

Mieloma Múltiplo



100% de esforço onde houver 1% de chance.

Rua Pamplona, 518 - 5º Andar
Jd. Paulista – São Paulo (SP) – CEP 01405-000
(11) 3149-5190 – 0800-773-9973
abrale@abrale.org.br



100% de esforço onde houver 1% de chance.

Este manual faz parte de uma série de publicações desenvolvida e distribuída pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) sobre doenças onco-hematológicas. O objetivo é levar a pacientes, familiares e médicos um material completo e confiável sobre a origem de cada doença, seus sinais e sintomas, os consensos e avanços da medicina mundial em relação ao diagnóstico e ao tratamento, os novos remédios que melhoram e aumentam a qualidade e a expectativa de vida, além das perspectivas de cura.

Para isso, cada publicação contou com o apoio de um especialista no assunto, convidado para supervisionar o conteúdo, além da revisão do Comitê Científico da ABRALE, que reúne renomados oncologistas e hematologistas. Outros dois pontos em comum a todos os manuais foram os capítulos Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea – para que o leitor entenda melhor o funcionamento do organismo e, conseqüentemente, os mecanismos que podem levar à doença – e o Glossário de Termos Médicos – que tem a função de esclarecer o vocabulário comum, e muito específico e técnico, associado ao universo da onco-hematologia.

O tema deste manual é o **mieloma múltiplo**, doença mais comum entre idosos com mais de 65 anos, que representa 1% de todos os tipos de câncer – sendo o segundo mais comum entre os tumores hematológicos, ficando atrás apenas dos linfomas não-Hodgkin.

Trata-se de uma doença sem cura definitiva até o momento. No entanto, com a moderna abordagem terapêutica, é possível controlar de forma eficaz os sintomas e garantir qualidade de vida para os pacientes.

Revisão:

Angelo Maiolino: Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro / Coordenador do Programa de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.
Roberto J. P. Magalhães: Médico do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.



Mieloma Múltiplo

Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea	4
Mieloma Múltiplo	7
• Tipos de Mieloma Múltiplo	7
• Causas e Fatores de Risco	7
• Sinais e Sintomas	8
• Perfil do Paciente	9
• Diagnóstico	9
Mieloma Múltiplo Sintomático	11
Tratamento	13
Aspectos Sociais e Emocionais	20
Perspectivas de Tratamento	21
Glossário de Termos Médicos	22

Condições Normais do Sangue e da Medula Óssea

O sangue é composto por plasma e células suspensas no plasma, que, por sua vez, também é formado por água, na qual se dissolvem vários elementos químicos: proteínas (ex.: albumina), hormônios (ex.: hormônio da tireóide), minerais (ex.: ferro), vitaminas (ex.: ácido fólico) e *anticorpos*¹, inclusive aqueles que desenvolvemos a partir da vacinação (ex: anticorpos ao vírus da poliomielite). As células presentes no sangue incluem os glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas.

Os glóbulos vermelhos são células sanguíneas que carregam *hemoglobina*², que se liga ao oxigênio e o transporta aos tecidos do

corpo. Também conhecidos como hemácias ou eritrócitos, os glóbulos vermelhos constituem em torno de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Os glóbulos brancos (ou leucócitos) são também denominados *fagócitos*³, ou células “comedoras” por “ingerirem” bactérias ou fungos, ajudando a destruí-los. Assim, eles saem do sangue e vão para os tecidos, local em que ingerem bactérias ou fungos invasores, auxiliando na cura de infecções. Os *eosinófilos*⁴ e os *basófilos*⁵ são subtipos de glóbulos brancos que participam da resposta a processos alérgicos. Já os *linfócitos*⁶, outro tipo de glóbulos brancos, se encontram

nos gânglios linfáticos, no *baço*⁷, nos canais linfáticos e no sangue. Outros tipos de leucócitos são os *neutrófilos*⁸ e *monócitos*⁹.

Já as plaquetas são pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que aderem ao local onde um vaso sanguíneo foi lesionado, se agregam uns aos outros, vedando o vaso e interrompendo o sangramento.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa a cavidade central do osso, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os

ossos apresentam medula ativa ao nascimento. Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de *hematopoese*¹⁰. Um pequeno grupo de células, denominadas *células-tronco hematopoéticas*¹¹, é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado *diferenciação*¹² (v. Figura 1).

¹ **Anticorpos** são proteínas produzidas principalmente pelos linfócitos B (dos quais são derivados os plasmócitos) como resposta a substâncias estranhas denominadas antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, fazem com que os linfócitos produzam anticorpos para defender o organismo. Em alguns casos (como o vírus do sarampo), os anticorpos têm função protetora e impedem a segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação das doenças onco-hematológicas.

² **Hemoglobina** é o pigmento das hemácias que transporta oxigênio para as células dos tecidos. Uma redução nas hemácias diminui a hemoglobina no sangue, o que causa a anemia. A diminuição da concentração de hemoglobina diminui a capacidade do sangue em transportar oxigênio. Se for grave, essa diminuição pode limitar a capacidade de uma pessoa realizar esforço físico. Valores normais de hemoglobina no sangue estão entre 12 e 16 gramas por decilitro (g/dl) de sangue. Mulheres saudáveis possuem em média 10% menos hemoglobina no sangue do que os homens.

³ **Fagócitos** são glóbulos brancos que “comem” (ingerem) micro-organismos, como bactérias ou fungos, matando-os como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais tipos de fagócitos do sangue são os neutrófilos e os monócitos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com doenças onco-hematológicas tratadas com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula óssea.

⁴ **Eosinófilos** são glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas e auxiliam na defesa contra algumas infecções parasitárias.

⁵ **Basófilos** são glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

⁶ **Linfócitos** são glóbulos brancos que participam do sistema imunológico. Há três tipos principais de linfócitos: 1) Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar contra agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos; 2) Linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacar células infectadas por vírus; 3) Células NK (*natural killer*), que atacam células tumorais.

⁷ **Baço** é um órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos), filtra células sanguíneas velhas ou gastas e é frequentemente afetado, principalmente, pelas doenças onco-hematológicas. O aumento do baço é denominado esplenomegalia, e a sua remoção cirúrgica, a esplenectomia, deve ser realizada apenas quando forem esgotadas todas as outras opções de tratamento.

⁸ **Neutrófilos** são glóbulos brancos que são as principais células fagocitárias (“comedoras” de micróbios) do sangue. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

⁹ **Monócitos** (ou macrófagos) são glóbulos brancos que auxiliam no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de micro-organismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos, que são os monócitos em ação, e podem combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

¹⁰ **Hematopoese** é o processo de formação de células do sangue na medula óssea. As células mais primitivas da medula são as células-tronco, que iniciam o processo de diferenciação das células do sangue. As células-tronco se transformam em vários tipos de células maduras (cada qual com sua função específica no organismo), como os glóbulos brancos ou vermelhos. O processo da maturação ocorre quando as células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células sanguíneas totalmente funcionais, saindo, então, da medula óssea e penetrando na circulação sanguínea. A hematopoese é um processo contínuo, normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato de que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Diariamente são produzidos cerca de quinhentos bilhões de células sanguíneas. Os glóbulos vermelhos vivem, aproximadamente, quatro meses; as plaquetas, em torno de dez dias; e a maioria dos neutrófilos, de dois a três dias. Essa necessidade de reposição explica a deficiência severa do número de células sanguíneas quando a medula óssea é lesada por tratamento citotóxico intensivo (quimioterapia ou radioterapia) ou pela substituição de suas células por células cancerosas ou outras doenças hematológicas.

¹¹ **Células-tronco hematopoéticas** são células primitivas da medula óssea, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Geralmente, as células-tronco são encontradas abundantemente na medula óssea, porém, algumas saem e circulam no sangue. Por meio de técnicas especiais, as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e posteriormente descongeladas e utilizadas (transplante de células-tronco hematopoéticas – TCTH).

¹² **Diferenciação** é o processo pelo qual as células-tronco de uma única linhagem passam a ter função específica no sangue. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos sofrem o processo de maturação a partir de um grupo de células-tronco hematopoéticas.

Figura 1. Desenvolvimento de Células Sanguíneas e Linfócitos

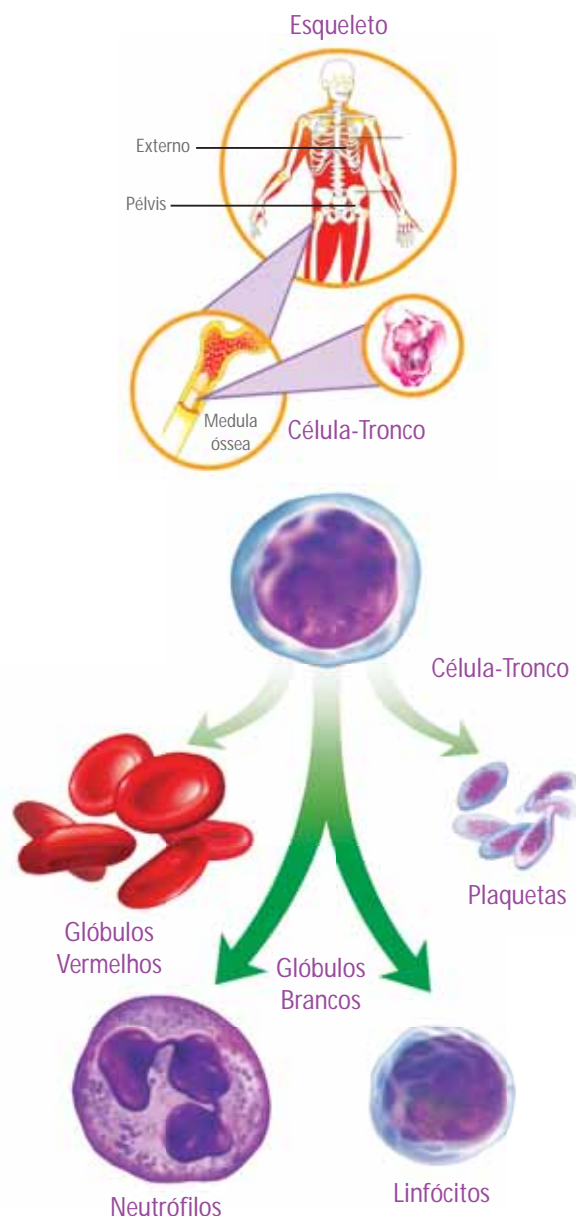


Figura 1. Processo de hematopoiese, responsável pelo desenvolvimento de células sanguíneas e linfáticas funcionais a partir de células precursoras.

O Mieloma Múltiplo

O **mieloma múltiplo** é uma doença que afeta a medula óssea e se caracteriza pelo aumento do plasmócito, um tipo de célula que produz imunoglobulina, proteína que participa de nosso sistema de defesa.

Esta doença tem maior incidência em pessoas idosas, em geral, maiores de 65 anos, sendo mais rara em indivíduos com menos de 35 anos (menos

de 1% dos casos). Grandes avanços no tratamento desta enfermidade ocorreram desde a introdução do primeiro tratamento com melfalano e prednisona, ainda na década de 60.

O mieloma múltiplo representa 1% de todos os tipos de câncer, sendo o segundo mais comum entre os hematológicos, ficando atrás dos linfomas não-Hodgkin, em adultos.

Tipos de Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo pode ser classificado de acordo com o tipo de *proteína M*¹³ produzida, sendo o tipo IgG o mais comum, seguido pelo IgA e pelo de cadeias leves, quando somente uma porção do anticorpo é secretada. No caso do mie-

loma de cadeias leves, a proteína M é mais frequentemente encontrada na urina do que no sangue. Em raros casos, o mieloma múltiplo pode ser não-secretor, ou seja, pode não apresentar proteína M pelos métodos de pesquisa convencionais.

Possíveis Causas e Fatores de Risco

No momento ainda não estão completamente elucidados os motivos que levam o indivíduo a adquirir esta doença. Entretanto, acredita-se que exista uma combinação de fatores de predisposição genética e exposição ambiental, levando a uma maior suscetibilidade para o aparecimento do mieloma.

São informações já conhecidas sobre esse assunto:

1) Pessoas expostas à radiação ionizante, substâncias químicas (solventes) e herbicidas podem ter maior predisposição.

2) Profissões nas áreas da agricultura e indústrias de metais pesados, tinta, petróleo e outras, com exposição a asbesto e a benzeno, também têm sido apontadas como fator de risco em alguns estudos.

3) Existem raros casos de ocor-

¹³ **Proteína M** é sinônimo da proteína monoclonal, proteína do mieloma e pico M. Todos estes termos se referem à proteína produzida pela célula do mieloma.

rência familiar descritos. Portanto, não é uma recomendação de rotina a pesquisa desta doença em membros da família ou filhos de pacientes com mieloma múltiplo.

4) Infecções virais: acredita-se que pode haver uma associação com os vírus HHV-8 (Herpes-8), HIV e hepatite C. Atualmente, estas associações ainda não são muito claras e, por esse motivo, ainda hoje são objetos de estudo.

O mieloma múltiplo é uma doença do plasmócito. Esta célula está presente normalmente na medula óssea de indivíduos sadios e desempenha um importante papel no organis-

Sinais e Sintomas

No Brasil, atualmente, alguns estudos demonstram que ocorre demora no diagnóstico desta doença, o que faz com que os pacientes cheguem aos centros de referência com quadro clínico avançado, já tendo passado por consultas com vários especialistas.

Por esta razão, é muito importante o conhecimento dos principais sinais e sintomas da doença por parte da população e dos profissionais de saúde, para que os casos suspeitos

mo, pois é responsável pela produção de anticorpos (imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD, IgE).

No mieloma múltiplo, por motivo ainda não muito bem esclarecido, estas células sofrem alterações, ficando anormais em sua função e aumentando em quantidade, o que gera a ocupação do espaço das outras células que iriam originar os glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas. O plasmócito anormal do mieloma ainda irá produzir um anticorpo único e anormal, denominado proteína M, que pode ser detectado através de testes laboratoriais (*eletroforese*¹⁴ de proteínas e *imunofixação*¹⁵ de proteínas) no sangue e/ou urina.

sejam encaminhados com maior agilidade para os cuidados do hematologista e/ou oncologista.

Diversos sintomas podem estar presentes ao diagnóstico, sendo os mais comuns:

- 1) Cansaço e fraqueza,** devido à *anemia*¹⁶.
- 2) Aumento dos níveis de cálcio no sangue.**
- 3) Dores ósseas constantes na coluna, com irradiação para as pernas e região glútea, sem melhora**

com analgésicos.

4) Fraturas ósseas espontâneas ou tumores ósseos (plasmocitomas).

5) Mau funcionamento dos rins, podendo ser necessário, em alguns casos, tratamento com hemodiálise.

6) Deficiência do sistema imu-

nológico com infecções de repetição.

Alguns pacientes descobrem ocasionalmente o mieloma ao realizarem exames laboratoriais de rotina, quando identificam o aumento de proteína M no sangue ou urina.

Perfil do paciente com suspeita de mieloma múltiplo

- Idade maior que 65 anos
- Anemia – cansaço e fraqueza
- Dores ósseas persistentes por mais meses
- Lesões ósseas *líticas*¹⁷ na radiografia
- Insuficiência renal
- Proteína aumentada no sangue ou na urina
- Infecções de repetição

Diagnóstico

Exames iniciais para diagnosticar o mieloma múltiplo

Esta lista de exames deve ser realizada para todos pacientes

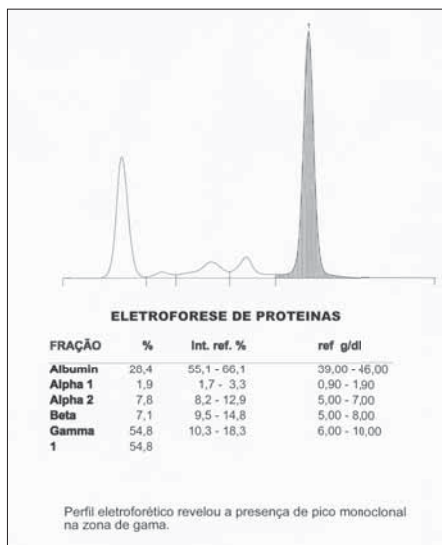
- Hemograma, creatinina, cálcio, ácido úrico, proteínas totais e frações
- Beta 2 Microglobulina
- Eletroforese e imunofixação de proteínas no soro e urina de 24h
- Estudo radiológico de esqueleto (crânio, coluna vertebral, tórax, bacia, membros superiores e inferiores)
- Aspirado e/ ou biópsia de medula óssea em crista ilíaca posterior

¹⁴ **Eletroforese** é o teste laboratorial em que o soro do paciente é submetido a uma técnica de separação em campo elétrico, separando as distintas frações de proteínas. A mobilidade é determinada pelo tamanho e carga elétrica da proteína envolvida. A técnica permite determinar tanto a quantidade de proteína monoclonal presente, como também identificar sua composição. É utilizada para diagnóstico e monitoração.

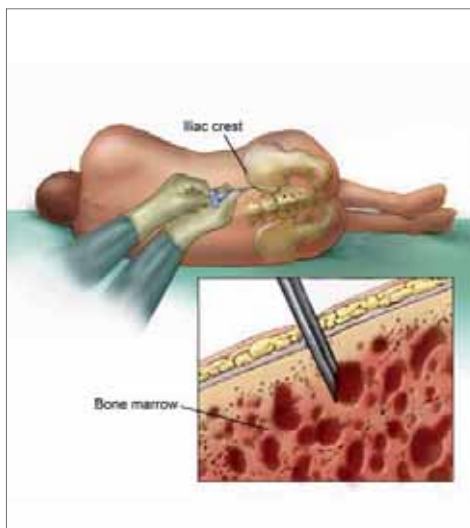
¹⁵ **Imunofixação** é o método imunológico utilizado para identificar o tipo de proteína M (IgG, IgA, kappa ou lambda). É uma técnica de coloração muito sensível, que identifica exatamente os tipos de cadeias (pesada ou leve) das proteínas monoclonais.

¹⁶ **Anemia** é a diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, quando o normal é de 13% a 14%). Como conseqüência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

¹⁷ **Lesões líticas** são áreas danificadas do osso que podem ser identificadas ao raio-X, quando uma quantidade suficiente do osso, que era normal, já estiver corroída. Lesões líticas se assemelham a buracos no osso, evidenciando que ele está sendo enfraquecido.



Exemplo: eletroforese de proteínas realizada em amostra do sangue com pico *monoclonal*¹⁸



Aspirado de medula óssea em crista ilíaca posterior
Imagem: Clínica Mayo

¹⁸ **Monoclonal:** é a população de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente todas as neoplasias malignas são derivadas de uma única célula, cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA, que pode se manifestar pelo aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores. Isso a transforma em uma célula causadora de câncer, que é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. O mieloma, a leucemia, o linfoma e a síndrome mielodisplásica são exemplos de neoplasias clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

De acordo com os últimos consensos, são necessários três elementos para a comprovação do diagnóstico desta doença:

- 1) Presença de proteína M.
- 2) Infiltração da medula óssea por plasmócitos identificados atra-

vés de aspirado ou biópsia de medula óssea ou biópsia de massa tumoral, com laudo de plasmocitoma.

- 3) Evidências de dano aos órgãos afetados pelo mieloma múltiplo: anemia, lesões líticas na radiografia do esqueleto, insuficiência renal e *hipercalcemia*¹⁹.

Mieloma Múltiplo Sintomático

Proteína monoclonal no sangue ou urina

+

Plasmócitos monoclonais na medula $\geq 10\%$ e/ou Plasmocitoma confirmado por biópsia

Dano orgânico relacionado ao mieloma (presença de 1 ou mais)

- C – Cálcio no sangue > normal ou >10mg/l
- R – Insuficiência renal: creatinina ≥ 2 mg/ dl
- A – Anemia: hemoglobina < 10g/ dl
- B – Doença óssea: lesões ósseas líticas ou osteoporose

Outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas de repetição (> 2episódios ao ano)

É importante saber reconhecer e diferenciar o mieloma múltiplo sintomático de outras gamopatias mo-

noclonais. Três situações específicas são de importante conhecimento: a gamopatia monoclonal de significa-

¹⁹ **Hipercalcemia** é a elevação do nível sanguíneo de cálcio. É comum em pacientes com mieloma, como resultado da destruição óssea, com liberação do cálcio na corrente sanguínea. É frequentemente associada à insuficiência renal, já que o cálcio em grandes quantidades na corrente sanguínea pode prejudicar os rins. Por esta razão, a hipercalcemia é geralmente tratada como emergência, usando fluidos intravenosos combinados com medicações (por exemplo, bisfosfonatos), para reduzir a destruição óssea, concomitante com o tratamento específico para o mieloma.

do indeterminado, o plasmocitoma solitário e o mieloma assintomático.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é a gamopatia monoclonal mais comum, estando presente em 3% da população acima dos 70 anos, tendo sua prevalência aumentada com a idade. Pode ser uma condição predisponente ao mieloma múltiplo, sendo a taxa de progressão de 1% ao ano. Aproximadamente 25% dos pacientes portadores de GMSI desenvolverão mieloma, amiloidose ou outras doenças linfoproliferativas em um período médio de 10 anos. Esta condição não necessita de tratamento, somente de acompanhamento.

Mieloma múltiplo assintomático é uma condição pré-clínica que ocorre em 15% dos casos de mielo-

ma múltiplo recém-diagnosticados. Em geral, progride para mieloma sintomático em torno de dois a quatro anos. Não necessita de tratamento, somente de acompanhamento.

Plasmocitoma solitário é uma lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, em geral, localizados no osso ou em partes moles. O tratamento padrão é a *radioterapia*²⁰ localizada na área envolvida, sendo esta medida capaz de curar a lesão.

Alguns pacientes progridem para mieloma múltiplo em um tempo médio de três anos.

A Tabela 1 contém a lista das principais gamopatias monoclonais e os aspectos mais importantes para a sua identificação.

Tabela 1. Diagnóstico Diferencial das Gamopatias Monoclonais

Nomenclatura	Definição
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de proteína monoclonal IgG <3g/dl; IgA <2g/dl e Kappa ou Lambda urinária <1g/24h. 2. Plasmocitose medular < 10%. 3. Ausência de dano orgânico relacionado ao mieloma múltiplo.

Mieloma Assintomático	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proteína monoclonal sérica ou urinária 2. Plasmócitos monoclonais presentes na medula óssea ou biopsiados de um tecido 3. Ausência de critérios para GMSI
Plasmocitoma Solitário Ósseo e Extramedular	Lesão única constituída de plasmócitos no osso ou extramedular. Pode secretar proteína M
Síndrome de POEMS (rara)	<p>Presença de polineuropatia (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), proteína monoclonal (M) e alterações de pele (S).</p> <p>Presença de lesões ósseas osteoescleróticas em 95% dos pacientes e infiltração da medula < 5%</p>
Leucemia de Células Plasmáticas	Presença de plasmócitos circulantes no sangue, contabilizando 20% do total da contagem de glóbulos brancos
Amiloidose Sistêmica Primária	Doença de depósito de fibrila. Em geral, pode afetar isoladamente, ou em associação, os seguintes órgãos: coração, rins, nervos periféricos e fígado
Macroglobulinemia de Waldenström (MW)	Doença linfoplasmocitária da medula óssea e secreção de proteína IgM. Não apresenta lesões líticas. Pode apresentar aumento de fígado, baço e linfonodos

Tratamento

Todos os pacientes com mieloma múltiplo sintomático devem ser tratados. O tratamento escolhido pela equipe médica pode

variar dependendo do protocolo de tratamento adotado e de determinadas características apresentadas pelo paciente

²⁰ Radioterapia é o tratamento com raios de alta energia para destruir as células malignas.

TCTH e Mieloma Múltiplo

No mieloma múltiplo, o TCTH autólogo está indicado para pacientes com até 65 anos de idade e sem doenças graves concomitantes que comprometam órgãos vitais, como coração e pulmões. Os pacientes também devem ter um bom “performance status” (v. Tabela 2, pag. 17).

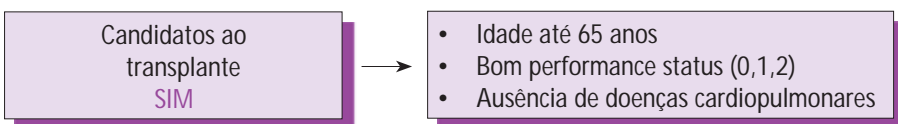
É importante fazer esta distinção inicial, já que pacientes com programação para serem submetidos a um TCTH autólogo não devem receber tratamento com *agentes alquilantes*²³ orais (principalmente o melfalano), pois estes fármacos podem causar

dano às células-tronco, interferindo na coleta destas para o transplante.

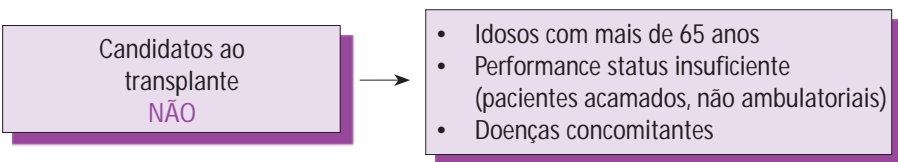
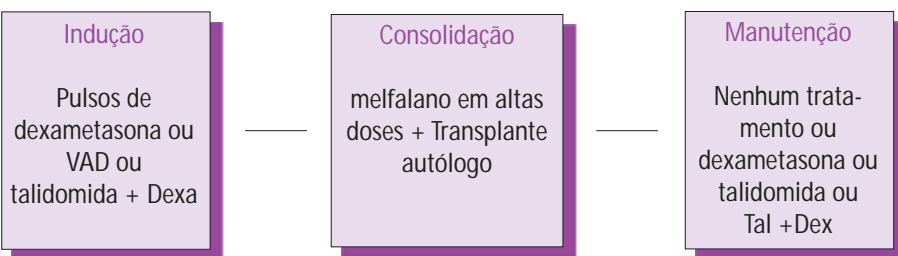
Os pacientes candidatos ao TCTH autólogo têm uma programação sequencial em fases de tratamento denominadas:

- 1) Fase de indução
- 2) Fase de consolidação
- 3) Fase de manutenção

Os pacientes não candidatos ao transplante têm uma programação de tratamento diferente, que envolve o uso de uma combinação de quimioterápicos por via oral ou endovenosa.



Tratamento sequencial



²³ **Agentes alquilantes** são agentes quimioterápicos, tais como o melfalano (Alkeran®) e a ciclofosfamida (Genuxal®). Alquilante se refere à forma como esses agentes se ligam ao DNA das células cancerígenas e bloqueiam a divisão celular.

Tratamento combinado oral

melfalano + prednisona oral (MP) ou
MP + talidomida (Tal) ou
Tal+ dexametasona (DEX) ou
ciclofosfamida +Tal +DEX

Tabela 2. Performance Status (Classificação: OMS)

Atividade diária	Gradação
Atividade Normal	0
Sintomático mas ambulatorial	1
Restrito ao leito por um tempo inferior a 50%	2
Restrito ao leito por tempo superior a 50%	3
Restrito ao leito 100 % do tempo	4

Procedimento do TCTH

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo é um procedimento clínico, isto é, não envolve qualquer procedimento cirúrgico.

O princípio deste tratamento é

colher as células-tronco do paciente com o uso de fatores estimulantes da medula (G-CSF e/ou *quimioterapia*²⁴) através de uma máquina de aférese (por onde circula o sangue do paciente e ocorre a separação). Após

²⁴ **Quimioterapia** é o uso de substâncias químicas (medicamentos) para eliminar células malignas. Embora inúmeras medicações tenham sido desenvolvidas com esse objetivo, a maioria atua causando danos ao DNA das células que, por causa disso, não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem-sucedida, as células malignas devem ser, pelo menos, ligeiramente mais sensíveis às medicações que as células normais. Como as células da medula, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a esses medicamentos, efeitos colaterais nesses órgãos, como feridas na boca e perda dos fios, por exemplo, são comuns na quimioterapia.

a coleta de um número adequado de células, normalmente em quantidade suficiente para dois transplantes, estas são congeladas em tanques de nitrogênio líquido.

Após essa fase, o paciente é internado para ser submetido à quimioterapia em altas doses (QAD), seguida pela infusão, após o descongelamento das suas células-tronco através de uma veia central.

Em seguida, ocorrem alterações relacionadas ao efeito da QAD, sendo as mais comuns: queda das contagens dos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, necessitando, em alguns casos, de transfusões; febre relacionada a infecções, devido à baixa de glóbulos brancos; e quebra das barreiras naturais de defesa com

Tratamento sequencial

Quando candidato ao transplante, o paciente passa por uma sequência de tratamentos. A primeira fase é denominada indução e tem como objetivo tratar o mieloma, promovendo a melhora dos sintomas e reduzindo a carga de doença para facilitar a coleta de células para o TCTH.

Os esquemas de tratamento de indução mais comumente utilizados são: pulsos de dexametasona ou a combinação desta com outras medicações como no esquema VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) ou na associa-

ção com talidomida (Tal + Dex). Não existe uma definição clara sobre qual destes esquemas deva ser utilizado. Entretanto, existem vantagens e desvantagens para cada um deles e a escolha será feita individualmente, respeitando-se as características de cada paciente e do local onde será efetuado o tratamento.

lesão das mucosas do tubo digestivo, denominada mucosite, que pode causar dores de garganta e estômago, além de diarreia.

De 10 a 14 dias após a infusão, ocorre a pega do enxerto, com recuperação consistente das contagens de células do sangue e recuperação da mucosite. O tempo de duração do procedimento é, em média, 21 dias.

O TCTH é uma modalidade de tratamento segura e muito difundida, sendo atualmente considerada primeira linha no tratamento do mieloma múltiplo. Recentemente, em dados do registro internacional de transplantes, o mieloma múltiplo ficou em primeiro lugar entre as doenças que têm como tratamento o TCTH.

A segunda fase, denominada consolidação, é o transplante propriamente dito, e a quimioterapia utilizada é o melfalano endovenoso em dose alta.

A terceira fase é a manutenção,

cujos objetivos são tentar eliminar a doença residual e manter a doença estável. Estão em andamento estudos para indicar o melhor tratamento nesta fase. As informações atuais demonstram que, principalmente os pacientes que tiveram resposta parcial após o TCTH, são os que têm maior benefício com esta modalidade

de tratamento. O medicamento mais utilizado nesta fase é a talidomida, podendo ser usada isoladamente ou em associação com dexametasona.

Também nesta fase, alguns centros realizam um segundo TCTH (duplo transplante sequencial), combinações de quimioterapia (DCEP) ou alfa-interferon.

TCTH em pacientes com mais de 65 anos de idade

Neste grupo de pacientes, outra estratégia de tratamento é seguida, com resultados também satisfatórios e que muito se aproximam das respostas de tratamento com o TCTH.

Desde a década de 60, está disponível o tratamento com o esquema de quimioterapia combinada oral com melfalano e prednisona (MP), tratamento este reali-

zado até hoje, sendo considerado o padrão em pacientes idosos.

Recentemente, foram publicados trabalhos, demonstrando que a combinação do esquema MP com a talidomida ou outras combinações semelhantes, como a ciclofosfamida, dexametasona e talidomida, são superiores ao tratamento padrão, superando o TCTH nesta faixa etária.

Recidiva²⁵ após realização do transplante

Atualmente, após mais de 30 anos da introdução do transplante na prática médica, sabe-se que o TCTH, apesar de sua eficácia, não é um procedimento curativo do mieloma múltiplo. O tempo de resposta ao transplante é variável e ainda pouco previsível, sendo particular a cada paciente.

Embora possam ocorrer diversas

formas de recidiva, a mais comum é quando surge apenas a elevação ou reaparecimento da proteína M no sangue e/ou urina, sem sintomas associados. Nestes casos, em geral, a melhor opção é o acompanhamento ambulatorial sem necessidade de tratamento.

Outra forma de apresentação é o reaparecimento da proteína M acompanhado de sintomas como dores ós-

²⁵ Recidiva (ou recorrência) é o retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

seas, plasmocitomas, aumento do cálcio, anemia e/ou insuficiência renal.

Quando ocorre uma recidiva sintomática é necessário reinstaurar o tratamento.

Diversas opções de tratamento podem ser aplicadas nesta fase. Entre elas, merece destaque a possibilidade de se repetir o mesmo tratamento inicial, incluindo um segundo TCTH. Pode ser utilizada também outra combinação de tratamento não utilizada previamente (por exemplo: se

usou VAD, agora use TAL-DEX).

Recentemente, foi disponibilizado no mercado brasileiro o bortezomibe (Velcade®), tendo sua indicação aprovada para pacientes que não responderam a pelo menos duas linhas de tratamento prévias. Este novo medicamento pode ser usado isoladamente ou em combinação (bortezomibe-dexa), demonstrando bons resultados e constituindo uma nova esperança para o tratamento do mieloma múltiplo.

O TCTH é mais detalhado no manual *Transplante de células-tronco hematopoéticas*.

Tratamento de Suporte

Além do tratamento específico do mieloma múltiplo, outros tratamentos são rotineiramente usados para ajudar a melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes com esta doença.

Os bisfosfonatos (clordronato, pamidronato, zoledronato) são medicamentos indicados para todos os pacientes com envolvimento ósseo, que comprovadamente reduzem a chance de fraturas espontâneas e promovem alívio sintomático. São utilizados mensalmente, mesmo

após o transplante. Devem ser usados com cautela em portadores de insuficiência renal. Outra recomendação para pacientes em uso de bisfosfonatos é se evitar procedimentos odontológicos que necessitem de cicatrização (cirurgias, extrações, implantes). Caso estes sejam necessários, deve-se conversar com o médico e considerar a suspensão temporária deste remédio.

A *eritropoetina*²⁶ é um fator de crescimento dos glóbulos vermelhos e, em geral, é indicada para

²⁶ **Eritropoetina** é um hormônio produzido pelos rins. Os pacientes com insuficiência renal não produzem eritropoetina o suficiente e, como consequência, apresentam anemia. Injeções de eritropoetina sintética podem ser úteis. A transfusão sanguínea é outra alternativa, especialmente, em uma emergência. A eritropoetina sintética está sendo utilizada profilaticamente antes da quimioterapia e como terapia de suporte após a quimioterapia para evitar a anemia.

pacientes com baixos níveis de hemoglobina associados a sintomas como fraqueza e cansaço.

Na tabela 3, estão sumarizados os principais efeitos adversos

dos medicamentos mais utilizados no tratamento do mieloma múltiplo. Entretanto, é importante ressaltar que a maior parte destes efeitos pode ser controlada.

Tabela 3

Medicamento	Eventos adversos
Dexametasona, prednisona	Agitação, insônia, retenção de líquido e aumento da glicose no sangue.
Talidomida	Sonolência, prisão de ventre, formigamentos nas mãos e pés, lesões de pele e trombose nas veias da perna.
Vincristina	Prisão de ventre e formigamentos nas mãos e pés.
Melfalano	Diminuição dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, mucosite.
Doxorrubicina	Queda de cabelo, enjôo e alterações cardíológicas.
Etoposide	Enjôo, mucosite, diminuição dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.
Ciclofosfamida	Diminuição dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, sangramento da bexiga.
Bortezomibe (Velcade®)	Diarréia ou prisão de ventre, enjôo, formigamentos nas mãos e pés, diminuição de plaquetas.

Aspectos Sociais e Emocionais

O diagnóstico de uma doença como o câncer pode provocar resposta emocional significativa nos pacientes, em sua família e amigos. Negação, depressão, desespero e medo são reações comuns que, por vezes, interferem na resposta aos esquemas médicos de tratamento.

As dúvidas sobre a doença, o medo do desconhecido e as incertezas sobre o futuro são temas que os pacientes devem discutir profunda e frequentemente com suas famílias, médicos e enfermeiros. O estresse emocional pode ser agravado por dificuldades no trabalho, estudos ou na interação com a família e amigos.

Explicações abrangentes, abordando, inclusive, perspectivas de remissão e planos de tratamento podem trazer alívio em termos emocionais, auxiliando o paciente a focar-se no tratamento que tem pela frente e nas perspectivas de recuperação.

Membros da família ou entes queridos podem ter perguntas a respeito da quimioterapia e de métodos alternativos de tratamento. Médicos e equipe de saúde devem conversar abertamente e de forma clara com o paciente que assistem, esclarecendo suas dúvidas. Profissionais de saúde como psicólogos ou psico-oncologistas, além de compreenderem a complexidade das emoções e as necessidades especiais daqueles que convivem com a doença, dispõem de recursos e técnicas para lidar com elas de forma eficaz.

Cabe lembrar que também os profissionais de saúde por vezes apresentam respostas emocionais importantes diante de insucessos terapêuticos, de pacientes ou familiares agressivos, de toda a carga de expectativas, ansiedades e tensões que acompanham todas as etapas das doenças onco-hematológicas, que vão do diagnóstico à cura ou à morte. É importante, e natural, que estes profissionais também recebam apoio psicológico.

A ABRALE também pode ajudar. A associação oferece atendimentos psicológico e jurídico gratuitos e promove encontros quinzenais em sua sede, entre outras atividades, voltadas tanto para pacientes quanto para familiares.

Perspectivas do Tratamento

O mieloma múltiplo é uma doença sem cura definitiva até o momento. No entanto, com a moderna abordagem terapêutica, é possível controlar de forma eficaz a doença com um grande benefício nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes.

Neste momento, existem diversos centros de pesquisa e de tratamento distribuídos pelo mundo com foco específico nesta doença, gerando uma grande quantidade de informações e inovações. Nos últimos 10 anos, por meio de pesquisa e investimento da indústria farmacêutica, assistimos à introdução de novos medicamentos para

o tratamento específico e cuidados de suporte que muito têm contribuído no controle desta doença. Seguindo esta evolução, existe um otimismo e uma expectativa muito grande da comunidade científica em relação à descoberta da cura do mieloma múltiplo para as próximas décadas. Enquanto aguardamos a evolução da ciência, o objetivo de todos os esforços atualmente tem sido o de transformar o mieloma em uma doença crônica (a exemplo de outras doenças, como hipertensão arterial e o diabetes), promovendo o bem-estar e a reintegração do paciente em sua vida pessoal e profissional.

Glossário de Termos Médicos

Aférese (ou Hemaférese)

Processo de remoção de certos componentes do sangue de um doador, restituindo-lhe os componentes não necessários. Esse procedimento funciona pela circulação contínua do sangue do doador através de uma máquina que separa as células desejadas (por exemplo, células-tronco hematopoéticas), retornando os demais elementos novamente ao doador. Essa técnica permite, por exemplo, a coleta de plaquetas de um único doador em número suficiente para uma transfusão (em vez de seis ou oito doadores diferentes). Assim, o receptor das plaquetas é exposto a um número menor de doadores ou pode receber plaquetas compatíveis com o HLA de um único doador com quem tenha laços de sangue. Essa técnica também é utilizada para remover células-tronco hematopoéticas da circulação, de forma que possam ser congeladas, armazenadas e utilizadas posteriormente, substituindo a coleta de células-tronco hematopoéticas da medula óssea, para um transplante.

Anemia

Diminuição do número de glóbulos vermelhos e, conseqüentemente, da concentração da hemoglobina no sangue (abaixo de 10%, quando o normal é de 13 a 14%). Como consequência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue é diminuída. Quando severa, a anemia pode causar fisionomia pálida, fraqueza, fadiga e falta de fôlego após esforços.

Antibióticos

Medicações que matam ou interrompem o crescimento de células. Derivados de micróbios, como bactérias ou fungos, os antibióticos são utilizados principalmente para tratar doenças infecciosas e têm como exemplo clássico a penicilina. Em alguns casos, os antibióticos também podem ser utilizados como agentes anticâncer, como a antraciclina.

Anticorpos

Proteínas produzidas principalmente pelos linfócitos B (do qual são derivados os plasmócitos) como resposta a substâncias estranhas denominadas antígenos. Por exemplo, agentes infecciosos, como vírus ou bactérias, fazem com que os linfócitos produzam anticorpos para defender o organismo. Em alguns casos (como o vírus do sarampo), os anticorpos têm função protetora e impedem a segunda infecção. Esses anticorpos podem ser utilizados para identificar células específicas e melhorar os métodos de classificação das doenças onco-hematológicas (v. Imunofenotipagem).

Antígenos

Qualquer parte de uma molécula capaz de ser reconhecida pelo sistema imunológico como estranha ao organismo.

Apoptose

Morte celular programada. Normalmente, os genes da célula determinam a duração de sua vida, pois esses codificam as proteínas que executam esse processo. Em algumas células sanguíneas cancerígenas, a morte rápida da célula pode impedir o seu desenvolvimento normal, ao passo que a morte muito lenta pode levar ao acúmulo de grande número de células anormais. O termo apoptose deriva do termo grego usado para “folhas que caem”, traçando uma analogia com a morte das folhas em árvores caducas que são repostas por novas folhas. Assim, as células mortas são repostas por células novas em um processo normal, cuidadosamente controlado, para que se mantenha o número adequado de células em cada tecido em uma pessoa saudável.

Baço

Órgão do corpo que se localiza na porção superior esquerda do abdômen, bem abaixo do diafragma. Contém aglomerados de linfócitos (similarmente aos linfonodos), filtra células sanguíneas velhas ou gastas e é frequentemente afetado, principalmente, pelas doenças onco-hematológicas. O aumento do baço é denominado esplenomegalia e a sua remoção cirúrgica, esplenectomia, deve ser realizada apenas quando forem esgotadas todas as outras opções de tratamento.

Basófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas.

Biópsia de Medula Óssea

Remoção por agulha de uma amostra do tecido da medula óssea.

Blastos

Esse termo, quando aplicado a uma medula óssea normal, refere-se às células mais jovens da medula, identificadas por microscópio ótico. Os blastos representam, aproximadamente, 1% das células de desenvolvimento normal da medula e são, em sua maioria, mieloblastos, ou seja, células que se transformarão em neutrófilos. Em linfonodos normais, os blastos são geralmente linfoblastos, ou seja, células que são parte do desenvolvimento normal dos linfócitos. Nas leucemias agudas, as células blásticas leucêmicas, que têm aparência similar aos blastos normais, se acumulam em grande quantidade, chegando a corresponder a até 80% de todas as células da medula óssea.

Cateter

Tubo especial inserido em uma veia calibrosa na porção superior do peito. O cateter é tunelizado por debaixo da pele até o peito, para que se mantenha

firmemente posicionado e possa ser utilizado para injeção de medicamentos, fluidos ou hemocomponentes, e também para a coleta de amostras sanguíneas. Com cuidados adequados, os cateteres podem permanecer posicionados, se necessário, por longos períodos de tempo (muitos meses, sendo denominados nestes casos cateteres de longa permanência). Vários tipos de cateteres (Porth-a-Cath, Hickman, Broviac e outros) são utilizados em pacientes que recebem quimioterapia intensiva e/ou apoio nutricional.

Células Brancas

(v. *Glóbulos Brancos*)

Células Vermelhas

(v. *Glóbulos Vermelhos*)

Células-Tronco Hematopoéticas (ou Células Progenitoras)

Células primitivas da medula óssea, importantes para a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (v. Hematopoese). Geralmente, as células-tronco são encontradas na medula óssea, porém, algumas saem e circulam no sangue. Por meio de técnicas especiais (v. Aférese), as células-tronco do sangue podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas (transplante de células-tronco hematopoéticas – TCTH).

Ciclo de Tratamento

Combinação de quimioterapia utilizada em determinado período. O ciclo pode incluir a mesma combinação de quimioterapia ou combinações diversas alteradas, para melhor resposta ao tratamento.

Citocinas

Substâncias químicas produzidas e secretadas por algumas células e que agem sobre outras, estimulando ou inibindo sua função. Aquelas derivadas dos linfócitos são denominadas linfocinas e as derivadas dos linfócitos que agem sobre outros glóbulos brancos são denominadas interleucinas, porque interagem com dois tipos de leucócitos. Algumas citocinas podem ser fabricadas comercialmente e utilizadas no tratamento. O fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) é uma destas citocinas e tem a função de induzir a produção de neutrófilos e encurtar o período de baixa contagem destas células após a quimioterapia. As citocinas que estimulam o crescimento de células são algumas vezes denominadas fatores de crescimento.

Citogenética

Processo de análise do número e possíveis alterações dos cromossomos celulares. O profissional que prepara, examina e interpreta o número e o formato dos cromossomos é o citogeneticista. Além das alterações nos cromossomos, os genes específicos afetados também podem ser identificados em alguns casos. Essas descobertas são muito úteis para o diagnóstico de tipos específicos de

doenças onco-hematológicas, para determinar abordagens terapêuticas e para o acompanhamento da resposta ao tratamento.

Citopenia

Redução na produção de células sanguíneas, devido à utilização de medicação (por exemplo, quimioterapia), ou outros fatores, levando à redução no número de células circulando no sangue.

Clonal

(v. *Monoclonal*)

Condição Clínica (ou Status Clínico)

Estado que quantifica a capacidade de desempenho de atividades diárias do paciente. Essa quantificação é importante para avaliar o estado de saúde de pacientes sob tratamento em estudos clínicos. Se um grupo apresenta uma diferença significativa em termos de estado de desempenho, a interpretação dos resultados de seu tratamento é influenciada. Além disso, o estado de desempenho também é importante na determinação da tolerância de um paciente a uma terapia intensiva. A seguinte versão resumida da definição do nível de atividades descreve o estado de desempenho em termos de uma escala decrescente, começando com atividades e capacidades normais. Outras versões utilizam um percentual do normal como indicador.

Estado	Definição
0	Atividade Normal
1	Sintomas Ambulatoriais
2	Na cama <50% do tempo
3	Na cama >50% do tempo
4	100% na cama

Crista Iliaca

Borda do quadril, local de onde normalmente é retirada a amostra de medula óssea para o diagnóstico de doenças nas células sanguíneas.

Cromossomos

Todas as células humanas normais nucleadas contêm 46 estruturas denominadas cromossomos. Os genes, segmentos específicos de DNA, são as principais estruturas que formam os cromossomos. Um cromossomo de tamanho médio possui DNA suficiente para conter 2 mil genes. Por determinarem nosso sexo, os cromossomos X e Y são conhecidos como cromossomos sexuais: dois cromossomos X, em mulheres, e um X e um Y, em homens. Os cromossomos podem sofrer várias alterações nas células diante das doenças onco-hematológicas.

Seu arranjo sistemático, dos 46 cromossomos humanos de uma célula em 23

pares combinados (elemento materno e paterno de cada par) por comprimento (do mais longo para o mais curto) e outras características, por meio do uso de fotografias, é chamado de cariótipo. Nele, os cromossomos sexuais são mostrados como um par em separado (XX ou XY). Qualquer dos cromossomos que não sejam os sexuais são denominados autossômicos.

Já o bandeamento de cromossomos é a marcação de cromossomos com corantes que acentuam ou enfatizam suas bandas ou regiões. As bandas definem características mais específicas dos cromossomos, permitindo que seus 23 pares sejam distinguidos individualmente, com identificação mais precisa.

Culturas

No caso de suspeita de infecção, é útil conhecer o local envolvido e o tipo de bactéria, fungo ou outros micro-organismos, de forma que antibióticos mais específicos possam ser indicados para o tratamento. Para determinar o local e o agente envolvido, amostras de fluidos corporais, como escarro, sangue, urina e esfregaços do interior do nariz e da garganta, bem como do reto, são colocadas em um meio de cultura em recipientes especiais estéreis e incubados em temperatura de 37°C por um ou vários dias. Essas culturas são analisadas para verificar a presença de microsseres. Caso estejam presentes, serão submetidos a testes com vários antibióticos, para que se identifique o medicamento que possui maior capacidade de matá-los. Isso é chamado de determinação da “sensibilidade a antibióticos” (antibiograma) de um organismo.

Depressão da Medula Óssea

Diminuição da produção de células sanguíneas, o que pode ocorrer após quimioterapia ou radioterapia, quando esta envolver a radiação de grandes áreas onde se encontram ossos que contenham medula óssea.

Desidrogenase Láctica (LDH)

Enzima presente em todas as células normais e anormais. Quando o sangue é coletado e coagula, a porção fluida é denominada soro. Muitas substâncias químicas são medidas no soro, inclusive a LDH. Um soro normal contém baixos níveis de LDH, entretanto, esse nível pode se encontrar elevado em muitas doenças, como na hepatite e em vários tipos de câncer. A LDH encontra-se geralmente elevada no linfoma e nas leucemias linfóides.

Diferenciação

Processo pelo qual as células-tronco de uma única linhagem passam a ter função específica no sangue. Os glóbulos vermelhos, plaquetas, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos sofrem o processo de maturação a partir de um grupo de células-tronco hematopoéticas.

DNA

Ácido desoxirribonucléico, é a carga genética do indivíduo.

Eosinófilos

Glóbulos brancos que participam de certas reações alérgicas e auxiliam na defesa contra algumas infecções parasitárias.

Eritropoetina

Hormônio produzido pelos rins. Os pacientes com insuficiência renal não produzem eritropoetina suficiente e, como consequência, apresentam anemia. Injeções de eritropoetina sintética podem ser úteis. A transfusão sanguínea é outra alternativa, especialmente, em uma emergência. A eritropoetina sintética está sendo utilizada profilaticamente antes da quimioterapia e como terapia de suporte após a quimioterapia para evitar a anemia.

Estudos (ou Ensaios) Clínicos

Estudos de investigação que experimentam novas terapias contra diversos tipos de câncer.

Na Fase I de um estudo clínico, um novo agente, que já foi testado em células e depois em animais de laboratório, é examinado em um número relativamente pequeno de indivíduos, geralmente com doença avançada e que responde mal, ou não responde, aos tratamentos existentes, para determinar dosagens, tolerância do paciente e efeitos tóxicos agudos.

Se a eficácia for evidente, a nova abordagem pode ser testada na Fase II, em que mais pacientes são estudados e mais dados sobre dosagem, efeitos e toxicidade são coletados. Na Fase III de um teste, a medicação ou nova abordagem é comparada em pacientes selecionados ao acaso para receber o melhor tratamento disponível atualmente ou o novo tratamento. Com isso, um número maior de pacientes é estudado.

O médico pode recomendar um estudo clínico para o paciente em algum momento de seu tratamento. A maior parte dos estudos é patrocinada por agências oficiais de incentivo à pesquisa e por indústrias farmacêuticas. Com frequência, o mesmo ensaio é oferecido em vários centros de tratamento de câncer, de maneira que os pacientes possam participar da mesma pesquisa em diferentes locais no Brasil ou em conjunto com outros países.

Fagócitos

Glóbulos brancos que “comem” (ingerem) micro-organismos, como bactérias ou fungos, matando-os como forma de proteger o corpo de infecções. Os dois principais fagócitos do sangue são os neutrófilos e os monócitos. A diminuição do número dessas células sanguíneas é a principal causa de suscetibilidade a infecções em pacientes com doenças onco-hematológicas tratados com radioterapia e/ou quimioterapia intensivas que suprimem a produção de células sanguíneas na medula óssea.

Fatores de Crescimento

(v. *verbete Citocinas*)

Fator “Estimulador de Colônia”

(v. *verbete Citocinas*)

Fosfatase Alcalina dos Leucócitos (FAL)

Enzima dos glóbulos brancos que tem sua atividade diminuída de maneira marcante em pacientes com leucemia mielóide crônica. Tem sido pouco utilizada em testes laboratoriais para distinguir a causa do aumento da contagem dos

glóbulos brancos: se esse aumento está associado à LMC ou a outras causas.

Gamaglobulinas

Porção ou fração das proteínas que se encontram no plasma. Quando as proteínas do plasma são inicialmente separadas por métodos químicos, são denominadas albuminas ou globulinas. As globulinas se dividem em três grupos principais: alfa, beta ou gama. As gamaglobulinas contêm os anticorpos do plasma, e, algumas vezes, são denominadas imunoglobulinas, porque são produzidas pelas células do sistema imunológico, principalmente linfócitos B e seus derivados (células plasmáticas). As gamaglobulinas ou imunoglobulinas são elementos-chave do sistema imunológico, porque contêm os anticorpos que nos protegem das infecções. Pacientes com deficiências imunológicas, como os com linfoma ou leucemia linfóide crônica cujos linfócitos B não são capazes de produzir gamaglobulina, podem receber periodicamente injeções desta fração de proteínas, numa tentativa de reduzir o risco de infecções.

Os subtipos de gamaglobulina são: IgG, IgM, IgA e IgE

Glóbulos Brancos (ou Leucócitos)

Células que combatem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças. Existem cinco tipos de glóbulos brancos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

Glóbulos Vermelhos (ou Hemácias ou Eritrócitos)

Células sanguíneas que carregam hemoglobina, que, por sua vez, se liga ao oxigênio, transportando-o aos tecidos do corpo. Constituem cerca de 45% do volume do sangue em indivíduos saudáveis.

Granulócitos

Glóbulos brancos que apresentam grande número de grânulos proeminentes no corpo celular. Outras células sanguíneas apresentam menor número de grânulos, como os linfócitos, por exemplo. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos são tipos de granulócitos.

Granulocitose

Aumento, acima do normal, da concentração de granulócitos no sangue.

Hematócrito

Proporção do sangue ocupada por hemácias. Os valores normais são de 40% a 50% em homens, e de 35% a 47% em mulheres. Se o hematócrito está abaixo do normal, a pessoa tem anemia; se estiver acima do normal, a pessoa tem eritrocitose.

Hematologista

Médico especializado no tratamento de doenças das células sanguíneas. O profissional pode ser um clínico (que trata de adultos) ou um pediatra (que trata de crianças).

Hematopoese

Processo de formação de células do sangue na medula óssea. As células mais primitivas da medula são as células-tronco, que iniciam o processo de diferenciação das células do sangue. As células-tronco se transformam em vários tipos de células maduras (cada qual com sua função específica no organismo), como os glóbulos brancos ou vermelhos. O processo da maturação ocorre quando as células sanguíneas jovens se transformam posteriormente em células totalmente funcionais, saindo, então, da medula óssea e penetrando na circulação sanguínea. A hematopoese é um processo contínuo, normalmente ativo ao longo da vida. A razão para esta atividade é o fato de que a maioria das células sanguíneas vive por períodos curtos e deve ser continuamente substituída. Diariamente são produzidos cerca de quinhentos bilhões de células do sangue. Os glóbulos vermelhos vivem, aproximadamente, quatro meses; as plaquetas, em torno de dez dias; e a maioria dos neutrófilos, de dois a três dias. Essa necessidade de reposição explica a deficiência severa do número de células sanguíneas quando a medula óssea é lesada por tratamento citotóxico intensivo (quimioterapia ou radioterapia) ou pela substituição de suas células sadias por células cancerosas ou outras doenças hematológicas.

Hemoglobina

Pigmento das hemácias que transporta oxigênio para as células dos tecidos. Uma redução nas hemácias diminui a hemoglobina no sangue, o que causa a anemia. A diminuição da concentração de hemoglobina diminui a capacidade do sangue de transportar oxigênio. Se for grave, essa diminuição pode limitar a capacidade de uma pessoa realizar esforço físico. Valores normais de hemoglobina no sangue estão entre 12 e 16 gramas por decilitro (g/dl) de sangue. Mulheres saudáveis possuem em média 10% menos hemoglobina no sangue do que os homens.

Hemograma (ou Contagem de Células Sanguíneas)

Exame laboratorial que requer uma pequena amostra de sangue, de onde são medidas e contadas as células em circulação. O termo HMG é frequentemente utilizado, referindo-se a este exame.

Hepatomegalia

Aumento de tamanho do fígado.

HLA

Antígeno leucocitário humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen*). Essas proteínas se encontram na superfície da maioria das células e tecidos e fazem com que cada indivíduo tenha um tipo característico de tecido. O teste de antígenos HLA é conhecido como “tipagem do tecido”. Há quatro grupos principais de antígenos HLA: A, B, C e D. O grupo D é dividido em DR, DP e DQ. Em um teste de compatibilidade, os seis grupos de antígenos

(A, B, C, DR, DP e DQ) do doador e do receptor são comparados. Estas proteínas na superfície das células atuam como antígenos quando doadas (transplantadas) a outro indivíduo, por exemplo, o receptor de células-tronco. Se os antígenos presentes nas células doadoras forem idênticos (gêmeos idênticos) ou muito similares (irmãos com HLA compatível), o transplante terá maiores possibilidades de sucesso. Além disso, as células do corpo do receptor terão menor possibilidade de serem atacadas pelas células do doador (doença do enxerto versus hospedeiro).

Imunofenotipagem

Método que utiliza as reações dos anticorpos com os antígenos para determinar os tipos celulares específicos em uma amostra de células do sangue ou da medula óssea. Um marcador é colocado em anticorpos reativos contra antígenos específicos de uma célula. Esse marcador pode ser identificado por um equipamento laboratorial utilizado para o teste. À medida que as células, com seus arranjos de antígenos, vão reagindo contra anticorpos específicos, elas podem ser identificadas pelo marcador. Esse método auxilia a subclassificar os tipos de células que podem, por sua vez, auxiliar a decidir qual o melhor tratamento a ser utilizado para determinado tipo de leucemia ou linfoma.

Da mesma forma, o exame de imuno-histoquímica é realizado em tecidos como linfonodos, com o mesmo objetivo e seguindo o mesmo método.

Imunofixação

Método imunológico utilizado para identificar o tipo de proteína M (IgG, IgA, kappa ou lambda). É uma técnica de coloração muito sensível, que identifica exatamente os tipos de cadeias (pesada ou leve) das proteínas monoclonais.

Imunoglobulinas

(v. *Gamaglobulinas*)

Infecções Oportunistas

Os pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia apresentam maiores riscos de infecção. “Oportunista” é o termo utilizado para infecções por bactérias, vírus, fungos ou protozoários aos quais indivíduos com um sistema imunológico normal não são suscetíveis. Esses organismos tiram proveito da debilidade proporcionada pela imunodeficiência, principalmente quando são verificadas contagens muito baixas de glóbulos brancos resultantes do tratamento.

Inibidores da Tirosina Quinase

Categoria de medicamentos, entre os quais o mais notável é o mesilato de imatinibe (Glivec®), que bloqueia os efeitos da tirosina quinase mutante, verificados na leucemia mieloide crônica. Essa abordagem específica é conhecida como terapia molecular, já que a medicação é designada para bloquear as reações de uma proteína específica que são a causa essencial da transformação leucêmica.

Interleucinas

(v. *Citocinas*)

Isótopos Radioativos

Moléculas que emitem radiação. Como certos tipos de radiação podem lesar células cancerígenas, médicos utilizam isótopos radioativos para tratar o câncer de várias maneiras, inclusive aderindo o isótopo aos anticorpos que, por sua vez, também se aderem às células cancerígenas, destruindo-as devido à radiação emitida.

Lesões Líticas

Áreas danificadas do osso que podem ser identificadas no raio-X, quando uma quantidade suficiente do osso, que era normal, já estiver corroída. Lesões líticas se assemelham a buracos no osso, evidenciando que ele está sendo enfraquecido.

Leucocitose

Aumento acima do normal da concentração dos leucócitos do sangue, dos granulócitos, monócitos, linfócitos e de outros leucócitos anormais, caso presentes.

Leucopenia

Diminuição abaixo do normal do número de leucócitos (glóbulos brancos) do sangue.

Linfocinas

(v. *Citocinas*)

Linfócitos

Glóbulos brancos que participam do sistema imunológico. Há três tipos principais de linfócitos: 1) Linfócitos B, que produzem anticorpos para auxiliar contra agentes infecciosos, como bactérias, vírus e fungos; 2) Linfócitos T, que possuem várias funções, inclusive a de auxiliar os linfócitos B a produzirem anticorpos e atacarem células infectadas por vírus; 3) Células NK (natural killer), que atacam células tumorais.

Medicações Citotóxicas

Medicações anticâncer que atuam matando as células doentes ou impedindo sua multiplicação.

Medula Óssea

Tecido esponjoso que ocupa a cavidade central dos ossos e desempenha papel fundamental no desenvolvimento das células sanguíneas. Após a puberdade, a medula óssea da coluna cervical, vértebras, costelas, esterno, pelve, ombros e crânio continua ativa na produção e diferenciação de células do sangue.

Mielograma

Também conhecido como punção aspirativa de medula óssea, é o exame que define o diagnóstico da doença, mostrando os tipos de células presentes na medula óssea e quais anormalidades elas apresentam.

Mitose

Processo pelo qual uma célula única se divide em duas. Esse processo também é conhecido como divisão celular, replicação celular ou crescimento celular.

Monócitos (ou Macrófagos)

Glóbulos brancos que auxiliam no combate às infecções. Os monócitos e os neutrófilos são as duas principais células “matadoras e comedoras de micro-organismos” que encontramos no sangue. Quando os monócitos saem do sangue e penetram no tecido, transformam-se em macrófagos, que são os monócitos em ação, e podem combater infecções nos tecidos ou exercer outras funções, como ingerir células mortas.

Monoclonal

População de células derivadas de uma única célula primitiva. Praticamente todas as neoplasias malignas são derivadas de uma única célula, cujo DNA sofreu um dano (mutação) e, portanto, são clonais. A célula mutante possui uma alteração em seu DNA que pode se manifestar pelo aparecimento de um oncogene ou do comprometimento da ação de genes supressores de tumores. Isso a transforma em uma célula causadora de câncer, que é o acúmulo total de células que cresceram a partir de uma única célula mutante. O mieloma, a leucemia, o linfoma e a síndrome mielodisplásica são exemplos de neoplasias clonais, ou seja, derivados de uma única célula anormal.

Mutação

Alteração de um gene como resultado de uma lesão no DNA de uma célula. Mutações de células germinativas ocorrem no óvulo ou no esperma e são transmitidas de pai para filho. As mutações de células somáticas ocorrem em tecido específico e podem resultar no crescimento celular deste, transformando-se em um tumor. No linfoma, leucemia ou mieloma, uma célula primitiva da medula óssea ou de um linfonodo sofre mutação(ões) que leva(m) à formação de um tumor. Nesses casos, os tumores geralmente se encontram amplamente disseminados quando são detectados e envolvem a medula óssea ou os gânglios em muitos locais.

Mutação Somática

Alteração de um gene nas células de um tecido específico, fazendo com que ele se transforme em um gene causador de câncer, ou oncogene. Essa mutação é denominada “somática” para que possa ser distinguida da mutação de células germinativas, que pode ser passada de pai para filho. A maioria dos casos de leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica é provocada por uma mutação somática de uma célula primitiva da medula óssea ou linfonodo. Se a mutação for resultante de uma anormalidade cromossômica,

como uma translocação, ela pode ser detectada por exame citogenético. Frequentemente, a alteração do gene é sutil e testes mais sensíveis são necessários para que o oncogene seja identificado.

Neutrófilos

Glóbulos brancos que são as principais células fagocitárias (“comedoras” de micróbios) do sangue. Um neutrófilo pode ser polimorfonuclear ou segmentado.

Neutropenia

Diminuição abaixo do normal do número de neutrófilos.

Oncogene

Gene mutante causador do câncer. Vários subtipos de linfoma, leucemia aguda, e praticamente todos os casos de leucemia mielóide apresentam consistentemente um gene que sofre mutação (oncogene).

O antioncogene (ou gene supressor de tumores) é o gene que atua impedindo o crescimento celular. Se uma mutação ocorrer nesse gene, o indivíduo pode se tornar mais suscetível ao desenvolvimento de câncer no tecido correspondente.

Oncologista

Médico que faz o diagnóstico e trata os pacientes com câncer. São, normalmente, especializados em clínica médica, no caso de adultos, e oncopediatras, quando tratam crianças. Oncologistas radioterapeutas especializam-se no uso de radiação para o tratamento do câncer. Já os cirurgiões oncologistas especializam-se no uso de procedimentos cirúrgicos para tratar o câncer. Esses médicos cooperam e colaboram para dar ao paciente o melhor tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Os oncologistas lidam com os tumores sólidos, ao passo que linfoma, leucemia, mieloma e síndrome mielodisplásica são mais frequentemente tratados pelos hematologistas. Há também a especialidade chamada Onco-Hematologia, que cuida dos cânceres do sangue.

Pancitopenia

Diminuição abaixo do normal do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

Petéquias

Pequenos pontos de sangramento na pele, resultantes de baixa contagem de plaquetas. Esses pequenos pontos hemorrágicos são frequentemente encontrados nas pernas, pés, tórax e braços, e desaparecem gradualmente quando a contagem de plaquetas aumenta.

Plaquetas

Pequenos fragmentos de sangue (em torno de um décimo do volume dos glóbulos vermelhos) que aderem ao local onde houve lesão de um vaso sanguíneo e se agregam uns aos outros, vedando o vaso lesado e, consequentemente, interrompendo o sangramento.

Punção Aspirativa de Medula Óssea

(V. *Mielograma*)

Púrpura

Presença de sangramento na pele, que pode ocorrer na forma de manchas pretas e azuis de tamanhos variados (equimoses) ou pequenas manchas, chamadas petéquias, ou ambas.

Quimioterapia

Uso de substância química (medicamentos) para eliminar células malignas. Embora inúmeras medicações tenham sido desenvolvidas com esse objetivo, a maioria atua causando danos ao DNA das células que, por causa disso, não conseguem crescer ou sobreviver. Para uma quimioterapia bem-sucedida, as células malignas devem ser, pelo menos, ligeiramente mais sensíveis às medicações que as células normais. Como as células da medula óssea, do trato intestinal, da pele e dos folículos de cabelo são mais sensíveis a esses medicamentos, efeitos colaterais nesses órgãos, como feridas na boca e queda temporária dos fios, por exemplo, são comuns na quimioterapia. Outro efeito habitual é a redução na produção de células sanguíneas.

Radioterapia

Tratamento que utiliza raios de alta energia para destruir ou diminuir a ação das células cancerígenas em determinada área. É realizado por meio de equipamento semelhante a uma máquina de raios-X.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Técnica para expandir quantidades de traços de DNA ou RNA, de forma que o tipo específico de um ou outro possa ser detectado. Esta técnica é útil na detecção de baixas concentrações de células residuais de linfoma ou leucemia, em número muito pequeno para que sejam detectadas no microscópio. É necessário que haja uma anormalidade específica de DNA ou um marcador, como um oncogene, na célula de linfoma ou leucemia, para que ela possa ser identificada por esta técnica.

Recidiva (ou Recorrência)

Retorno (recaída) da doença depois de um período de remissão pós-tratamento (controle da doença).

Remissão

Desaparecimento completo de uma doença, como resultado do tratamento. A remissão pode ser completa (não há mais qualquer evidência da doença) ou parcial (o tratamento provoca uma melhora acentuada, porém, ainda há evidências residuais da doença).

Resistência a Múltiplas Medicações

Característica das células que faz com que elas resistam simultaneamente ao efeito de várias classes de medicamentos. Há diversas formas de resistência

a múltiplas medicações, determinadas pelos genes que controlam a resposta celular a substâncias químicas. O primeiro mecanismo celular identificado de resistência a múltiplas medicações relaciona-se à capacidade de bombeamento de várias medicações para o exterior da célula. Uma bomba na parede celular ejeta rapidamente as medicações para fora da célula, impedindo-as de atingir uma concentração tóxica. Nas células, a resistência a medicamentos pode estar relacionada à expressão dos genes que controlam a formação de grandes quantidades da proteína, impedindo-as de exercer efeito nas células malignas.

Resistência ao Tratamento

Capacidade que uma célula tem de viver e se dividir, apesar de ter sido exposta a uma medicação que geralmente mata células ou inibe seu crescimento. Isso é a causa de doenças malignas refratárias, em que uma porcentagem de células malignas resiste aos efeitos danosos de um ou mais medicamentos. As células possuem várias maneiras de desenvolver esse tipo de resistência (v. *Resistência a Múltiplas Medicações*).

Ressonância Magnética

Técnica que proporciona imagens detalhadas das estruturas do corpo. É diferente de uma tomografia computadorizada, pois o paciente não é exposto a raios-X. Imagens computadorizadas de estruturas do corpo convertem os sinais gerados nos tecidos em resposta a um campo magnético produzido pelo instrumento. Assim, o tamanho e uma alteração de tamanho dos órgãos ou de massas tumorais, como gânglios, fígado e baço, podem ser medidos.

Sarcoma Granulocítico

Tumor local composto por mieloblastos leucêmicos e, algumas vezes, células mielóides relacionadas. Estes tumores ocorrem fora da medula óssea, tendo sido observados na pele e em outros locais. Podem ser a primeira evidência de leucemia ou aparecer após o diagnóstico da doença.

Sistema Imunológico

Sistema responsável pela proteção contra a invasão de agentes estranhos, principalmente micro-organismos, como bactérias, vírus, fungos e outros parasitas. Esse termo engloba as células e tecidos envolvidos no processo, como os vários tipos de linfócitos, linfonodos e outras estruturas relevantes.

Terapia Molecular

Utilização de medicamento designado a atacar uma anormalidade específica, considerada como causa do distúrbio celular que resulta em uma doença. Atualmente, refere-se geralmente a tratamentos em desenvolvimento para cânceres específicos (v. *Inibidores da Tirosina Quinase*).

Tirosina Quinase

Tipo de enzima que desempenha um papel-chave no funcionamento celular.

Organização da sociedade civil, sem fins lucrativos, com **atuação nacional**, fundada em 2002.

Missão

Divulgar informações e fornecer suporte a pacientes com doenças onco-hematológicas – **leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e mielodisplasia** -, mobilizando parceiros para que o melhor tratamento esteja disponível no país.

Nossas ações

Informação, educação, apoio ao paciente e políticas públicas são as áreas de atuação mais importantes e efetivas da ABRALE. Contamos com o suporte de um **Comitê Científico**, composto por médicos especialistas em onco-hematologia dos principais hospitais do país e de um **Comitê Científico Multiprofissional**, formado por profissionais de enfermagem, nutrição, odontologia, psicologia, serviço social e terapia ocupacional.

A ABRALE mantém projetos e ações voltados a pacientes, familiares e profissionais da saúde, por meio de incentivo e colaboração de seus parceiros. Entre eles, podemos citar:

- Informações sobre as doenças onco-hematológicas
- Atendimento gratuito pelo 0800-773-9973 e por e-mail abrale@abrale.org.br
- Visitas a hospitais e cadastro nacional de pacientes e equipes de profissionais da saúde

- Assistência psicológica e apoio jurídico gratuitos
- Núcleos regionais nas principais cidades brasileiras para que nossas ações beneficiem um maior número de pessoas
- Empenho para evolução das políticas públicas, para que o melhor tratamento seja padronizado e disponibilizado
- Eventos nacionais e internacionais, com a participação dos mais renomados médicos onco-hematologistas e profissionais da saúde do país e do exterior
- Campanhas de informação e conscientização para gerar melhorias nos tratamentos: Doação de Medula Óssea, Doação de sangue, Dia Mundial do Linfoma, etc.
- Parcerias com organizações internacionais para fortalecimento institucional e intercâmbio de experiências
- Projeto Dodói: apoio a crianças hospitalizadas para o entendimento da doença
- Projeto Educação à Distância: aulas disponíveis no site ABRALE
- Projeto Medula: incentivo à doação de medula óssea
- Projeto Selo " Investimos na Vida" : incentivo e reconhecimento às empresas parceiras da causa
- Material didático sobre as doenças, como manuais, livros, CDs e vídeos.
- Revista ABRALE: saúde, bem-viver e responsabilidade social em pauta.

Contate a ABRALE e saiba qual o núcleo regional mais próximo e como você pode participar!

A ABRALE depende de doações voluntárias. Portanto, se você tiver condições, colabore conosco.

Contribuição voluntária R\$ 10,00 por exemplar

Manuais da ABRALE
Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Coordenação Executiva
Merula A. Steagall
Comitê Médico Científico ABRALE

Comunicação & Marketing
Agatha Hilário
Daniela Talamoni
Díólia de Carvalho
Paulo Furstenau

Capa
Marisa Kohara, paciente de mieloma múltiplo

Foto
Cristina Brito & Bruno Gabrieli

Revisão Médica Científica Geral
Dr. Angelo Maiolino
Dr. Roberto J. P. Magalhães

Revisão Farmacológica
Cinthia Scatena Gama

Copidesque
Andréia Aredes

Preparação de texto
Prof. Douglas Guerchfeld

Criação e Projeto Gráfico
Aldeia com Arte



100% de esforço onde houver 1% de chance.