



Artigo de revisão

Dificuldades encontradas no diagnóstico do mieloma múltiplo na atenção primária: revisão integrativa da literatura

Iberto Medeiros Cardozo¹  e Caroline Pereira Almeida¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença que afeta principalmente idosos com média de idade de 70 anos ao diagnóstico, considerada segunda doença hematológica maligna mais comum (KOSHIARIS *et al.*, 2018a; KING, 2018; PALUMBO *et al.*, 2011). Entretanto, devido não constar nas estimativas do instituto nacional do câncer, sua incidência no Brasil é incerta (BRASIL, 2020).

Nesse câncer, ocorre a proliferação clonal de células plasmáticas, aumento de secreção de imunoglobulinas, supressão da medula óssea e aumento da viscosidade sanguínea, cursando com dor óssea, fraqueza, anemia e cefaleia, sintomas comuns em pacientes da atenção primária sem a doença (KOSHIARIS *et al.*, 2018b; SHEPHARD *et al.*, 2015). Por esse motivo, pacientes com mieloma, quando comparados a outros tipos de câncer, apresentam um maior tempo para o diagnóstico antes de serem encaminhados a um especialista (LYRATZOPOULOS *et al.*, 2012; LYRATZOPOULOS *et al.*, 2014).

O caráter não específico das manifestações do mieloma que, mesmo em combinação, possuem um valor preditivo < 1%, provoca um tempo médio de três meses para o diagnóstico, além disso exames solicitados comumente por clínicos na investigação desses sintomas, como o hemograma completo, marcadores inflamatórios e testes de função renal, que são amplamente disponíveis na atenção primária, podem ter seus resultados alterados até dois anos antes da identificação da doença, fato que possibilita uma janela para a detecção precoce da doença (KOSHIARIS *et al.*, 2018a; KOSHIARIS *et al.*, 2018b; SHEPHARD *et al.*, 2015; LYRATZOPOULOS *et al.*, 2012).

A descoberta precoce do MM e seu manejo adequado pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduz a intensidade dos sintomas, evita as complicações e sequelas da doença. (KOSHIARIS *et al.*, 2018b; FRIESE *et al.*, 2009; KARIYAWASAN *et al.*, 2007; BLOOD CANCER UK, 2019). Contudo, é comum a apresentação da doença no serviço de emergência com suas complicações, como a hipercalcemia e a falência renal, gerando um pior prognóstico (ELISS-

Autor correspondente: Iberto Medeiros Cardozo | iberto.cardozo@soufunorte.com.br

Recebido em: 15 | 12 | 2022. **Aprovado em:** 31 | 07 | 2023.

BROOKES *et al.*, 2012; HOWELL *et al.*, 2017). Nesse sentido, objetivou-se verificar quais os achados do quadro inicial de MM identificados na atenção primária para auxiliar na detecção precoce da doença.

Materiais e Métodos

O estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura que compreendeu uma busca por trabalhos publicados de forma criteriosa e organizada. A pergunta definida para a investigação foi: Quais são as principais dificuldades encontradas, na atenção primária, para o diagnóstico precoce de Mieloma Múltiplo?

As bases de dados escolhidas para a realização das buscas científicas foram PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a partir de dois termos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), sendo eles: “*Multiple Myelomas*” e “*Primary Healthcare*”, além do descritor booleano “AND”.

Foram selecionados, na PubMed, artigos originais publicados nos últimos cinco anos. Encontraram-se 20 estudos que, após a leitura do título e resumo, resultaram em quatro inclusões. Na base de dados SciELO, não foi utilizado o critério de tempo devido à escassez de estudos disponíveis; a busca resultou em um estudo científico.

Os artigos foram analisados na íntegra, foi feita uma verificação da correspondência com o tema proposto e exclusões ocorreram devido à existência de textos que não se relacionavam diretamente com o diagnóstico, sendo estes os que envolviam abordagens com interesse em tratamento, foco em prognóstico ou que discorriam sobre câncer não relacionado ao MM, além de relatos de caso que são relacionados a formas incomuns da doença, revisões sistemáticas e carta ao editor. A amostra final, após aplicados todos os critérios de seleção, foi composta por cinco investigações.

Foi utilizado um formulário de coleta de dados para análise crítica dos estudos, composto pelas informações: título; autores; ano; local de execução do estudo; amostra; objetivo; delineamento e principais resultados (PINHEIRO *et al.*, 2021).

Resultados

Verificou-se que 40% dos estudos foram publicados em 2018 e 40% em 2021, sendo a maior parte desenvolvida no Reino Unido (80%), contendo apenas um de origem brasileira (20%). Foi

possível observar um predomínio de estudos do tipo coorte (60%), que utilizaram registros eletrônicos de pacientes, principalmente coletados em bancos de dados do Reino Unido.

No que diz respeito à amostra analisada, 40% compreenderam pacientes com diagnóstico de MM com idade igual ou superior a 18 anos, sem levar em consideração o sexo. Outros 40% dos participantes, também portadores de MM e sem distinção de gênero, foram selecionados a partir de idade igual ou superior a 40 anos. Por fim, apenas um trabalho (20%) investigou médicos e o estudo possuía como objetivo avaliar, do ponto de vista profissional, as dificuldades de diagnosticar o MM na atenção primária (Quadro 1).

Quadro 1 – Características dos estudos selecionados. (n=5).

Autor e ano	Delineamento	Cenário e amostra	Objetivo	Principais resultados
Silva <i>et al.</i> , 2008	Inquérito epidemiológico	A amostragem foi composta por médicos de 137 unidades básicas de saúde de Belo Horizonte, a seleção desses profissionais foi feita de modo aleatório.	Investigar o entendimento clínico sobre o MM em médicos clínicos gerais ou que trabalham na atenção primária à saúde de Belo Horizonte.	A maior parte dos médicos não obteve sucesso para detectar o quadro clínico e laboratorial do MM. A compreensão pobre sobre o assunto se deu de forma homogênea na atenção primária, não havendo diferenças entre tempo de trabalho, graduação ou especialização.
Howell <i>et al.</i> , 2018	Coorte de base populacional	Reino Unido. Participaram 20 pacientes com registro recente de diagnóstico de MM no HMRN com idade igual ou superior a 18 anos, com complexidades diferentes.	Explorar a investigação que leva ao diagnóstico de MM.	O período entre a sintomatologia inicial, até a primeira consulta com profissional da saúde, levou cerca de 1 a 7 meses, e mais um intervalo de 2 semanas a 17 meses para concretizar o diagnóstico de MM. Dores ósseas, principalmente na coluna, e fadiga foram relatadas pela maioria dos pacientes, e essa inespecificidade auxiliou para delonga em procura médica. Foi descrito um grande número de prescrições com analgésico e anti-inflamatórios, uma vez que inicialmente foi pensado em doenças benignas para o quadro clínico.
Koshiaris <i>et al.</i> , 2018	Caso-controle	Reino Unido. O estudo contou com 2.703 casos e 12.157 controles, os pacientes possuíam idade igual ou superior a 40 anos registrados em um banco de dados CPRD.	Detectar quais exames laboratoriais são eficientes para excluir ou sugerir o diagnóstico de MM, qual marcador inflamatório mais útil, além de diferenciar características precoces e tardias do MM.	Os exames de velocidade de hemossedimentação (VHS) e viscosidade plasmática (VP) têm bom funcionamento para o diagnóstico de mieloma, principalmente se comparado à PCR que tem baixa contribuição no diagnóstico. Portanto, a associação de VHS, VP e hemoglobina sem alterações são eficientes para descartar MM em

				pacientes que possuem potencial para esse diagnóstico.
Koshiaris <i>et al.</i> , 2021	Coorte aberto retrospectivo	Reino Unido. Os participantes selecionados possuíam idade igual ou superior a 40 anos, sem diagnóstico prévio de MM e dois hemogramas completos em um ano com registro no banco de dados CPRD. O estudo compreendeu o período entre janeiro de 2000 e 1º de janeiro de 2014.	Definir um padrão por meio de predição clínica, para identificar os pacientes na atenção primária com maiores chances de possuir diagnóstico de MM.	O sintoma clínico mais comum identificado foi a dor nas costas, a alteração no hemograma mais comum foi a queda nos valores da hemoglobina, ou seja, anemia, em relação aos marcadores inflamatórios, o VHS foi o mais constantemente alterado. A maior especificidade foi descrita em casos em que há aumento do cálcio, diminuição das plaquetas e dos glóbulos brancos (>95), porém é pouco sensível (<10).
Seesaghur <i>et al.</i> , 2021	Coorte de base populacional	Reino Unido. Participaram 2.646 pacientes com idade superior a 18 anos registrados em banco de dados do CPRD GOLD. O período de coleta foi entre janeiro de 2006 e dezembro de 2016.	Descrever o quadro clínico inicial de indivíduos com diagnóstico recente de MM e retratar a investigação da doença, anterior ao diagnóstico, a partir do critério CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas).	A maioria dos pacientes com diagnóstico de MM, são do sexo masculino (54,7%) e com média de idade de 71 anos. O sistema musculoesquelético, foi acometido em 43,8%, a dor na coluna foi o principal achado. A maior investigação ocorreu por avaliação da insuficiência renal (74%) e anemia (65%), sendo apenas 18,9% dos pacientes analisados com investigação completa dos critérios CRAB.

CPRD: *Clinical Practice Research Datalink* | HMRN: *Haematological Malignancy Research Network* | MM: Mieloma Múltiplo | APS: Atenção Primária à Saúde | UBS: Unidades Básicas de Saúde.

Discussão

O MM apresenta uma prevalência um pouco maior no sexo masculino, variando entre 53% a 54,7%, com uma média de idade entre 71 e 73 anos (SEESAGHUR *et al.*, 2021; KOSHIARIS *et al.*, 2018). Os sintomas mais frequentemente identificados foram: dor nas costas, insuficiência renal e anemia. Foram observadas as seguintes comorbidades: disfunções no sistema musculoesquelético (43,8%), hipertensão arterial (45%), doença renal crônica (21,2%) e doença cardiovascular (20,2%) (SEESAGHUR *et al.*, 2021). Dois estudos observaram que a inespecificidade dos sintomas em conjunto com os transtornos crônicos pré-existentes acarretaram em demora para a procura médica (SEESAGHUR *et al.*, 2021; KOSHIARIS *et al.*, 2018). Tal fato pode ser representado, principalmente, pela dor óssea, que acomete sobretudo a coluna, contribuindo não só para o atraso pela busca profissional, mas também como um achado benigno e ser manejado como tal, sendo prescritos principalmente medicamentos para alívio sintomático, na maioria das vezes fármacos analgésicos. Tudo isso soma-se e corrobora para a delonga diagnóstica do MM na atenção primária (SEESAGHUR *et al.*, 2021; HOWELL *et al.*, 2018).

Os estudos identificaram as principais alterações precoces no hemograma. Tal afirmação foi constatada por meio da diminuição do valor da hemoglobina e aumento do volume corpuscular médio que podem anteceder até dois anos do diagnóstico (KOSHIARIS *et al.*, 2018). Foi percebido uma elevação de marcadores inflamatórios representados pela velocidade de hemossedimentação (VHS) e pela proteína C reativa (PCR), sendo o primeiro o que possui maior contribuição para o diagnóstico do MM. Além disso, uma quantidade crescente da viscosidade plasmática (VP) também foi percebida. Foi apontada a utilização do VHS somado à VP como método efetivo para facilitar o estudo do quadro de MM (KOSHIARIS *et al.*, 2018). O aumento do cálcio com diminuição das plaquetas e dos glóbulos brancos são critérios importantes para avaliação do MM, entretanto, apresentam baixa sensibilidade (<10) e alta especificidade (>95) responsáveis por gerar dificuldades em sua utilização como estudo de rotina (KOSHIARIS *et al.*, 2021).

Do ponto de vista profissional, foi verificado que o diagnóstico do MM na atenção primária é de grande esforço para o médico, em razão do quadro clínico pouco característico associado a uma deficiência no entendimento do processo de investigação da doença, independentemente do tempo de emprego ou tipo de especialização. Tal alegação pode ser considerada uma dificuldade para o diagnóstico do MM nesses locais de atuação (SILVA *et al.*, 2008).

Observaram-se limitações quanto à escassez de pesquisas publicadas. Todos os artigos publicados nos últimos cinco anos foram realizados no Reino Unido; o estudo mais recente realizado no Brasil foi publicado em 2008. Isso demonstra o real cenário dos empecilhos para a pesquisa do MM na atenção primária. Além disso, em grande parte dos estudos, foram utilizados registros eletrônicos de pacientes com diagnóstico de MM por meio do acesso a banco de dados, dependendo do correto preenchimento médico para acesso às informações da investigação (SEESAGHUR *et al.*, 2021; HOWELL *et al.*, 2018; KOSHIARIS *et al.*, 2018; KOSHIARIS *et al.*, 2021).

Conclusão

A principal dificuldade para o diagnóstico de MM na atenção primária foi o predomínio da idade avançada. A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico é de 70 anos ou mais, faixa etária que normalmente é acompanhada por outras comorbidades que podem mascarar os achados iniciais do MM. Percebeu-se que achados laboratoriais são inespecíficos isoladamente na fase inicial da doença, apresentando apenas um quadro de anemia. Posteriormente, com o avançar do MM, observa-se a elevação do cálcio sérico (achado mais característico), o que resulta em um pior prognóstico. Foi observado que o aumento de marcadores inflamatórios (VHS e PCR) em

combinação com o aumento da VP são eficazes na investigação inicial da doença, entretanto, em particular, o último não é solicitado de rotina, sendo necessário uma suspeita clínica para a sua solicitação. Associado a isso, foi verificado um grande esforço para o diagnóstico da doença na atenção primária, exigindo diversas consultas e exames específicos, o que necessita de um maior conhecimento e de preparo por parte do médico para conduzir e manejar tais casos na atenção primária.

Diante do exposto, sugerem-se medidas de conscientização sobre a doença e sua investigação para que os médicos da atenção primária sejam capacitados para realizar o diagnóstico precoce e, possivelmente, melhorar o prognóstico dos pacientes com MM.

Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

Referências

BLOOD CANCER UK. The current STATs of blood cancer diagnosis in England: an end the delays campaign report. London: Bloodwise, 2019. Disponível em:

https://mediabloodcancerorguk/documents/bloodwise-delayed-diagnosis-report_RIQgdp7pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa> Acesso em: 08 nov. 2022.

ELLISS-BROOKES, L. *et al.* Routes to diagnosis for cancer – determining the patient journey using multiple routine data sets. **British Journal of Cancer**, Reino Unido, v. 107, p. 1220–1226, 20 set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.408> Acesso em: 09 nov. 2022.

FRIESE, C. R. *et al.* Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. **National Institutes of Health (NIH)**, p. 01-15, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10428190902741471> Acesso em: 09 nov. 2022.

HOWELL, D. *et al.* Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival – findings from a UK population-based study. **British Journal of Haematology (BJH)**, Inglaterra, p. 67-71, fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.14513> Acesso em: 09 nov. 2022.

HOWELL, D. A. *et al.* Myeloma: Patient accounts of their pathways to diagnosis. **PLOS ONE**, v. 13, ed. 4, p. e0194788, 4 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194788> Acesso em: 24 nov. 2022.

KARIYAWASAN, C. C. *et al.* Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 100, p. 635-640, set. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm077> Acesso em: 09 nov. 2022.

KING, A.; BROGGIO, J. Cancer registration statistics, England: 2016: Cancer diagnoses and age-standardised incidence rates for all types of cancer by age, sex and region including breast, prostate, lung and colorectal cancer. *In*: Office of National Statistics (ONS) (Inglaterra). **Statistical bulletin**, 4 jun. 2018. Disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/final2016> Acesso em: 09 nov. 2022.

KOSHIARIS, C. *et al.* Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. **British Journal of General Practice**, p. e586-e593, 14 ago. 2018. Disponível: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X698357> Acesso em: 09 nov. 2022.

KOSHIARIS, C. *et al.* Quantifying intervals to diagnosis in myeloma: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, Reino Unido, p. 1-10, 22 jun. 2018. Disponível: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019758> Acesso em: 09 nov. 2022.

KOSHIARIS, C. *et al.* Clinical prediction tools to identify patients at highest risk of myeloma in primary care: a retrospective open cohort study. **The British Journal of General Practice**, [s. l.], v. 71, n. 706, p. e347-e355, 29 abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2020.0697> Acesso em: 24 nov. 2022.

LYRATZOPOULOS, G. *et al.* Rethinking diagnostic delay in cancer: how difficult is the diagnosis?. **BMJ**, p. 01-06, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7400> Acesso em: 09 nov. 2022.

LYRATZOPOULOS, G. *et al.* Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. **The Lancet - Oncology**, v. 13, fev. 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70041-4) Acesso em: 09 nov. 2022.

PALUMBO, A. *et al.* Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). **Blood**, v. 118, n. 17, p. 4519-4529, 27 out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812> Acesso em: 09 nov. 2022.

PINHEIRO, M. L. A. *et al.* A evolução dos métodos de ensino da anatomia humana –uma revisão sistemática integrativa da literatura. **Revista Bionorte**, Montes Claros, v. 10, n. 2, p. 168-181, jul./dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47822/bionorte.v10i2.279>

Cardozo IM, Almeida CP.

SEESAGHUR, A. *et al.* Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: a population-based cohort study in primary care. **BMJ Open**, v. 11, 6 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052759> Acesso em: 09 nov. 2022.

SHEPHARD, E. A. *et al.* Quantifying the risk of multiple myeloma from symptoms reported in primary care patients: a large case–control study using electronic records. **British Journal of General Practice**, Reino Unido, p. e106-e113, jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3399/bjgp15X683545> Acesso em: 09 nov. 2022.

SILVA, R. O. P. *et al.* Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 6, p. 437-444, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000600004> Acesso em: 24 nov. 2022.