

## Capítulo 2

# ASPECTOS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO: EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

ANDRESSA TÔRES BUCAR<sup>1</sup>  
ALLESSA BARROS DE SOUSA NASCIMENTO<sup>2</sup>  
GEOVANA CRONEMBERGER CRUZ MARQUES<sup>2</sup>  
HEYD MARIA MARINHO E SILVA<sup>2</sup>  
ISA VICTÓRIA CAVALCANTI COELHO<sup>2</sup>  
JOÃO PEDRO ROSAL MIRANDA<sup>2</sup>  
LAÍS MARQUES SAMPAIO<sup>2</sup>  
LUMA SANTOS PIMENTEL MACEDO<sup>2</sup>  
MARA RITA GONÇALVES RODRIGUES<sup>2</sup>  
MARCELA ANDRADE RODRIGUES DA COSTA<sup>2</sup>  
MARIANA SILVEIRA FEITOSA<sup>2</sup>  
GABRIEL SILVEIRA FEITOSA<sup>3</sup>  
JAMIL FALCÃO BUCAR NETO<sup>4</sup>  
MORGANA ANDRADE SANTOS ARAUJO DOURADO<sup>5</sup>  
TIAGO ANDRADE ARAÚJO DOURADO<sup>5</sup>

1. *Discente Medicina na Universidade Estadual do Piauí, Teresina-PI.*
2. *Discente Medicina no Centro Universitário UniFacid, Teresina-PI.*
3. *Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.*
4. *Graduado em Medicina pelo Centro Universitário UniFacid, Teresina-PI.*
5. *Discente- Medicina no Centro Universitário Uninovafapi, Teresina-PI.*

*Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; Hematologia; Câncer.*

## INTRODUÇÃO

O Brasil passou por uma transição epidemiológica em que as doenças infectocontagiosas foram suplantadas pelas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre estas, o câncer, é uma das mais comuns (FERREIRA, 2022). Segundo informações da Organização Panamericana da Saúde (OPAS), o câncer foi responsável por 9,7 milhões de mortes em 2022. Dentre as formas mais prevalentes, o mieloma múltiplo (MM), conhecido como Doença de Kahler, é uma neoplasia típica do processo de senescência, visto que, atinge especialmente indivíduos a partir da quinta década de vida, o que dificulta dados precisos sobre sua epidemiologia (OPAS, 2023).

Nesse contexto, o MM consiste em uma neoplasia de células B maduras em que há presença de  $\geq 10\%$  de células plasmáticas clonais (PCs) na medula óssea (ou plasmocitoma confirmado por biópsia) e por evidência de dano a órgãos-alvo (hiper-calcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas) que são causados pelo distúrbio de PC (Torres *et al.*, 2022). Todavia, mesmo que a proliferação de PC esteja restrita à medula óssea em muitos pacientes com MM, há um subconjunto que desenvolve plasmocitomas de tecidos moles, em que as PC clonais escapam e são encontrados fora da medula óssea (BEBNOWSKA *et al.*, 2021; MARTINO *et al.*, 2020).

De acordo com Coelho *et al.* (2020) o MM corresponde a aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas e 1% das neoplasias malignas, cujo pico de prevalência ocorre a partir da quinta década de vida. Dados epidemiológicos inferem que o agravo é mais comum no sexo masculino e em especial pacientes de raça preta, Gomes *et al.* (2023) em seu estudo evidenciaram que de 2018 a 2022 18.224 diagnósticos de MM no Brasil, destes, 52,54% ocorre-

ram no sexo masculino. Há tendências mundiais e nacionais de aumento do número de casos, mas isso se atribui a melhorias de diagnóstico e ao aumento da expectativa de vida.

Todavia, o maior entrave para o tratamento do agravo é o atraso em seu diagnóstico, no Brasil, esta neoplasia, geralmente é descoberta com uma média de idade de 60,5 anos, e já em estágios avançados da doença. Isso ocorre devido ao fato de que cerca de 66% dos pacientes são assintomáticos e sua principal queixa é a dor, em especial, em ossos longos. Geralmente a doença é diagnosticada de forma avançada apenas quando surgem casos algícos incapacitantes ou fraturas patológicas (CORONATTO *et al.*, 2021).

Diante das dificuldades existentes em diagnosticar o mieloma múltiplo, o estudo objetiva elucidar as atualizações da epidemiologia e o diagnóstico desta doença.

## MÉTODO

Não houve exigências de submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) devido aos dados já se apresentarem em domínio de bancos de dados públicos, todavia, obedeceram-se a todas as normas e recomendações éticas delegadas pela Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo se tratou de uma Revisão Integrativa da Literatura, descritivo-exploratória sobre MM, sua epidemiologia e diagnóstico. A modalidade de estudo foi selecionada devido ao seu caráter exploratório que permite a análise de um fenômeno e seus impactos, logo a partir desta análise fenomenológica foi possível desenvolver uma síntese de conceitos sobre a problemática estudada. O estudo foi realizado nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, por meio de uma busca integrada cujos descritores foram: mieloma múltiplo; diagnóstico; epidemiologia.

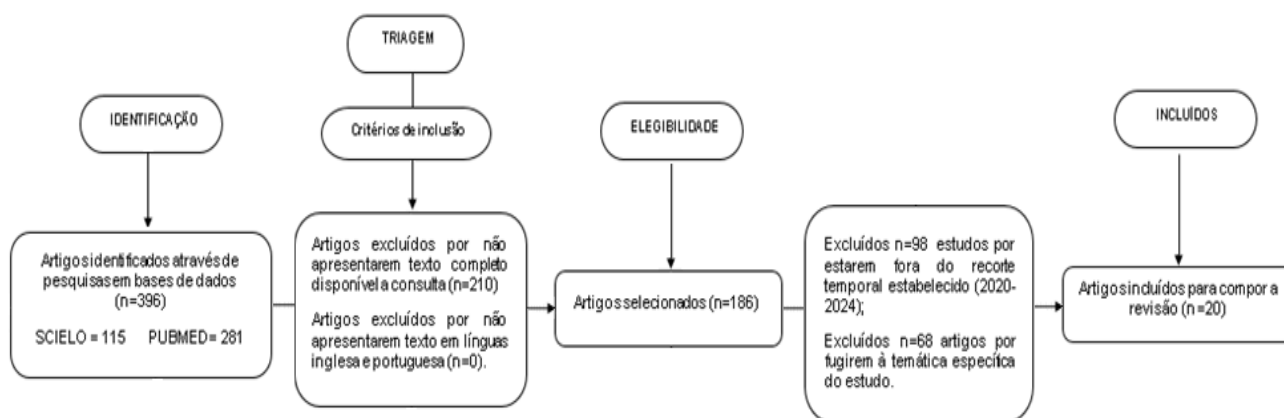
Após a inserção dos descritores, foram incluídos artigos que apresentaram texto na íntegra, disponível a consulta online; textos em línguas inglesa e portuguesa. Como critérios de exclusão: pertencimento ao recorte temporal de 2020 a 2024 e fuga ao objetivo geral do estudo, como observado na **Figura 2.1**, a seguir.

Após a seleção dos artigos, estes, foram analisados pelo conteúdo de Bardin e os resultados expostos em categorias temáticas para discussão e observação dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Figura 2.1**, a seguir, representa o fluxograma de seleção de estudos, se refere ao percurso metodológico de seleção de produções que compuseram os resultados e a discussão. Esta figura aborda a seleção de estudos nas bases de dados *SciELO* e *PubMED*, bem como critérios de inclusão e exclusão para seleção de estudos.

**Figura 2.1** Fluxograma da seleção de estudos.



Fonte: Autoria própria.

A **Tabela 2.1**, abaixo, apresenta a tabela de produções científicas utilizadas na confecção

dos resultados e discussão, segundo autor / ano de publicação, título e descrição de conteúdo.

**Tabela 2.1** Obras utilizadas, segundo autor / ano de publicação, título e descrição de conteúdo.

AUTOR / ANO PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESCRIÇÃO DE CONTEÚDO
COELHO <i>et al.</i> (2020).	Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
MARTINO <i>et al.</i> (2020).	Multiple myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: state-of-the-art.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
MINNIE & HILL (2020).	Immunotherapy of multiple myeloma.	Imunoterapia aplicada ao MM.
NINKOVIC & QUACH (2020).	Shaping the treatment paradigm based on the current understanding of the pathobiology of multiple myeloma: an overview	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.

COTOVIO (2020).	Mieloma múltiplo. diagnóstico e terapêutica. novos marcadores da doença.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
RAJKUMAR & KUMAR (2020).	Multiple myeloma current treatment algorithms.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
BĘBNOWSKA <i>et al.</i> (2021).	Immunological prognostic factors in multiple myeloma.	Testes imunológicos para diagnóstico de MM
CORONATTO <i>et al.</i> (2021).	Encefalite herpética associada a mieloma múltiplo: desafio diagnóstico.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
LANCMAN <i>et al.</i> (2021).	Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma.	Aspectos moleculares e imunoglobulinas referentes ao MM.
VASCONCELOS (2021).	Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo.	Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo.
COWAN <i>et al.</i> (2022).	Diagnosis and management of multiple myeloma: a review.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
HANAMURA (2022).	Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach.	Aspectos genéticos do MM
TORRES <i>et al.</i> (2022).	Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
GOMES <i>et al.</i> (2023).	Análise do perfil epidemiológico do mieloma múltiplo no Brasil nos últimos 5 anos.	Epidemiologia do MM.
GONÇALVES <i>et al.</i> (2023).	Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
NOBRE (2023).	Estudo retrospectivo de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à imunofenotipagem.	Aspectos gerais do MM, etiologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.
PERNANDES <i>et al.</i> (2023).	Gamopatia Monoclonal De Significado Indeterminado (GMSI) E Osteoporose: Desafios Diagnóstico.	Aspectos fisiopatológicos da GMSI

**Fonte:** Autoria própria.

### MIELOMA MÚLTIPLO

Conforme Bebnowska *et al.* (2021) o MM é caracterizado por ser uma neoplasia maligna decorrente da proliferação (exacerbada e descontrolada) de plasmócitos monoclonais na medula óssea. Isto, levando a uma produção excessiva de uma imunoglobulina monoclonal (proteína M). Assim, resulta em distúrbios no funcionamento normal da medula óssea, bem como na invasão e destruição dos tecidos adjacentes. Dessa forma, corrobora com o estudo de Martino *et al.* (2020) em que tais eventos culminam no surgimento de anemia, depleção do

número de plaquetas, bem como na redução da função imunológica, evidenciada por baixos níveis de imunoglobulinas e aumento da suscetibilidade a infecções.

Paralelo a isso, Torres *et al.* (2022) evidenciaram que sua patogênese molecular advém de translocações que afetam as cadeias de imunoglobulinas, cujas alterações relacionam-se as deleções nos cromossomos 13q14 e nos cromossomos 17p13, além de anormalidades no cromossomo 11q. De acordo com Cotovio (2020), ocorrem alterações primárias e secundárias, alterações primárias podem ser classificadas em duas categorias, com base em anomalias cromossômicas: hiperdiploidia e não hiperdiploi-

dia. O mieloma não hiperdiploide é observado em 45% dos casos, enquanto a hiperdiploidia é encontrada em 50% dos pacientes; em 5% dos casos, essas anomalias não estão presentes. Já eventos genéticos secundários refletem a progressão do tumor, como translocações, variação do número de cópias, desregulação de vias de sinalização e alterações epigenéticas.

Segundo Vasconcelos (2021), o agravo é geneticamente complexo e se constitui como resultante de diversos eventos genômicos (não lineares, mas aleatórios) que contribuem para o desenvolvimento e progressão do tumor. Portanto, há estados pré-malignos bem definidos, conhecidos como gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) e mieloma múltiplo assintomático (MMA).

De acordo com Fernandes *et al.* (2023) a GMSI é uma condição plasmática assintomática e indolente, definida pela presença menor que 10% de plasmócitos anormais na medula óssea. Isso representa uma condição benigna que não ocasiona danos em órgãos-alvo. Nesse panorama, apresenta uma prevalência superior a 5% em adultos acima da sétima década de vida, e cerca de 1% dos casos de GMSI progredem para MM a cada ano, o que é justificado pelo fato de que mais de 90% dos pacientes com MM já apresentaram história progressiva de GMSI.

Paralelo a isso, consoante Vasconcelos (2021) o MMA representa um estágio clínico intermediário entre a GMSI e o MM, em que há uma proporção de plasmócitos malignos acima de 10% na medula óssea, logo, este estado pode progredir para MM com o passar do tempo. Estudos indicam que em até cinco anos os casos de MMA podem evoluir clinicamente para MM, todavia, nestes casos a conduta é expectante, visto que, tanto o GMSI quanto o MMA não demandam conduta curativa imediata.

De acordo com Coelho *et al.* (2020) sua clínica apresenta como principal sintomatologia a óssea e fraturas patológicas (quando mais avançado), isto ocorre devido a destruição óssea decorrente do processo neoplásico. De acordo com Cowan *et al.* (2022), a medula óssea dos pacientes acometidos apresenta multiplicação clonal acelerada e isso também impacta a ativação dos osteoclastos e suplantação da ação dos osteoblastos. Na maioria dos casos, a algia se concentra em ossos como: costelas, crânio e pelve.

### DIAGNÓSTICO

Segundo Ninkovic & Quach (2020), o diagnóstico do agravo é tardio, sobretudo devido aos fatores epidemiológicos e biológicos ligados a doença, como senilidade e sintomatologia semelhante as síndromes geriátricas. Coelho *et al.* (2020), o número de casos tem aumentado nos últimos anos devido a confluência de fatores socioepidemiológicos e ambientais, tais como a exposição crônica a agentes poluentes, radiação ionizante e ocupações de risco, como o trabalho rural, paralelo a isso, os autores reforçam que o melhor entendimento da história natural e patogênese da doença, aliado aos avanços nos recursos laboratoriais contribuíram para o aumento do número de diagnósticos.

Paralelo a isso, de acordo com Hanamura (2021) a sintomatologia do MM se torna clara conforme seu avanço, pois, esta, impacta diretamente a qualidade de vida do paciente, inicialmente por limitar e dificultar suas ações diárias e o autocuidado, pois afeta principalmente coluna e ossos da cintura pélvica. Com a evolução do agravo, surgem as lesões líticas, capazes de atingir até 34% dos pacientes portadores de MM, além disso, estas fraturas também podem ocorrer paralelamente com compressão medular e déficits neurológicos.

Nesse contexto, Cowan *et al.* (2022) estabelecem que seu diagnóstico é variado, inicia-se pela suspeita clínica e conclui-se com o auxílio de exames laboratoriais e imaginológicos. Dentre os exames laboratoriais é possível citar o hemograma que apresenta anemia normocrômica e normocítica sem sinais de regeneração, junto a discreta neutropenia e trombocitopenia, junto disso, há observação *rouleaux*, em que por microscopia é possível observar agregados de eritrócitos em forma de pilhas ou rolos, geralmente, em esfregaços de sangue periférico corados com corantes específicos, como o Giemsa. Essa formação ocorre devido à interação entre proteínas de membrana dos eritrócitos, como a fibrina ou a glicoproteína. Ademais, a velocidade de hemossedimentação (VHS) também aumentar devido à carga positiva da proteína, que neutraliza a carga negativa do ácido siálico presente na membrana dos eritrócitos, o que resulta em uma maior tendência a aglutinação celular.

Para Lancman *et al.* (2021) outra ferramenta importante para o diagnóstico é a eletroforese sérica que evidencia uma proteína monoclonal. Geralmente há elevada presença de uma imunoglobulina, seja IgG, seja IgA, mas pode haver outras classes. Nessa ótica, observa-se o excesso sérico de cadeias leves, seja *kappa*, ou *lambda*.

De acordo com Minnie & Hill (2020) para que ocorra o diagnóstico de MM, há o requerimento de um ou mais eventos característicos do agravo, junto disso, 10% ou mais de células plasmocitárias monoclonais encontradas em biópsia de medula óssea ou um plasmocitoma comprovado por biópsia. Junto disso, ocorre também hipercalemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas. Isso é corroborado por Rajkumar e Kumar (2020), que além desses aspectos citam que é necessário observar alterações de biomarcadores específicos como:

60% ou mais de células plasmocitárias na biópsia de medula óssea, uma razão de cadeias leves livres séricas igual ou superior a 100, os autores também reforçam que deve haver presença de lesões focais com diâmetro superior a 5 mm em imagens de ressonância nuclear magnética óssea.

Junto disso, de acordo com Gonçalves *et al.* (2022), o diagnóstico é estabelecido através da análise do conteúdo aspirativo da medula óssea por meio de biópsia seguida de imunofenotipagem. Isto ocorre para que seja possível identificar e quantificar os plasmócitos. Além disso, os autores indicam que deve haver a imunofixação das proteínas séricas e urinárias (proteína M) para que junto disso, sejam comparados os achados imaginológicos.

Nobre (2023) em seu estudo retrospectivo acerca da fenotipagem de aspirados de medula óssea em pacientes com MM inferiu que esta técnica permite a detecção de células com alta expressividade de CD38 e CD56, isto permite que haja identificação de plasmócitos normais, plasmócitos do mieloma múltiplo, leucemia plasmocitária primária e gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), de forma a estabelecer diagnósticos diferenciais e distinguir os agravos.

#### EPIDEMIOLOGIA

O MM apresenta prevalência mundial de 31 casos por 100.000 habitantes, sobretudo em indivíduos de 65 aos 74 anos, em indivíduos com idade superior a 74 anos pesquisas apontam que o número de casos aumenta para 46 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos observa-se tropismo do agravo entre as raças, visto que indivíduos pretos apresentam o dobro do número de casos diagnosticados em indivíduos brancos, já em pessoas amarelas, a incidência é reduzida, se comparada a brancos e pretos. No que concerne a mortalidade por MM, a literatura aponta para o predomínio de

mortes no sexo masculino, com taxas de mortalidade de 1,3 para homens e 0,9 para mulheres (VASCONCELOS, 2021).

Há poucos estudos acerca da epidemiologia do MM no Brasil, todavia, Gomes *et al.* (2023) em seu estudo epidemiológico sobre o agravo, observaram que de 2018 a 2022 ocorreu 18.224 casos de MM diagnósticos no país, em que o sexo mais acometido foi o masculino com 9.576 casos (52,54%). No território brasileiro foi observado que os casos se concentraram em indivíduos de 55 a 74 anos com 11.009 casos (60,40%) e a região Sudeste foi a mais afetada pela doença com 8.941 dos casos (49,06%), seguida da Nordeste com 4.017 (22,04%).

## CONCLUSÃO

O MM é um agravo ocasionado por mutações aleatórias cumulativas que promovem a hiperprodução de plasmócitos na medula óssea em indivíduos a partir da quinta década de vida, sobretudo de raça preta. Essa expansão clonal promove dor óssea e fraturas patológicas, todavia, os sintomas se confundem com a dor óssea senil, o que posterga o diagnóstico. No que concerne ao diagnóstico, este deve contar com um sintoma característico da doença junto as alterações bioquímicas e imaginológicas, junto a confirmação por biopsia de medula óssea. No Brasil, a maioria dos casos se concentra em indivíduos de 55 a 74 anos residentes na região sudeste do país.

Ademais, o estudo almeja contribuir de forma ampla com a literatura médica ao expandir as discussões acerca do tema, bem como fomentar pesquisas futuras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BĘBNOWSKA, Dominika *et al.* Immunological prognostic factors in multiple myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3587, 2021. DOI:10.3390/ijms22073587
- COELHO, Caio Santiago Ferreira *et al.* Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 11, p. e3420-e3420, 2020. DOI:10.25248/reac.e3420.2020
- CORONATTO, Ligia Henriques *et al.* Encefalite herpética associada a mieloma múltiplo: desafio diagnóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 19, n. 1, p. 42-46, 2021.
- COTOVIO, Ana Margarida Murteira Damásio Boieiro. Mieloma múltiplo. diagnóstico e terapêutica. novos marcadores da doença. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2020.
- COWAN, Andrew J. *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *Jama*, v. 327, n. 5, p. 464-477, 2022. DOI:10.1001/jama.2022.0003
- FERREIRA, Monique Fernanda Félix. Transição do câncer no Brasil: efeito da transição etária ou mudança no risco? Tese: doutorado em Demografia; Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2022.
- GOMES, A. C. D. B. *et al.* Análise do Perfil Epidemiológico do Mieloma Múltiplo no Brasil nos Últimos 5 Anos. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S411-S412, 2023. DOI:10.1016/j.htct.2023.09.776
- GONÇALVES, Maria Júlia Pessanha; FILHO, Ronaldo da Silva Venancio; PEÇANHA, Maria Auxiliadora Peixoto. Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2023. DOI:10.29184/1980-7813.rcfmc.696.vol.18.n1.2023
- HANAMURA, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *International Journal of Hematology*, v. 115, n. 6, p. 762-777, 2022. DOI:10.1007/s12185-022-03353-5
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- LANCMAN, Guido *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, v. 21, n. 5, p. e470-e476, 2021. DOI:10.1016/j.clml.2020.12.026
- MARTINO, Massimo *et al.* Multiple myeloma outpatient transplant program in the era of novel agents: state-of-the-art. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 592487, 2020. DOI:10.3389/fonc.2020.592487
- MINNIE, Simone A.; HILL, Geoffrey R. Immunotherapy of multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 4, p. 1565-1575, 2020. DOI:10.1172/JCI129205
- NINKOVIC, Slavisa; QUACH, Hang. Shaping the treatment paradigm based on the current understanding of the pathobiology of multiple myeloma: an overview. *Cancers*, v. 12, n. 11, p. 3488, 2020. DOI:10.3390/cancers12113488
- NOBRE, Caroline Freire. Estudo retrospectivo de pacientes com mieloma múltiplo submetidos à imunofenotipagem. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2023.
- OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Situação do câncer nas Américas: Resumo do relatório 2023. Washington, DC: OPAS, 2023.
- PERNANDES, M. A. C. F. *et al.* Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e Osteoporose: Desafios Diagnóstico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S396, 2023. DOI:10.1016/j.htct.2023.09.750
- RAJKUMAR, S. Vincent; KUMAR, Shaji. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood cancer journal*, v. 10, n. 9, p. 1-10, 2020. DOI:10.1038/s41408-020-00359-2
- TORRES, Larissa Lima *et al.* Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 15, p. e10723-e10723, 2022. DOI:10.25248/reamed.e10723.2022
- VASCONCELOS, Susana Daniela Ferraz de Noronha. Farmacogenômica do Mieloma Múltiplo. Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, 2021.