MM, desempenha um papel crucial na sobrevivência e proliferação das células do mieloma, conferindo-lhes resistência à apoptose e promovendo a produção de citocinas pró-tumorais. A compreensão detalhada da patogênese do MM é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visem interromper a progressão da doença e melhorar os resultados clínicos (HOFFBRAND e MOSS, 2018).

2422

A epidemiologia do MM revela padrões importantes sobre a ocorrência e distribuição dessa doença, com uma incidência crescente na população mundial. No Brasil, estima-se que cerca de 2.600 casos são diagnosticados anualmente, representando uma incidência de 1,24 casos por 100 mil habitantes. A doença é mais prevalente em idosos, com uma idade média de diagnóstico em torno dos 65 anos, e ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres. Além disso, observa-se uma maior incidência em indivíduos da raça negra.

Dentre os fatores de risco, a idade avançada é um dos principais, e a presença de histórico familiar de MM também pode aumentar a suscetibilidade. Condições precursoras, GMSI e o MMAs, representam um risco aumentado de desenvolvimento do MM sintomático. A compreensão desses fatores é crucial para aprimorar as estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado do mieloma múltiplo.

Logo, tendo em vista a grande importância desta temática dentro do contexto da saúde, o presente estudo tem como objetivo revisar o mieloma múltiplo, indicando suas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

2 MÉTODOS

De acordo com Rother (2007), artigos de revisão são divididos em duas categorias: as revisões narrativas e as revisões sistemáticas. Em ambas são utilizadas como fontes informações bibliográficas e eletrônicas para obtenção do resultado esperado pela revisão. As revisões narrativas têm como objetivo a educação contínua, uma vez que permite ao leitor adquirir e atualizar conhecimentos sobre determinado tema e contam basicamente com a interpretação e análise crítica pessoal do autor sobre um determinado assunto. A revisão sistemática possui como objetivo responder uma pergunta pré-determinada e que usa de uma metodologia explícita e sistemática que identifica, seleciona e avalia criteriosamente de quais estudos serão coletados e analisados os dados incluídos na revisão utilizando da meta análise para integrar os resultados dos estudos incluídos.

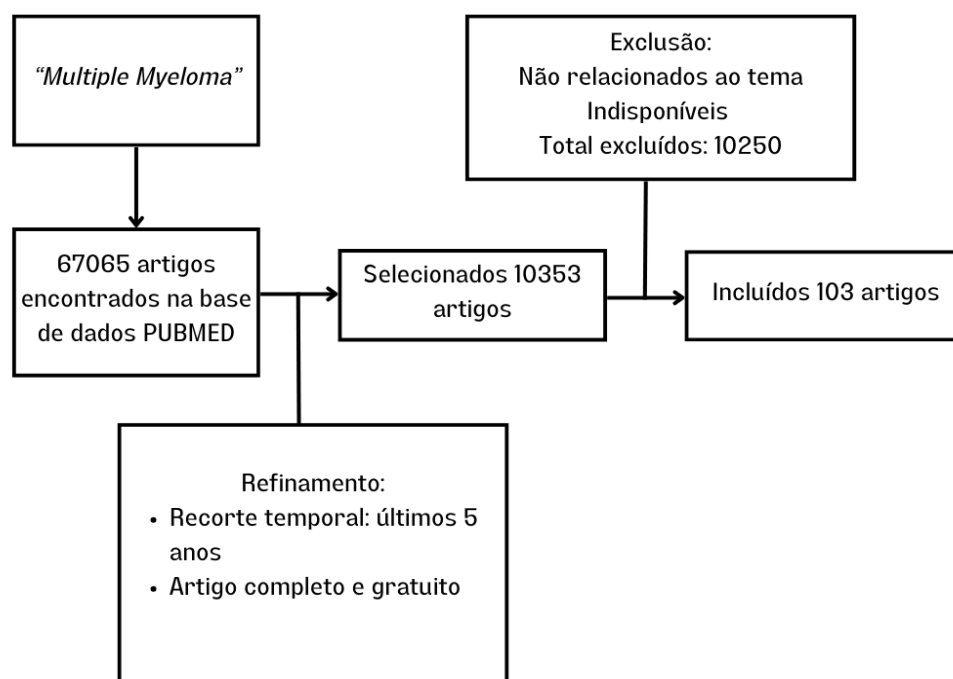
Logo, afirma-se que este artigo trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi: “*Multiple Myeloma*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

2423

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

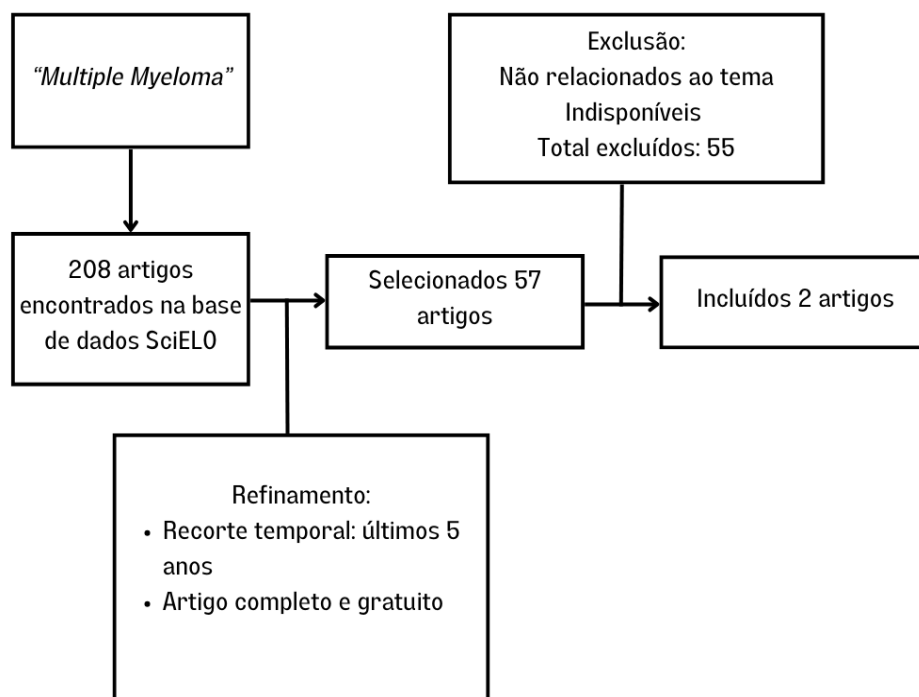
Nos meses de fevereiro e março de 2025, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 103 dos 10410 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (**Figura 1**)(**Figura 2**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: HARTH F, *et al.*, 2025.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: HARTH F, *et al.*, 2025.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O MM manifesta-se clinicamente através de um espectro de sinais e sintomas, resultantes da proliferação neoplásica de plasmócitos e da consequente disfunção orgânica. A apresentação clínica inicial é frequentemente insidiosa, com manifestações vagas como fadiga, fraqueza e dores ósseas, que podem ser atribuídas a outras condições.

No entanto, à medida que a doença progride, surgem manifestações mais específicas, refletindo o dano a órgãos-alvo. As lesões ósseas líticas, decorrentes da atividade osteoclástica exacerbada, manifestam-se como dor óssea, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A insuficiência renal, consequência da infiltração plasmocitária nos rins e da hipercalcemia, manifesta-se como oligúria, edema e elevação dos níveis de creatinina sérica. A anemia, resultante da supressão da hematopoiese normal pela infiltração da medula óssea, manifesta-se como fadiga, palidez e dispneia. A hipercalcemia, decorrente da liberação de cálcio pelos osteoclastos ativados, manifesta-se como poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos e confusão mental. Além dessas manifestações clássicas, o MM pode cursar com hiperviscosidade sanguínea, neuropatia periférica e infecções recorrentes, decorrentes da disfunção imunológica (ELBAHOTY, PAPINENI e SAMANT, 2024).

2425

O diagnóstico preciso do MM exige uma abordagem multidisciplinar e abrangente. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias (EPS/EPPU) desempenha um papel fundamental na detecção e quantificação da proteína monoclonal, um marcador diagnóstico crucial. A imunofixação é essencial para a identificação do tipo de imunoglobulina monoclonal envolvida, auxiliando na classificação da doença. A dosagem de cadeias leves livres séricas (FLC) auxilia na avaliação da relação de cadeias leves kappa/lambda, que pode ser crucial no diagnóstico de mieloma de cadeias leves (CHARLIŃSKI e JURCZYSZYN, 2022; DIMOPOULOS et al., 2021).

A biópsia da medula óssea é indispensável para avaliar a infiltração de células plasmáticas e realizar análises citogenéticas/FISH, que fornecem informações prognósticas valiosas. Exames de imagem, como radiografias, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), são utilizados para avaliar a presença e extensão de lesões ósseas, auxiliando no estadiamento da doença. A dosagem de beta-2 microglobulina e albumina auxilia na estratificação de risco, fornecendo informações prognósticas adicionais (GÓMEZ-ALMAGUER e HUNGRIA, 2022).

O tratamento do MM tem evoluído de forma notável nas últimas décadas, impulsionado pela introdução de novas classes de medicamentos. Os inibidores do proteassoma (PIs), como bortezomibe, carfilzomibe e ixazomibe, representam uma classe terapêutica fundamental, atuando na inibição do proteassoma e induzindo a apoptose das células do mieloma (GOEL, USMANI e KUMAR, 2022).

Já os agentes imunomoduladores (IMiDs), como lenalidomida, talidomida e pomalidomida, desempenham um papel crucial na modulação da resposta imunológica, inibindo a angiogênese e estimulando a atividade de células T e células natural killer. Os anticorpos monoclonais (mAbs), como daratumumabe, elotuzumabe e isatuximabe, representam uma abordagem inovadora e direcionada, atuando no reconhecimento e destruição das células do mieloma (MINNIE e HILL, 2020; ROCCHI et al., 2024).

2426

A quimioterapia, com agentes como melfalano, ciclofosfamida e doxorrubicina lipossomal peguilada, continua sendo uma modalidade terapêutica relevante, especialmente em pacientes não elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O TCTH, autólogo ou alogênico, dependendo da idade e elegibilidade do paciente, pode oferecer benefícios significativos em casos selecionados, promovendo a remissão completa da doença. A terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) surge como uma modalidade de imunoterapia promissora, especialmente para pacientes com MM refratário ou recidivado, oferecendo novas perspectivas de tratamento (MONTEITH, SANDHU e LEE, 2023; PADALA et al., 2021; RODRIGUEZ-OTERO, PAIVA e SAN-MIGUEL, 2021).

Ademais, ressalta-se que o prognóstico do MM varia consideravelmente, influenciado por fatores como idade, estadiamento da doença, resposta ao tratamento inicial e presença de comorbidades. O International Staging System (ISS) e o Revised ISS (R-ISS) são utilizados para classificar os pacientes em grupos de baixo, intermediário e alto risco, auxiliando na estratificação prognóstica. A análise citogenética/FISH e a avaliação da doença residual

mínima (DRM) também fornecem informações prognósticas valiosas, auxiliando na identificação de pacientes com maior risco de recidiva. Embora o MM continue sendo uma doença incurável, os avanços terapêuticos recentes têm melhorado significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, transformando-o em uma doença crônica para muitos (BĘBNOWSKA et al., 2021).

CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença complexa que requer uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento. Os avanços recentes na compreensão da biologia molecular do MM e o desenvolvimento de novas terapias-alvo melhoraram significativamente os resultados do tratamento. A pesquisa contínua e a colaboração entre pesquisadores e clínicos são essenciais para melhorar ainda mais a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com MM.

REFERÊNCIAS

BĘBNOWSKA, D. et al. Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*; 2021, 22(7): 3587.

2427

BRASIL. Lei Nº 12.853. Brasília: 14 de agosto de 2013.

CHARLIŃSKI, G.; JURCZYSZYN, A. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. *Adv Clin Exp Med*; 2022, 31(1): 95-100.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 2021, 32(3): 309-322.

ELBAHOTY, M.H.; PAPINENI, B.; SAMANT, R.S. Multiple myeloma: clinical characteristics, current therapies and emerging innovative treatments targeting ribosome biogenesis dynamics. *Clin Exp Metastasis*; 2024, 41(6): 829-842.

GOEL, U.; USMANI, S.; KUMAR, S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*; 2022, 97 (Suppl): S3-S25.

GÓMEZ-ALMAGUER, D.; HUNGRIA, V.T.M. Multiple myeloma in Latin America. *Hematology*; 2022, 27(1): 928-931.

HOFFBRAND, V.A.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

MINNIE, S.A.; HILL, G.R. Immunotherapy of multiple myeloma. **J Clin Invest**; 2020, 130(4): 1565-1575.

MONTEITH, B.E.; SANDHU, I.; LEE, A.S. Management of Multiple Myeloma: A Review for General Practitioners in Oncology. **Curr Oncol**; 2023, 30(5): 4382-4401.

PADALA, S.A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. **Med Sci (Basel)**; 2021, 9(1): 3.

ROCCHI, S. et al. Multiple Myeloma: The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Era of Immunotherapy. **Cells**; 2024, 13(10): 853.

RODRIGUEZ-OTERO, P.; PAIVA, B.; SAN-MIGUEL, J.F. Roadmap to cure multiple myeloma. **Cancer Treat Rev**; 2021, 100:102284.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul enferm**; 2007, 20(2):v-vi.

2428

Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul enferm* [Internet]. 2007Apr;20(2):v-i. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>

SEXTON, C.; CRICHLLOW, C. Multiple myeloma: imaging evaluation of skeletal disease. **J Community Hosp Intern Med Perspect**; 2013, 3(2).