

Lídia Maria Prates Gonçalves

ANÁLISES SANGUÍNEAS NA DETEÇÃO DO CANCRO

Orientadora: Professora Doutora Marisa Helena Fonseca Nicolai

Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2023

Lídia Maria Prates Gonçalves

ANÁLISES SANGUÍNEAS NA DETEÇÃO DO CANCRO

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona - Centro Universitário de Lisboa, no dia 19 de Maio de 2023 perante o júri, com o despacho de Nomeação de Júri nº252/2023, de 2 de maio de 2023, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof^ª Doutora Maria Lidia Palma

Orientadora: Prof^ª. Doutora Marisa Nicolai

Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2023

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos os portadores de Mieloma Múltiplo e seus familiares que os acompanham nesta luta.

AGRADECIMENTOS

Numa primeira fase de agradecimentos, quero agradecer a quem me permitiu usar os dados clínicos pois sem o seu consentimento todo este trabalho não seria possível. Sei que neste momento, lá em cima, está a olhar e a torcer por mim. Quero também agradecer à sua família direta por tão bem me terem recebido em suas vidas. Serão amigos que levarei em toda a minha caminhada desta vida.

Numa segunda fase, agradeço à Professora Doutora Marisa Nicolai, minha orientadora desta dissertação toda a ajuda, colaboração, tolerância e resiliência. Sem dúvida um pilar importante na conclusão deste meu percurso académico.

Agradeço a todos os meus colegas de curso que tanto, mas tanto me ajudaram. Vocês sabem quem são ...

Em último, agradeço à minha família: meu irmão que esteve sempre presente quando precisei dele. Minha mãe, por todo apoio e por tantas vezes me ter secado as lágrimas e meu pai...mesmo sendo hoje uma estrelinha eu era o seu orgulho e sei que está a olhar por mim e a proteger-me. Vocês são a minha força, os meus pilares. Obrigada!

RESUMO

O cancro é a sexta causa de morte a nível mundial representando uma forte ameaça socioeconómica afetando desta forma a qualidade de vida da população em geral. O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de cancro para o qual apenas existe tratamento para prolongamento de vida. Relativamente à incidência compreende-se na idade adulta. Após deteção, a esperança média de vida varia de 5 a 10 anos.

A sua deteção faz-se através de vários meios complementares de diagnóstico focando-se essencialmente nos biomarcadores sanguíneos.

Os biomarcadores a serem abordados nesta dissertação irão focar-se num *case study* tendo sido recolhidos dados clínicos de janeiro de 2018 a abril de 2022. Serão então abordados os biomarcadores de hipercalcémia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas, Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS), Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), eletroforese de proteínas séricas, percentagem de plasmócitos, proteína de Bence-Jones na urina, Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (AST), Gama-Glutamil Transpeptidase (GGT), ureia, ionograma e Imunoglobulina M (IgM).

Os dados recolhidos foram analisados em simultâneo com o tratamento farmacológico realizado neste intervalo de tempo. Foi feita uma análise e avaliação à eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, biomarcadores

ABSTRACT

Cancer is the sixth leading cause of death worldwide, representing a strong socioeconomic threat, thus affecting the quality of life of the general population. Multiple myeloma (MM) is a type of cancer for which there is only treatment to prolong life. Regarding the incidence, it is understood in adulthood. After detection, the average life expectancy ranges from 5 to 10 years.

Its detection is done through several complementary diagnostic means, focusing essentially on blood biomarkers.

The biomarkers to be addressed in this dissertation will focus on a case study, with clinical data collected from January 2018 to April 2022. Biomarkers of hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions, Durie-Staging System will then be addressed. Salmon (DSS), International Staging System (ISS), serum protein electrophoresis, percentage of plasma cells, Bence-Jones protein in urine, Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT), urea, ionogram and Immunoglobulin M (IgM).

The collected data were analyzed simultaneously with the pharmacological treatment carried out in this time interval. An analysis and evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out.

Keywords: Multiple myeloma, biomarkers

Abreviaturas e siglas

Ag – Antigénio

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

B2M – Beta-2-Mioglobulina

C - Celsius

CMHG - Concentração Média de Hemoglobina Globular

CRAB - calcium elevation; renal insufficiency; anemia; and bone disease

dl - decilitro

DSS - Durie-Salmon System

EPO - Eritropoietina

FCF - Fatores de crescimento de fibroblastos

FCH - Fator de crescimento de hepatócitos

FCVE - Fator de crescimento vascular endotelial

fl - fentolitro

g - grama

GGT - Gama-Glutamil-Transpeptidase

HGM – Hemoglobina Globular Média

Igs - Imunoglobulinas

IgA – Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ImiDs - Fármacos imunomoduladores

IMWG - *International Myeloma Working Group*

IPs - Inibidores do proteossoma

kg - Quilograma

K/L – Kappa/Lambda

LDH – Lactato desidrogenase

l - litro

mg – miligrama

min - minuto

ml – mililitro

mm - milímetro

MM – Mieloma Múltiplo

ng - nanograma

mmol - milimolar

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

pg - picograma

RDW - Red cell Distribution Width

RMN – Ressonância Magnética

SARS - Síndrome respiratória aguda severa

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TG - Tiroglobulina

VCS - Volume, Condutividade e Dispersão

VGM - Volume Globular Médio

VS – Velocidade de sedimentação

WHO – World Health Organization

β2M – Beta-2-Microglobulina

µg – micrograma

µl - microlitro

% - Percentagem

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	14
1.1 - Mieloma múltiplo: incidência em Portugal e no Mundo	15
1.2- Biomarcadores do Cancro do Mieloma.....	19
1.2.1 - Biomarcadores mais comuns no MM	21
1.2.1.1 - Hipercalcémia	21
1.2.1.2 - Insuficiência Renal	22
1.2.1.3 – Anemia.....	23
1.2.1.4 - Plaquetas.....	27
1.2.1.5 - Lesões ósseas	28
1.2.1.6 - Percentagem de plasmócitos.....	28
1.2.1.7 - Proteína Bence-Jone na urina.....	29
1.2.1.8 - Aspartato Aminotransferase (AST).....	29
1.2.1.9 - Alanina Aminotransferase (ALT)	30
1.2.1.10 - Gama-Glutamil Transpeptidase (GGT)	30
1.2.1.11 – Urémia.....	31
1.2.1.12 – Ionograma.....	31
1.2.1.13 – Imunoglobulinas	31
1.2.1.14 - Imunoglobulina M (IgM).....	32
1.2.1.15 – Albumina	32
1.2.1.16 – Lactato desidrogenase (LDH).....	33
1.2.2 - Outros potenciais biomarcadores	33
1.2.2.1 - Proteínas ECM	33
1.2.2.2 - Biomarcadores de angiogénese	34
1.2.2.3 - Células Tumorais circulantes	34
1.2.2.4 – microRNA	34
1.2.2.5 - DNA circulante	35
1.2.2.6 - Células T.....	35
1.2.2.7 - Biomarcadores proteómicos	35
1.2.2.8 - Biomarcadores genéticos	36
1.2.2.8.1 - Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS)	37

1.2.2.8.2 - Sistema de Estadiamento Internacional (ISS).....	37
1.3 - Técnicas de análise	38
1.3.1 - Análises sanguíneas.....	39
1.3.2 - Análises à urina.....	40
1.3.3 – Imagiologia	41
1.3.4 – Biopsia	41
1.4 - COVID-19 e o diagnóstico de novos casos.....	43
1.5 – Mieloma Múltiplo.....	45
1. 6 – Estudo descritivo de caso de MM.....	45
ANEXO	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Dados estatísticos dos Estados Unidos	16
Figura 2: Taxa de incidência de MM no mundo.....	17
Figura 3: Taxa de mortalidade por cada 100 000 habitantes de MM no mundo em 2018	17
Figura 4: Novos casos por cada 100 000 habitantes segundo a etnicidade	18
Figura 5: Custo de MM em Portugal	19
Figura 6: Percurso de um paciente para o diagnóstico de MM e novos biomarcadores que podem ser analisados.....	39
Figura 7: Exemplo de células que podem ser encontradas em pacientes com MM ...	42
Figura 8: Exemplo de paciente com MM.....	43
Figura 9: Estrutura de uma partícula SARS-CoV-2	44
Figura 10: Número de novos casos de MM diagnosticados por ano, dividido por faixas etárias e também a nível global	44
Figura 11: Resultados séricos de hemoglobina entre janeiro de 2018 a abril de 2018	50
Figura 12: Resultados séricos de eritrócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022	51
Figura 13: Resultados séricos do hematócrito de janeiro de 2018 a abril de 2022	52
Figura 14: Resultados séricos do V.G.M. de janeiro de 2018 a abril de 2022	53
Figura 15: Resultados séricos de H.G.M. de janeiro a 2018 a abril de 2022	53
Figura 16: Resultados séricos de C.M.H.G. de janeiro de 2018 a abril de 2022.....	55
Figura 17: Resultados séricos de R.D.W. de janeiro de 2018 a abril de 2022	56
Figura 18: Resultados séricos de leucócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022.....	56
Figura 19: Resultados séricos de neutrófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022	57
Figura 20: Resultados séricos de eosinófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022.....	57
Figura 21: Resultados séricos de basófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022	58
Figura 22: Resultados séricos de linfócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022.....	59
Figura 23: Resultados séricos de monócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022	59
Figura 24: Resultados séricos de plaquetas de janeiro de 2018 a abril de 2022	60
Figura 25: Resultados séricos de albumina de janeiro de 2018 a abril de 2022	61
Figura 26: Resultados séricos de urémia de janeiro de 2018 a abril de 2022	61
Figura 27: Resultados séricos de creatinina de janeiro de 2018 a abril de 2022	62
Figura 28: Resultados séricos da AST de janeiro de 2018 a novembro de 2021	63

Figura 29: Resultados séricos da ALT de janeiro de 2018 a novembro de 2021.....	64
Figura 30: Resultados séricos da GGT de janeiro de 2018 a novembro de 2021.....	64
Figura 31: Resultados séricos de calcémia de janeiro de 2018 a abril de 2022	66
Figura 32: Resultados séricos do ionograma de janeiro de 2018 a abril de 2022.....	66
Figura 33: Resultados séricos da Imunoglobulina A; G e M, de janeiro de 2018 a abril de 2022	67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Percentagem de pacientes com sintomatologia CRAB	20
Tabela 2: Sistema de Estadiamento Internacional revisto	36
Tabela 3: Sistema de estadiamento de Durie-Salmon.....	37
Tabela 4: Sistema de Estadiamento Internacional.....	38
Tabela 5: Resultados das análises clínicas dos parâmetros nos primeiros três meses que determinaram o diagnóstico de MM	46
Tabela 6: Cronologia medicamentosa de tratamento	49
Tabela 7: Aparelhos usados no laboratório e correspondentes parâmetros na determinação das análises clínicas.....	68

INTRODUÇÃO

O cancro é a sexta principal causa de morte a nível mundial, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em inglês World Health Organization (WHO). A nível mundial, durante o ano de 2020, surgiram cerca de 19,3 milhões de novos casos, tendo ocorrido 10 milhões de mortes. Em termos de incidência, o cancro da mama feminino surge em primeiro lugar com mais de 2,3 milhões de novos casos (11,7%), tendo desta forma ultrapassado o cancro de pulmão (11,4%). Seguem-se o cancro colo-rectal (10%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%) (Sung et al. 2021). Não obstante, o cancro do pulmão continua a ser o mais mortífero, com cerca de 1,8 milhões de mortes (18%), seguindo-se os cancros do colo-rectal (9,4%), do fígado (8,3%), do estômago (7,7%) e da mama, em mulheres, (6,9%) (Sung et al. 2021).

O cancro define-se como um crescimento de células de forma anómala e descontrolada, espalhando-se pelo corpo. Dentro dos tumores existem os tumores sólidos e líquidos. Tumor sólido define-se como uma massa de tecido anormal não contendo áreas líquidas nem cistos, enquanto que o tumor líquido é um tipo de tumor em que os plasmócitos começam a produzir anticorpos de forma descontrolada. (Macías et al., 2018) Dentro do cancro líquido, existe o Mieloma Múltiplo (MM) sendo responsável por 10% das neoplasias hematológicas (Corre et al., 2021).

Em Portugal, no ano de 2020 os dados estatísticos revelam que, numa população de 10 milhões, surgiram cerca de 60.467 novos casos de cancro. Estes novos casos são distribuídos por neoplasias do colo-rectal (17,4%); mama (11,6%); próstata (11,2%); pulmão (9%); estômago (4,9%), entre outros (46%), estando o MM inserido neste último grupo (Globocan, 2020). No homem a maior incidência será no cancro da próstata e na mulher no cancro da mama. Contudo, o cancro do pulmão continua a ser o mais mortífero (Globocan, 2020).

A nível mundial todos os anos mais de 8,2 milhões de pessoas morrem devido à inacessibilidade da deteção precoce (Saha et al., 2022). Esta deteção é cada vez mais importante a fim de evitar a propagação, quer a nível da proliferação celular como da metastização para outros órgãos. A situação de tratamento e cura, com um diagnóstico precoce tem uma grande expressão, no sentido do sucesso terapêutico. Como tal, é importante estar atento aos sinais dados pelo organismo e realizar consultas médicas com alguma frequência. As análises sanguíneas têm um papel muito importante na deteção de diversas anomalias, tais como: o cancro. Para tal, existe um número bastante diferenciado de marcadores bioquímicos, também denominados por biomarcadores ou marcadores tumorais, os quais são quantificados em patologia clínica, podendo-se desta forma detetar

o cancro. Não obstante, outros meios complementares de diagnóstico acrescentam mais informações, tais como biópsias, tomografia computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RMN).

Num estadio inicial da doença, estes meios complementares de diagnóstico podem não ser suficientes para o diagnóstico, como tal, é necessário recorrer a outras técnicas tais como, o estudo de biomarcadores (Saha et al., 2022).

Porém, os biomarcadores não são totalmente específicos para um determinado tipo de cancro, o que dificulta muitas vezes a tão desejada deteção precoce. Segundo Jacobs & Haskell (1991), perfeito seria, se estes biomarcadores, fossem apenas produzidos e segregados nos fluídos biológicos, no momento da patologia oncológica, o que na realidade não acontece. Os marcadores tumorais identificados podem ter estruturas e formas bastante diversificadas, podendo ser glicoproteínas, antigénios (Ag), enzimas, hormonas, células endócrinas e células do sistema imunitário (Jacobs & Haskell, 1991). Mais específico para ajudar na deteção do cancro é o método de biópsia, sendo uma cada vez mais usada por investigadores nesta abordagem. A biópsia consiste num estudo molecular de estruturas celulares, exossomas, ácidos nucleicos e/ou células tumorais em circulação nos fluídos biológicos (Macías et al., 2018), possibilitando uma análise do perfil genómico abrangente.

Para além de todos os biomarcadores e biópsias, é importante referir que um diagnóstico inicial de cancro começa pela avaliação de outras análises sanguíneas. Nomeadamente o hemograma onde se avaliam as células sanguíneas; plaquetas, blastos e também a albumina.

A vasta gama de biomarcadores tumorais existentes para diagnóstico dos vários tipos de cancro leva-nos a uma vasta e morosa análise de informação. Como tal, a pesquisa e apresentação de informação neste trabalho foca-se no MM e seus biomarcadores. Foi recolhida informação clínica, num período de 4 anos, de um paciente sobre a qual será apresentado um case study neste trabalho.

1.1 - Mieloma múltiplo: incidência em Portugal e no Mundo

O mieloma múltiplo é tipicamente caracterizado por proliferação descontrolada e destrutiva dos plasmócitos, que são responsáveis pela produção de imunoglobulinas (Igs). Os plasmócitos proliferam na medula óssea e podem resultar numa extensa destruição esquelética com lesões osteolíticas e fraturas patológicas. Os sintomas iniciais desta doença são:

- Dor óssea com lesões líticas (principalmente nas costas) e fadiga;

- Aumento da concentração de proteínas totais no soro (albumina e globulinas);
- Anemia;
- Hipercalcemia;
- Insuficiência renal aguda.

Este tipo de cancro pouco comum, representando cerca de 1 a 2% do total de casos, sendo mais comum em homens do que mulheres e ainda mais comum em pessoas com ascendência africana (Siegel et al., 2022).

Nos Estados Unidos são registados anualmente 34 mil novos casos de MM e 13 mil mortes relacionadas com a doença. A incidência anual estimada é de 7 em cada 100 mil pessoas (National Cancer Institute, 2022). Para 2022, os Estados Unidos estimaram 34 mil casos novos de MM e aproximadamente 12 mil mortes. Após o diagnóstico da doença, apenas 57,9% das pessoas sobrevivem até mais 5 anos. A idade média do diagnóstico são 69 anos, mas pode atingir todas as faixas etárias. A percentagem de óbitos causados por MM é maior na faixa etária entre os 75 e os 84 anos (

Figura 1) (National Cancer Institute, 2022).

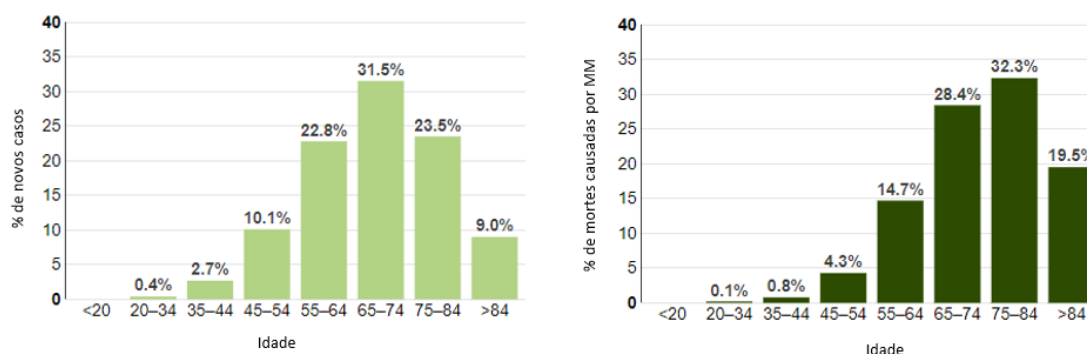


Figura 1: Dados estatísticos dos Estados Unidos: À esquerda – percentagem de novos casos de MM consoante a faixa etária; à direita – percentagem de óbitos causados por MM consoante a faixa etária. Adaptado de National Cancer Institute (2022).

Globalmente, existem cerca de 180 mil casos e 117 mil mortes relacionadas com o MM. Para além dos Estados Unidos, a Austrália e grande parte da Europa também são fortemente afetadas pela doença, como mostra a Figura 2. Considerando os países com maior densidade populacional a nível mundial verifica-se que, o país com maior incidência e número de mortes causados pelo MM são os Estados Unidos, seguido da China (Cowan et al., 2018).

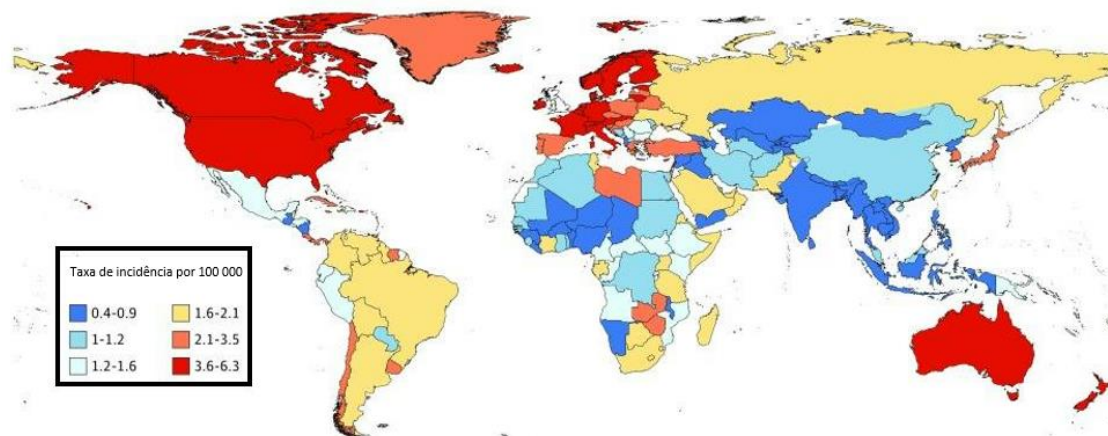


Figura 2: Taxa de incidência de MM no mundo. Adaptado de Cowan et al. (2018).

Em relação à mortalidade provocada pela doença, estimou-se que entre 1990 e 2016, esta tenha aumentado cerca de 94%. Aproximadamente 59 mil homens e 47 mil mulheres foram vítimas de MM no mundo inteiro em 2018 (Figura 3). O risco de mortalidade de MM é 0,15% entre homens e 0,10% entre mulheres, verificando-se uma discrepância entre os géneros neste tipo de cancro (Padala et al., 2021).

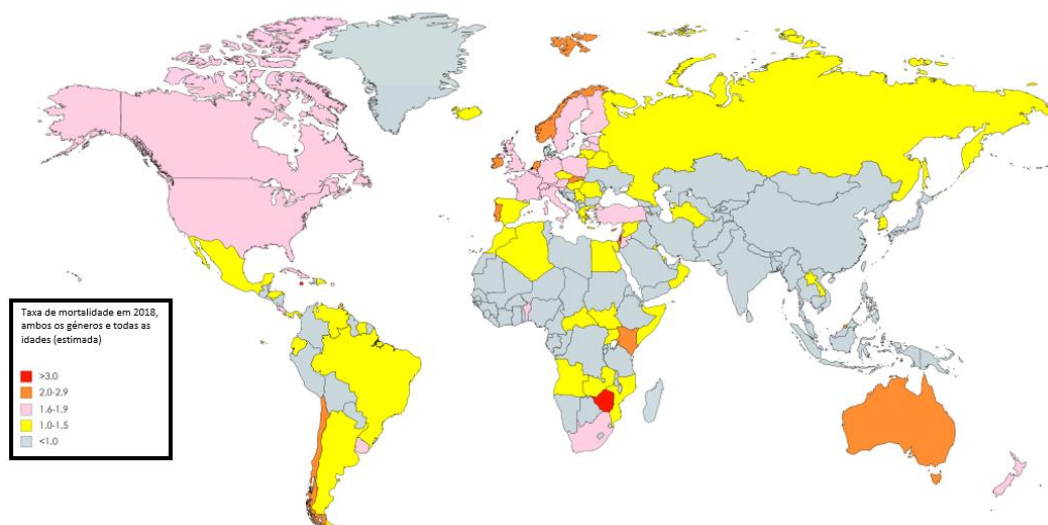


Figura 3: Taxa de mortalidade por cada 100 000 habitantes de MM no mundo em 2018. Adaptado de Padala et al. (2021).

Não existe atualmente explicação ou causa para o aparecimento de MM, mas existem vários fatores de risco associados que predis põem ao aparecimento da doença. O género, a idade, a dieta, a exposição a radiações, outras doenças como a obesidade, ou vírus são alguns dos fatores de risco mais mencionados (Kyrgiou et al., 2017; Sergentanis et al., 2015). Uma pequena percentagem dos casos relaciona-se com o historial familiar. O risco de desenvolver MM é aproximadamente 3,7 vezes maior para pessoas com parentes em primeiro grau que também tiveram a doença (Corre et al., 2021; Sud, 2019).

Analisando a Figura 4, observa-se que a raça ou etnia estão associadas ao MM, sendo que a incidência entre a comunidade africana é 2 a 3 vezes maior relativamente à comunidade caucasiana, segundo estudos feitos nos Estados Unidos e Reino Unido (Giaquinto et al., 2022; Shirley et al., 2013). Por outro lado, o risco é menor nos hispânicos e asiáticos (Waxman et al., 2010).

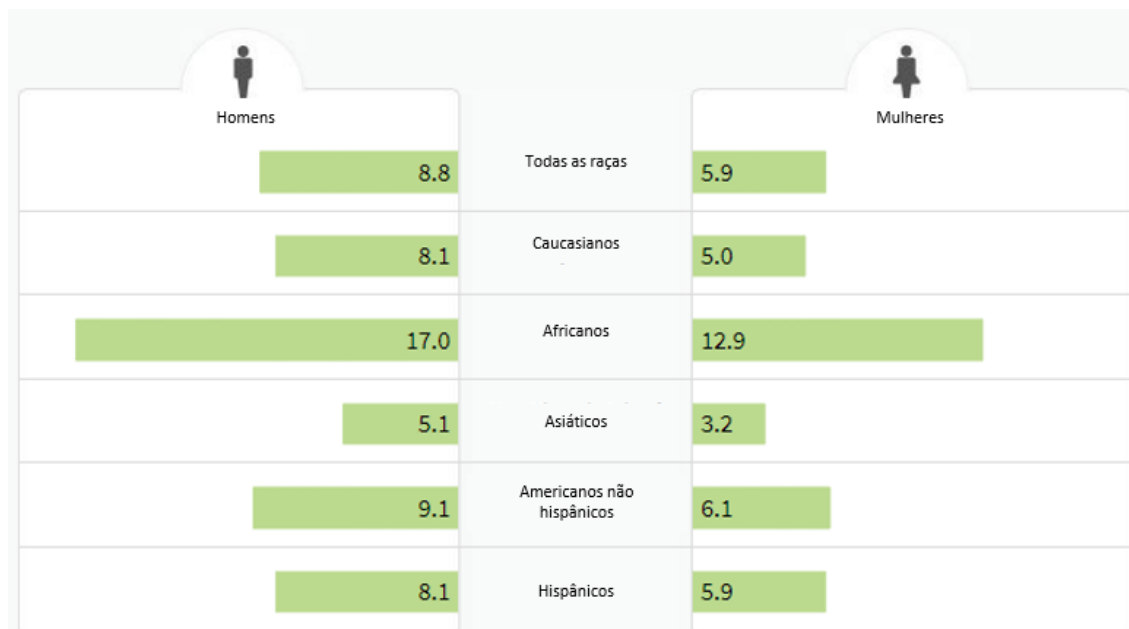


Figura 4: Novos casos por cada 100 000 habitantes segundo a etnicidade. Adaptado de National Cancer Institute (2022).

Em Portugal, MM tem uma incidência de cerca de 7,8 em cada 100 mil habitantes, sendo também a média de idade do diagnóstico de 69 anos. Cerca de 54% dos pacientes são homens, sendo que a faixa etária mais afetada é entre os 55 e os 70 anos. A mortalidade desta doença é cerca de 6,9 em cada 100 mil habitantes (Bergantim et al., 2020).

Os custos associados a esta doença em Portugal, no ano de 2018, correspondia a cerca de quase 32 mil euros por paciente por ano. O tratamento farmacológico corresponde a mais de 80% do total deste valor, pois bortezomib e lenalidomide classificados como agentes antineoplásicos são dois dos fármacos mais caros no nosso país. A razão de serem caros prende-se com o facto de não haver interesse na sua comparticipação por parte da entidade pública. (INFARMED, (2020) Outros custos indiretos, como dias de ausência no trabalho e reformas antecipadas não foram contabilizados, portanto é possível que este valor esteja subestimado (Neves et al., 2021). Noutro estudo em 2015, os custos farmacológicos contabilizaram cerca de 32 a 66% dos custos totais. O custo total de um paciente com menos de 65 anos de idade são de 81 mil euros por ano e por paciente. Por seu lado, os custos de um paciente com mais de 65

anos de idade são cerca de quase 37 mil euros, como mostra a Figura 5. Os custos de um paciente mais novo são maiores do que de um paciente de idade mais avançada, devido ao facto dos mais idosos não realizarem cirurgias ou transplantes (Antunes et al., 2019). Os pacientes estão divididos em LOTs (Figura 5) devido ao tratamento que recebem. Entende-se como LOT a divisão por grupos de pacientes que se faz, de acordo o tipo de tratamento. Os pacientes do primeiro LOT recebem o tratamento farmacológico padrão (Bortezomib e Lenalidomida), enquanto os do segundo LOT receberam um tratamento inovador com um mecanismo de ação diferente na primeira abordagem e continuaram a receber o tratamento padrão nos meses seguintes. Os pacientes do terceiro LOT receberam em todos os meses um tratamento inovador, mas apenas durante 3 a 4 meses pois entenderam que eram o tempo suficiente para conclusões (Antunes et al., 2019).

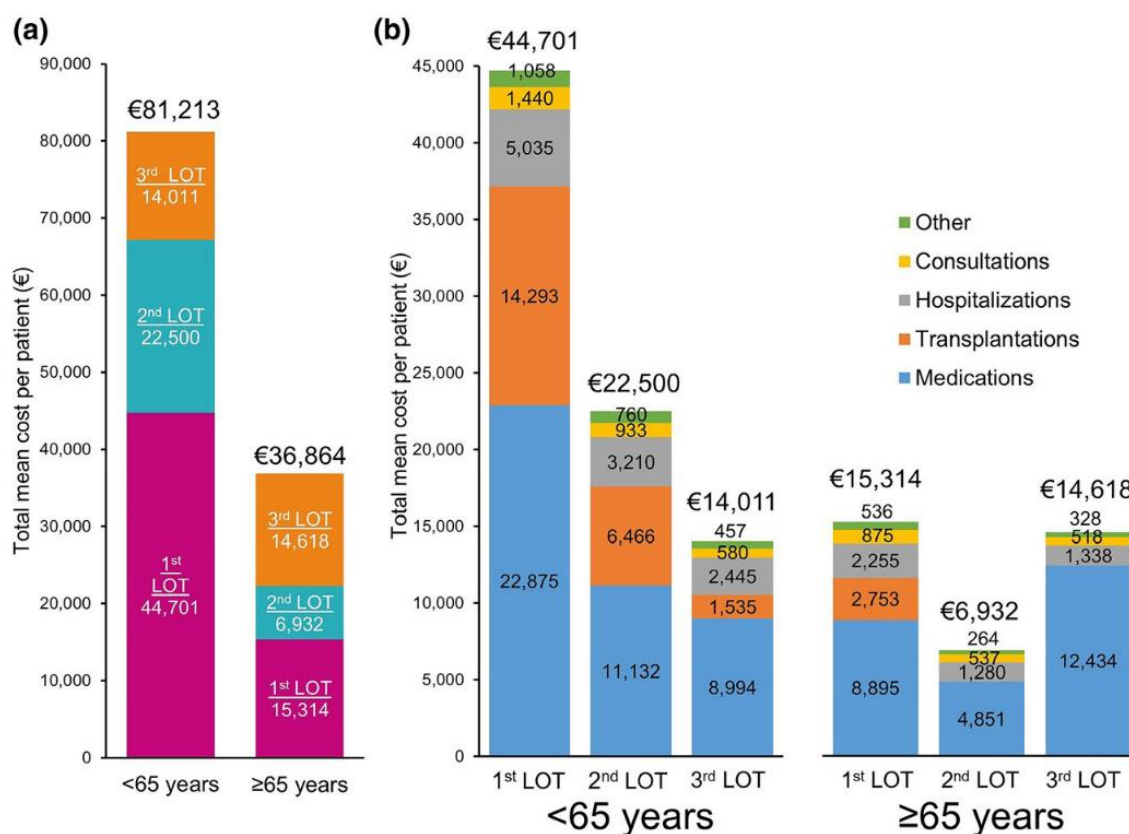


Figura 5: Custo de MM em Portugal. Adaptado de Antunes et al. (2019).

1.2- Biomarcadores do Cancro do Mieloma

Um biomarcador pode ser definido de forma genérica, como um indicador presente em amostras ou sistemas biológicos, usado para avaliar um processo biológico ou patológico ou uma resposta a um agente farmacológico (Wallington-Beddoe & Mynott,

2021). Desta forma, através da análise de biomarcadores, é possível detetar precocemente uma determinada doença e tomar medidas preventivas ou corretivas. A avaliação de biomarcadores tem sido utilizada como estratégia promissora para monitorizar o aparecimento e a evolução das mais variadas doenças.

O biomarcador deverá ser preciso, específico e sensível. A sensibilidade, uma característica importante, refere-se à sua capacidade para mostrar claras diferenças, como por exemplo, uma maior concentração de biomarcador mesmo após a exposição a um fármaco. Outra característica importante é a rapidez e facilidade com que é avaliado um biomarcador. Deseja-se naturalmente que tenha um custo razoável, e preferencialmente baixo, associado à metodologia analítica e também protocolos laboratoriais fáceis e de rápida elaboração.

A maioria dos pacientes com MM apresenta sintomas ou sinais relacionados com a infiltração de plasmócitos no osso ou em outros órgãos. A abreviatura CRAB, usada para descrever patologias relacionadas com o MM, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, provém do inglês *calcium elevation; renal insufficiency; anemia; and bone disease* (Nakaya et al., 2017). A percentagem de pacientes com sintomas CRAB divide-se de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Percentagem de pacientes com sintomatologia CRAB. Adaptado de Kyle et al. (2003), Michels e Peterson (2017), Yadav et al. (2016).

Sintoma	Pacientes (%)
Anemia	73
Lesões ósseas	58
Creatinina em concentrações elevadas e insuficiência renal	48
Fadiga e fraqueza	32
Hipercalcemia	28
Perda de peso	24

Num estudo norte-americano, onde participaram 170 pacientes com MM, 74% destes apresentavam sintomas CRAB, enquanto 20% não apresentava nenhum dos sintomas e 6% apresentava outros tipos de sintomas. Foram também identificadas outras manifestações clínicas como febre alta, neuropatia, doença extramedular, síndrome de hiperviscosidade, amiloidose, hemorragias, coagulopatia, crioglobulinemia, leucemia primária de células plasmáticas e infecções recorrentes (Talamo et al., 2010). Noutro estudo com 113 pacientes, 6% apresentava hipercalcemia, 29% sofria de insuficiência

renal, 57% apresentava anemia e foram diagnosticadas lesões ósseas em 68% (Nayaka et al, 2017).

Outros sintomas identificados, mas com uma expressão menor ($\leq 5\%$), incluem parestesias (5%), hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfadenopatia (1%) e febre (0,7%). Eventos mais raros e que geralmente ocorrem em fases mais avançadas são o derrame pleural e envolvimento pulmonar difuso por infiltração de plasmócitos. Os pacientes com MM também podem ter elevadas concentrações de proteína sérica total, mas esta concentração pode variar de acordo com a genética do indivíduo (Hussain et al., 2019).

Em 2014, o International Myeloma Working Group (IMWG) fez uma revisão sobre a definição e os critérios diagnósticos para MM. Os pacientes são sintomáticos se sofrerem de uma ou mais patologias CRAB, juntamente com mais de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea. Também são considerados sintomáticos, os pacientes que não possuem patologias CRAB, embora tenham mais de 60% de plasmócitos clonais na medula óssea (Kyle et al., 2003).

São necessárias novas abordagens, não só para a deteção de MM, como também para a prevenção ou progressão da doença. Apesar dos avanços na investigação no sentido da descoberta de novos biomarcadores para auxílio no diagnóstico, ainda não há nenhum biomarcador específico e sensível para esta doença. Por outro lado, o número de fármacos para o tratamento de MM tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

1.2.1 - Biomarcadores mais comuns no MM

1.2.1.1 - Hipercalcémia

O cálcio é um nutriente fundamental à sobrevivência de todos os organismos vivos. É o mineral mais abundante no corpo e vital para a saúde óssea, sendo que 99% da fonte confiável do cálcio do corpo encontra-se nos ossos e dentes. Também é necessário para manter uma comunicação saudável entre o cérebro e outras partes do corpo, desempenha um papel importante no movimento muscular, na função cardiovascular (Reid et al., 2015), entre muitas outras funções.

A hipercalcemia caracteriza-se por níveis de cálcio excessivamente elevados no sangue (superiores a 11 mg/dl). Isto pode causar problemas nos ossos, conduzir ao desenvolvimento de cálculos renais e interferir com o funcionamento de órgãos como o coração e o cérebro. Nos cenários mais graves, pode levar a arritmias ou mesmo a morte (Rajkumar et al., 2014).

No MM a hipercalcemia ocorre em cerca de 28% dos pacientes no momento do diagnóstico e é o resultado da desmineralização do osso, induzido pela própria doença. Em 13% dos casos, a hipercalcemia pode requerer tratamento de emergência (Rajkumar et al., 2014; Zagouri et al., 2017). Esta condição está associada a casos mais graves de MM (Zagouri et al., 2017).

O tratamento desta condição deve estar focado na redução dos níveis de cálcio no sangue. A duração do tratamento deve ser indicada pelo médico e pode durar entre dias a semanas, consoante o caso. É também importante ingerir quantidades adequadas de fluidos, para ajudar a eliminar o cálcio eficazmente e prevenir a desidratação. Uma dieta adequada, com controlo de ingestão de sal, e a prática de exercício físico também são recomendadas para ajudar o tratamento da hipercalcemia (Lopez et al., 2020).

1.2.1.2 - Insuficiência Renal

A insuficiência renal, tal como o próprio nome indica, é uma doença provocada pela diminuição da função renal. Quando os rins param de exercer corretamente a sua função, o corpo perde a capacidade de excretar toxinas e a água acumula-se no organismo. Numa fase inicial, o corpo adapta-se a essa perda de função e compensa reduzindo a sensação de sede, pelo que esta condição só é detetada numa fase mais avançada. Quando a função dos rins é inferior a 10%, é necessário recorrer à diálise ou transplante renal (Le et al., 2017).

De forma a avaliar a função renal, geralmente são recomendados testes à creatinina, uma substância produzida pelos músculos e eliminada pelos rins. Quando há insuficiência renal, a creatinina não é corretamente eliminada, originando um aumento da sua concentração, podendo ser detetada através de análises sanguíneas (Bridoux et al., 2021).

Em cerca de 20% dos pacientes, a concentração de creatinina no sangue é superior a 2 mg/dl no momento do diagnóstico. Outra forma de detetar a insuficiência renal é pela avaliação da taxa de filtração glomerular (taxa que avalia a quantidade de sangue que os rins filtram por dia) menor que 40 ml/min (Kyle et al., 2003; Zagouri et al., 2017).

Duas principais causas de insuficiência renal em pacientes com MM são a nefropatia, causada pela produção excessiva de cadeia leve de imunoglobulina, e a hipercalcemia. Também pode ser necessário proceder a uma biópsia aos rins para perceber a extensão da lesão (Hutchison et al., 2011). Outras causas de insuficiência renal em pacientes com MM incluem amiloidose de cadeia leve e lesões nos rins induzidas por fármacos (Heher et al., 2013).

1.2.1.3 – Anemia

A anemia é um dos sintomas CRAB que afeta 73% dos pacientes com MM no estado inicial da doença. Resultando uma diminuição de glóbulos vermelhos no sangue, ou da concentração de hemoglobina entre 8 a 10 g/dl. Aproximadamente 10% dos pacientes têm a hemoglobina abaixo de 8 g/dl (Ibricevic-Balic et al., 2016). Os glóbulos vermelhos deixam assim de ser capazes de distribuir oxigénio pelas células do organismo de forma eficaz, resultando na falta de força generalizada, palidez, dor de cabeça, tonturas, entre outros sintomas (Ibricevic-Balic et al., 2016).

No caso do MM, a doença provoca um excesso de plasmócitos no sangue, o que consequentemente causa uma diminuição nos glóbulos vermelhos. A interferência na produção de glóbulos vermelhos e o elevado uso de ferro por parte das células cancerígenas provoca anemia, que pode não ser uma condição diagnosticada no estado inicial da doença. Estudos comprovam que esta condição afeta cerca de 97% dos pacientes num determinado momento do decorrer da doença (Kyle et al., 2003).

A macrocitose (volume médio de hemácias maior que o normal) com baixos níveis de vitamina B12 (concentração menor que 200 ng/l) é observada numa minoria de pacientes com MM (11% a 14%) (Baz et al., 2004; Kyle et al., 2003). Embora o mecanismo para níveis baixos de vitamina B12 nesses pacientes não seja completamente compreendido, estudos indicam que pode estar relacionado com anemia perniciosa (McShane et al., 2014).

A anemia tem um impacto de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes e por isso, é necessário tratamento para melhorar os parâmetros hematológicos. Este consiste numa dieta apropriada e reforço nas doses de ferro. Vários suplementos de ferro estão disponíveis no mercado e para a maioria dos pacientes, apresentam eficácia para travar a anemia, desde que sejam seguidas as indicações do médico. É recomendado tomar ferro diariamente, contudo não existem estudos que comprovem que doses mais altas melhorem a absorção. Os suplementos estão disponíveis em líquido e em comprimidos (Banaszkiewicz et al., 2019).

Como se verifica, a determinação de anemia é avaliada por marcadores bioquímicos pertencentes ao hemograma. Dentro do hemograma existem vários parâmetros os quais são descritos em seguida.

1.2.1.3.1 - Hemoglobina

A hemoglobina é uma proteína rica em ferro dos glóbulos vermelhos do sangue que transporta oxigénio dos pulmões para os tecidos e dióxido de carbono dos tecidos para os

pulmões. A hemoglobina é responsável pela cor vermelha característica dos glóbulos vermelhos e é essencial para o fornecimento de oxigénio para apoiar o metabolismo do corpo e manter o funcionamento adequado dos órgãos (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.2 - Eritrócitos

Os eritrócitos, também conhecidos como glóbulos vermelhos, são o tipo mais abundante de células sanguíneas no corpo humano. A sua função primária é transportar oxigénio dos pulmões para os tecidos e transportar dióxido de carbono, um produto residual, dos tecidos para os pulmões, para ser expelido. Os eritrócitos são discos bicôncavos e carecem de um núcleo, o que lhes permite maximizar a sua área de superfície para troca de oxigénio. Eles são produzidos na medula óssea e têm uma vida útil de cerca de 120 dias (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.3 - Hematócrito

O hematócrito é uma medida da proporção de eritrócitos numa amostra de sangue. É expresso como uma percentagem do volume total de sangue e é um componente crucial de um hemograma completo. Um hematócrito com nível baixo pode indicar anemia, enquanto um nível elevado de hematócrito pode indicar desidratação ou outras condições médicas. Os valores normais de hematócrito para homens adultos são normalmente de cerca de 44% a 52%, enquanto os valores normais para mulheres adultas normalmente são cerca de 34% a 44% (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.4 - V.G.M.

O Volume Globular Médio (VGM) é uma medida do tamanho médio dos glóbulos vermelhos (eritrócitos) de uma amostra de sangue. É calculado dividindo o volume total de eritrócitos pelo número de eritrócitos em uma amostra de sangue. O valor de VGM é usado como um indicador do tipo de anemia que uma pessoa pode ter. Um VGM baixo pode indicar anemia microcítica, enquanto um VGM alto pode indicar anemia macrocítica. Os valores normais de VGM estão entre 80 e 100 femtolitros (fl) (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.5 - H.G.M.

A Hemoglobina Globular Média (HGM) é uma medida da quantidade média de hemoglobina num glóbulo vermelho (eritrócito). É calculada dividindo a quantidade total de hemoglobina numa amostra de sangue pelo número de glóbulos vermelhos dessa amostra. O valor de HGM é usado para ajudar a diagnosticar a anemia e outras doenças do sangue.

Um valor baixo de HGM pode indicar uma anemia microcítica, enquanto um valor alto de HGM pode ser indicativo de anemia macrocítica. Os valores normais de HGM são tipicamente entre 27 e 31 picogramas (pg) (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.6 - C.M.H.G.

A concentração média de hemoglobina globular (CMHG) é um teste laboratorial que mede a concentração média de hemoglobina num glóbulo vermelho (eritrócito). É expressa como a quantidade de hemoglobina em gramas por decilitro (g/dl) de sangue e é calculada dividindo a quantidade total de hemoglobina numa amostra de sangue pelo volume de glóbulos vermelhos dessa amostra. O CMHG é usado na ajuda do diagnóstico de anemia e outras doenças do sangue. Os valores anormais do CMHG podem indicar uma variedade de condições, tais como anemia, desidratação, ou doenças genéticas do sangue. Os valores normais de CMHG situam-se tipicamente entre 32 e 36 g/dl (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.7 - R.D.W.

RDW é a sigla para Red Cell Distribution Width e é um teste de laboratório que mede a variação no tamanho dos glóbulos vermelhos (eritrócitos) numa amostra de sangue. É expresso como uma percentagem e é calculado como o desvio padrão do volume de eritrócitos dividido pelo volume médio de eritrócitos. O RDW é usado para ajudar a diagnosticar a anemia e outras doenças sanguíneas. Um valor RDW elevado pode indicar uma maior variação no tamanho dos eritrócitos, podendo ser deficiência de ferro, anemia ou outras doenças sanguíneas. Os valores normais de RDW situam-se normalmente entre 11% e 14% (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.8 - Leucócitos

Os leucócitos, também conhecidos como glóbulos brancos, são células do sangue que desempenham um papel fundamental no sistema imunitário. Desempenham um papel no combate a infeções, inflamações e outras doenças, atacando agentes patogénicos nocivos e células anormais. Existem vários tipos diferentes de leucócitos, incluindo neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, cada um dos quais com funções específicas. Uma contagem elevada de glóbulos brancos pode indicar uma infeção ou inflamação, enquanto uma contagem baixa de glóbulos brancos pode indicar uma série de condições, incluindo algumas infeções, doenças autoimunes, e doenças da medula óssea (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.9 - Neutrófilos

Os neutrófilos são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel fundamental no sistema imunitário do corpo. São responsáveis pelo combate às infeções bacterianas e são o tipo mais abundante de glóbulos brancos no corpo humano. Os neutrófilos funcionam através do reconhecimento e ataque de bactérias, fungos e outros agentes patogénicos nocivos no corpo. Eles fazem isto através da fagocitose, que é o processo de engolir e destruir a substância nociva. Uma alta contagem de neutrófilos pode indicar uma infeção ou inflamação, enquanto uma baixa contagem de neutrófilos pode indicar uma série de condições, incluindo algumas infeções, doenças autoimunes e doenças da medula óssea (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.10 - Eosinófilos

Os eosinófilos são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel no sistema imunitário do corpo, particularmente na resposta a alergénios e parasitas. Estão envolvidos no combate às infeções e inflamações, e são particularmente importantes na resposta do corpo às infeções parasitárias. Os eosinófilos libertam substâncias que ajudam a destruir os parasitas e a reduzir a inflamação. Uma contagem elevada de eosinófilos pode indicar a presença de um alergénio ou parasita no corpo, ou pode indicar certas condições médicas, tais como asma, alergias, e alguns tipos de doenças de pele. Uma baixa contagem de eosinófilos é geralmente considerada normal e não está tipicamente associada a qualquer condição médica específica (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.11 - Basófilos

Os basófilos são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel no sistema imunitário do corpo, particularmente na resposta aos alergénios. Eles estão envolvidos na libertação de histamina e outras substâncias que ajudam a promover a inflamação e reações alérgicas. Os basófilos são o tipo de glóbulos brancos menos comum no corpo humano e constituem apenas uma pequena percentagem da contagem total de glóbulos brancos. Uma contagem elevada de basófilos pode indicar a presença de um alergénio no corpo ou pode indicar certas condições médicas, tais como alergias ou certos tipos de cancro. Uma contagem baixa de basófilos é geralmente considerada normal e não está tipicamente associada a nenhuma condição médica específica (Bain, B., 2016).

1.2.1.1.12 - Linfócitos

Os linfócitos são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel fundamental no sistema imunitário do corpo. Estão envolvidos no combate a infeções e doenças através do reconhecimento e ataque de agentes patogénicos nocivos, tais como vírus e células cancerígenas. Existem dois tipos principais de linfócitos: Células T e células B. Células T estão envolvidas na imunidade mediada por células e atacam diretamente as células infetadas ou anormais. As células B produzem anticorpos que ajudam a neutralizar os agentes patogénicos e a prevenir infeções. Os linfócitos também desempenham um papel importante no desenvolvimento da imunidade a doenças específicas e na resposta da memória a futuras infeções. Uma contagem elevada de linfócitos pode indicar uma infeção, enquanto uma contagem baixa de linfócitos pode indicar uma série de condições, incluindo algumas infeções, doenças da medula óssea e doenças autoimunes (Bain, B., 2016).

1.2.1.3.13 - Monócitos

Os monócitos são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel no sistema imunitário do corpo. Eles estão envolvidos no combate à inflamação e infeção e através da ingestão e digestão de agentes patogénicos nocivos e células anormais. Os monócitos são formados na medula óssea e circulam no sangue até serem necessários. Uma vez ativados, eles migram para o local da infeção ou inflamação, onde amadurecem em macrófagos, desempenhando um papel fundamental na resposta imunitária. Uma contagem elevada de monócitos pode indicar uma infeção ou inflamação, enquanto uma contagem baixa de monócitos pode indicar uma série de condições, incluindo algumas infeções, doenças autoimunes e doenças da medula óssea (Bain, B., 2016).

1.2.1.4 - Plaquetas

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são pequenos fragmentos de células incolores no sangue que desempenham um papel crucial na coagulação do sangue. Elas estão envolvidas no processo de hemostasia, que é o processo natural que interrompe a hemorragia quando um vaso sanguíneo é lesado. As plaquetas favorecem a formação de um coágulo de sangue, colando-se e tapando a lesão no vaso sanguíneo. Elas também libertam substâncias que estimulam o crescimento de mais plaquetas e a formação de um coágulo sanguíneo mais estável. Uma contagem de plaquetas de valor baixo pode resultar numa condição chamada trombocitopenia, que pode causar um aumento da hemorragia e hematomas. Uma contagem elevada de plaquetas pode indicar

uma série de condições médicas, incluindo alguns cancros e distúrbios sanguíneos (Bain, B., 2016).

1.2.1.5 - Lesões ósseas

A lesão óssea é uma característica importante do MM que pode resultar em dores óssea e fraturas patológicas. A frequência de lesões ósseas detetadas no diagnóstico depende da técnica de imagem utilizada, sendo que as mais comuns são a radiografias ou a TAC (Zamagni et al., 2018). As fraturas por compressão, patológicas, e osteoporose foram encontradas em 20 a 25% dos pacientes com MM, no momento do diagnóstico (Kyle et al., 2003).

Quanto à dor óssea relacionada com MM foi diagnosticada a 60% dos pacientes numa fase inicial da doença.

A dor relacionada ao MM (Rajkumar et al., 2014) envolve o esqueleto central (costas, pescoço, ombros, pelve, quadril), em vez das extremidades; muitas vezes é induzida pelo movimento e é menos comum à noite durante o sono, embora possa ocorrer aquando da mudança de posição; geralmente é de intensidade leve ou moderada, mas é grave em até 10% dos pacientes.

A altura do paciente pode ser reduzida em vários centímetros devido ao colapso vertebral. A dor óssea também pode refletir tumores de células plasmáticas, podendo apresentar-se como tumor em expansão no osso ou como massas de tecidos moles não-ósseos (Zamagni et al., 2018).

Os critérios CRAB são a base do diagnóstico de MM, mas há outros parâmetros associados a esta doença. Graças aos avanços tecnológicos, e investigação na área, é possível um diagnóstico da doença cada vez mais precocemente. A descoberta de novos biomarcadores tem um papel fundamental, não só no diagnóstico, como também para avaliar os tratamentos que os pacientes seguem (Gupta et al., 2020).

1.2.1.6 - Percentagem de plasmócitos

O MM consiste na proliferação descontrolada dos plasmócitos. Num indivíduo saudável, a percentagem de plasmócitos é inferior a 3%, enquanto num paciente com MM, esta percentagem pode ser entre 10 e 100%, dependendo da fase e da gravidade da doença. A determinação desta percentagem é um dos testes de referência para diagnosticar estes pacientes. Para fazer esta análise, é necessário recolher células da

medula óssea, um procedimento invasivo, que pode trazer algum desconforto ao paciente (Gupta et al., 2020).

1.2.1.7 - Proteína Bence-Jone na urina

Quando as proteínas M de cadeia leve de imunoglobulinas (referidas no ponto anterior) estão presentes na urina, são chamadas de proteínas de Bence-Jones. A presença destas proteínas ocorre em aproximadamente 70% dos casos de MM. A proteína Bence-Jones excretada na urina é muito semelhante à encontrada no soro do paciente. Para analisar esta proteína, recorre-se a electroforese (Gupta et al., 2020).

Entre os biomarcadores destacam-se ainda a Aspartato Aminotransferase (AST); Alanina Aminotransferase (ALT); Gama-Glutamil Transpeptidase (GGT); Ureia; Ionograma e Imunoglobulina M. Estes biomarcadores servem para diagnóstico e monitorização do MM. Neste caso específico inserem-se maioritariamente na monitorização da doença e seu tratamento. Estes biomarcadores são então descritos de seguida.

1.2.1.8 - Aspartato Aminotransferase (AST)

Aspartato aminotransferase (AST) é uma enzima transaminase que catalisa a conversão de aspartato e alfa-cetoglutarato em oxaloacetato e glutamato. A AST é encontrada no fígado, coração, músculo esquelético, rins, cérebro e glóbulos vermelhos. A enzima era anteriormente conhecida como glutamato oxalato transaminase sérica (SGOT) e está presente em todos os tecidos, exceto nos ossos, com níveis mais elevados no fígado e no músculo esquelético (Sparling, 2016; Washington & van Hoosier, 2012).

A AST elevada pode ser indicativa de patologias cardíacas, pancreáticas, anémicas, renais e musculoesqueléticas e geralmente está associada a outros exames para corroborar o diagnóstico, como a Alanina Aminotransferase (ALT). A relação ALT:AST é bastante específica para toxicidade hepática (Sparling, 2016).

Esta enzima é encontrada no citoplasma dos hepatócitos e outros tecidos, incluindo o músculo esquelético. A lesão dos hepatócitos causa a libertação de AST para o compartimento extracelular com subsequente elevação da atividade sérica da AST. A atividade da AST também pode estar elevada em situações de lesão do músculo esquelético. (Aulbach & Amuzie, 2017).

A taxa normal é de 8 a 33 U/l, podendo esta variar ligeiramente entre os diferentes laboratórios visto que podem usar medições diferentes ou podem testar diferentes amostras (UCSF Health, 2019).

1.2.1.9 - Alanina Aminotransferase (ALT)

A alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima transaminase anteriormente conhecida como glutamato piruvato transaminase sérica (SGPT). A alanina aminotransferase catalisa a transferência de um grupo amino da alanina para o alfa-cetoglutarato no ciclo da alanina para formar piruvato e glutamato. Esta enzima é encontrada no soro e nos tecidos de órgãos, especialmente no fígado, embora concentrações significativas também sejam encontradas no rim, músculo esquelético e miocárdio. Níveis mais baixos de ALT estão presentes no pâncreas, baço e pulmão (Washington & van Hoosier, 2012).

A libertação de ALT do hepatócito para o sangue ocorre após lesão hepatocelular, onde é eliminado com uma meia-vida plasmática de aproximadamente 42 horas. Embora o aumento de ALT possa ser altamente sugestivo de lesão hepática, a ALT não é específica do fígado, as fontes extra-hepáticas de ALT circulante incluem áreas de dano muscular esquelético ou cardíaco e fármacos que aumentam a expressão do gene ALT (Gwaltney-Brant, 2016). Desta forma, a alanina aminotransferase está elevada no soro em condições de necrose celular significativa e é usada como medida da função hepática (Gwaltney-Brant, 2016).

Para homens de 18 a 20 anos, os valores de ALT > 37 UI/l são considerados elevados, enquanto o ponto de corte para homens com mais de 21 anos é > 48 UI/l. Para mulheres de 18 a 20 anos, valores de ALT > 30 UI/l são considerados elevados, e valores de ALT > 31 UI/l são considerados elevados para mulheres com mais de 21 anos (Nowicki & Pizzorno, 2020).

1.2.1.10 - Gama-Glutamil Transpeptidase (GGT)

Gama-Glutamiltransferase (GGT sérica) é uma enzima envolvida no transporte de aminoácidos e peptídeos em células. Para além de ser um marcador de abuso de álcool e doenças hepáticas, GGT é um marcador relacionado com um aumento do risco de várias doenças cardiovasculares e mudança em cardiometabólicos. O fornecimento vascular

comprometido é frequentemente associado a uma deficiência cognitiva em idades mais avançadas. O efeito negativo do GGT sobre a saúde vascular é sugerido para refletir um potencial envolvimento desta enzima no stress oxidativo que têm um significativo papel na patogénese da neurodegeneração e deficiência cognitiva (Björk & Johansson, 2018).

Em adultos, os níveis de GGT na faixa de 0 a 30 UI/l são normais. Desta forma, qualquer valor acima de 30 UI/l pode indicar que o fígado não está a realizar a suas funções em condições fisiológicas normais (Heid, 2021).

1.2.1.11 – Urémia

A ureia é um resíduo produzido quando o fígado decompõe as proteínas. Esta é transportada pelo sangue, filtrada pelos rins e excretada através da urina. Caso o fígado não esteja saudável, pode não conseguir degradar as proteínas de forma eficiente. No caso dos rins, caso não estejam saudáveis, podem não conseguir filtrar adequadamente a ureia. Qualquer destas opções leva a uma maior concentração de ureia no organismo, sendo que o seu nível normal se encontra entre 7 e 20 miligramas por decilitro (mg/dl) (Haldeman-Englert et al., 2023).

1.2.1.12 – Ionograma

O ionograma é um exame sanguíneo que quantifica os eletrólitos no organismo. Os eletrólitos são sais e minerais, como sódio, potássio e cloreto, encontrados no sangue. Estes podem conduzir impulsos elétricos no organismo (NHS, 2022).

A determinação da concentração de iões eletrolíticos desempenha um papel importante na determinação da direção do tratamento, bem como na monitorização do diagnóstico de certas doenças (pressão alta, insuficiência cardíaca, insuficiência renal...). Dependendo da condição e dos sintomas do paciente, o ionograma é usado em combinação com outros testes como parte dos testes de rotina ou isoladamente (NHS, 2022).

1.2.1.13 – Imunoglobulinas

A proliferação descontrolada de plasmócitos que a MM provoca produz uma grande quantidade de imunoglobulinas. As imunoglobulinas são constituídas por duas cadeias de proteínas: duas cadeias longas e duas cadeias leves. Quando ocorre uma proliferação

descontrolada, há uma grande produção de cópias do mesmo anticorpo, geralmente de cadeiras leves, sendo que estas podem ser referidas como proteínas monoclonais (ou M) (Dimopoulos et al., 2011). A presença da proteína M é normalmente detetada por eletroforese, e tem uma sensibilidade de aproximadamente 86% dos casos (Piehler et al., 2008).

1.2.1.14 - Imunoglobulina M (IgM)

Os anticorpos “IgM naturais” representam a maioria dos anticorpos IgM secretados para o soro e também localizados nos compartimentos pleural e peritoneal. Esta classe de anticorpos IgM encontra-se conservada evolutivamente em todos os vertebrados com mandíbulas, são produzidos espontaneamente por um subconjunto de células B e ligam-se frequentemente a antígenos específicos na ausência de imunização. As IgMs são codificadas por segmentos de antígenos variáveis da linhagem germinativa não mutados com especificidades de ligações polirreativas a epítomos que são geralmente auto e não autoantígenos. Estas IgMs polirreativas são encontradas em frequências mais altas em recém-nascidos do que em adultos, tanto em humanos quanto em murganhos (Keyt et al., 2020).

Além disso, foi demonstrado que os anticorpos IgM naturais desempenham um papel no controle do desenvolvimento, seleção e indução de tolerância central de células B para prevenir a autoimunidade. A condição rara de deficiência seletiva de IgM em humanos, embora associada a infeções recorrentes, é caracterizada por um risco aumentado de desenvolvimento de doenças autoimunes, como artrite e lúpus eritematoso sistémico (Keyt et al., 2020).

Ainda dentro dos biomarcadores do MM, temos a albumina e a Lactato desidrogenase (LDH):

1.2.1.15 – Albumina

A albumina é uma proteína produzida no fígado e que se encontra no plasma sanguíneo. É a proteína mais abundante no sangue humano, constituindo aproximadamente 60% do conteúdo proteico total. A albumina tem uma variedade de funções importantes no corpo, incluindo a manutenção da pressão oncótica, o transporte de hormonas e outras moléculas e a regulação do equilíbrio dos fluidos. A albumina é

frequentemente usada como um biomarcador para várias condições médicas, tais como doenças hepáticas, doenças renais, e desnutrição. Além disso, é normalmente usada em tratamentos médicos, tais como para a gestão do equilíbrio de fluidos e a prevenção da hipovolemia (Bain, B.,2016).

1.2.1.16 – Lactato desidrogenase (LDH)

LDH significa lactato desidrogenase, que é uma enzima que se encontra em muitos tipos diferentes de células do corpo. O LDH desempenha um papel crucial na produção de energia no corpo através da conversão do lactato em piruvato. O LDH é normalmente usado como um biomarcador para diagnosticar e monitorizar várias condições médicas. Quando há danos nos tecidos, tais como de um ataque cardíaco ou doença hepática, as células danificadas libertam LDH para a corrente sanguínea, que pode ser detetado através de um teste sanguíneo. Portanto, medir o nível de LDH no sangue pode ajudar a diagnosticar e monitorizar várias condições médicas. Níveis elevados de LDH no sangue podem ser indicativos de várias condições médicas, incluindo doença hepática, anemia, lesão muscular, e cancro. Para além do seu valor diagnóstico, o LDH é também usado em alguns tratamentos médicos. Por exemplo, o LDH pode ser administrado a doentes com doença falciforme para ajudar a prevenir a decomposição dos glóbulos vermelhos (Bain, B., 2016).

1.2.2 - Outros potenciais biomarcadores

O avanço da investigação permitiu que vários biomarcadores fossem estudados e correlacionados, quer no diagnóstico, como na progressão de MM. Alguns biomarcadores também se mostraram bastantes úteis para perceber a resposta do paciente a um determinado tratamento, prevendo a eficácia do mesmo. Os investigadores continuam a trabalhar diariamente para conseguir encontrar novos potenciais biomarcadores para o MM, que sejam específicos e sensíveis, permitindo o diagnóstico ou que possam ser correlacionados com a severidade da doença ou com as terapêuticas induzidas.

1.2.2.1 - Proteínas ECM

As proteínas ECM (do inglês, extracellular matrix proteins) são fundamentais para a formação de tecidos. Consiste numa rede estrutural dinâmica sendo composta por colagénio, fibronectina, proteoglicanos, laminina, entre outros compostos membranares. A

proteínas ECM mostraram algumas anomalias nos pacientes de MM (Maltseva & Rodin, 2018). Por exemplo, a laminina1, uma proteína de adesão celular, mostrou uma expressão desregulada em pacientes com MM, tendo sido por isso proposta como um possível biomarcador (Maltseva & Rodin, 2018).

1.2.2.2 - Biomarcadores de angiogénese

Os fatores de crescimento de fibroblastos (FCF), fator de crescimento vascular endotelial (FCVE) e o fator de crescimento de hepatócitos (FCH), produzidos pelas células do mieloma, são responsáveis na estimulação da angiogénese. A angiogénese é um processo que envolve a formação de novos capilares, que está fortemente relacionada com vários tumores, visto que estes precisam de construir uma nova rede de fornecimento de oxigénio e nutrientes (Carmeliet, 2005). Os biomarcadores de angiogénese têm sido alvo de muitos estudos, mais para terapia do que para diagnóstico, visto que a inibição destes fatores permite reduzir ou inibir a oxigenação e nutrientes das células tumorais. Ainda assim, a elevada concentração destes fatores pode relacionar-se como potenciais biomarcadores de diagnóstico e progressão da doença (Joshi et al., 2011).

1.2.2.3 - Células Tumorais circulantes

As células tumorais circulantes são células que se dissociaram do tumor e passam assim a circular na corrente sanguínea. Estudos *in vivo* comprovaram que estas células tem a capacidade de conseguir migrar para outros órgãos e criar metástases. Um estudo recente associa este tipo de células a uma doença MM mais agressiva e a uma baixa taxa de sobrevivência. A presença deste tipo de células também pode ser associada ao estadio da doença em que o paciente se encontra (Li et al., 2017).

1.2.2.4 – microRNA

microRNAs são sequências entre 18 a 25 nucleótidos não codificantes que contribuem para os mais variados processos, como transdução de sinal, diferenciação, cancro e divisão celular. Têm a capacidade de regular a expressão genética ao degradar ou bloquear a translação de uma sequência RNA mensageiro. Vários microRNAs, como miR-203, miR30d, miR-720 e miR-1246 foram correlacionados com o MM, pela sua função

estar alterada nestes pacientes. Para além de diagnóstico, os microRNA também são úteis para monitorizar a progressão da doença ou a terapia (Manier et al., 2017).

1.2.2.5 - DNA circulante

O DNA circulante consiste em pequenos fragmentos de DNA que circulam na corrente sanguínea e que foram libertados por células. Uma fração desse DNA vem de células tumorais e sua análise permite uma melhor compreensão do genoma tumoral. A análise do DNA circulante faz-se por biópsias, um procedimento minimamente invasivo. Foi demonstrado que pacientes de MM com altas concentrações de DNA circulante estão correlacionados a uma baixa taxa de sobrevivência (Mithraprabhu et al., 2019).

1.2.2.6 - Células T

As células T tem um papel importante no sistema imunitário, ao regular as respostas à infeção e ao desenvolver uma memória, para que a mesma infeção não ocorra novamente. Os linfócitos T formam-se na medula óssea, que após a sua maturação, diferenciam-se em células T efectoras ou em células T reguladoras. Nos pacientes de MM, estas células T têm a sua atividade inibida e consequentemente, a resposta imunológica não é eficaz contra os tumores (Kawano et al., 2017).

1.2.2.7 - Biomarcadores proteómicos

A proteómica é uma área de estudo que permite a avaliação de milhares de proteínas, recorrendo às mais variadas metodologias. O estudo do proteoma permite obter informações sobre alterações na abundância de proteínas, interações proteína-proteína ou modificações pós-transducionais. O estudo de biomarcadores proteómicos permite a compreensão do fenótipo molecular da doença e assim, avaliar a sua progressão (Dytfeld et al., 2016).

Diferentes estudos verificaram que várias proteínas, como a amiloide A do soro, proteína ligante à vitamina D, apolipoproteína A-I ou a calicreína apresentam modificação da sua expressão nos pacientes de MM (Zhang et al., 2015). Proteínas envolvidas no stress oxidativo, como a tierodoxina, também são encontradas em concentrações mais elevadas nos pacientes com MM do que em indivíduos saudáveis. Quanto aos potenciais biomarcadores para avaliação da terapia, um outro estudo revelou que proteínas

envolvidas nos processos de apoptose e inflamação têm a sua actividade comprometida em pacientes de MM que não respondem à terapia com bortezomibe (Dytfeld et al., 2016).

1.2.2.8 - Biomarcadores genéticos

O Sistema de Estadiamento Internacional revisto (Tabela 2) já tem em consideração as alterações genéticas, mostrando como este tipo de biomarcadores pode ser útil e fundamental no diagnóstico e prognóstico da doença (Gupta et al., 2020). Estes biomarcadores englobam biomarcadores com mutações, que têm sido associados à severidade de MM. Um estudo recente demonstrou uma associação entre o polimorfismo da glutathione S-transferase e o fator de necrose tumoral alfa com a sobrevivência de pacientes (Zmorzyński et al., 2019). O polimorfismo de uma proteína codificadora de genes, SLC7A5, também foi associado a uma melhor resposta à terapia com melfalano (Poi et al., 2019).

Tabela 2: Sistema de Estadiamento Internacional revisto. Adaptado de Verma et al. (2020).

Estadio	Componentes do Soro
I	< 3.5 mg/l Albumina sérica ≥3.5 g/dl Níveis de desidrogenase láctica normais Alterações citogenéticas detetadas (deleções ou translocações)
II	β2M= [3,5-5,5mg/l] (com qualquer nível de albumina) ou β2M <3,5 mg/l e albumina sérica <3,5 g/l
III	β2M ≥5.5 mg/l Níveis de desidrogenase láctica elevados Alterações citogenéticas detetadas (deleções 17p ou translocações t4;14) ou t(14;16).

Graças ao acompanhamento dos médicos de família e às análises sanguíneas de rotina, os pacientes podem ser diagnosticados cada vez mais cedo e assim, começar a travar a doença. No entanto, continuam a ser necessárias mais e novas abordagens, não só para a deteção de MM, como também para a prevenção ou progressão da doença (Poi et al., 2019). Apesar dos avanços na investigação para identificar novos biomarcadores e ajudar no diagnóstico, ainda não há nenhum biomarcador único, específico e sensível para esta doença, ainda necessário a combinação de várias análises para um diagnóstico claro e objetivo (Poi et al., 2019).

1.2.2.8.1 - Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS)

O sistema de estadiamento de Durie-Salmon (do inglês, *Durie-Salmon System*, DSS) foi introduzido em 1975. Este sistema consiste em parâmetros clínicos capazes de conseguir prever a carga tumoral das células de mieloma. DSS divide-se em três estadios, tal como descrito na Tabela 3, avaliando os níveis de cálcio e hemoglobina no sangue, bem como as lesões ósseas (Gupta et al. 2020).

Tabela 3: Sistema de estadiamento de Durie-Salmon. Adaptado de Gupta et al. (2020).

Estadio	Componentes no soro
I	Hemoglobina > 10 g/dl Níveis de cálcio normais Sem lesões ósseas líticas IgG do soro < 5 g/dl IgA do soro < 3 g/dl
II	Os níveis de componentes do soro não cumprem o estágio I nem o II.
III	Hemoglobina < 8,5 g/dl Cálcio elevado > 12 mg/dl Três ou mais lesões ósseas líticas IgG do soro > 7 g/dl IgA do soro > 5 g/dl Excreção de proteína monoclonal > 12 g/dia
Os estádios I, II e III podem ser divididos ainda em A e B, consoante a concentração de creatinina. A - Se a concentração de creatinina for menor que 2 mg/dl B - Se a concentração de creatinina for maior que 2 mg/dl	

1.2.2.8.2 - Sistema de Estadiamento Internacional (ISS)

Este sistema foi criado em 2005 e baseia-se na avaliação de dois parâmetros: níveis de $\beta 2$ globulinas ($\beta 2M$) e de albumina no soro. A Tabela 4 mostra os três estadios em que se divide (Gupta et al., 2020).

Tabela 4: Sistema de Estadiamento Internacional. Adaptado de Gupta et al. (2020).

Estadio	Componentes do Soro
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ Albumina sérica $\geq 3,5 \text{ g/dl}$
II	$\beta 2M = [3,5-5,5 \text{ mg/l}]$ (com qualquer nível de albumina) ou $\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ e albumina sérica $< 3,5 \text{ g/l}$
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/l}$

Apesar deste sistema ter sido adotado durante muito anos, há algumas limitações associadas. Os pacientes com insuficiência renal devido a outras causas (diabetes, hipertensão, entre outros), iriam também ter níveis de $\beta 2M$ ou albumina elevados, e consequentemente, iriam ser diagnosticados com MM. Por isso, foi necessário rever este sistema, introduzindo outros parâmetros para ser avaliados: desidrogenase láctica (LDH) alta e alterações citogenéticas. Estas alterações citogenéticas englobam disfunções nos cromossomas, como deleção e translocação. A deleção do cromossoma 13 e algumas translocações t, estão associadas a uma doença mais grave (Palumbo et al., 2015). Estas alterações citogenéticas são detetadas por *fluorescence in situ hybridization*, uma técnica que usa marcadores fluorescentes para ligar especificamente a uma parte da cadeia de ácidos nucleicos (Verma et al., 2010).

1.3 - Técnicas de análise

O diagnóstico de MM consiste em vários exames fundamentais requeridos pelos clínicos. Os primeiros exames são sempre as análises ao sangue e urina, para a identificação de anemia (através dos níveis de hemoglobina) e o funcionamento dos rins (através dos níveis de creatinina), seguido de exames de imagem ao esqueleto. Estes tipos de exames incluem radiografias, para verificam eventuais fraturas nos ossos ou alterações de espessura (Nayaka, A. et al., 2017).

Os exames de biopsia ao osso ilíaco e mielograma também são requeridos, sendo que neste tipo de exames, é recolhido uma amostra de osso ilíaco ou há uma aspiração de conteúdo da medula óssea. Este exame faz-se com recurso a uma anestesia local, a fim de evitar dores e desconforto, sendo um exame essencial no diagnóstico de MM. A Figura 6 mostra esquematicamente as etapas do diagnóstico de MM.

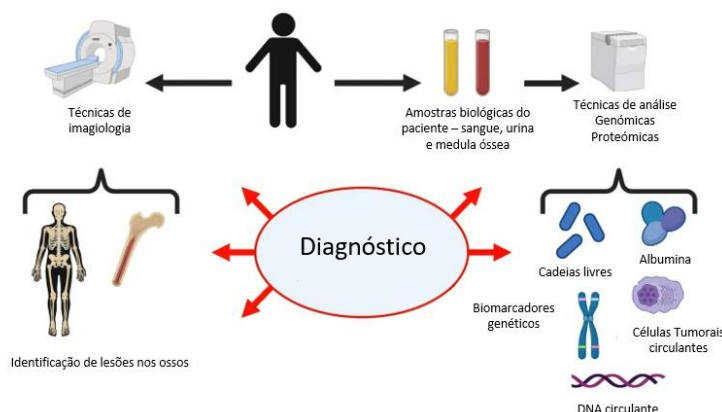


Figura 6: Percurso de um paciente para o diagnóstico de MM e novos biomarcadores que podem ser analisados. Adaptado de Nayaka, A. et al., 2017.

1.3.1 - Análises sanguíneas

Habitualmente, as análises ao sangue são o primeiro passo no diagnóstico de MM. Em caso de suspeita de mieloma, o médico de família ou hematologista clínico solicita o hemograma, onde pode avaliar o nível de imunoglobulinas disfuncionais no sangue. Por estas análises também se verifica o nível de glóbulos vermelhos (e assim identificar a anemia), glóbulos brancos ou plaquetas. O funcionamento dos rins também é avaliado, através do nível de cálcio no sangue e da creatinina (Burtis et al., 2008).

Para estas análises, a amostra do paciente deve ser armazenada por um período máximo de 6 horas à temperatura ambiente ou até 24 horas a uma temperatura de 4° C. São normalmente tratadas com o anticoagulante EDTA, que permite preservar a integridade celular e impedindo também a coagulação. Para estudos de rotina, a amostra é centrifugada e posteriormente submetida a análises. Cada tubo deve ter um código de barras, que serve de identificação para o técnico de laboratório e equipamentos automáticos do setor (Burtis et al., 2008).

Num laboratório de análises, os equipamentos de contagem de células sanguíneas são os mais utilizados, visto que o hemograma é uma das análises mais frequentemente pedidas pelo clínico. Este tipo de equipamento baseia-se na tecnologia VCS (Volume, Condutividade e Dispersão) para a diferenciação das populações de leucócitos e na fotometria para medir a quantidade de hemoglobina (Chaves et al., 2005).

No caso da tecnologia VCS, a amostra de sangue é aspirada para a câmara de contagem. Nesta câmara é aplicada uma corrente elétrica de baixa frequência que está entre dois elétrodos e a amostra em que, ao passar num pequeno orifício, causa uma

diferença de potencial entre estes. O número de impulso elétricos gerado é proporcional ao número de células contadas e o tamanho dos pulsos ao volume de cada célula (Houwen, 2002).

Quanto à fotometria para quantificação de hemoglobina, é utilizado um aparelho de espectrofotometria para medir a absorvância da amostra diluída a um comprimento de onda de 525 nm. Tem de estar estabelecida uma curva de calibração que relaciona a absorvância com a quantidade de hemoglobina em gramas por decilitro, tendo que obedecer à lei de Lambert-Beer, pois quanto maior a absorvância, maior é a quantidade de hemoglobina presente na amostra (Burtis et al., 2008).

Para a deteção do cálcio, pode ser usada a complexação com Arsenazo III a pH ácido. O Arsenazo III vai formar um complexo com os iões cálcio, sendo que esta reação resulta numa cor roxa. A absorvância desta solução pode ser medida por meios espectrofotométricos, verificando-se um aumento de absorvância normalmente nos 660-700 nm, proporcional aos iões cálcio na amostra. Outras técnicas de fluorometria e espectroscopia também podem ser utilizadas, dependendo do laboratório (Houwen, 2002).

Outra técnica para detetar anomalias proteicas no sangue é a eletroforese de proteínas séricas. Como o próprio nome indica, trata-se de um teste baseado na técnica de eletroforese, permitindo a separação das proteínas no soro em albumina, α_1 , α_2 , β e γ – globulinas. A técnica de separação baseia-se na carga elétrica das proteínas: quando um campo elétrico é aplicado, ocorre a migração das proteínas do ânodo para o cátodo, ou do cátodo para o ânodo, consoante a sua carga e pH do meio (Houwen, 2002).

1.3.2 - Análises à urina

A urina é uma das amostras biológicas analisadas para o diagnóstico de MM, sendo que é a partir daqui que é possível avaliar a função renal. A urina é utilizada na determinação de creatinina, bem como na quantificação da proteína de Bence Jones. Quando se trata da primeira urina da manhã, é necessário congelar a amostra até ao procedimento da técnica de análise. Nas restantes amostras do dia de urina, o procedimento depende do parâmetro analítico, mas em ambos os casos, é sempre necessário centrifugar a amostra antes de fazer a análise (Riley & McPherson, 2017).

A creatinina pode também ser medida espectroscopia do visível, pois forma um complexo alaranjado com ácido pícrico num meio alcalino. O comprimento de onda de máxima absorção desta amostra situa-se entre 520 e 580 nm, mantendo-se assim o mesmo princípio que a hemoglobina, obedecendo também a lei de Lambert-Beer. Quanto

à quantificação proteica de Bence-Jones, existem vários métodos descritos na literatura para a deteção, sendo o mais utilizado a imunoeletroforese (Chernecky & Berger, 2013).

1.3.3 – Imagiologia

A imagiologia enquanto ciência de técnicas e processos usados na criação de imagens do corpo humano para propósitos clínicos, foi evoluindo de forma exponencial desde a descoberta do raio- x por Röntgen em 1896. Esta ciência tornou-se assim imprescindível em todas as áreas da medicina através da utilização de radiografias, sendo fundamentais nas várias etapas: diagnóstico, plano de tratamento e progressão do paciente (Cowan et al., 2018).

Este exame imagiológico exhibe toda a parte do osso, sendo necessária uma única projeção. As suas principais vantagens são a simplicidade e rapidez, bem como o recurso a menor dose de radiação ionizante sobre o paciente. Esta técnica consiste num equipamento onde os raios são emitidos pelo gerador, que atravessa o paciente, e posteriormente são recebidos pelo detetor. O gerador cria um feixe de radiação, onde parte deste é absorvido pelo corpo e a outra parte incide numa película do detetor, formando assim a radiografia. A quantidade de energia absorvida pelo corpo dependa da densidade das estruturas que a radiação atravessa. Ou seja, nos ossos mais densos, há uma maior energia absorvida, originando um tom claro, enquanto que nas estruturas ósseas menos densas e frágeis, surge um tom mais escurecido (National Cancer Institute, 2021).

A RMN ou a TAC também pode ser úteis na avaliação de lesões ósseas. Numa RMN, o paciente deita-se numa cama semelhante a um túnel aberto em ambas as extremidades. As ondas de radiofrequência que são emitidas num forte campo magnético permitem obter imagens do corpo. Este exame é indolor e rápido, produzindo imagens em grande detalhe dos órgãos e tecidos do corpo (Sergentanis et al., 2015). Já na TAC, esta é uma outra técnica com recurso a raios-X, que permite estudar os tecidos e órgãos do corpo. O exame é realizado com o paciente deitado numa mesa, que desliza para dentro de um equipamento gerador de raios-X. Pode ser administrado um produto de contraste que ajuda no realce de alguns tecidos em particular e assim, facilitar o diagnóstico (Cowan et al., 2018).

1.3.4 – Biopsia

A biopsia é uma análise a uma amostra de tecido de organismo vivo, a fim de obter informações que permitem o diagnóstico. Retirar um pequeno fragmento do conteúdo da

medula óssea ou do osso ilíaco são procedimentos delicados, mas só a observação destas células colhidas pode confirmar o diagnóstico de MM, tal como se pode verificar na Figura 7 (Texas Hematology Center, 2022). Os estudos histológicos da amostra são feitos ao examinar uma pequena porção do tecido ao microscópio ótico ou eletrónico. As amostras seguem diferentes fases na preparação (Burtis et al., 2008). A descrição que se segue serve para observação de amostra em microscopia ótica:

- Desidratação: com metanol, etanol ou acetona, para reduzir a solubilidade das proteínas presentes e remover os lípidos;
- Fixação: o tecido tem de estar num suporte adequadamente, congelado ou embebido num molde sólido, para que seja possível cortar uma secção fina;
- Corte: o tecido é cortado no micrótomo rotativo, onde é possível regular a espessura da amostra. Pode ser necessário colocar a amostra em água para eliminar rugosidades. Os pedaços cortados deverão ser retirados com uma pinça, tendo o cuidado para não danificar.
- Colocação na lâmina: a secção cortada é colocada num suporte de lâminas.
- Coloração: dependendo dos laboratórios, a coloração pode ser feita numa máquina de coloração automática, sendo possível realizar a coloração de várias lâminas ao mesmo tempo.

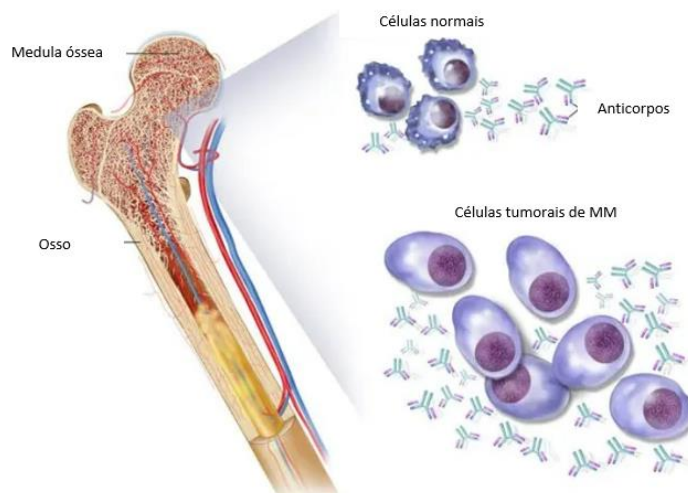


Figura 7: Exemplo de células que podem ser encontradas em pacientes com MM. Adaptado de Texas Hematology Center (2022).

As células tumorais de MM conseguem distinguir-se das células normais por terem uma forma mais irregular, bem como um maior volume, como mostra a Figura 8.

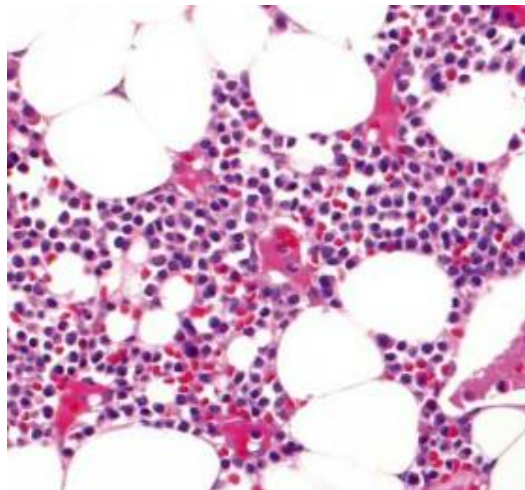


Figura 8: Exemplo de paciente com MM. As células tumorais mostram agregação, infiltrando-se nos tecidos. (Gupta et al., 2020).

1.4 - COVID-19 e o diagnóstico de novos casos

A síndrome respiratória aguda severa (SARS) é altamente infecciosa e potencialmente letal. Apresenta sintomas semelhantes aos de gripe (BMJ Best Practise, 2020) Em dezembro de 2019, a OMS foi informada sobre 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida com início de sintomas a 8 de dezembro, incluindo 7 casos graves. Em janeiro de 2020, a comunidade científica chinesa identificou o SARS-CoV-2 como agente causador da infeção. Devido ao aumento súbito do número de casos de uma doença acima do que seria esperado, a OMS é forçada a declarar pandemia a 11 de março. Desde então, ensaios clínicos e investigações têm sido desenvolvidas para se saber a origem deste vírus, as suas consequências para a Humanidade e possíveis tratamentos para os infetados (BMJ Best Practise, 2020).

O COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Clinicamente apresenta-se como uma infeção respiratória com sintomas que vão desde uma constipação ligeira a uma pneumonia que pode ser fatal. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e dificuldades respiratórias, no entanto alguns pacientes apresentam-se assintomáticos. As complicações mais severas são: falha de órgãos, choque séptico ou tromboembolismo venoso (BMJ Best Practise, 2020). Visto que se trata de um vírus respiratório, SARS-CoV-2 é altamente transmissível por gotículas, contacto com secreções

respiratórias e aerossóis (Singhal, 2020). Na Figura 9 podemos verificar a estrutura de uma partícula SARS-CoV-2. O ácido nucleico (ARN) encontra-se no meio, rodeado do capsídeo (invólucro que envolve o material nucleico). O envelope é uma membrana rica em lípidos que envolve toda a partícula viral (Li et al., 2020).

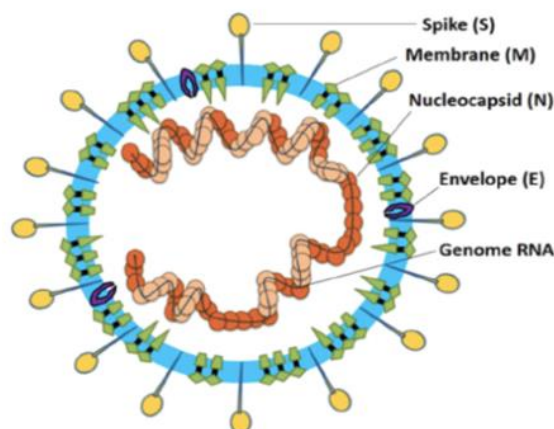


Figura 9: Estrutura de uma partícula SARS-CoV-2. Adaptado de, Li et al. (2020).

Os pacientes de MM são particularmente vulneráveis ao COVID, sendo essencial que tomem medidas para evitar a infeção. Dentro das várias estratégias de prevenção de transmissão do vírus, destaca-se o uso de máscara, que evita assim a propagação de gotículas. Com o uso de máscara, a probabilidade de propagação passa a ser entre 1% a 3%, enquanto que a falta desta faz subir a probabilidade até 17% (Chu et al., 2020). O distanciamento social, uso de viseira e a higienização regular das mãos tornaram-se rotineiras. O diagnóstico mais comum é feito pela recolha de exsudado nasal, colhido com uma zaragatoa, que posteriormente é analisado por PCR (reação em cadeia da polimerase) (Cheng et al., 2020).

Um estudo recente avaliou o impacto de COVID em pacientes de MM, tendo-se baseado nos dados disponíveis a nível global. O número de novos casos de MM diminuiu entre 2019 e 2020, tal como mostra a Figura 10. O número de pacientes de MM tratados com sucesso também diminuiu (Martinez-Lopez et al., 2021).

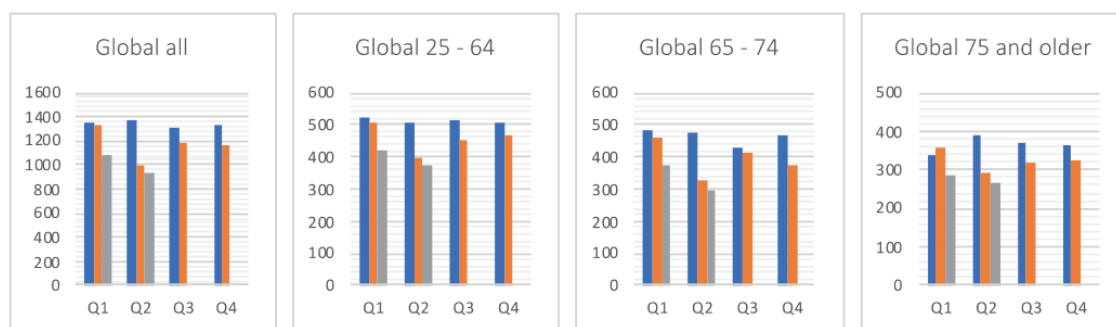


Figura 10: Número de novos casos de MM diagnosticados por ano, dividido por faixas etárias e também a nível global. A azul, o ano de 2019, a laranja, o ano de 2020 e a cinzento, o ano de 2021. Fonte: Adaptado de Martinez-Lopez et al. (2021).

Não existem dados concretos sobre a quantidade de pacientes com MM que ficaram por diagnosticar, devido ao COVID-19. Estima-se que em Portugal, a pandemia tenha atrasado em cerca de cinco mil, a deteção de novos casos de cancro (Diário de Notícias, 2022; Ordem dos Médicos, 2022).

1.5 – Mieloma Múltiplo

O MM, dada a sua epidemiologia, considera-se uma doença rara, muito embora seja a segunda neoplasia mais comum, a nível hematológico. A sua percentagem de incidência, a nível mundial, nas neoplasias hematológicas é de 10% (Rajkumar, 2022). O início da patologia é verifica-se na deteção de uma gamapatia monoclonal, devido a alterações das células plasmáticas, com significado indeterminado (MGUS), desenvolvendo-se posteriormente numa leucemia nas células plasmáticas, seguindo para mieloma extracelular (Berenson, 2021). Apresenta uma maior incidência na população mais idosa, sendo que a população mais afetada a nível mundial será a afro-americana (Smith et al., 2018). Nas duas últimas décadas, têm-se evidenciado melhorias no tratamento usando células-tronco em transplante de medula óssea autóloga, inibidores do proteossoma (IPs) e fármacos imunomoduladores (ImiDs), proporcionando um prolongamento no tempo de vida do doente (Smith et al., 2018). Com a introdução de novas terapias verificou-se uma melhoria significativa na monitorização do MM, sendo possível detetar a doença até mesmo no seu ponto residual. Para tal, é de extrema importância avanços no diagnóstico, acompanhamento e consequentemente no eficaz tratamento do MM (Smith et al., 2018).

1. 6 – Estudo descritivo de caso de MM

De seguida será apresentado um estudo descritivo, realizado com um paciente, do sexo masculino com 80 anos, administrador de uma multinacional de seguros, que praticou durante muitos anos e teve como *hobbie* jogar golf. Foi-lhe detetado um MM em abril de 2018, após apresentar episódios de fraqueza muscular e dores corporais intensas sem razão aparente, o seu peso rondava os 68 kg e tinha 1,65 m de altura. No final deste estudo, tinha perdido cerca de 19% da sua massa corporal.

Entre 2018 e 2022 foi feito um acompanhamento com recolha de dados relativamente às análises clínicas, os quais são apresentados em formato de tabelas

(Tabelas 5 e 6) e gráficos. Os dados completos do acompanhamento também se encontram nas tabelas, em anexo. Nestas tabelas encontram-se os resultados desde janeiro de 2018, pois foi quando se realizou a identificação dos sintomas que deram origem à suspeita de MM. Foi realizado também um levantamento sobre os tratamentos efetuados neste período, que são apresentados em tabela (Tabela 6) de forma cronológica e com base na análise destes resultados será feita posteriormente uma discussão.

Durante todo o acompanhamento da doença o paciente recebeu tratamentos de fisioterapia para ajudar na locomoção, pois o paciente perdeu de imediato a facilidade de movimento. Esses tratamentos variaram na periodicidade, consoante as necessidades este eram realizados com intervalos de um ou duas semanas.

Tabela 5: Resultados das análises clínicas dos parâmetros nos primeiros três meses que determinaram o diagnóstico de MM

Parâmetros	Unidades	Valores referência	2018		
			janeiro	março	abril
HEMOGRAMA					
Eritrograma:					
Hemoglobina	g/dl	13,0 - 17,0	10	9,4	10
Eritrócitos	x10 ⁸ /μl	4,50 - 5,50	3,35	3,06	3,46
Hematócrito	%	40,0 - 50,0	30,2	24,4	30,7
VGM	fl	80,0 - 97,0	90,1	89,5	88,7
HGM	pg	27,0 - 32,0	29,9	30,7	28,9
CMHG	g/dl	32,0 - 36,0	33,1	34,3	32,6
RDW	%	11,6 - 14,0	15,3	16	15,9
Leucograma:					
Leucócitos	x10 ³ /μl	4,0 - 10,0	5,8	4,3	2,7
Neutrófilos	x10 ³ /μl	40,0 - 80,0	3,23	2,71	1,42
Eosinófilo	x10 ³ /μl	1,00 - 6,00	0,12	0,03	0,03
Basófilos	x10 ³ /μl	0,00 - 2,00	0,03	0,01	0,01
Límfócitos	x10 ³ /μl	20,00 - 40,00	1,85	0,93	0,92
Monócitos	x10 ³ /μl	2,00 - 10,00	0,54	0,59	0,36
Trombocitograma					
Plaquetas	x10 ³ /μl	150 – 400	135	127	94
Reticulócitos	%		0,7		*
Hgb Reticulocitária	Pg		33,6	*	*

Tabela 5: Resultados das análises clínicas dos parâmetros nos primeiros três meses que determinaram o diagnóstico de MM (continuação).

Parâmetros	Unidades	Valores referência	2018		
			janeiro	Fevereiro	março
VS à 1ª Hora	mm/hora	<13	100	*	*
Ferritina	ng/ml	22,0 - 322,0	680,9	*	*
Transferrina	mg/dl	215,0 - 365,0	181,5	*	*
Siderémia	µg/dl	65 - 175	64	*	*
Proteínas Totais	g/dl	5,7 - 8,2	8,8	6,6	*
Eletroforese Proteínas Totais					
Albumina	g/dl	3,57 - 5,42	3,65	2,9	3,1
Alfa 1-Globulina	g/dl	0,18 - 0,40	0,33	*	*
Alfa 2-Globulina	g/dl	0,45 - 0,97	0,78	*	*
Beta 1-Globulina	g/dl	0,30 - 0,59	0,45	*	*
Beta 2-Globulina	g/dl	0,20 - 0,53	3,41	*	*
Gama-Globulinas	g/dl	0,71 - 1,54	0,17	*	*
Rel, Alb/Globulinas		1,20 - 2,50	0,71	*	*
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,050 - 1,000	0,059	*	*
Uricémia	mg/dl	3,7 - 9,2	8,8	*	*
Urémia	mg/dl	<50	58	43	30
Creatinina	mg/dl	0,70 - 1,30	1,02	0,44	0,49
LDH	U/l	120 - 246	95	*	*
CK total	U/l	32 - 294	24	*	*
AST	U/l	<34	20	15	19
ALT	U/l	10,49	<9	14	<9
GGT	U/l	<73	26	32	29

Tabela 5: Resultados das análises clínicas dos parâmetros nos primeiros três meses que determinaram o diagnóstico de MM (continuação).

Parâmetros	Unidades	Valores referência	2018		
			janeiro	fevereiro	março
ALP	mg/dl	8,7 - 10,4	13,7	8,8	8,4
Fosfatémia	mg/dl	2,4 - 5,1	2,4		
Ionograma Sérico					
Natrémia	mmol/l	132,0 - 146,0	138	*	138
Kaliémia	mmol/l	3,5 - 5,5	4,3	*	5,3
Clorémia	mmol/l	99,0 - 109,0	104	*	106
Imunoglobulinas Séricas					
Imunoglobulina A	mg/dl	70,00 - 400,00	1441,25	*	1478,29
Imunoglobulina M	mg/dl	40,00 - 230,00	<19,70	*	<19,70
Imunoglobulina G	mg/dl	700,00 - 1600,00	147,7	*	157,9
Cadeias Leves Livres (K/L) (Urina)					
Cadeias Kappa	mg/dl	<25,80	*	*	1530
Cadeias Lambda	mg/dl	<11,30	*	*	5,5
Razão Kappa/Lambda	mg/dl	1,40 - 6,20	*	*	278,18
Cadeias Leves Livres Séricas					
Cadeias Kappa	mg/l	3,30 - 19,40			
Cadeias Lambda	mg/l	5,71 - 26,30			
Razão Kappa/Lambda		0,260 - 1,650			

Em dezembro de 2021 o tratamento não se verificou eficaz, tendo que iniciar em janeiro de 2022 (dia 28) tratamento com radioterapia (tabela 6). Gradualmente o paciente apresentou perda de peso e intensificação das dores corporais, tendo sido nesse período perdido 12 kg do seu peso inicial.

Tabela 6: Cronologia medicamentosa de tratamento

Ano	Medicação		Tratamento
fevereiro 2018	Bortezomib 3,5 mg (agente antineoplásico)		Via intravenosa
junho 2018	Lenalidomida 15 mg (agente antineoplásico) (Revlimib cápsulas)		1 cápsula por dia. Ciclos de 21 dias de toma 1 semana de interrupção
outubro 2020 a janeiro 2022	Lenalidomida 15 mg (Revlimib cápsulas). Periodicidade alterada devido à pneumonia		1 cápsula por dia. Ciclos de 21 dias, com tomas em dias alternados (2 ^a , 4 ^a , 6 ^a e Domingo), com interrupções entre 1 a 2 semanas
janeiro a abril 2022	Radioterapia		Lenalidomida 15 mg suspensa e substituída exclusivamente por radioterapia

Em seguida são apresentados gráficos com os valores recolhidos durante o período de estudo. Nos gráficos estão traçadas duas linhas horizontais a preto, que representam o intervalo de referência dos valores.

Sabendo que num hemograma é possível encontrar os parâmetros tais como os teores de: hemoglobina; eritrócitos; hematócrito; V.G.M.; H.G.M.; C.M.H.G.; R.D.W.; leucócitos; neutrófilos; eosinófilos; basófilos; linfócitos e monócitos, sendo estes dados apresentados nas figuras que se seguem.

A hemoglobina apresentou, entre janeiro de 2018 e maio de 2019, valores abaixo do intervalo de referência. A partir daí, os valores mantiveram-se dentro do intervalo de referência até abril de 2020. Os restantes meses de 2020, o ano de 2021 e a parte de 2022 que se incluiu para análise, têm maioritariamente valores abaixo do intervalo de referência (Figura 11).

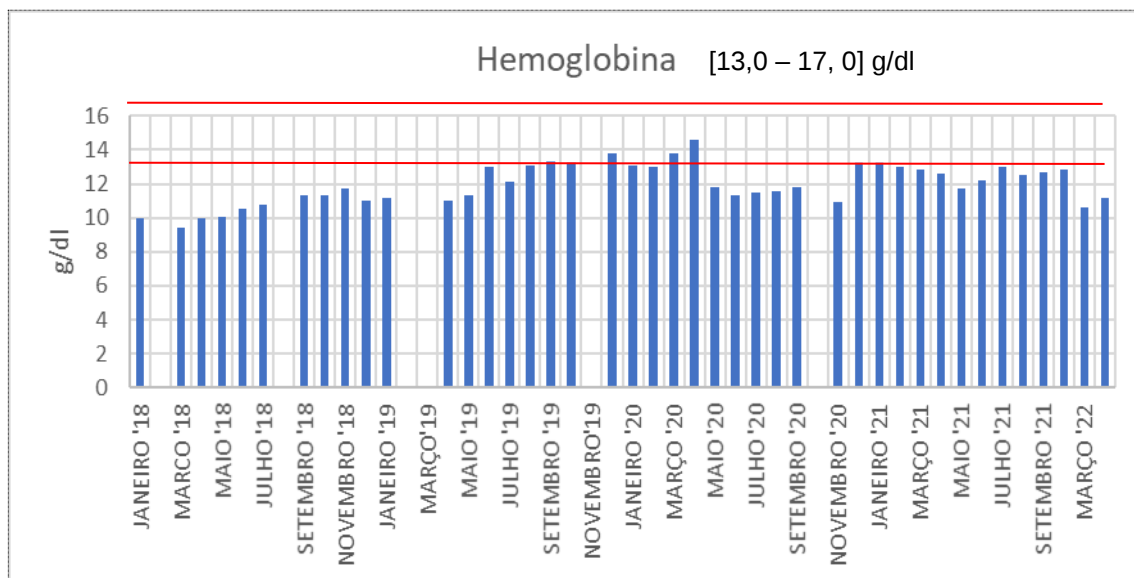


Figura 11:

Resultados séricos de hemoglobina entre janeiro de 2018 a abril de 2022

Com os resultados dos hemogramas, podemos verificar que os valores de hemoglobina estão abaixo dos valores de referência, tendo atingindo o valor mínimo em março (9,4 g/dl). Um dos sintomas CRAB que mais afeta os pacientes de MM é a anemia, que resulta da diminuição de glóbulos vermelhos. Esta diminuição é verificada nos níveis de hemoglobina, tal como já foi referido nos capítulos anteriores. Os valores de eritrócitos e hematócitos também estão abaixo dos valores de referência.

Cançado (2007) fala também do MM e da anemia, referindo que a anemia é uma complicação comum em pacientes com MM e ocorre em mais de 2/3 dos pacientes. Eritropoietina (EPO) recombinante humana e transfusão de hemácias são opções de tratamento em pacientes de MM quando se encontram anémicos. A EPO recombinante humana é uma proteína que biologicamente é equivalente a EPO endógena como tal, ao ser administrada vai promover um aumento de hemoglobina evitando assim transfusões de sangue.

Numa análise aos eritrócitos (Figura 12) o que se verifica é:

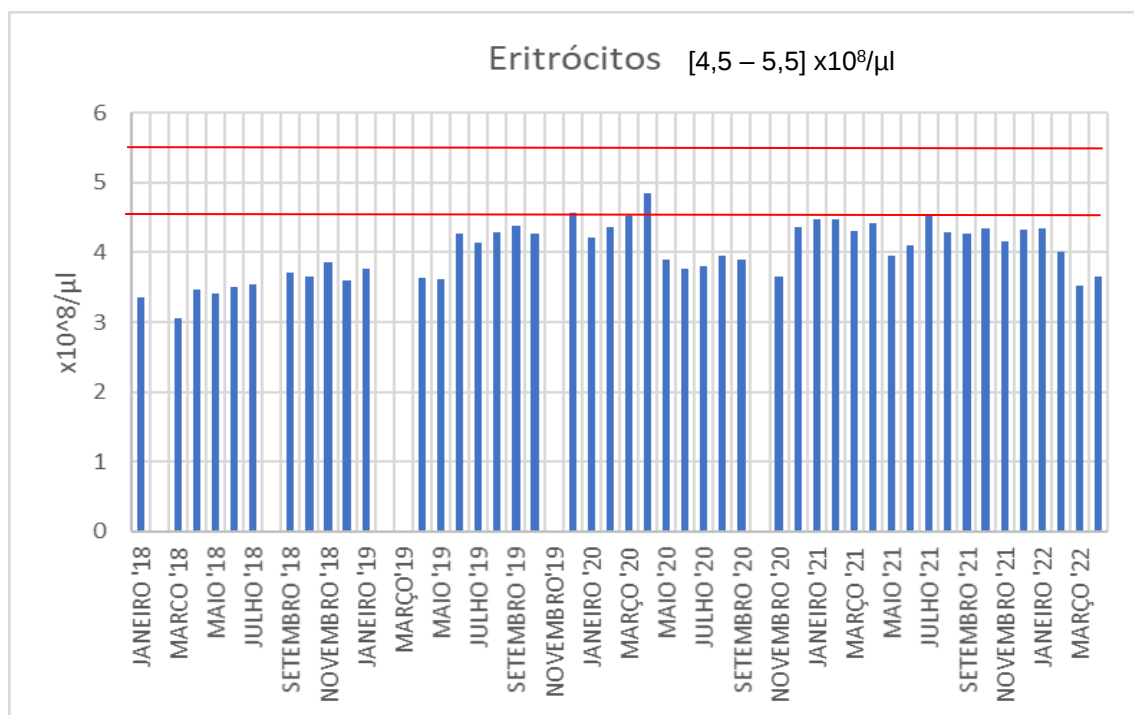


Figura 12:

Resultados séricos de eritrócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Os eritrócitos apresentam ainda mais meses com valores abaixo da referência. Excetua-se os meses de dezembro de 2019, março e abril de 2020 com valores normais.

Analisando o hematócrito:

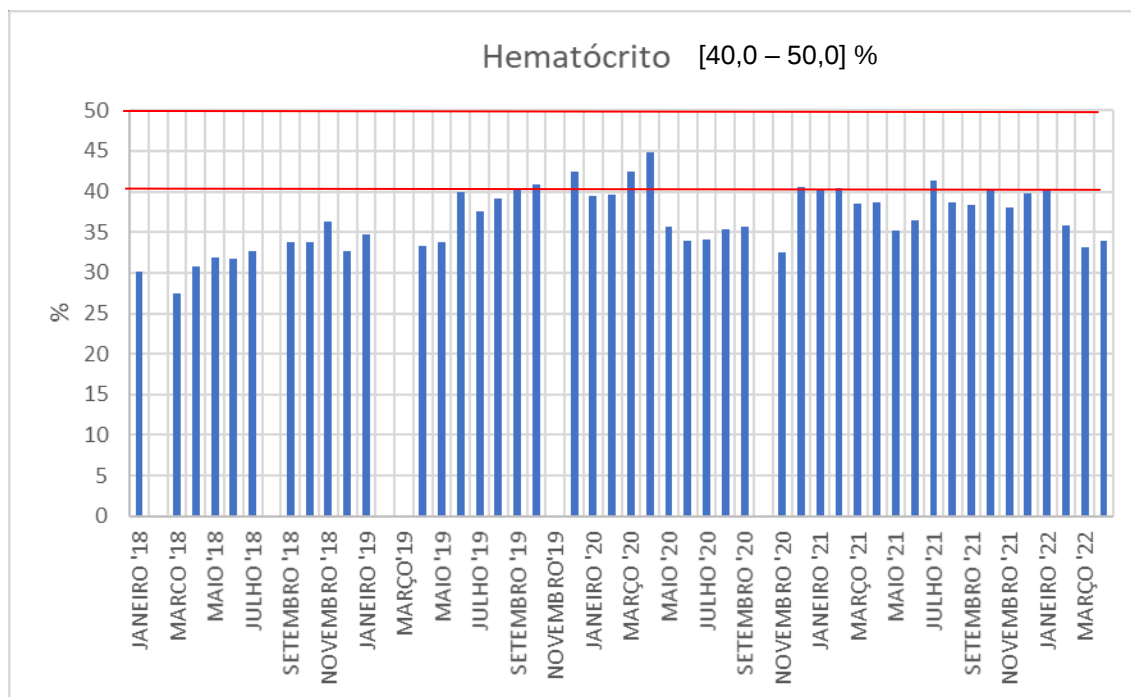
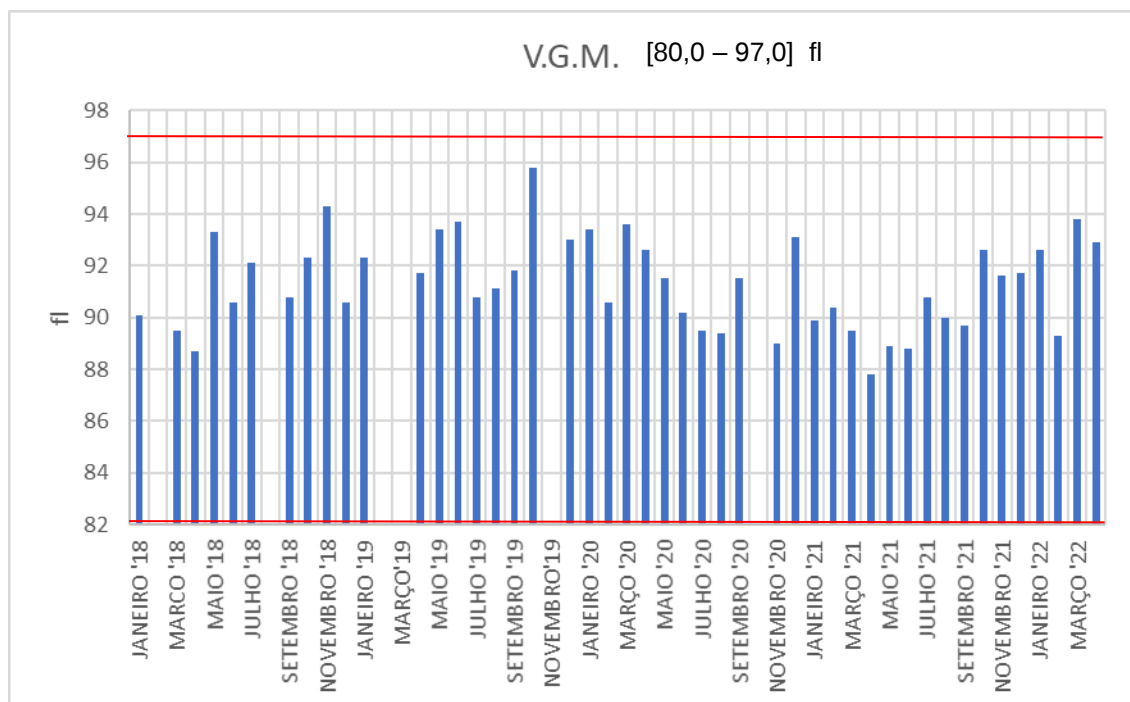


Figura 13

Figura 13: Resultados séricos do hematócrito de janeiro de 2018 a abril de 2022

Relativamente aos hematócritos os valores apresentam, também, na maioria dos meses, valores abaixo da referência. Do total de 52 meses em que foi feita a recolha de dados, apenas nos meses de junho, setembro, outubro e dezembro de 2019, março, abril e dezembro de 2020, janeiro, fevereiro, julho e outubro de 2021, bem como janeiro de 2022, os valores estão normais.

Analisando o V.G.M. na Figura 14:

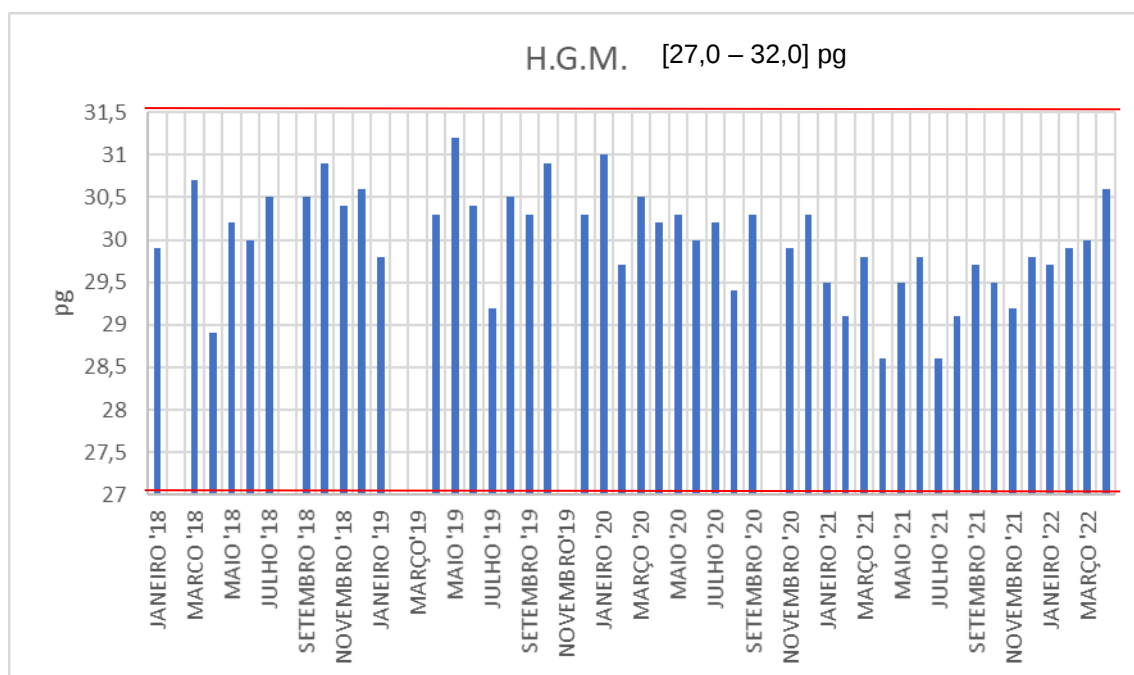


Figur

a 14: Resultados séricos do V.G.M. de janeiro de 2018 a abril de 2022

O VGM mantém dentro dos valores de referência no intervalo da recolha.

Em relação aos valores de H.G.M. (Figura 15) o que se verifica é:



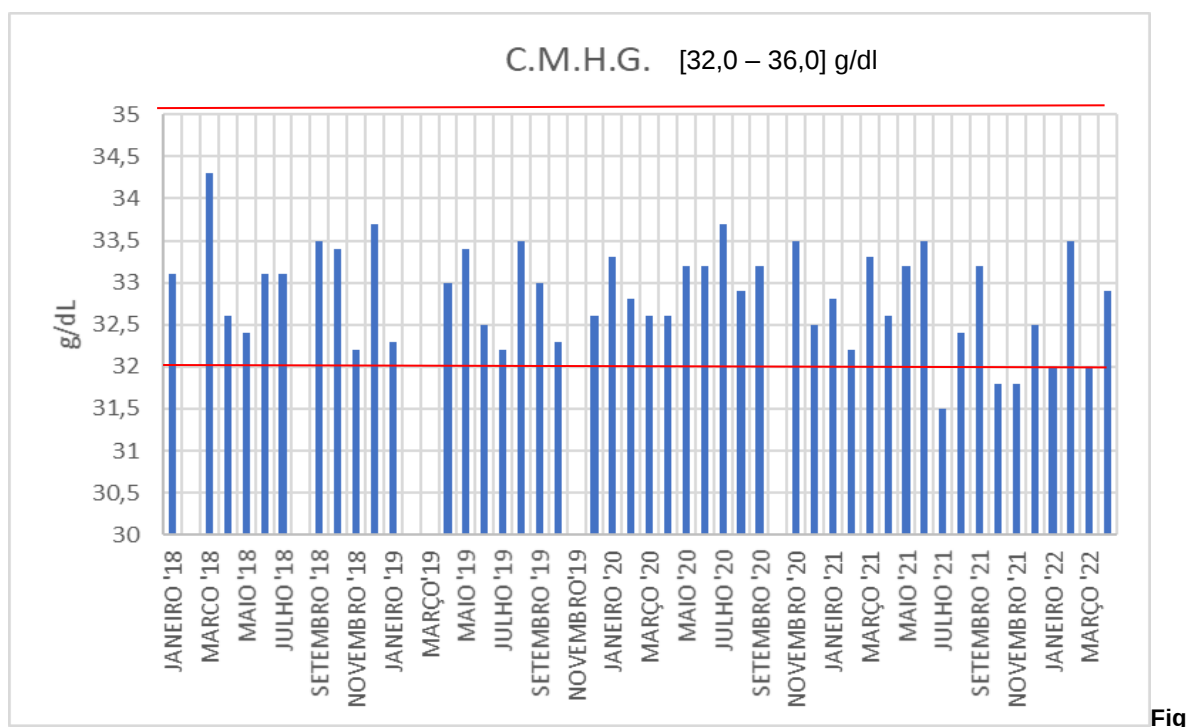
Figu

ra 15: Resultados séricos de H.G.M. de janeiro a 2018 a abril de 2022

Tal como o anterior, o indicador de HGM situa-se dentro dos limites do valor de referência.

Marta et al. (2009), com foco num indivíduo de 74 anos com MM, obtiveram laboratorialmente dados semelhantes aos do nosso estudo, com a presença de anemia normocítica normocrómica (eritrócitos – $1,99 \times 10^8$ / μ l, Hb – 7,5 g/dl, Ht – 21,8 %, VGM – 96,2 fL, HGM – 31,5 pg e CMHG – 34,3 g/dl) e velocidade de sedimentação – 110 mm na 1ª hora.

Em relação à C.M.H.G, na Figura 16 verificou-se que:



ura 16: Resultados séricos de C.M.H.G. de janeiro de 2018 a abril de 2022

Fig

Com exceção dos meses de outubro e novembro de 2021, onde os valores se encontraram abaixo da referência, todos os dados de CMHG encontram-se no intervalo de referência.

Considerando a deteção da patologia em janeiro de 2018, podemos verificar o seguinte no Hemograma verificam-se alterações a nível de hemoglobina; eritrócitos e hematócrito, com valores abaixo dos de referência. Dentro dos valores de referência Leucograma com valores normais. Plaquetas com valor abaixo dos de referência.

Apresentava ainda uma VS (Velocidade de Sedimentação) com um valor muito acima dos valores de referência, muito embora não esteja apresentado em gráfico (ver tabela em anexo) suscetível de infeção.

Em relação aos valores de R.D.W. (Figura 17) verifica-se:

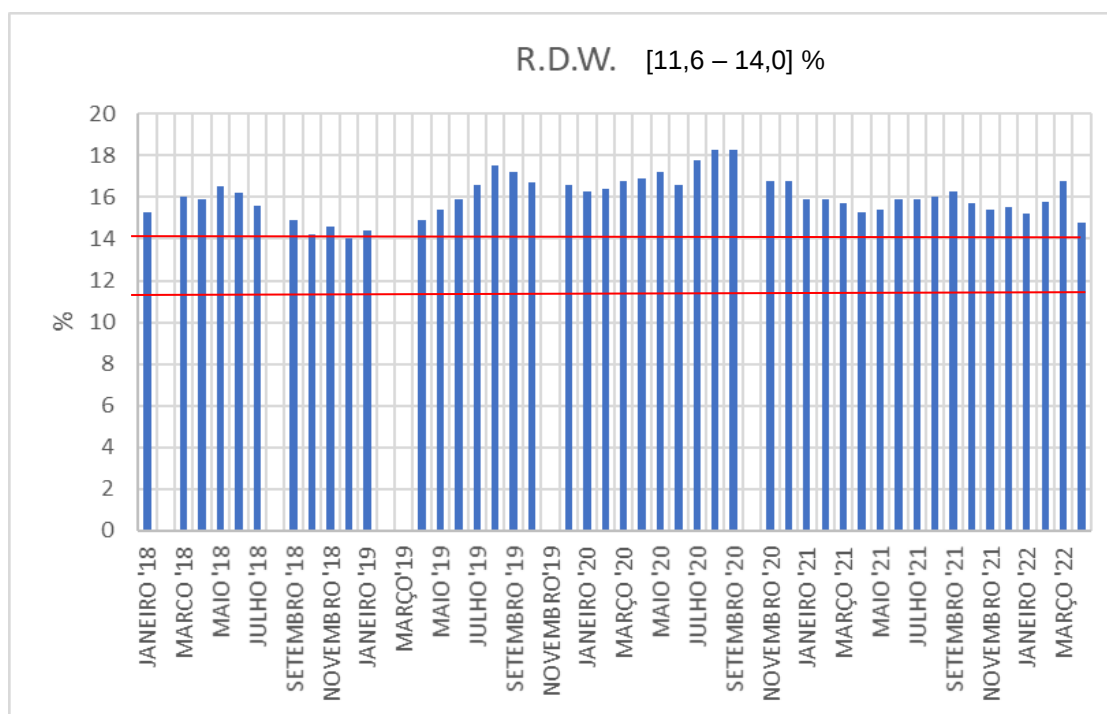


Figura 17: Resultados séricos de R.D.W. de janeiro de 2018 a abril de 2022

Os valores de RDW encontravam-se acima de valor de referência tirando o mês de dezembro de 2018 onde assinalava valor normal.

Relativamente aos leucócitos (Figura 18):

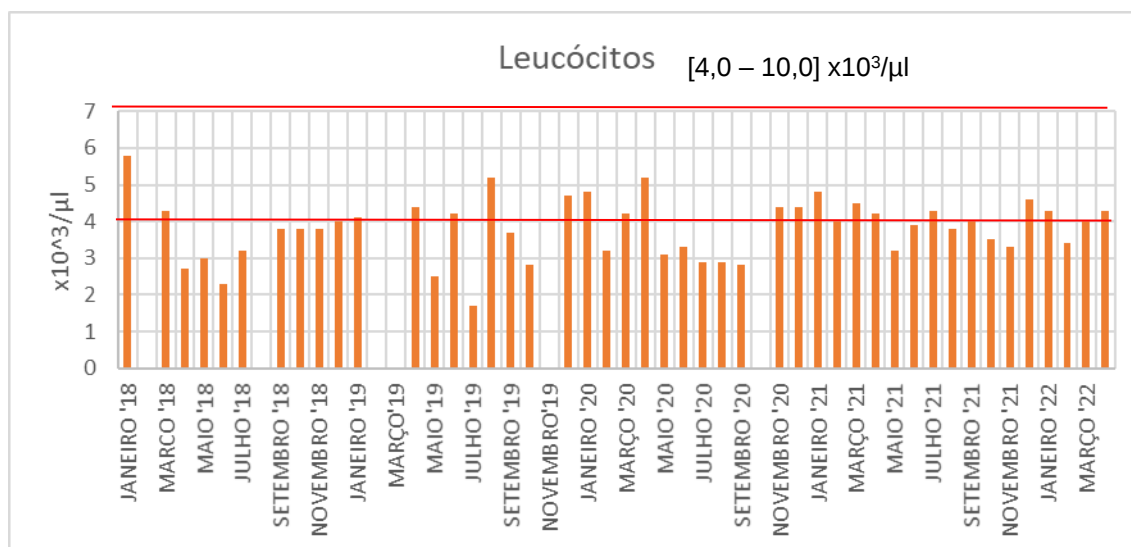
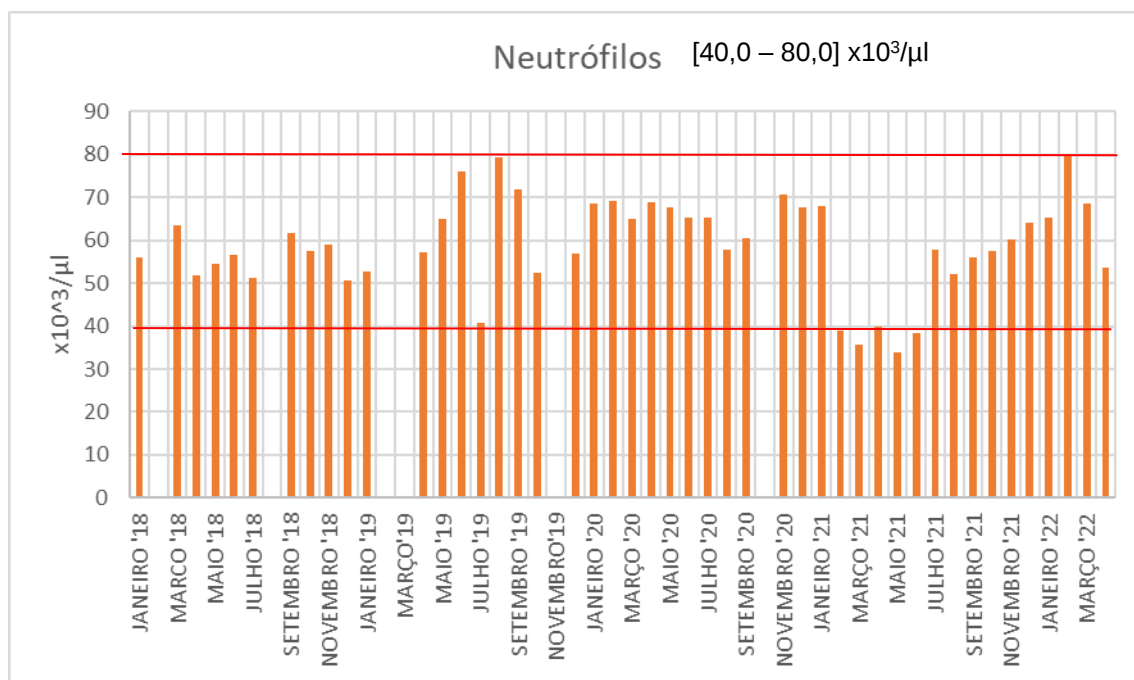


Figura 18: Resultados séricos de leucócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Em abril os leucócitos diminuíram significativamente. Situação que se prolongou até novembro de 2018. Contudo verificou-se um ligeiro aumento a partir de julho. Note-se que em junho se iniciou tratamento em ambulatório com cápsulas de Lenalidomida 15 mg.

Normalizaram em dezembro, prolongando-se até abril de 2019.

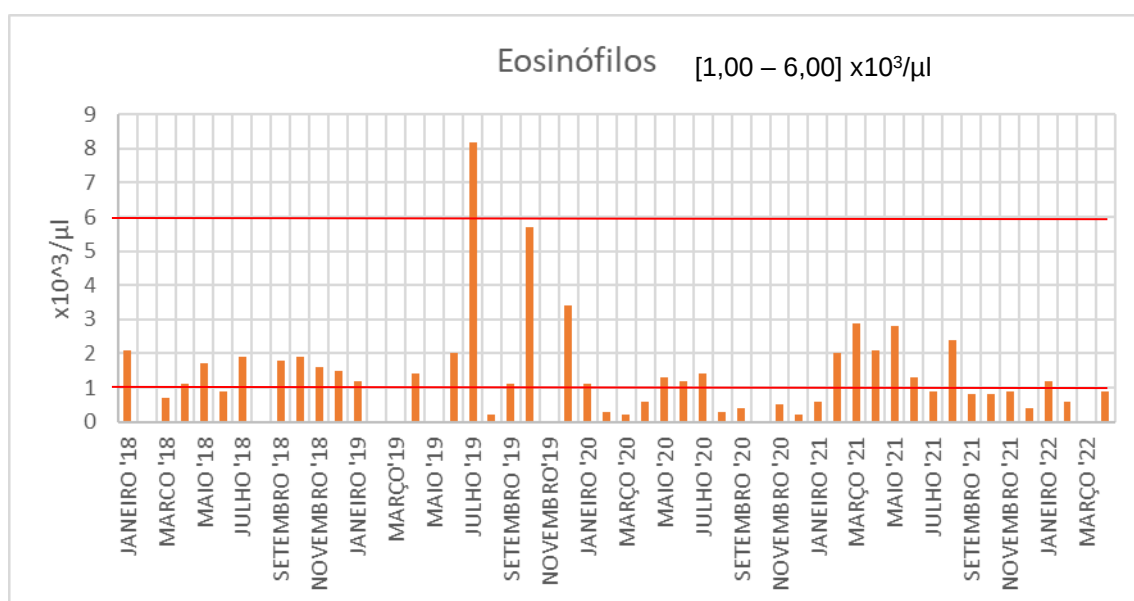
Sucintamente, os valores de leucócitos encontravam-se erráticamente entre dentro e abaixo dos valores de referência ao longo do intervalo temporal dos dados. Apenas em agosto de 2019 e abril de 2020 a medida superou o valor máximo.



Figura

ra 19: Resultados séricos de neutrófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Excetuando o intervalo de fevereiro a junho de 2021, onde os valores se encontraram abaixo da referência, os neutrófilos apresentaram um valor dentro dos limites.



Figura

ra 20: Resultados séricos de eosinófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022

No ano de 2018 os valores de eosinófilos mantiveram-se maioritariamente dentro dos limites à exceção de março e junho onde se situaram abaixo. Durante 2019 a variação foi maior sendo que o mês de julho ultrapassou os limites. Em 2020, tendencialmente os valores situaram-se abaixo do limite só estando conforme em 4 meses. Desde janeiro de 2021 até ao fim da recolha dos dados os dados situaram-se maioritariamente abaixo, mas próximo do número de recolhas com valores dentro do intervalo de referência.

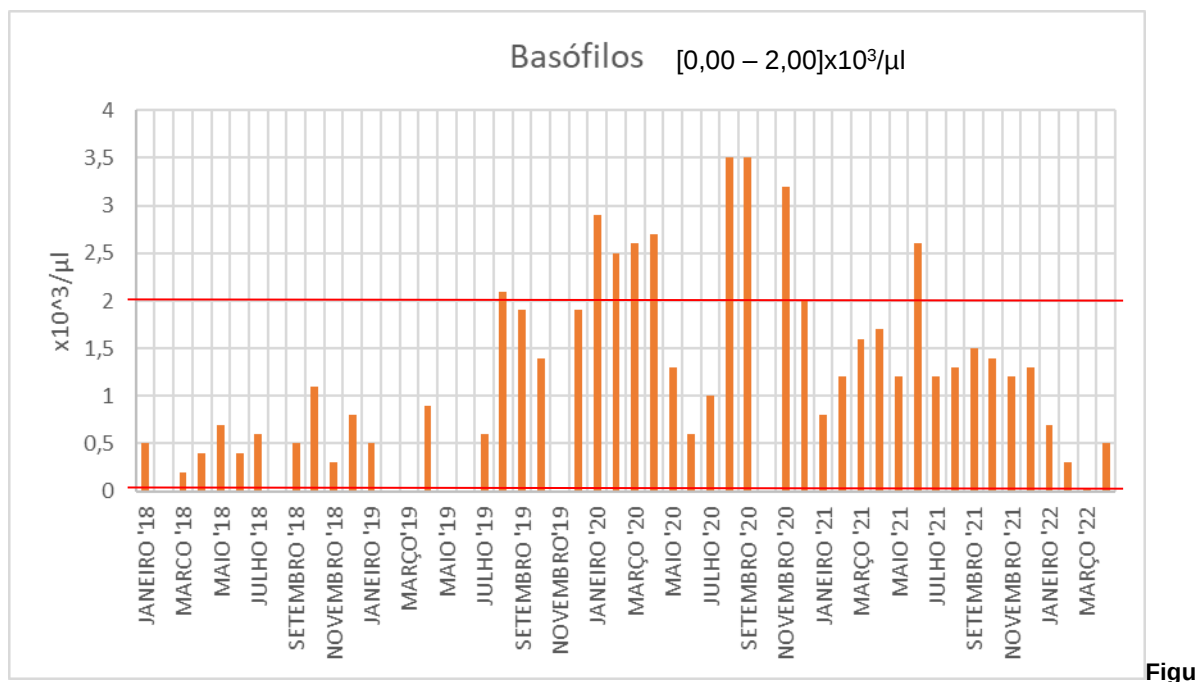
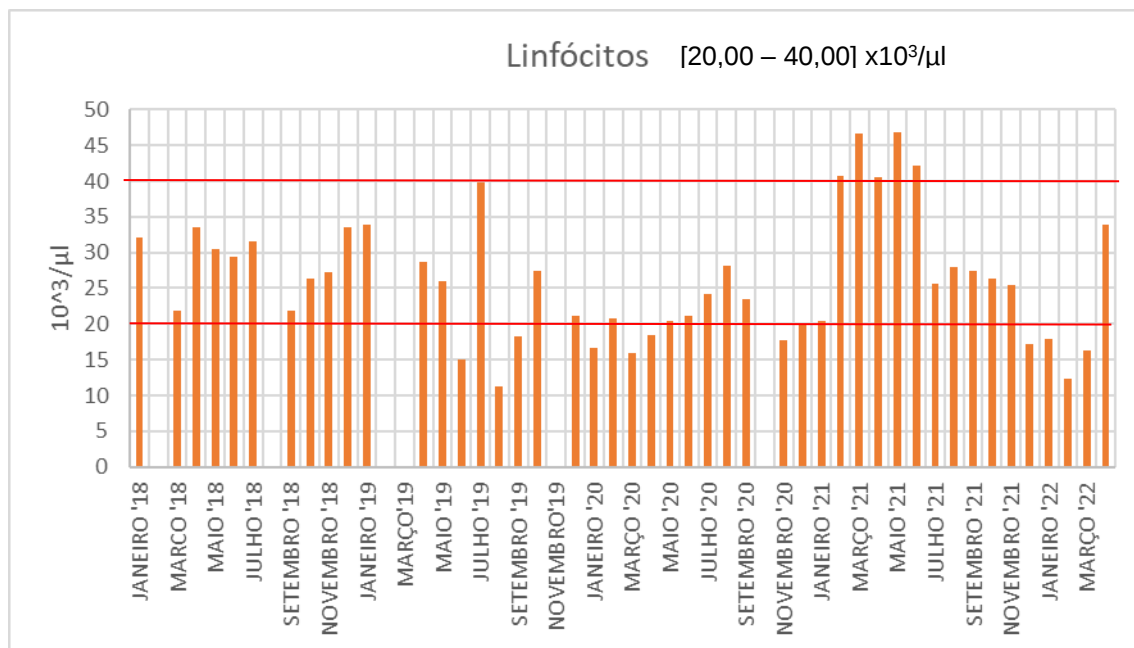


Figura 21: Resultados séricos de basófilos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Os valores de basófilos mantiveram-se dentro do intervalo de referência excluindo o ano de 2020. Neste último, os valores apresentaram-se maioritariamente acima do limite.



Figu

ra 22: Resultados séricos de linfócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Em 2018 e na primeira metade do ano de 2019 os valores situavam-se dentro dos limites. Até final de 2020 os valores oscilaram entre dentro e abaixo dos limites sendo que na restante recolha os valores situaram nos três estados com recorrência semelhante.

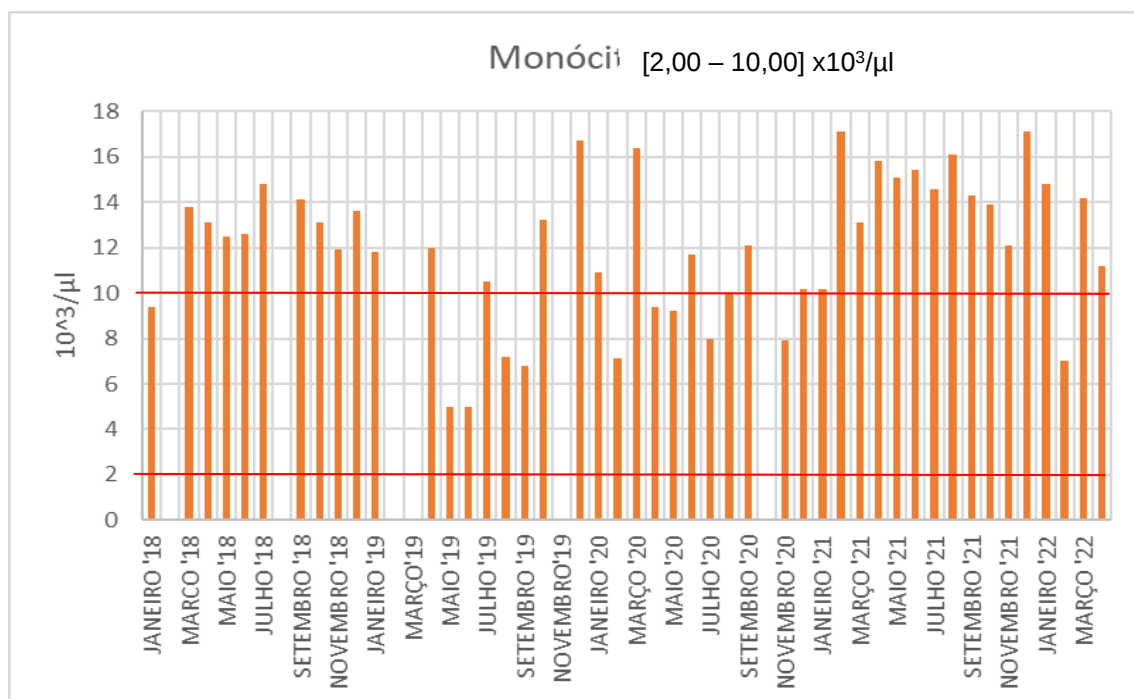
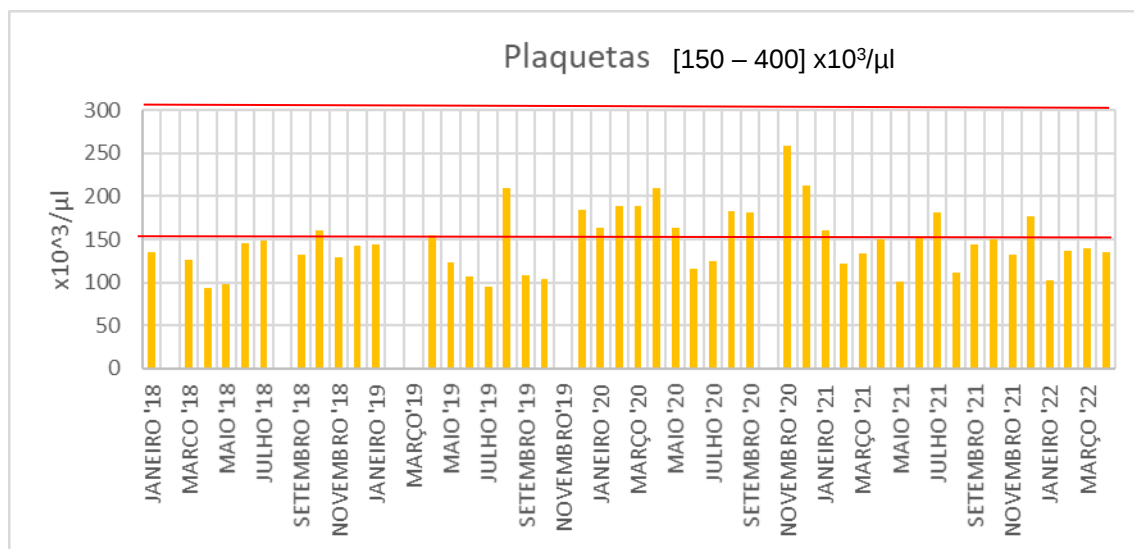


Figura 23: Resultados séricos de monócitos de janeiro de 2018 a abril de 2022

Os monócitos, ao longo do período em análise, estiveram constantemente acima do valor de referência; excetuam-se janeiro de 2018, maio, junho, agosto e setembro de 2019.

Em 2020, mantém-se os valores altos, exceto nos meses de fevereiro, abril, maio, julho, agosto e dezembro, onde estão normais. Depois, só em fevereiro de 2022 é que há registo de valores normais.



Figu

ra 24: Resultados séricos de plaquetas de janeiro de 2018 a abril de 2022

Em 2018, o valor de plaquetas está sempre baixo, à exceção de outubro. Em 2019, a tendência mantém-se havendo registo de valores normais apenas em abril, agosto e dezembro. Destaca-se o ano de 2020 em que os valores estão normais à exceção de junho e julho que estão abaixo. Os anos de 2021 e 2022 voltam a variar entre valores abaixo da referência e valores normais.

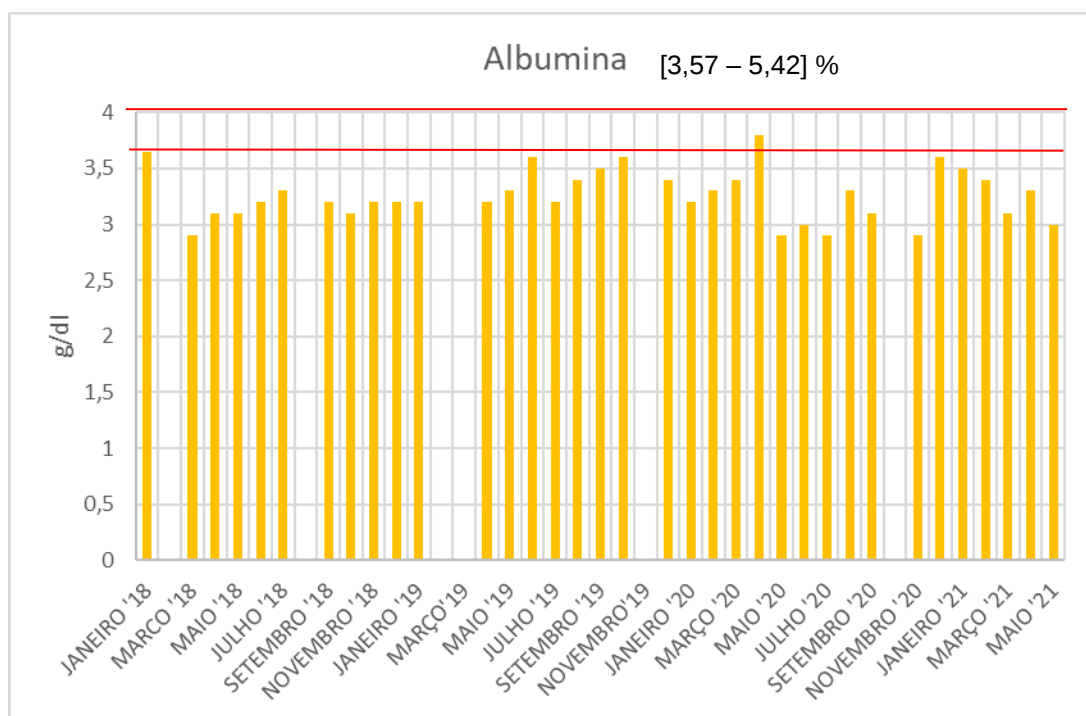


Figura 25: Resultados séricos de albumina de janeiro de 2018 a abril de 2022

A albumina está, maioritariamente, ao longo do período em análise, com valores baixos. Excetua-se janeiro de 2018, junho, setembro e outubro de 2019, abril e dezembro de 2020 e janeiro de 2021.

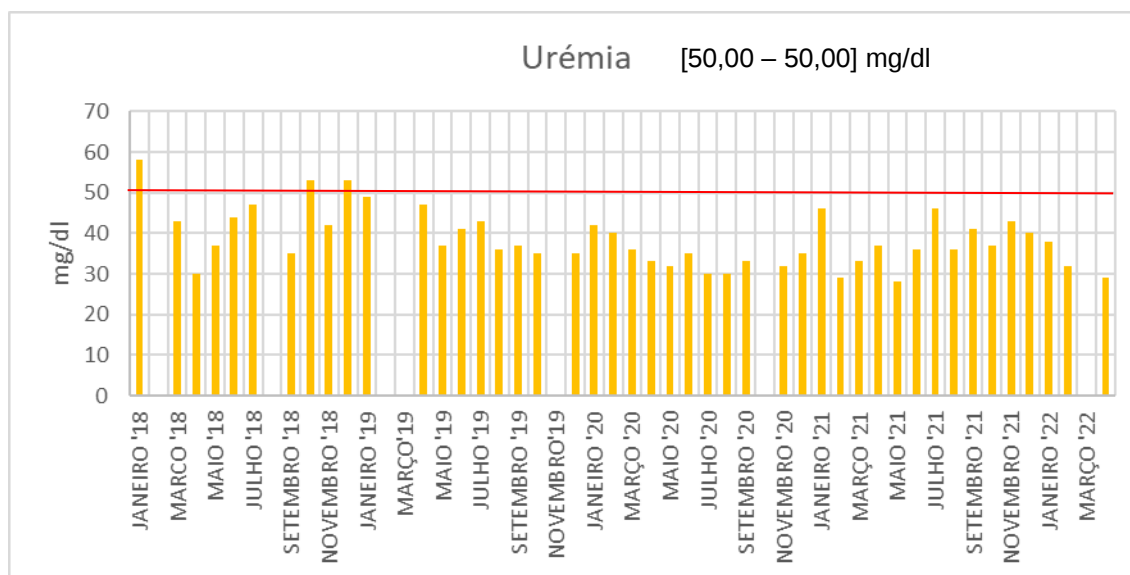


Figura 26: Resultados séricos de urémia de janeiro de 2018 a abril de 2022

A urémia tem valores dentro do intervalo esperado, exceto em janeiro, outubro e dezembro de 2018, onde apresenta valores elevados.

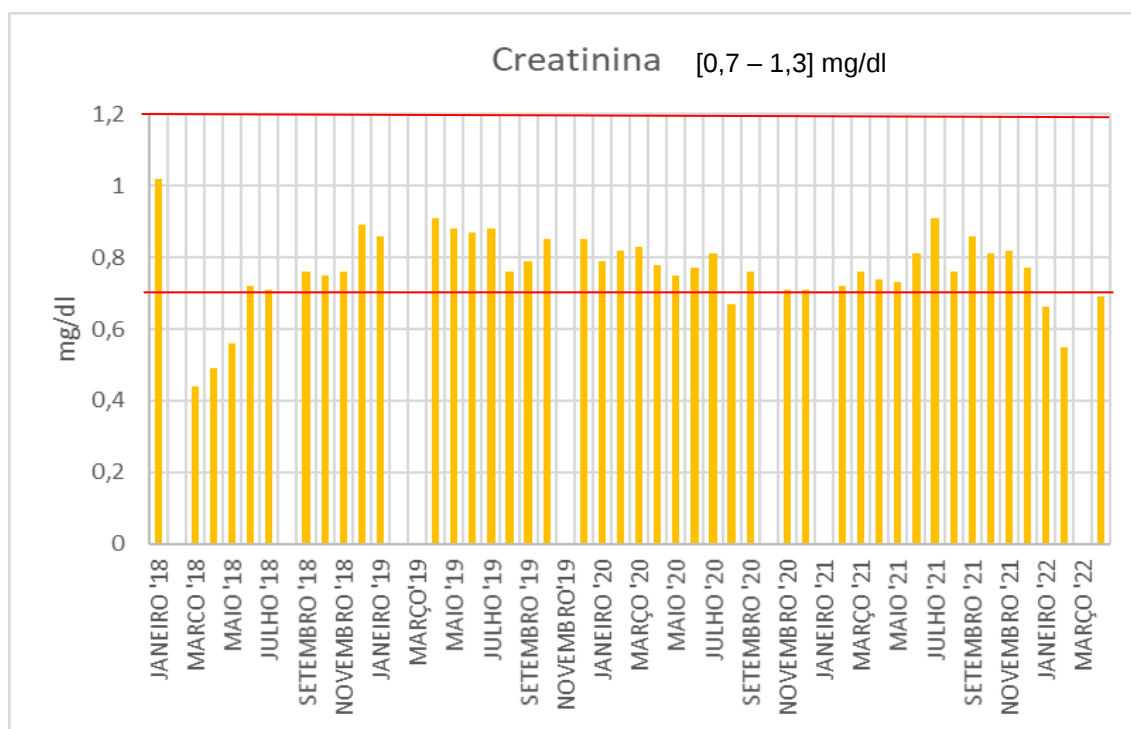


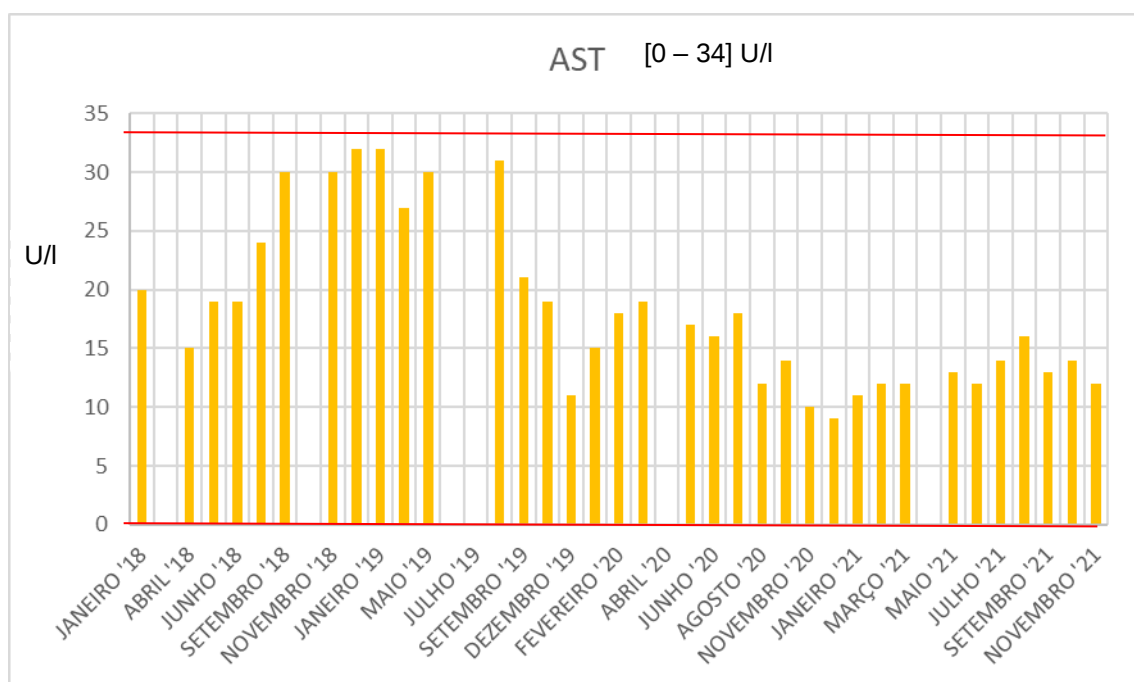
Figura 27: Resultados séricos de creatinina de janeiro de 2018 a abril de 2022

A creatinina, no geral, tem valores dentro do intervalo de referência. Excetuam-se março, abril, e maio de 2018, agosto de 2020, janeiro, fevereiro e abril de 2022, com valores baixos. De facto, quanto à função renal, os níveis de creatinina parecem estar entre os valores habituais, sendo que em 2022 verificou-se um decréscimo da sua concentração, os quais podem estar associados ao tratamento de radioterapia. São, contudo, dados a levar em consideração numa futura investigação.

A este respeito, Carvalho (2021), na sua tese de doutoramento, refere que das moléculas envolvidas no MM destacam-se as galectinas, nomeadamente galectina-1 (Gal-1); galectina-3 (Gal-3); galectina-4 (Gal-4); galectina-7 (Gal-7) e galectina-9 (Gal-9). Foi então realizado pela autora uma avaliação, em plasma, sobre estas galectinas. O plasma utilizado foi de pacientes com diagnóstico recente, onde se procedeu a uma associação com os parâmetros laboratoriais e clínicos. de entre o grupo controlo e os pacientes com MM, as Gal-3, Gal-7 e Gal-9 tiveram uma maior expressão dos seus níveis plasmáticos pela técnica ELISA. Relativamente a Gal-7 houve uma correlação positiva com os parâmetros clínicos de $\beta 2$ microglobulina, ureia, creatinina, e VS. Contudo, verificou-se uma correlação negativa com a hemoglobina. Ocorreram danos renais que se associaram às galectinas. Relativamente à Gal-9, foi feita uma correlação entre os seus níveis e os de cálcio; ureia, desidrogenase láctica (DHL) e

hemoglobina. Comparativamente aos pacientes com valores abaixo da mediana, verificou-se uma menor esperança de vida nos pacientes com níveis de Gal-9 aumentada.

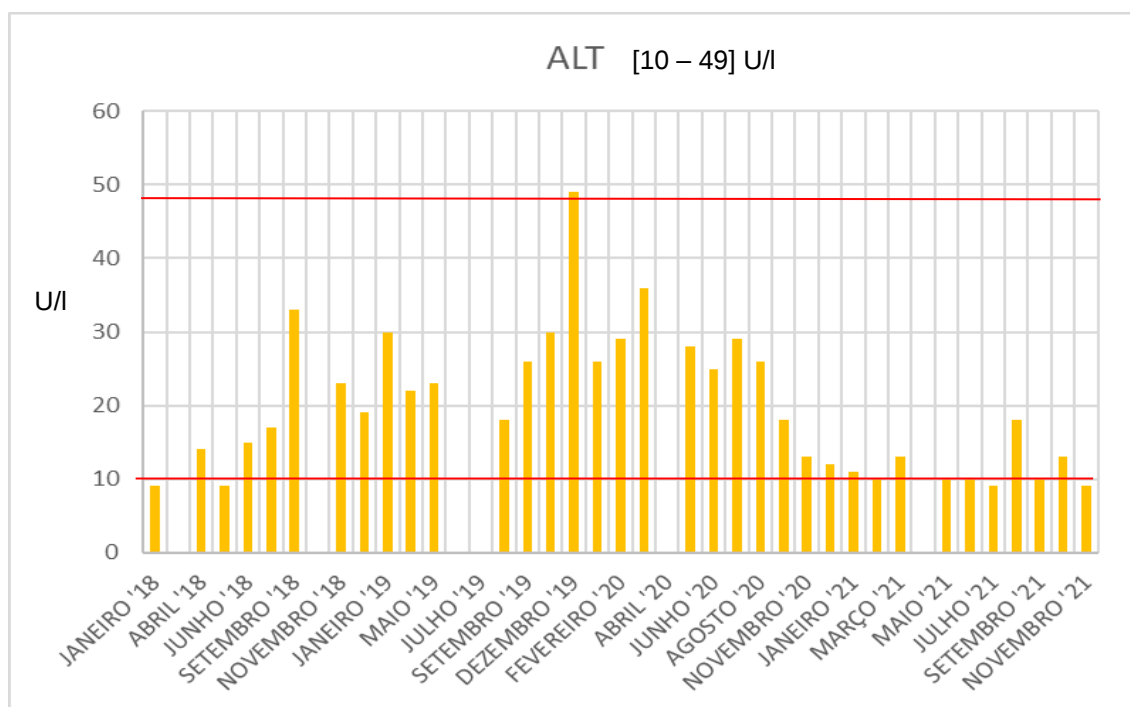
Com a obtenção destes resultados verifica-se que as galectinas, numa contextualização do seu envolvimento no MM, têm um importante papel, com destaque para a Gal-9. Esta associa-se a um prognóstico bastante negativo em pacientes recentemente diagnosticados com MM.



Figu

ra 28: Resultados séricos da AST de janeiro de 2018 a novembro de 2021

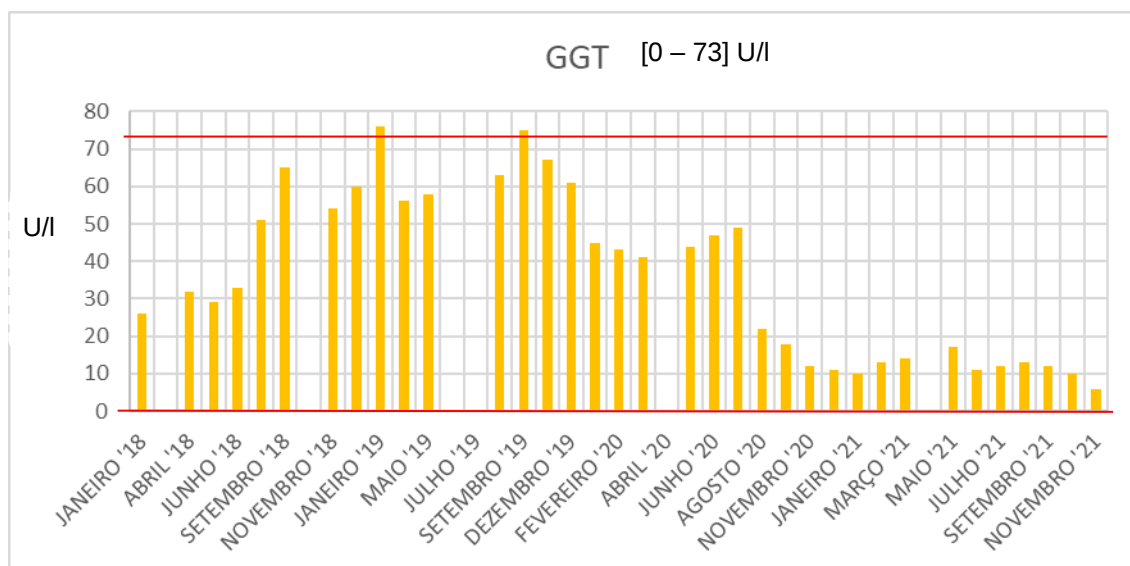
A AST apresenta valores normais no intervalo de tempo analisado, e analisando o gráfico da ALT verificou-se que:



Figu

ra 29: Resultados séricos da ALT de janeiro de 2018 a novembro de 2021

A ALT está maioritariamente com valores normais. Excetuam-se abril de 2018, janeiro e maio de 2021 com valores baixos.



Figu

ra 30: Resultados séricos da GGT de janeiro de 2018 a novembro de 2021

A GGT tem valores normais em todo o período em análise exceto em novembro de 2018 e maio de 2019, onde os valores são superiores aos de referência.

Sucintamente, até aqui, o paciente apresenta ferritina com um valor muito superior aos valores de referência e a transferrina e sideremia com valores abaixo dos valores de referência. Estes valores são suscetíveis de anemia, tal se confirma com o valor de hemoglobina.

Proteínas totais com um valor acima do intervalo de referência. Partiu-se para a electroforese das proteínas séricas e posterior imunofixação em que, de acordo com o resultado se confirma uma Gamapatia Monoclonal do tipo IgA das cadeias leves lambda. Num estudo de Gómez et al. (2021), os autores observaram o comportamento daqueles que apresentam imunoparesia (IMP) e/ou progressão da sua proteína M, comparando aos que apresentam risco intermediário/alto e alto. Com base nos dados observados, a IMP e/ou a progressão da proteína M podem ser fatores de risco importantes a ter em conta em indivíduos com Gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) nos primeiros anos após o diagnóstico, para a possível evolução para MM.

Voltando ao nosso caso, a ureia e cálcio também apresentam valores acima do intervalo de referência. LDH (Lactato Desidrogenase) e CK total (Creatinaquinase Total) com valores abaixo do intervalo de referência.

PCR (Proteína C Reactiva); uricémia; creatinina; AST (Aspartato Aminotransferase); ALT (Alanina Aminotransferase); GGT (Gama Glutamil Transferase); fosfatase alcalina e fosfatémia, todos os valores dentro do intervalo de referência.

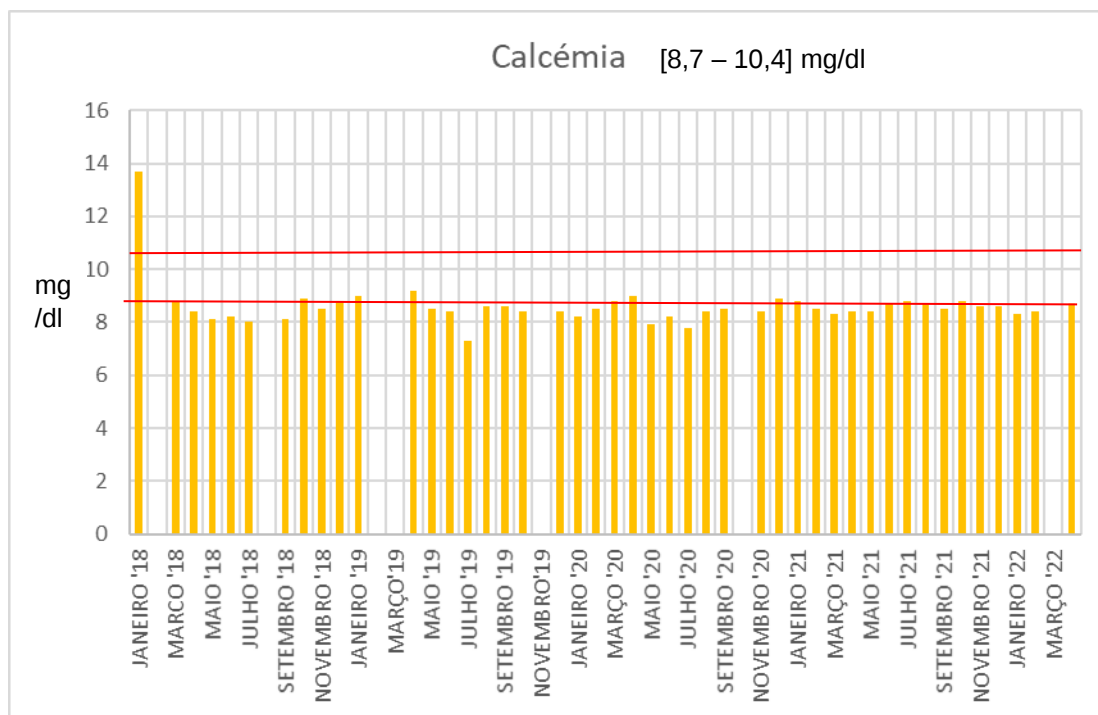


Figura 31: Resultados séricos de calcémia de janeiro de 2018 a abril de 2022

Em janeiro de 2018 a calcémia tinha um valor elevado. No entanto, em março já tinha um valor normal e daí em diante apresenta valores abaixo dos de referência. Com pequenas exceções, a calcémia mantém-se abaixo durante 2019 e 2020. Em novembro de 2020 normaliza e mantém-se normal até ao fim do tempo em análise, à exceção de dezembro de 2020, janeiro, julho e outubro de 2021, onde os valores estão altos.

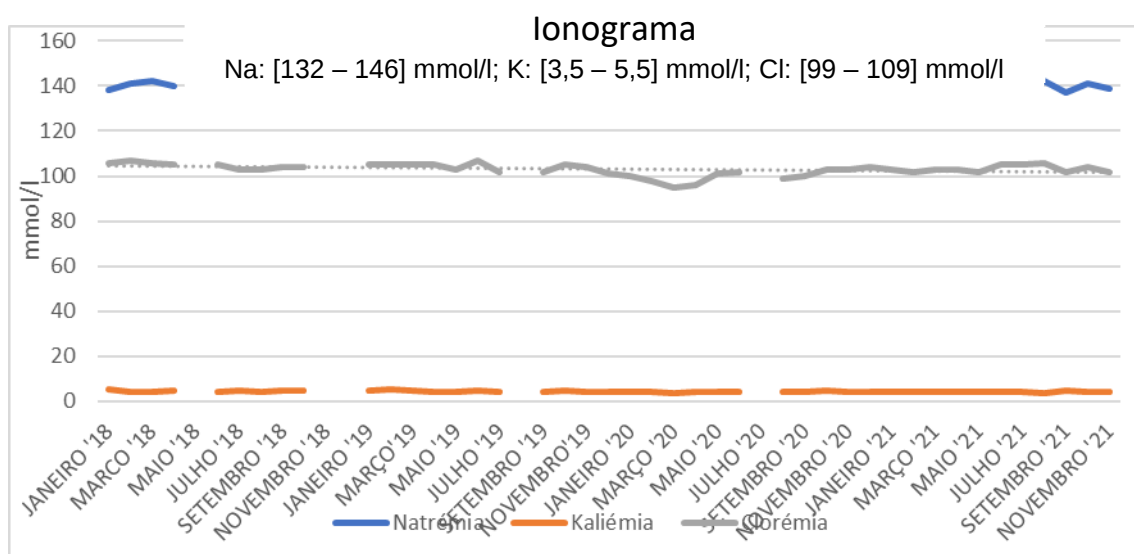
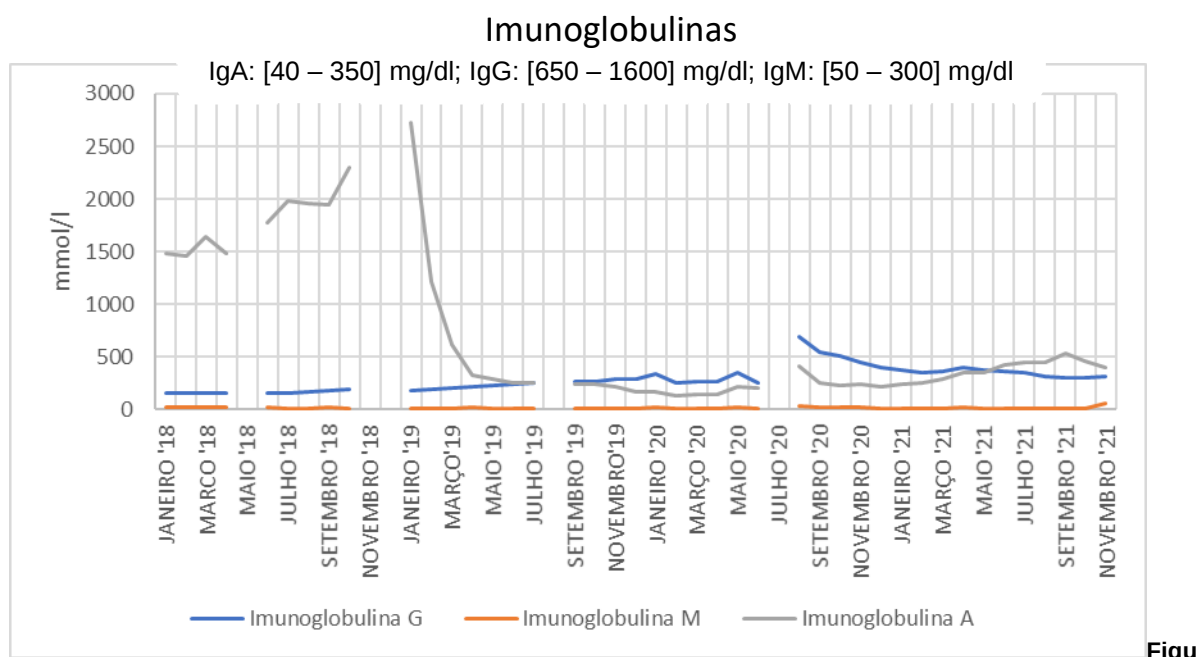


Figura 32: Resultados séricos do ionograma de janeiro de 2018 a abril de 2022

Quanto ao ionograma sérico, onde se inclui os valores de natrémia, kaliémia e clorémia verifica-se que à exceção da clorémia (que apresentava valores baixos em maio, junho e julho de 2020), estão todos dentro dos valores de referência.



ra 33: Resultados séricos da Imunoglobulina A; G e M, de janeiro de 2018 a abril de 2022

A imonoglobulina A apresentou valores muito elevados até junho de 2019 (valor de referência máximo 350 e atingiu valores superiores a 2000), normalizando a partir de julho desse ano. Contudo, em setembro de 2021 voltam os valores a subir atingindo 526 em abril de 2022. Ao contrário da imonoglobulina A, a M e a G apresentam ao longo do tempo valores baixos.

Por fim, é importante salientar que, em fevereiro de 2018, de acordo com o diagnóstico obtido em janeiro, iniciou-se o tratamento com Bortezomib 3,5 mg por via IV (Intra Venosa) que se prolongou até junho de 2018. Alcatrão et al. (2016) analisaram a abordagem terapêutica de uma mulher com um caso previamente não diagnosticado de MM não secretor, isto é, sem identificação de paraproteína na imunolectroforese ou imunofixação sérica ou urinária, numa doente internada por icterícia pruriginosa e volumosa hepatomegália. Referem que a utilização de novos agentes como o bortezomib e a talidomida e a rigorosa seleção de candidatos ao transplante medular melhoraram a sobrevida destes doentes atingidos por neoplasias hematológicas ainda incuráveis. No caso do nosso paciente, em junho, iniciou tratamento em ambulatório com cápsulas de Lenalidomida 15 mg, em ciclos de 21 dias. Gay et al. (2021) no seu estudo, também recorreram ao Bortezomib e, entre outras etapas, passaram para tratamento de

manutenção com Lenalidomida. Avaliaram a eficácia e a segurança de diferentes abordagens de indução e consolidação baseadas em Carfilzomibe (fármaco inibidor de proteossomas) com ou sem transplante e também do tratamento de manutenção com Carfilzomibe mais Lenalidomida versus Lenalidomida isoladamente em MM. Carfilzomibe mais Lenalidomida como terapia de manutenção melhorou a sobrevida e a progressão em comparação com o tratamento padrão de Lenalidomida isoladamente.

No nosso estudo, em outubro de 2020, devido a uma pneumonia o tratamento sofreu alterações em que, nos ciclos de 21 dias o tratamento era feito em dias intercalares (à segunda, quarta e sexta-feira). Realizaram-se análises mensalmente para monitorização do tratamento. Em março de 2021, realizaram-se novas análises nas quais alguns parâmetros apresentaram valores abaixo dos de referência, tais como: eosinófilos; albumina e creatinina. As proteínas totais normalizaram. Verificou-se aumento dos monócitos. De acordo com o diagnóstico, e para controle do tratamento, começaram a realizar-se análises aos electrólitos (Ionograma: natrémia; kaliémia e cloremia) e às Imunoglobulinas séricas: IgA; IgG e IgM. O ionograma apresenta valores dentro do intervalo de referência enquanto as imunoglobulinas apresentam alterações, tal como era expectável. IgA com valores muito acima do intervalo de referência e a IgG e IgM com valores abaixo do intervalo de referência.

Quanto aos aparelhos usados em laboratório, encontram-se descritos na tabela que se segue (Tabela 7).

Tabela 7: Aparelhos usados no laboratório e correspondentes parâmetros na determinação das análises clínicas

APARELHOS DE LABORATÓRIO		C O N C L U S Ã O
SYSMEX CS - 5100	Hematologia (Hemograma; VS)	
ADVIA CHEMISTRY XPT	Bioquímica (ureia; creatinina; AST; ALT; GGT; albumina; cálcio; LDH; ionograma; proteínas totais)	
BN PROSPEC	Cadeias leves livres (Soro)	
BN PROSPEC	Cadeias lves livres (urina)	
ADVIA CHEMISTRY XPT	Imunoglobulinas IgA, IgG, IgM	

o o cancro das principais causas de morte a nível mundial, o MM é um tipo de cancro em

que a sua deteção precoce apresenta ainda muitas limitações (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS, 2022]). O facto de ser um cancro em que a incidência é na fase adulta (maioritariamente no sexo masculino) e os sintomas que se apresentam no estadio inicial (cansaço e fraqueza muscular) podem muitas vezes induzir um diagnóstico pouco assertivo e identificados apenas como sintomas próprios da idade. Os pacientes com MM apresentam uma esperança média de vida de 5 a 10 anos (National Cancer Institute, 2022).

De momento, os fármacos que são utilizados para o tratamento de MM são nomeadamente Bortezomid e Lenalidomida.

O paciente diagnosticado com esta doença perdeu a sua qualidade de vida uma vez que os sintomas se revelam na fraqueza muscular e dores corporais, tal como mencionado por Siegel e seus colaboradores (Siegel et al., 2022).

Para além dos biomarcadores bioquímicos avaliados neste estudo existem outros que podem ser utilizados para o diagnóstico de MM, tais como: proteínas ECM; biomarcadores de angiogénese; células tumorais circulantes; microRNA; DNA circulante; células T; biomarcadores proteómicos e biomarcadores genéticos (ver 1.1.2.8) que não foram abordados no âmbito deste trabalho.

As técnicas de análise mais utilizadas para este tipo de neoplasia são: análises sanguíneas; análises à urina; biopsia e exames de imagiologia (raios-X; RMN e TAC) (Sergentanis et al., 2015).

Não existindo ainda uma cura para este tipo de cancro, o seu tratamento foca-se apenas na melhoria da qualidade de vida do paciente, por forma a aumentar a sua esperança média de vida. Pode-se desta forma sugerir a fisioterapia como um complemento ao tratamento, tal como aconteceu com o paciente em estudo.

Durante o tratamento do MM é importante realizar análises sanguíneas para efeitos de monitorização e eficácia do tratamento. Através dos resultados podem ser avaliados parâmetros essencialmente das Imunoglobulinas A, G e M além de que é importante avaliar a função renal (ureia e creatinina) e hepática (AST, ALT e GGT) devido ao risco de toxicidade devido a altas concentrações plasmáticas do fármaco usado na terapia. O hemograma e plaquetas são também importantes na monitorização, pois no caso de ocorrer anemia e plaquetas muito baixas, o tratamento terá de ser ajustado à situação e/ou ser interrompido, como foi verificado neste estudo. De acordo com os resultados obtidos, pode concluir-se que o tratamento não foi eficaz, tendo em linha de conta a esperança média de vida estimada (National Cancer Institute, 2022). Não obstante, os resultados que permitiram identificar os biomarcadores alterados, fora dos intervalos de

referência, e que levaram ao correto diagnóstico foram as proteínas totais com 8,8 g/dl, intervalo de referência: 5,7-8,2 g/dl; VS à 1ª hora com 100,00 mm/h, intervalo de referência: <13 mm/h; ferritina com 680,90 ng/ml, intervalo de referência 22,0-322,0 ng/ml; beta 2-globulinas com 3,41 %, intervalo de referência 0,2-0,53 %; gama globulinas com 0,17 %, intervalo de referência 0,71-1,54 %; razão Albumia/globulinas com 0,71 %, intervalo de referência 1,2-2,5 %; urémia com 58 mg/dl, intervalo de referência <50 mg/dl; LDH com 95 U/l, intervalo de referência 120-246 U/l; e calcémia com 13,7 mg/dl, intervalo de referência 8,7-10,4 mg/dl.

Contudo, ao longo do período de recolha de dados, de janeiro de 2018 a abril de 2022, verificaram-se alterações a nível de outros parâmetros bioquímicos, onde se destacaram ao longo deste período e os respetivos valores médios encontram-se fora dos intervalos de referência. Nesta lista encontram-se a RDW, que mede a variação de amplitude das hemácias, apresentando valores acima do limite máximo de referência, com nomeadamente $16,05 \pm 0,98$ %, (intervalo de referência 11,6-14,0 %), bem como os monócitos, que atuam em infeções e ajudam na remoção de tecidos mortos ou danificados, com $12,00 \pm 3,21 \times 10^3/\mu\text{l}$ (intervalo de referência $2,00-10,00 \times 10^3/\mu\text{l}$). O parâmetro que apresentou valores médios abaixo do limite mínimo do intervalo de referência foi a albumina com $3,26 \pm 0,23$ %, intervalo de referência 3,57-5,42 %.

Embora estes valores não sejam representativos de uma população, é possível ter em linha de conta quais as reais variações de um indivíduo e também quais os parâmetros biológicos mais afetados neste tipo de neoplasia.

Referências

- Alcatrão, M., Neves, C., Gaspar, A., Bravo, A., Margarido, E. & Estrada, H. (2016). Mieloma Múltiplo e Amiloidose AL. *Medicina Interna*, 23(1), 28-31. https://www.spmi.pt/revista/vol23/vol23_n1_2016_28_31.pdf
- Aulbach, A. D., & Amuzie, C. J. (2017). Biomarkers in Nonclinical Drug Development. In *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development* (pp. 447–471). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803620-4.00017-7>
- Ameri, Z., Ghiasi, S., Farsinejad, A., Hassanshahi, G., Ehsan, M. & Fatemi, A. (2019). Telomerase inhibitor MST-312 induces apoptosis of multiple myeloma cells and down-regulation of anti-apoptotic, proliferative and inflammatory genes. *Life Sci.*, 228, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.060>
- Antunes, L., Rocha-Gonçalves, F., Chacim, S., Lefèvre, C., Pereira, M., Pereira, S., Zagorska, A. & Bento, M. (2019). Real-world treatment patterns, resource use and cost burden of multiple myeloma in Portugal. *European J of Cancer Care*, 28(4), 1-9. <https://doi.org/10.1111/ecc.13026>
- Bain, B. (2016). *Células Sanguíneas - Um Guia Prático*. 5ª edição. Artmed Editora
- Banaszkiewicz, M., Małyszko, J., Vesole, D., Woźniowicz, K., Jurczyszyn, A., Żórawski, M., Krzanowski, M., Małyszko, J., Batko, K., Kuźniowski, M. & Krzanowska, K. (2019). New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J Clin Med.*, 8(11), 1828. <https://doi.org/10.3390/jcm8111828>
- Baz, R., Alemany, C., Green, R. & Hussein, M. (2004). Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. *Cancer*, 101(4), 790-795. <https://doi.org/10.1002/cncr.20441>
- Berenson, J. (2021). *Mieloma múltiplo*. Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/hematologia-e-oncologia/doen%C3%A7as-plasmocit%C3%A1rias/mieloma-m%C3%BAltiplo> [17.11.2022]
- Bergantim, R., João, C., Gerales, C., Neves, M., Trigo, F., Neves, M., Mendes, J., Pedrosa, H. & Lúcio, P. (2020). *Multiple myeloma in portugal: incidence, prevalence, mortality and treatment pattern*. European Hematology Association. <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/297938/rui.filipe.bergantim.multiple.myeloma.in.portugal.incidence.prevalence.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2ASortby%3D2%2Asearch%3DMULTIPLE+MYELOMA+IN+PORTUGAL%3A+INCIDENCE%2C+PREVALENCE%2C+MORTALITY+AND+TREATMENT+PATTERN> [16.11.2022]

- Björk, M. P., & Johansson, B. (2018). Gamma-Glutamyltransferase (GGT) as a biomarker of cognitive decline at the end of life: Contrasting age and time to death trajectories. *International Psychogeriatrics*, 30(7), 981–990. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002393>
- BMJ Best Practise (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/management-recommendations> [17.11.2022]
- Bridoux, F., Leung, N., Belmouaz, M., Royal, V., Ronco, P., Nasr, S., Femand, J. & International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (2021). Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney International*, 99(3), 570-580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.010>
- Burtis, C., Ashwood, E., Bruns, D. & Sawyer, B. (2008). *Tietz : fundamentos de química clínica*. Elsevier.
- Cançado, R. (2007). Mieloma Múltiplo e anemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 29 (1), 67-76. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100014>
- Carmeliet, P. (2005). Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 438(7070), 932-6. <https://doi.org/10.1038/nature04478>
- Carvalho, L. (2021). *Galectinas no mieloma múltiplo: avaliação da sua utilização como marcador de prognóstico*. [Tese Doutoramento em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife]. <https://attena.ufpe.br/handle/123456789/42475>
- Chaves, F., Tierno, B. & Xu, D. (2005). Quantitative determination of neutrophil VCS parameters by the Coulter automated Hematology Analyzer. *Am J Clin Pathol.*, 124(3), 440-444. <https://doi.org/10.1309/LLF7-5W0F-WQQ8-TCC5>
- Cheng, M., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., Dittrich, S. & Yansouni, C. (2020). Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.*, 172(11), 726-734. <https://doi.org/10.7326/M20-1301>
- Chernecky, C. & Berger, B. (2013). Protein electrophoresis - urine. In: Chernecky, C. & Berger, B. (eds.), *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures* (pp. 920-922). Elsevier Saunders.
- Chu, D., Akl, E., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. & COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242),1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

- Cowan, A., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M., Foreman, K., Gupta, R., Harvey, J., Hosgood, H., Jakovljevic, M., Khader, Y., Linn, S., Lad, D., Mantovani, L., Nong, V., Mokdad, A., Naghavi, M., Postma, M., ..., Fitzmaurice, C. (2018). Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.*, 4(9), 1221-1227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2128>
- Corre, J., Munshi, N. & Avet-Loiseau, H. (2021). Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood*, 137(1), 16-19. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004309>
- Diário de Notícias (2022). *Pandemia deixou quase 5 mil cancros por diagnosticar*. <https://www.dn.pt/sociedade/pandemia-deixou-quase-5-mil-cancros-por-diagnosticar-14534510.html> [17.11.2022]
- Dimopoulos, M., Kyle, R., Fermand, J.-P., Rajkumar, S., Miguel, J., Chanan-Khan, A., Ludwig, H., Joshua, D., Mehta, J., Gertz, M., Avet-Loiseau, H., Beksac, M., Anderson, K., Moreau, P., Singhal, S., Goldschmidt, H., Boccadoro, M., Kumar, S., Giralt, S., ... International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 (2011). Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 117(18), 4701-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-299529>
- Dytfeld, D., Luczak, M., Wrobel, T., Usnarska-Zubkiewicz, L., Brzezniakiewicz, K., Jamrozak, K., Giannopoulos, K., Przybylowicz-Chalecka, A., Ratajczak, B., Czerwinska-Rybak, J., Nowicki, A., Joks, M., Czechowska, E., Zawartko, M., Szczepaniak, T., Grzasko, N., Morawska, M., Bochenek, M., Kubicki, T., Morawska, M., Tusznio, T., Jakubowiak, A. & Komarnicki, M. (2016). Comparative proteomic profiling of refractory/relapsed Multiple Myeloma reveals biomarkers involved in resistance to bortezomib-based therapy. *Oncotarget*, 7, 56726-56736. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11059>
- Gay, F., Musto, P., Rota-Scalabrini, D., Bertamini, L., Belotti, Â., Galli, M., Offidani, M., Zamagni, E., Ledda, A., Grasso, M., Ballanti, S., Spadano, A., Cea, M., Patriarca, F., D'Agostino, M., Capra, A., Giuliani, N., Fabritiis, P., Aquino, S., Palma, A., ..., Boccadoro, M. (2021). Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 22(12), 1705-1720. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00535-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00535-0)

- Giaquinto, A., Miller, K., Tossas, K., Winn, R., Jemal, A. & Siegel, R. (2022). Cancer statistics for African American/Black People 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(3), 202-229. <https://doi.org/10.3322/caac.21718>
- Globocan (2020). Portugal. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf> [16.11.2022]
- Gómez, J., Enciso, B., Pollo, M., García, V. & Vera, S. (2021). Gammapatía monoclonal de significado incierto y evolución a mieloma múltiple: Experiencia en 153 pacientes. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 47(7), 441-447. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.05.011>
- Gupta, N., Sharma, A. & Sharma, A. (2020). Emerging biomarkers in Multiple Myeloma: A review. *Clinica Chimica Acta*, 503, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.026>
- Gwaltney-Brant, S. M. (2016). Nutraceuticals in hepatic diseases. In *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity* (pp. 87–99). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00007-3>
- Haldeman-Englert, C., Sather, R., & Novick, T. (2023). Blood Urea Nitrogen. In *Health Encyclopedia*.
- Heher, E., Helmut, G., Laubach, J. & Richardson, P. (2013). Kidney Disease and Multiple Myeloma. *CJASN*, 8(11), 2007-2017. <https://doi.org/10.2215/CJN.12231212>
- Heid, M. (2021). *What Is a GGT Test?* WebMD.
- Houwen, B. (2002). Blood film preparation and staining procedures. *Clin Lab Med.*, 22(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/s0272-2712\(03\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0272-2712(03)00064-7)
- Hussain, A., Almenfi, H., Almeshdewi, A., Hamza, M., Bhat, M. & Vijayashankar, N. (2019). Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Cureus* 11(5), e4716. <https://doi.org/10.7759/cureus.4716>
- Hutchison, C., Batuman, V., Behrens, J., Bridoux, F., Sirac, C., Dispenzieri, A., Herrera, G., Lachmann, H., Sanders, P. & International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (2011). The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 8(1), 43-51. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.168>
- Ibricevic-Balic, L., Icindic-Nakas, E., Hasic, S., Kiseljakovic, E., Sofo-Hafizovic, A. & Balic, S. (2016). Dilemma: Correlation Between Serum Level of Hepcidin and IL-6 in Anemic Myeloma Patients. *Med Arch*, 70(6), 429-432.
- INFARMED (2020). Retirado de <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Revlimid+%28Lenalidomida%29+2020/ad5e2991-80a9-82a2-b5de-6a8ccbbb424c> (consultado a 20 de Maio de 2023)

- Jacobs, E. & Haskell, C. (1991). Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer*, 15(6), 299-360. [https://doi.org/10.1016/0147-0272\(91\)90005-u](https://doi.org/10.1016/0147-0272(91)90005-u)
- Joshi, S., Khan, R., Sharma, M., Kumar, L. & Sharma, A. (2011). Angiopoietin-2: a potential novel diagnostic marker in multiple myeloma. *Clin Biochem.*, 44(8-9), 590-5. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.01.010>
- Kawano, Y., Roccaro, A., Ghobrial, I. & Azzi, J. (2017). Multiple Myeloma and the Immune Microenvironment. *Curr. Cancer Drug Targets*, 17(9), 806-818. <https://doi.org/10.2174/1568009617666170214102301>
- Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies. In *Antibodies* (Vol. 9, Issue 4, pp. 1–35). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antib9040053>
- Kyle, R., Gertz, M., Witzig, T., Lust, J., Lacy, M., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S., Offord, J., Larson, D., Plevak, M., Therneau, T. & Greipp, P. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.*, 78(1), 21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- Kyrgiou, M., Kalliala, I., Markozannes, G., Gunter, M., Paraskevaidis, E., Gabra, H., Martin-Hirsch, P. & Tsilidis, K. (2017). Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*, 356, 1-10. <https://doi.org/10.1136/bmj.i477>
- Le, T., Wolf, J., Peralta, C. & Webber, A. (2017). Kidney Transplantation for Kidney Failure Due to Multiple Myeloma: Case Reports. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(6), 858-862. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.023>
- Li, J., Wang, N., Tesfaluul, N., Gao, X., Liu, S. & Yue, B. (2017). Prognostic value of circulating plasma cells in patients with Multiple Myeloma: A meta-analysis. *PLoS one.*, 12(7), e0181447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181447>
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. & Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.*, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Lopez, J., Raval, M. & Mohan, M. (2020). Intractable Hypercalcemia in a Patient with Multiple Myeloma, an Infectious Etiology. *Transplant Infectious Disease*, 22(5), e13354. <https://doi.org/10.1111/tid.13354>
- Macias, D., Stips, A., Garcia-Gorriz, E. & Dosio, A. (2018). Hydrological and biogeochemical response of the Mediterranean Sea to freshwater flow changes for the end of the 21st century. *PLOS ONE* 13(2), e0192174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192174>
- Maltseva, D. & Rodin, S. (2018). Laminins in Metastatic Cancer. *Mol. Biol. (Mosk)*, 52(3), 411-434. <https://doi.org/10.7868/S0026898418030059>

- Manier, S., Liu, C.-J., Avet-Loiseau, H., Park, J., Shi, J., Campigotto, F., Salem, K., Huynh, D., Glavey, S., Rivotto, B., Sacco, A., Roccaro, A., Bouyssou, J., Minvielle, S., Moreau, P., Facon, T., Leleu, X., Weller, E., Trippa, L. & Ghobrial, I. (2017). Prognostic role of circulating exosomal miRNAs in multiple myeloma. *Blood*, 129(17), 2429-2436. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742296>
- Marta, M., Falcão, L. & Saavedra, J. (2009). *Mieloma Múltiplo: a propósito de um caso raro de gamapatia biclonal IgD/lambda – Abordagem diagnóstica e atitudes terapêuticas*. https://www.spmi.pt/revista/vol09/v09_n3_Mieloma_Multiplo.pdf
- Martinez-Lopes, J., Hernandez-Ibarburu, G., Alonso, R., Sanchez-Pina, J., Zamanillo, I., Lopez-Muñoz, N., Iñiguez, R., Cuellar, C., Calbacho, M., Paciello, M., Ayala, R., García-Barrio, N., Perez-Rey, D., Meloni, L., Cruz, J., Pedrera-Jiménez, M., Serrano-Balazote, P. & Cruz, J. (2021). Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. *Blood Cancer J.*, 11(12), 198. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00588-z>
- McShane, C., Murray, L., Landgren, O., O'Rorke, M., Korde, N., Kunzmann, A., Ismail, M. & Anderson, L. (2014). Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 23(2), 332-42. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0695>
- Michels, T. & Peterson, K. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 95(6), 373-383.
- Mithraprabhu, S., Morley, R., Khong, T., Kalff, A., Bergin, K., Hocking, J., Savvidou, I., Bowen, K., Ramachandran, M., Choi, K., Wong, B., Reynolds, J. & Spencer, A. (2019). Monitoring tumour burden and therapeutic response through analysis of circulating tumour DNA and extracellular RNA in multiple myeloma patients. *Leukemia*, 33(8), 2022-2033. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0469-x>
- MyHematologia (s/d). *O impacto da COVID-19 no tratamento dos doentes com mieloma múltiplo*. <https://www.myhematologia.pt/entrevistas/item/629-o-impacto-da-covid-19-no-tratamento-dos-doentes-com-mieloma-m%C3%BAltiplo.html> [17.11.2022]
- NHS. (2022). *Electrolyte test*.
- National Cancer Institute (2022). *Cancer Stat Facts: Myeloma*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> [16.11.2022]
- Nayaka, A., Fujita, S., Satake, A., Nakanishi, T., Azuma, Y., Tsubokura, Y., Hotta, M., Yoshimura, H., Ishii, K., Ito, T. & Nomura, S. (2017). Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol Rep.*, 9(1), 6887. <https://doi.org/10.4081/hr.2017.6887>

- Neves, M., Trigo, F., Rui, B., João, C., Lúcio, P., Mariana, N., Mendes, J., Pedrosa, H. & Geraldes, C. (2021). Multiple Myeloma in Portugal: Burden of Disease and Cost of Illness. *Pharmacoeconomics*. 39, 579-587. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00993-5>
- Nowicki, J., & Pizzorno, J. E. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. In *Textbook of Natural Medicine* (pp. 1600-1604.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43044-9.00200-4>
- Ordem dos Médicos (2022). *O impacto da pandemia no cancro: “Como é que vamos recuperar os doentes que ficaram para trás?”* <https://ordemdosmedicos.pt/o-impacto-da-pandemia-no-cancro-como-e-que-vamos-recuperar-os-doentes-que-ficaram-para-tras/>
- Organização Pan-Americana da Saúde (.Câncer. <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer> [consultado a 16.11.2022]
- Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., Petrucci, M., ... Moreau, P. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.,* 33(26), 2863-2969. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
- Pandala, S., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., Kota, V. & Ajebo, G. (2021). Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
- Piehler, A., Gulbrandsen, N., Kierulf, P. & Urdal, P. (2008). Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. *Clin Chem.*, 54(11), 1823-30. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.106153>
- Poi, M., Li, J., Johnson, J., Cho, Y., Sborov, D., Phelps, M., Hofmeister, C., (2019). A Single Nucleotide Polymorphism in SLC7A5 Was Associated With Clinical Response in Multiple Myeloma Patients. *Anticancer Res.*, 39(1), 67-72. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13080>
- Rajkumar, S., Dimopoulos, M., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastiris, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E.,, Miguel, J. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 15(12), e538-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

- Reid, I., Bristow, S. & Bolland, M. (2015). Calcium supplements: benefits and risks. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 354-368. <https://doi.org/10.1111/joim.12394>
- Riley, R. & McPherson, R.A. (2017). Basic Examination of Urine. In: McPherson, R.A. & Pincus, M.R. (Eds.), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (Chap 28, 445-479). Elsevier.
- Saha, S., Araf, Y. & Promon, S. (2022). Circulating tumor DNA in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis. *J Egypt Natl Canc Inst* 34(8), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s43046-022-00109-4>
- Sergentanis, T., Zagouri, F., Tsilimidos, G., Tsagianni, A., Tseliou, M., Dimopoulos, M., Psaltopoulou, T. (2015). Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*, 15(10), 563-77. e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.06.003>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.*, 87(4), 281-286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Rajkumar, S. (2022). Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 97(8), 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
- Shirley, M., Sayeed, S., Barnes, I., Finlayson, A. & Ali, R. (2013). Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol.*, 163(4), 465-77. <https://doi.org/10.1111/bjh.12562>
- Siegel, R., Miller, K., Fuchs, H. & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Singhal, T., (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.*, 87(4), 281-286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Smith, C., Ambis, S. & Landgren, O. (2018). Biological determinants of health disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J.*, 8(9), 85. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0118-z>
- Sud, A., Chattopadhyay, S., Thomsen, H., Sundquist, K., Sundquist, J., Houlston, R. & Hemminki, K. (2019). Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*, 134(12), 960-969. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001362>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Talamo, G., Farooq, U., Zangari, M., Liao, J., Dolloff, N., Loughran, T. & Epner, E. (2010). Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of

- Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 10(6), 464-8.
<https://doi.org/10.3816/CLML.2010.n.080>
- Texas Hematology Center (2022). *Multiple Myeloma Cancer*.
<https://www.texasoncology.com/getmedia/bdc51e6e-6bc1-48b8-b582-a1f5927c6848/Multiple-Myeloma-Fact-Sheet> [
- Tsang, M., Le, M., Ghazawi, F., Cyr, J., Alakel, A., Rahme, E., Lagacé, F., Netchiporouk, E., Moreau, L., Zubarev, A., Roshdy, O., Glassman, S., Sasseville, D., Popradi, G. & Litvinov, I. (2019). Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *ACS Journals*, 125(14), 2435-2444.
<https://doi.org/10.1002/cncr.32128>
- UCSF Health. (2019). *Aspartate aminotransferase (AST) blood test*.
- Verma, R., Kumar, L., Halder, A., Sharma, A., Gupta, R., Saxena, R., Chauhan, S. & Sinha, S. (2010). Multiple Myeloma: clinical implications of cytogenetic aberrations on selected plasma cells on conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH). *Blood*, 116(21), 4987.
<https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.4987.4987>
- Wallington-Beddoe, C. & Mynott, R. (2021). Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, 151(14), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01162-7>
- Waxman, A., Mink, P., Devesa, S., Anderson, W., Weiss, B., Kristinsson, S., McGlynn, K. & Landgren, O. (2010). Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*, 116(25), 5501-6.
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298760>
- Washington, I. M., & van Hoosier, G. (2012). Clinical Biochemistry and Hematology. In *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 57–116). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00003-1>
- Yadav, P., Cook, M. & Cockwell, P. (2016). Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis.*, 1(4), 241-57. <https://doi.org/10.1159/000442511>
- Zagouri, F., Kastritis, E., Zomas, A., Terpos, E., Katodritou, E., Symeonidis, A., Delimpasi, S., Pouli, A., Vassilakopoulos, T., Michalis, E., Giannouli, S., Kartasis, Z., Christoforidou, A., Kokoviadou, K., Hatzimichael, E., Gika, D., Megalakaki, C., Papaioannou, M., Kyrtsonis, M.-C.,... Greek Myeloma Study Group (2017). Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol.*, 99(5), 409-414. <https://doi.org/10.1111/ejh.12923>

- Zamagni, E., Cavo, M., Fakhri, B., Vij, R. & Roodman, D. (2018). Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 638-646. https://doi.org/10.1200/EDBK_205583
- Zhang, H.-T., Tian, E.-B., Chen, Y.-L., Deng, H.-T. & Wnag, Q.-T. (2015). Proteomic Analysis for Finding Serum Pathogenic Factors and Potential Biomarkers in Multiple Myeloma. *Chin. Med.*, 128(8), 1108-1113. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.155112>
- Zmorzyński, S., Popek-Marciniec, S., Szudy-Szczyrek, A., Wojcierowska-Litwin, M., Korszeń-Pilecka I., Chocholska, S., Styk, W., Hus, M. & Filip, A. (2019). The Association of GSTT1, GSTM1, and TNF- α Polymorphisms With the Risk and Outcome in Multiple Myeloma. *Front. Oncol.*, 9, 1056. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01056>
- Sparling, D. W. (2016). Bioindicators of Contaminant Exposure. In *Ecotoxicology Essentials* (pp. 45–66). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801947-4.00003-2>

ANEXO

Anexo 1 – Tabelas de resultados das análises sanguíneas

Parametros	Unidades	Valores Referência		2018												
		Mínimo	Máximo	JANEIRO '18	FEVEREIRO '18	MARCO '18	ABRIL '18	MAIO '18	UNHO '18	JULHO '18	AGOSTO '18	SETEMBRO '18	OUTUBRO '18	NOVEMBRO '18	DEZEMBRO '18	
HEMOGRAMA																
Eritrograma:																
Hemoglobina	g/dl	13,0	17,0	10		9,4	10	10,03	10,5	10,8		11,3	11,3	11,7	11	
Eritrócitos	x10 ⁹ /μl	4,50	5,50	3,35		3,06	3,46	3,41	3,5	3,54		3,71	3,66	3,85	3,6	
Hematócrito	%	40,0	50,0	30,2		27,4	30,7	31,8	31,7	32,6		33,7	33,8	36,3	32,6	
V.G.M.	fl	80,0	97,0	90,1		89,5	88,7	93,3	90,6	92,1		90,8	92,3	94,3	90,6	
H.G.M.	pg	27,0	32,0	29,9		30,7	28,9	30,2	30	30,5		30,5	30,9	30,4	30,6	
C.M.H.G.	g/dl	32,0	36,0	33,1		34,3	32,6	32,4	33,1	33,1		33,5	33,4	32,2	33,7	
R.D.W.	%	11,6	14,0	15,3		16	15,9	16,5	16,2	15,6		14,9	14,2	14,6	14	
Leucograma:																
Leucócitos	x10 ⁹ /μl	4,0	10,0	5,8		4,3	2,7	3	2,3	3,2		3,8	3,8	3,8	4	
Neutrófilos	x10 ⁹ /μl	40,0	80,0	55,9		63,5	51,8	54,6	56,7	51,2		61,7	57,5	59	50,6	
Eosinófilo	x10 ⁹ /μl	1,00	6,00	2,1		0,7	1,1	1,7	0,9	1,9		1,8	1,9	1,6	1,5	
Basófilos	x10 ⁹ /μl	0,00	2,00	0,5		0,2	0,4	0,7	0,4	0,6		0,5	1,1	0,3	0,8	
Linfócitos	x10 ⁹ /μl	20,00	40,00	32,1		21,8	33,6	30,5	29,4	31,5		21,9	26,4	27,2	33,5	
Monócitos	x10 ⁹ /μl	2,00	10,00	9,4		13,8	13,1	12,5	12,6	14,8		14,1	13,1	11,9	13,6	
Trombocitograma																
Plaquetas	x10 ⁹ /μl	150	400	135		127	94	98	145	149		133	161	130	142	
Reticulócitos	%	0,5	1,5	0,7												
Hgb Reticulocitária	pg	32,1	38,8	33,6												
VS à 1ª Hora	mm/hora	<13	<13	100												
Ferritina	ng/ml	22,0	322,0	680,9												
Transferrina	mg/dl	215,0	365,0	181,5												
Siderêmia	μg/dl	65	175	64												
TP																
Tempo	segundos	10,30	12,80	12,2												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2018											
		Mínimo	Máximo	JANEIRO '18	FEVEREIRO '18	MARCO '18	ABRIL '18	MAIO '18	UNHO '18	JULHO '18	AGOSTO '18	SETEMBRO '18	OUTUBRO '18	NOVEMBRO '18	DEZEMBRO '18
Porcentagem	%	82,00	121,00	76,5											
INR		2,0	3,5	1,17											
aPTT	segundos	23,00	31,90	28,7											
Proteínas Totais	g/dl	5,7	8,2	8,8		6,6									
Electroforese Proteínas Totais															
Albumina	%	3,57	5,42	3,65		2,9	3,1	3,1	3,2	3,3		3,2	3,1	3,2	3,2
Alfa 1-Globulina	%	0,18	0,4	0,33											
Alfa 2-Globulina	%	0,45	0,97	0,78											
Beta 1-Globulina	%	0,3	0,59	0,45											
Beta 2-Globulina	%	0,2	0,53	3,41											
Gama-Globulinas	%	0,71	1,54	0,17											
Rel. Alb/Globulinas		1,2	2,5	0,71											
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,05	1	0,059											
Uricémia	mg/dl	3,7	9,2	8,8											
Urémia	mg/dl	50	50	58		43	30	37	44	47		35	53	42	53
Creatinina	mg/dl	0,7	1,3	1,02		0,44	0,49	0,56	0,72	0,71		0,76	0,75	0,76	0,89
LDH	U/l	120	246	95											
CK total	U/l	32	294	24											
AST	U/l	0	34	20		15	19	19	24	30		30	32	32	27
ALT	U/l	10	49	9		14	9	15	17	33		23	19	30	22
GGT	U/l	0	73	26		32	28	33	51	65		54	60	76	56
Fosfatase Alcalina	U/l	45	129	105											
Calcémia	mg/dl	8,7	10,4	13,7		8,8	8,4	8,1	8,2	8		8,1	8,9	8,5	8,8
Fosfatémia	mg/dl	2,4	5,1	2,4											
Ionograma Sérico															
Natrémia	mmol/l	132	146			138	138	141	142	140		140	139	139	139
Kaliémia	mmol/l	3,5	5,5			4,3	5,3	4,3	4,1	4,5		4,1	4,5	4,2	4,9
Clorémia	mmol/l	99	109			104	106	107	106	105		105	103	103	104
Imunoglobulinas Séricas															
Imunoglobulina A	mg/dl	40	350			1441,25	1478,29	1456,96	1637,05	1489,16		1776,56	1987,5	1952,66	1944,65
Imunoglobulina M	mg/dl	50	300			19,7	19,7	19,7	19,7	19,7		19,7	7,24	7,49	19,7
Imunoglobulina G	mg/dl	650	1600			147,7	157,9	150,24	154,38	161,77		159,2	160,81	170,93	174,62

Parametros	Unidades	Valores Referência		2018											
		Mínimo	Máximo	JANEIRO '18	FEVEREIRO '18	MARÇO '18	ABRIL '18	MAIO '18	JUNHO '18	JULHO '18	AGOSTO '18	SETEMBRO '18	OUTUBRO '18	NOVEMBRO '18	DEZEMBRO '18
Cadeias Livres Livres (K/L) (Urina)															
Cadeias Kappa	mg/dL	0	25,8				1530	2250							
Cadeias Lambda	mg/dL	0	11,3				5,5	10,4							
Razão Kappa/Lambda	mg/dL	1,4	6,2				278,18	216,35							
Cadeias Livres Livres Séricas															
Cadeias Kappa	mg/l	3,3	19,4												
Cadeias Lambda	mg/l	5,71	26,3												
Razão Kappa/Lambda		0,26	1,65												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2019											
		Mínimo	Máximo	JANEIRO '19	FEVEREIRO '19	MARÇO '19	ABRIL '19	MAIO '19	JUNHO '19	JULHO '19	AGOSTO '19	SETEMBRO '19	OUTUBRO '19	NOVEMBRO '19	DEZEMBRO '19
HEMOGRAMA															
Eritrograma:															
Hemoglobina	g/dl	13,0	17,0	11,2			11	11,3	13	12,1	13,1	13,3	13,2		13,8
Eritrócitos	x10 ⁸ /µl	4,50	5,50	3,76			3,63	3,62	4,27	4,14	4,29	4,39	4,27		4,56
Hematócrito	%	40,0	50,0	34,7			33,3	33,8	40	37,6	39,1	40,3	40,9		42,4
V.G.M.	fl	80,0	97,0	92,3			91,7	93,4	93,7	90,8	91,1	91,8	95,8		93
H.G.M.	pg	27,0	32,0	29,8			30,3	31,2	30,4	29,2	30,5	30,3	30,9		30,3
C.M.H.G.	g/dl	32,0	36,0	32,3			33	33,4	32,5	32,2	33,5	33	32,3		32,6
R.D.W.	%	11,6	14,0	14,4			14,9	15,4	15,9	16,6	17,5	17,2	16,7		16,6
Leucograma:															
Leucócitos	x10 ³ /µl	4,0	10,0	4,1			4,4	2,5	4,2	1,7	5,2	3,7	2,8		4,7
Neutrófilos	x10 ³ /µl	40,0	80,0	52,6			57,1	65	76	40,9	79,3	71,9	52,3		56,8
Eosinófilo	x10 ³ /µl	1,00	6,00	1,2			1,4	0	2	8,2	0,2	1,1	5,7		3,4
Basófilos	x10 ³ /µl	0,00	2,00	0,5			0,9	0	0	0,6	2,1	1,9	1,4		1,9
Linfócitos	x10 ³ /µl	20,00	40,00	33,9			28,6	26	15	39,8	11,2	18,3	27,4		21,2
Monócitos	x10 ³ /µl	2,00	10,00	11,8			12	5	5	10,5	7,2	6,8	13,2		16,7
Trombocitograma															
Plaquetas	x10 ³ /µl	150	400	144			154	123	107	95	209	109	104		185
Reticulócitos	%	0,5	1,5												
Hgb Reticulocitária	pg	32,1	38,8												
VS à 1ª Hora	mm/hora	<13	<13												
Ferritina	ng/ml	22,0	322,0												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2019											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '19	FEVEREIRO '19	MARÇO '19	ABRIL '19	MAIO '19	JUNHO '19	JULHO '19	AGOSTO '19	SETEMBRO '19	OUTUBRO '19	NOVEMBRO '19	DEZEMBRO '19
Transferrina	mg/dl	215,0	365,0												
Siderémia	µg/dl	65	175												
TP															
Tempo	segundos	10,30	12,80												
Porcentagem	%	82,00	121,00												
INR		2,0	3,5												
aPTT	segundos	23,00	31,90												
Proteínas Totais	g/dl	5,7	8,2												
Electroforese Proteínas Totais															
Albumina	%	3,57	5,42	3,2			3,2	3,3	3,6	3,2	3,4	3,5	3,6		3,4
Alfa 1-Globulina	%	0,18	0,4												
Alfa 2-Globulina	%	0,45	0,97												
Beta 1-Globulina	%	0,3	0,59												
Beta 2-Globulina	%	0,2	0,53												
Gama-Globulinas	%	0,71	1,54												
Rel, Alb/Globulinas		1,2	2,5												
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,05	1												
Uricémia	mg/dl	3,7	9,2												
Urémia	mg/dl	50	50	49			47	37	41	43	36	37	35		35
Creatinina	mg/dl	0,7	1,3	0,86			0,91	0,88	0,87	0,88	0,76	0,79	0,85		0,85
LDH	U/l	120	246												
CK total	U/l	32	294												
AST	U/l	0	34	30			31	21	19	11	15	18	19		17
ALT	U/l	10	49	23			18	26	30	49	26	29	36		28
GGT	U/l	0	73	58			63	75	67	61	45	43	41		44
Fosfatase Alcalina	U/l	45	129												
Calcémia	mg/dl	8,7	10,4	9			9,2	8,5	8,4	7,3	8,6	8,6	8,4		8,4

Parametros	Unidades	Valores Referência		2019											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '19	FEVEREIRO '19	MARÇO '19	ABRIL '19	MAIO '19	JUNHO '19	JULHO '19	AGOSTO '19	SETEMBRO '19	OUTUBRO '19	NOVEMBRO '19	DEZEMBRO '19
Fosfatémia	mg/dl	2,4	5,1												
Ionograma Sérico															
Natrémia	mmol/l	132	146	139			140	139	140	139	137	139	141		139
Kaliémia	mmol/l	3,5	5,5	4,6			4,8	5	4,8	4	4,3	4,7	4,3		3,9
Clorémia	mmol/l	99	109	104			105	105	105	105	103	107	102		102
Imunoglobulinas Séricas															
Imunoglobulina A	mg/dL	40	350	2295,13			2728,06	1212,49	613,75	328,87	289,45	254,14	254,78		241,15
Imunoglobulina M	mg/dL	50	300	7,87			7,58	11,38	8,24	19,7	9,26	10,45	10,72		11,84
Imunoglobulina G	mg/dL	650	1600	189,73			185,18	196,94	210,38	212,52	232,67	240,4	257,98		260,7
Cadeias Leves Livres (K/L) (Urina)															
Cadeias Kappa	mg/dL	0	25,8												
Cadeias Lambda	mg/dL	0	11,3												
Razão Kappa/Lambda	mg/dL	1,4	6,2												
Cadeias Leves Livres Séricas															
Cadeias Kappa	mg/l	3,3	19,4												
Cadeias Lambda	mg/l	5,71	26,3												
Razão Kappa/Lambda		0,26	1,65												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2020											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '20	VEREIRO '20	MARÇO '20	ABRIL '20	MAIO '20	JUNHO '20	JULHO '20	AGOSTO '20	SETEMBRO '20	OUTUBRO '20	NOVEMBRO '20	DEZEMBRO '20
HEMOGRAMA															
Eritrograma:															
Hemoglobina	g/dl	13,0	17,0	13,1	13	13,8	14,6	11,8	11,3	11,5	11,6	11,8		10,9	13,2
Eritrócitos	x10 ⁹ /μl	4,50	5,50	4,22	4,37	4,53	4,84	3,89	3,77	3,81	3,95	3,89		3,65	4,36
Hematócrito	%	40,0	50,0	39,4	39,6	42,4	44,8	35,6	34	34,1	35,3	35,6		32,5	40,6
V.G.M.	fl	80,0	97,0	93,4	90,6	93,6	92,6	91,5	90,2	89,5	89,4	91,5		89	93,1
H.G.M.	pg	27,0	32,0	31	29,7	30,5	30,2	30,3	30	30,2	29,4	30,3		29,9	30,3
C.M.H.G.	g/dl	32,0	36,0	33,3	32,8	32,6	32,6	33,2	33,2	33,7	32,9	33,2		33,5	32,5
R.D.W.	%	11,6	14,0	16,3	16,4	16,8	16,9	17,2	16,6	17,8	18,3	18,3		16,8	16,8
Leucograma:															
Leucócitos	x10 ⁹ /μl	4,0	10,0	4,8	3,2	4,2	5,2	3,1	3,3	2,9	2,9	2,8		4,4	4,4
Neutrófilos	x10 ⁹ /μl	40,0	80,0	68,5	69,3	64,9	68,8	67,8	65,3	65,4	57,9	60,6		70,6	67,7
Eosinófilo	x10 ⁹ /μl	1,00	6,00	1,1	0,3	0,2	0,6	1,3	1,2	1,4	0,3	0,4		0,5	0,2
Basófilos	x10 ⁹ /μl	0,00	2,00	2,9	2,5	2,6	2,7	1,3	0,6	1	3,5	3,5		3,2	2
Linfócitos	x10 ⁹ /μl	20,00	40,00	16,6	20,8	15,9	18,5	20,4	21,2	24,2	28,2	23,4		17,8	19,9
Monócitos	x10 ⁹ /μl	2,00	10,00	10,9	7,1	16,4	9,4	9,2	11,7	8	10,01	12,1		7,9	10,2
Trombocitograma															
Plaquetas	x10 ⁹ /μl	150	400	164	189	189	210	163	116	125	183	182		259	213
Reticulócitos	%	0,5	1,5												
Hgb Reticulocitária	pg	32,1	38,8												
VS a 1h Hora	mm/hora	<13	<13												
Ferritina	ng/ml	22,0	322,0												
Transferrina	mg/dl	215,0	365,0												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2020											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '20	VEREIRO '20	MARÇO '20	ABRIL '20	MAIO '20	JUNHO '20	JULHO '20	AGOSTO '20	SETEMBRO '20	OUTUBRO '20	NOVEMBRO '20	DEZEMBRO '20
Siderémia	μg/dl	65	175												
TP															
Tempo	segundos	10,30	12,80												
Percentagem	%	82,00	121,00												
INR		2,0	3,5												
aPTT	segundos	23,00	31,90												
Proteínas Totais	g/dl	5,7	8,2												
Electroforese Proteínas Totais															
Albumina	%	3,57	5,42	3,2	3,3	3,4	3,8	2,9	3	2,9	3,3	3,1		2,9	3,6
Alfa 1-Globulina	%	0,18	0,4												
Alfa 2-Globulina	%	0,45	0,97												
Beta 1-Globulina	%	0,3	0,59												
Beta 2-Globulina	%	0,2	0,53												
Gama-Globulinas	%	0,71	1,54												
Rel. Alb/Globulinas		1,2	2,5												
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,05	1												
Uricémia	mg/dl	3,7	9,2												
Urémia	mg/dl	50	50	42	40	36	33	32	35	30	30	33		32	35
Creatinina	mg/dl	0,7	1,3	0,79	0,82	0,83	0,78	0,75	0,77	0,81	0,67	0,76		0,71	0,71
LDH	U/l	120	246												
CK total	U/l	32	294												
AST	U/l	0	34	16	18	12	14	10	9	11	12	12		13	12
ALT	U/l	10	49	25	29	26	18	13	12	11	10	13		10	10
GGT	U/l	0	73	47	49	22	18	12	11	10	13	14		17	11
Fosfatase Alcalina	U/l	45	129												
Calcémia	mg/dl	8,7	10,4	8,2	8,5	8,8	9	7,9	8,2	7,8	8,4	8,5		8,4	8,9
Fosfatémia	mg/dl	2,4	5,1												
Ionograma Sérico															

Parametros	Unidades	Valores Referência		2020											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '20	VEREIRO '20	MARÇO '20	ABRIL '20	MAIO '20	JUNHO '20	JULHO '20	AGOSTO '20	SETEMBRO '20	OUTUBRO '20	NOVEMBRO '20	DEZEMBRO '20
Natrémia	mmol/l	132	146	141	139	140	140	136	136	137	138	141		137	139
Kaliémia	mmol/l	3,5	5,5	4,4	4,3	4	4	3,9	3,6	3,9	4,1	3,9		4	4
Clorémia	mmol/l	99	109	105	104	101	100	98	95	96	101	102		99	100
Imunoglobulinas Séricas															
Imunoglobulina A	mg/dL	40	350	246,51	218,85	164,27	172,87	131,73	140,04	144,99	217,92	205,02		406,73	250,41
Imunoglobulina M	mg/dL	50	300	13,97	11,89	10,42	17,43	8,58	9,56	15,34	16,66	14,5		35,12	20,82
Imunoglobulina G	mg/dL	650	1600	267,01	289,86	288,19	344,14	248,32	269,11	261,69	346,48	249,8		687,88	547,27
Cadeias Leves Livres (K/L) (Urina)															
Cadeias Kappa	mg/dL	0	25,8												
Cadeias Lambda	mg/dL	0	11,3												
Razão Kappa/Lambda	mg/dL	1,4	6,2												
Cadeias Leves Livres Séricas															
Cadeias Kappa	mg/l	3,3	19,4				13,64	16,38							
Cadeias Lambda	mg/l	5,71	26,3				13,09	17,21							
Razão Kappa/Lambda		0,26	1,65				1	0,952							

Parametros	Unidades	Valores Referência		2021											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '21	VEREIRO '21	MARÇO '21	ABRIL '21	MAIO '21	JUNHO '21	JULHO '21	AGOSTO '21	SETEMBRO '21	OUTUBRO '21	NOVEMBRO '21	DEZEMBRO '21
HEMOGRAMA															
Eritrograma:															
Hemoglobina	g/dl	13,0	17,0	13,2	13	12,8	12,6	11,7	12,2	13	12,5	12,7	12,8	12,1	12,9
Eritrócitos	x10^8/μl	4,50	5,50	4,47	4,47	4,3	4,41	3,96	4,1	4,55	4,29	4,27	4,34	4,15	4,33
Hematócrito	%	40,0	50,0	40,2	40,4	38,5	38,7	35,2	36,4	41,3	38,6	38,3	40,2	38	39,7
V.G.M.	fl	80,0	97,0	89,9	90,4	89,5	87,8	88,9	88,8	90,8	90	89,7	92,6	91,6	91,7
H.G.M.	pg	27,0	32,0	29,5	29,1	29,8	28,6	29,5	29,8	28,6	29,1	29,7	29,5	29,2	29,8
C.M.H.G.	g/dl	32,0	36,0	32,8	32,2	33,3	32,6	33,2	33,5	31,5	32,4	33,2	31,8	31,8	32,5
R.D.W.	%	11,6	14,0	15,9	15,9	15,7	15,3	15,4	15,9	15,9	16	16,3	15,7	15,4	15,5
Leucograma:															
Leucócitos	x10^3/μl	4,0	10,0	4,8	4	4,5	4,2	3,2	3,9	4,3	3,8	4	3,5	3,3	4,6
Neutrófilos	x10^3/μl	40,0	80,0	68	38,9	35,8	39,8	34	38,5	57,7	52,2	56	57,6	60,3	64,1
Eosinófilo	x10^3/μl	1,00	6,00	0,6	2	2,9	2,1	2,8	1,3	0,9	2,4	0,8	0,8	0,9	0,4
Basófilos	x10^3/μl	0,00	2,00	0,8	1,2	1,6	1,7	1,2	2,6	1,2	1,3	1,5	1,4	1,2	1,3
Linfócitos	x10^3/μl	20,00	40,00	20,4	40,8	46,6	40,6	46,9	42,2	25,6	28	27,4	26,3	25,5	17,1
Monócitos	x10^3/μl	2,00	10,00	10,2	17,1	13,1	15,8	15,1	15,4	14,6	16,1	14,3	13,9	12,1	17,1
Trombocitograma															
Plaquetas	x10^3/μl	150	400	161	122	134	150	101	153	182	112	144	150	133	177
Reticulócitos	%	0,5	1,5												
Hgb Reticulocitária	pg	32,1	38,8												
VS à 1ª Hora	mm/hora	<13	<13												
Ferritina	ng/ml	22,0	322,0												
Transferrina	mg/dl	215,0	365,0												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2021											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '21	VEREIRO '21	MARÇO '21	ABRIL '21	MAIO '21	JUNHO '21	JULHO '21	AGOSTO '21	SETEMBRO '21	OUTUBRO '21	NOVEMBRO '21	DEZEMBRO '21
Siderémia	µg/dl	65	175												
TP															
Tempo	segundos	10,30	12,80												
Porcentagem	%	82,00	121,00												
INR		2,0	3,5												
aPTT	segundos	23,00	31,90												
Proteínas Totais	g/dl	5,7	8,2												
Electroforese Proteínas Totais															
Albumina	%	3,57	5,42	3,5	3,4	3,1	3,3	3							
Alfa 1-Globulina	%	0,18	0,4												
Alfa 2-Globulina	%	0,45	0,97												
Beta 1-Globulina	%	0,3	0,59												
Beta 2-Globulina	%	0,2	0,53												
Gama-Globulinas	%	0,71	1,54												
Rel. Alb/Globulinas		1,2	2,5												
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,05	1												
Uricémia	mg/dl	3,7	9,2												
Urémia	mg/dl	50	50	46	29	33	37	28	36	46	36	41	37	43	40
Creatinina	mg/dl	0,7	1,3		0,72	0,76	0,74	0,73	0,81	0,91	0,76	0,86	0,81	0,82	0,77
LDH	U/l	120	246												
CK total	U/l	32	294												
AST	U/l	0	34	14	16	13	14	12							
ALT	U/l	10	49	9	18	10	13	9							
GGT	U/l	0	73	12	13	12	10	6							
Fosfatase Alcalina	U/l	45	129												
Calcémia	mg/dl	8,7	10,4	8,8	8,5	8,3	8,4	8,4	8,7	8,8	8,7	8,5	8,8	8,6	8,6
Fosfatémia	mg/dl	2,4	5,1												
Ionograma Sérico															

Parametros	Unidades	Valores Referência		2021											
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '21	VEREIRO '21	MARÇO '21	ABRIL '21	MAIO '21	JUNHO '21	JULHO '21	AGOSTO '21	SETEMBRO '21	OUTUBRO '21	NOVEMBRO '21	DEZEMBRO '21
Natrémia	mmol/l	132	146	139	140	142	140	139	140	141	140	141	141	142	137
Kaliémia	mmol/l	3,5	5,5	4,5	4	4,2	4,1	3,9	4,1	4	4	3,9	3,9	3,7	4,4
Clorémia	mmol/l	99	109	103	103	104	103	102	103	103	102	105	105	106	102
Imunoglobulinas Séricas															
Imunoglobulina A	mg/dL	40	350	233,53	240,84	217,72	235,41	256,67	295,73	353,06	348,78	420,43	443,94	452,9	533,97
Imunoglobulina M	mg/dL	50	300	17	16,15	15,42	12,82	11,8	12,89	16,3	14,67	12,72	12,75	12,27	10,3
Imunoglobulina G	mg/dL	650	1600	503,18	448,56	395,44	378,42	347,1	366,19	404,13	372	357,44	349,59	313,94	303,03
Cadeias Leves Livres (K/L) (Urina)															
Cadeias Kappa	mg/dL	0	25,8												
Cadeias Lambda	mg/dL	0	11,3												
Razão Kappa/Lambda	mg/dL	1,4	6,2												
Cadeias Leves Livres Séricas															
Cadeias Kappa	mg/l	3,3	19,4												
Cadeias Lambda	mg/l	5,71	26,3												
Razão Kappa/Lambda		0,26	1,65												

Parametros	Unidades	Valores Referência		2022			
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '22	VEREIRO '22	MARÇO '22	ABRIL '22
HEMOGRAMA							
Eritrograma:							
Hemoglobina	g/dl	13,0	17,0	12,9	12	10,6	11,2
Eritrócitos	$\times 10^8/\mu\text{l}$	4,50	5,50	4,35	4,01	3,53	3,66
Hematócrito	%	40,0	50,0	40,3	35,8	33,1	34
V.G.M.	fl	80,0	97,0	92,6	89,3	93,8	92,9
H.G.M.	pg	27,0	32,0	29,7	29,9	30	30,6
C.M.H.G.	g/dl	32,0	36,0	32	33,5	32	32,9
R.D.W.	%	11,6	14,0	15,2	15,8	16,8	14,8
Leucograma:							
Leucócitos	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4,0	10,0	4,3	3,4	4	4,3
Neutrófilos	$\times 10^3/\mu\text{l}$	40,0	80,0	65,4	79,8	68,6	53,5
Eosinófilo	$\times 10^3/\mu\text{l}$	1,00	6,00	1,2	0,6	0,02	0,9
Basófilos	$\times 10^3/\mu\text{l}$	0,00	2,00	0,7	0,3	0,02	0,5
Linfócitos	$\times 10^3/\mu\text{l}$	20,00	40,00	17,9	12,3	16,2	33,9
Monócitos	$\times 10^3/\mu\text{l}$	2,00	10,00	14,8	7	14,2	11,2

Parametros	Unidades	Valores Referência		2022			
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '22	VEREIRO '22	MARÇO '22	ABRIL '22
Trombocitograma							
Plaquetas	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150	400	103	137	140	136
Reticulócitos	%	0,5	1,5				
Hgb Reticulocitária	pg	32,1	38,8				
VS à 1ª Hora	mm/hora	<13	<13				
Ferritina	ng/ml	22,0	322,0				
Transferrina	mg/dl	215,0	365,0				
Siderémia	$\mu\text{g/dl}$	65	175				
TP							
Tempo	segundos	10,30	12,80				
Percentagem	%	82,00	121,00				
INR		2,0	3,5				
aPTT	segundos	23,00	31,90				
Proteínas Totais	g/dl	5,7	8,2				
Electroforese Proteínas Totais							
Albumina	%	3,57	5,42				
Alfa 1-Globulina	%	0,18	0,4				
Alfa 2-Globulina	%	0,45	0,97				

Parametros	Unidades	Valores Referência		2022			
		Mínimo	Máximo	ANEIRO '22	VEREIRO '22	MARÇO '22	ABRIL '22
Beta 1-Globulina	%	0,3	0,59				
Beta 2-Globulina	%	0,2	0,53				
Gama-Globulinas	%	0,71	1,54				
Rel, Alb/Globulinas		1,2	2,5				
Proteína C Reactiva	mg/dl	0,05	1				
Uricémia	mg/dl	3,7	9,2				
Urémia	mg/dl	50	50	38	32		29
Creatinina	mg/dl	0,7	1,3	0,66	0,55		0,69
LDH	U/l	120	246				
CK total	U/l	32	294				
AST	U/l	0	34				
ALT	U/l	10	49				
GGT	U/l	0	73				
Fosfatase Alcalina	U/l	45	129				
Calcémia	mg/dl	8,7	10,4	8,3	8,4		8,7
Fosfatémia	mg/dl	2,4	5,1				
Ionograma Sérico							
Natrémia	mmol/l	132	146	141	139		141
Kaliémia	mmol/l	3,5	5,5	4,1	4,3		4,6
Clorémia	mmol/l	99	109	104	102		104