

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MIELOMA MÚLTIPO

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 27, DE 05 DE DEZEMBRO DE 2023.



DIAGNÓSTICO

Investigação inicial de pacientes com suspeita de MM: exames de sangue, urina, aspirado de medula óssea e de imagem

AVALIAÇÃO CLÍNICA

- A doença óssea pode se apresentar como dores osteomusculares, fraturas de fragilidade e sintomas neurológicos por lesões vertebrais.
- A alteração da função renal, causada pelo excesso de proteína-M e pela hipercalcemia, pode ocasionar oligúria e outros sintomas inespecíficos como náusea, fraqueza e sonolência.
- A disfunção de linfócitos B pode cursar com quadros infecciosos recorrentes.
- A síndrome de hiperviscosidade pode provocar sintomas relacionados à diminuição do fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central e eventos tromboembólicos com consequentes tontura, confusão mental, ou sintomas específicos relacionados a um possível acidente vascular cerebral.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

- Triagem inicial: hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, albumina e desidrogenase láctica (DHL).
- Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pela investigação inicial, devem ser realizados exames complementares, que incluem: beta-2 microglobulina, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas (se não realizada na investigação inicial), proteinúria de 24h, mielograma, biópsia de medula óssea e imunofenotipagem (citogenética convencional ou, preferencialmente, teste citogenético por hibridização *in situ* por fluorescência - FISH) no aspirado da medula óssea.
- A avaliação citogenética é obrigatória para o diagnóstico. A técnica FISH está disponível para identificação das alterações moleculares e avaliação do prognóstico dos pacientes com MM recém-diagnosticado.
- O painel mínimo de investigação permite avaliar a presença de alterações moleculares de importância prognóstica como t(4;14), del17p13, t(14;16) e, quando disponível, deve-se realizar o painel ampliado para identificação das alterações de amplificação do 1q, t.
- Na confirmação do diagnóstico do MM, exames adicionais devem ser realizados: tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total (BT) e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicemia.
- Se o nível de proteína-M estiver elevado (maior que 5 g/dL) ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de hiperviscosidade, recomenda-se a dosagem da viscosidade sérica. Quando a dosagem da viscosidade sérica não estiver disponível, deve-se realizar o exame do fundo do olho simples ou retinografia fluorescente.
- A avaliação laboratorial renal e hepática são necessárias para ajuste das doses de medicamentos e controle dos eventos adversos do tratamento.

EXAMES DE IMAGEM

- A tomografia computadorizada (TC) deve incluir avaliação do tórax, coluna, pelve e outras áreas esqueléticas relacionadas àquelas em que o paciente apresenta sintomas.
- A ressonância nuclear magnética (RNM) de corpo inteiro é obrigatória no caso da TC de corpo inteiro negativa.

Na suspeita de recidiva, recomenda-se repetir os exames laboratoriais iniciais.

O mielograma é opcional, entretanto, recomenda-se a avaliação citogenética por FISH para investigação das alterações moleculares.

A TC de corpo inteiro é recomendada para avaliação dos pacientes com suspeita de recidiva.

INTRODUÇÃO

O **Mieloma Múltiplo (MM)** é uma neoplasia maligna de plasmócitos provenientes da medula óssea. A incidência mundial, em 2020, foi de 1,8 casos/100 mil habitantes com taxa de mortalidade mundial de 1,1 óbitos/100 mil habitantes.

No Brasil, entre 2013 e 2019, foram diagnosticados cerca de 2.600 casos de MM, anualmente, estimando-se 1,24 casos/100 mil habitantes.

15% dos diagnósticos são realizados em pessoas com menos de 55 anos.

Mais de 60% dos diagnósticos acontecem em adultos com mais de 65 anos.

O MM é classicamente descrito como síndrome "CRAB", acrônimo, do inglês, que resume as principais manifestações clínicas da doença:

- hipercalcemia (*Calcium elevation*),
- insuficiência renal (*Renal failure*),
- anemia (*Anemia*) e
- doença óssea (*Bone disease*).

Os principais fatores de risco para MM são: idade, sexo masculino, etnia e histórico familiar.

Algumas condições clínicas também estão associadas ao maior risco de desenvolver MM, tais como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), o plasmocitoma solitário e o MM latente.

CID 10

C90.0 Mieloma múltiplo

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nestas DDT todos os pacientes com diagnóstico de MM com idade igual ou superior a 19 anos. A indicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não estão contemplados nestas DDT os pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário, mieloma osteoesclerótico ou leucemia de células plasmáticas. Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados nestas Diretrizes.

DIAGNÓSTICO (continuação)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

De acordo com a nova classificação, o diagnóstico do MM será confirmado com a presença de lesão de órgão alvo conforme critérios CRAB ou pela presença de, pelo menos, um evento definidor de doença (Quadro I).

Quadro I - Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo.

CRAB	Parâmetro diagnóstico
Hipercalcemia	Nível de cálcio sérico 0,25 mmol/L (1 mg/dL) ou mais acima do limite superior de normalidade ou maior que 2,75 mmol/L (11 mg/dL).
Insuficiência renal	Clearance de creatinina menor que 40 mL/min ou creatinina sérica maior que 177 mmol/L (2 mg/dL).
Anemia	Nível de hemoglobina 2 g/dL ou mais abaixo do limite da normalidade ou hemoglobina menor que 10 g/dL.
Lesões ósseas	Uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia óssea, TC ou PET/CT*.
Biomarcadores	Parâmetro diagnóstico
Aspirado de medula óssea	Presença de 60% ou mais de células clonais na avaliação medular.
Cadeias kappa/lambda leves livres séricas	Razão entre níveis séricos de cadeias leves envolvidas e não envolvidas maior ou igual a 100, desde que o nível sérico de cadeias leves envolvidas seja de, pelo menos, 100 mg/L.
Lesões focais à ressonância magnética	Mais de uma lesão focal à RNM de, pelo menos, 5 mm de tamanho

Nota: *Na presença de menos de 10% de células plasmáticas clonais em medula óssea, são necessárias duas lesões para o diagnóstico diferencial com plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo.

Legenda: CRAB - hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea.

Fonte: Rajkumar, 2016.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

O estadiamento e a estratificação do risco prognóstico dos pacientes com MM podem ser realizados por meio da versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS) .

Veja o Quadro 2 do item 3.4 das DDT Mieloma Multiplo PT nº 27, de 05 de dezembro de 2023.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por ser uma doença proliferativa de plasmócitos, o diagnóstico diferencial do MM deve avaliar outras doenças proliferativas que envolvam essas células, tais como: GMSI não-IgM, GMSI IgM, GMSI de cadeias leves, MM latente, plasmocitoma solitário, plasmocitoma solitário com acometimento medular mínimo, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose de cadeia leve (primária) e Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações dermatológicas). O Quadro 3 das DDT por completo descreve os principais critérios para o diagnóstico diferencial de outras doenças.

Veja o Quadro 3 do item 3.5 das DDT Mieloma Multiplo PT nº 27, de 05 de dezembro de 2023.

TRATAMENTO

1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

1.1 Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)

O TCTH autólogo é o padrão ouro no tratamento do paciente com MM. A elegibilidade ao procedimento é regulada pela Política Nacional de Transplantes e inclui:

- pacientes com idade inferior a 75 anos,
- níveis de bilirrubina direta até 2,0 mg/dL e
- creatinina sérica até 2,5 mg/dL, exceto se o paciente estiver em terapia renal substitutiva crônica e estável; capacidade funcional 0, 1 ou 2 pela escala Zubrod, exceto se comprometida principalmente por dor óssea, e, função cardíaca preservada, conforme classe funcional I ou II da New York Heart Association.

O TCTH alógênico não é recomendado, mas pode ser considerado para pacientes que não alcançaram, no mínimo, resposta parcial muito boa após o primeiro transplante; para pacientes com alto risco citogenético ou para pacientes que recaíram 18 meses após o primeiro TCTH.

2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

2.1 Pacientes elegíveis ao TCTH

2.1.1 Terapia de indução:

O melhor tratamento disponível deverá ser utilizado para indução, priorizando-se o uso de terapia tripla que inclua, pelo menos:

- inibidor de proteassoma.
- corticóide.

Outros medicamentos disponíveis para a terapia de indução são:

- agentes alquilantes (ciclofosfamida e cisplatina).
- antraciclinas (doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal).
- inibidores da topoisomerase (etoposido).
- alcaloides da vinca (vincristina).
- inibidor de proteassoma (bortezomibe).

O número de ciclos de indução para os pacientes elegíveis ao TCTH não está definido, mas deve ser de, pelo menos, 3 ou 4 ciclos.

2.1.2 Condicionamento pré-TCTH:

O esquema de condicionamento pré-TCTH recomendado é melfalan 200 mg/m² em dose única, a ser administrada no dia -1 ou -2, conforme protocolo institucional.

A infusão das células-tronco é realizada posteriormente no dia 0.

2.1.3 Consolidação

A terapia de consolidação é definida como esquema terapêutico fixo, administrado após o transplante, com finalidade de aumentar a resposta terapêutica. A indicação desta etapa do tratamento deve ser individualizada.

2.1.4 Manutenção

Os imunomoduladores são indicados para terapia de manutenção. A talidomida é o imunomodulador disponível no âmbito do SUS, mas os eventos adversos associados a este medicamento podem limitar a duração do tratamento e não há estudos que demonstrem aumento da sobrevida global.

2.2 Pacientes inelegíveis ao TCTH

Pacientes inelegíveis ao TCTH podem iniciar terapia de indução completa com imunomoduladores e inibidores de proteassoma.

O bortezomibe pode ser utilizado em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM, recém-diagnosticado, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

2.3 Pacientes refratários ou em recidiva

A recidiva pode ser classificada como clínica ou como bioquímica isolada.

• **Recidiva clínica:** os pacientes são sintomáticos e apresentam piora da lesão de órgão alvo, como evolução das lesões ósseas ou surgimento de novas lesões, plasmocitomas, anemia, insuficiência renal ou hipercalcemia. Nestes casos, recomenda-se que a terapia de resgate seja iniciada imediatamente.

• **Recidiva bioquímica isolada:** aumento assintomático dos níveis séricos do componente monoclonal. O tratamento pode ser considerado naqueles pacientes com alto risco citogenético, doença extramedular, recidiva após transplante ou terapia inicial ou evidência de rápido aumento nos seguintes marcadores de MM:

- a. Duplicação da componente M em duas medidas consecutivas, separadas por até dois meses;
- b. aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1 g/dL;
- c. aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou
- d. aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20 mg/dL e uma razão de dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas anormal em duas medidas consecutivas separadas por até dois meses.

Os diferentes tipos de tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira linha. Na primeira recidiva, esquemas com três medicamentos, envolvendo aqueles não utilizados na terapia prévia, são recomendados.

2.4. Medicamentos e esquemas de administração

Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento do MM e as opções terapêuticas foram ampliadas nos últimos anos.

Medicamentos e esquemas de administração

Agentes	Via de administração	Dose	Frequência
Imunomoduladores			
Talidomida ^a	Oral	50-200 mg	1 x ao dia**
Inibidores de proteassoma			
Bortezomibe ^b	Intravenoso e subcutâneo	1,3 mg/m ²	2 x semana ou 1 x semana
Alquilantes			
Ciclofosfamida ^{c,d}	Oral	300 mg/m ²	1 x semana
	Intravenoso	400 mg/m ²	1 x ao dia**
Melfalana ^e	Oral	9 mg/m ²	1 x ao dia**
	Intravenoso	200 mg/m ²	Dose única para condicionamento pré-TCTH
Cisplatina ^d	Intravenoso	10 mg/m ²	1 x ao dia**
Esteroides			
Dexametasona ^f	Oral	40 mg	1 x ao dia **
Prednisona ^e	Oral	60 mg/m ²	1 x ao dia**
Antraciclinas			
Doxorrubicina ^f	Intravenoso	9 mg/m ²	1 x ao dia**
Doxorrubicina lipossomal ^g	Intravenoso	30 mg/m ²	Dose única por ciclo**
Inibidores da topoisomerase			
Etoposido ^d	Intravenoso	40 mg/m ²	1 x ao dia**
Alcaloides da vinca			
Vincristina ^f	Intravenoso	0,4 mg	1 x ao dia**

Nota: *As doses e frequências de utilização dos medicamentos listados deverão ser avaliadas conforme o protocolo institucional. Os ajustes das doses conforme idade, exames laboratoriais ou toxicidade não estão descritos neste Quadro. **Atenção aos dias de administração dos medicamentos propostos nos protocolos de tratamento específicos.

2.5 Prevenção e tratamento das lesões ósseas

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais indicado para pacientes recém diagnosticados com MM sem acometimento ósseo e a dose de 4 mg deve ser administrada por via intravenosa, uma vez ao mês.

Todos os pacientes com MM acometidos por doença óssea no momento do diagnóstico devem ser tratados com bisfosfonatos (ácido zoledrônico ou pamidronato).

A suplementação oral com vitamina D (400 UI/dia, via oral) e cálcio (500 mg/dia, via oral) é mandatória para evitar hipocalcemia induzida por bisfosfonatos.

2.6 Prevenção e tratamento da insuficiência renal

O tratamento do paciente com MM e insuficiência renal deve ser iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente com esquemas de tratamento que incluem bortezomibe, associado a altas doses de dexametasona durante o primeiro mês. Não há informações sobre esquemas específicos para pacientes em terapia renal substitutiva.

Para os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia como condicionamento para o TCTH, a dose de melfalana deve ser restrita a 100 a 140 mg/m².

2.7 Profilaxia e controle das infecções

A profilaxia antimicrobiana não deve ser recomendada como rotina e deve ter indicação individualizada.

Os pacientes tratados com inibidores de proteassoma (bortezomibe), altas doses de corticoide ou altas doses de melfalana seguida de TCTH autólogo deverão receber profilaxia com aciclovir, a fim de reduzir o risco de reativação do vírus varicela zoster.

Quando o paciente com mieloma apresentar hipogamaglobulinemia e sofrer infecções graves ou recorrentes, pode-se considerar a reposição de imunoglobulinas.

2.8 Vacinação

Recomenda-se que os pacientes que iniciarão o tratamento do MM devam ser vacinados, pelo menos, 14 dias antes do início do tratamento, antes da mobilização e coleta de células-tronco; quando o paciente atingir a melhor resposta à terapia; três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou TCTH autólogo, e; seis a 12 meses após o TCTH alógênico.

Vide as DDT por completo (DDT Mieloma Multiplo PT nº 27, de 05 de dezembro de 2023): Quadro 5. Vacinas recomendadas para pacientes com MM, cuidadores e familiares, conforme as recomendações do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, para pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia.

3 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A monitorização do tratamento inclui a dosagem de proteína-M, avaliação esquelética e biópsia de medula óssea para avaliação da resposta completa. Os critérios de resposta, de acordo com as diretrizes anteriores e as recomendações dos escores do IMWG - *International Myeloma Working Group*.

Consulte as DDT por completo (DDT Mieloma Multiplo PT nº 27, de 05 de dezembro de 2023): Quadro 6. Critérios de resposta ao tratamento.

4 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Durante a quimioterapia, a cada ciclo, o paciente deve ser avaliado com relação aos sintomas e sinais clínicos de toxicidade e deve ser submetido a exames laboratoriais, conforme protocolo de tratamento selecionado. Os critérios mínimos de monitoramento e interrupção da terapia devem seguir os protocolos institucionais estabelecidos.

MONITORIZAÇÃO

Avaliação da resposta terapêutica e seguimento

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser feito pela dosagem da proteína-M, com frequência mensal no primeiro ano e bimensal a partir do segundo ano.

Recomenda-se a realização da eletroforese de proteínas séricas e urinárias, dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, ureia, creatinina e dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE).

A avaliação da medula óssea é obrigatória apenas para identificar se houve resposta completa ao tratamento.

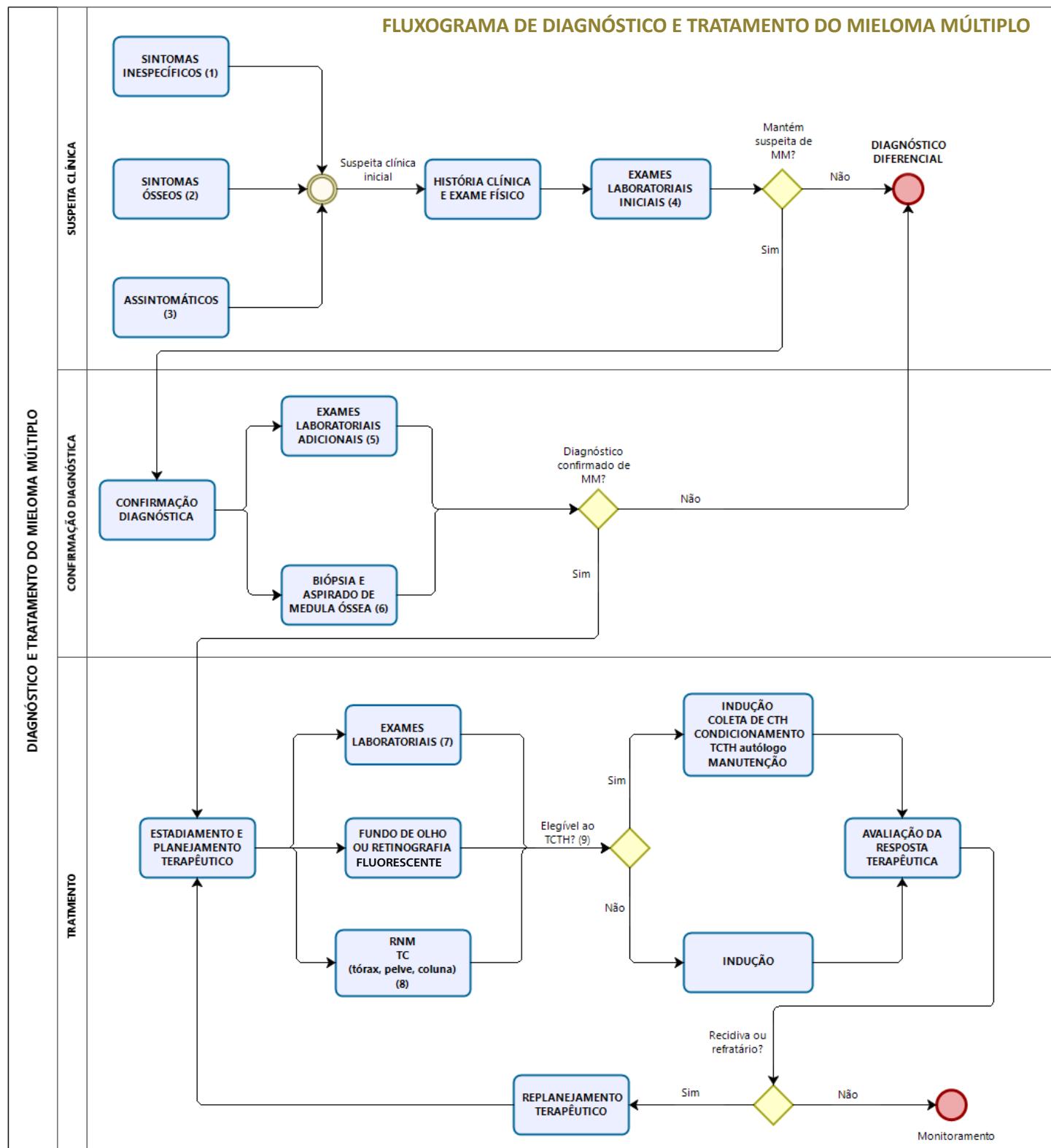
Avaliação odontológica

A administração de bisfosfonatos ao paciente com MM pode causar eventos adversos secundários, em especial a osteonecrose da mandíbula. Antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, e anualmente, recomenda-se que os pacientes sejam encaminhados para avaliação odontológica.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Casos de MM devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Na página seguinte deste material resumido é apresentado o Fluxograma de Diagnóstico e Tratamento do Mieloma Múltiplo.



Legenda:

1. Fadiga, perda de peso, infecções recorrentes, dispneia, náusea, vômito, sangramento, compressão medular.
2. Dor óssea, lesão osteolítica, fratura patológica.
3. Alterações laboratoriais, hipercalemia, falência renal, proteínas totais elevadas, proteína monoclonal.
4. Hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, proteínas totais, albumina, cálcio, urina, eletroforese sérica e urinária com imunofixação, dosagem de imunoglobulinas, dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas, lactato desidrogenase.
5. Beta-2 microglobulina, proteína-C reativa, velocidade de hemossedimentação, proteinúria de 24 horas.
6. Mielograma e imunofenotipagem por FISH.
7. Tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico, glicemia, viscosidade sérica (se proteína-M > 5 g/dL).
8. Ressonância magnética nuclear, tomografia computadorizada incluindo coluna, tórax e pelve.

As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados nas DDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 27, de 05 de dezembro de 2023 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/ddt/portaria-conjunta-no-27-ddt-mieloma-multiplo.pdf>