##### Mieloma múltiplo: Uma revisão bibliográfica

Lins, Matheus Manoel Diogo1

Zaidan, Daniel Henrique Baracho2

Silva, Felipe Dutra3

Pereira, Giselle Leite Bastos4

Passos, Henrique Antonio Sayão5

Costa, Helson Lino Leite de Souza6

França, Lorrany Campos de Azevedo7

Borges, Vivian Fernandes Alves8

Avelar, Vinícius Miras9

Fernandes, Raphaello Pinto Ascoli10

##### RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, levando à produção excessiva de imunoglobulinas monoclonais. Essa condição resulta em complicações como insuficiência renal, anemia, lesões ósseas e hipercalcemia. O tratamento do MM evoluiu significativamente nas últimas décadas, com o advento de novas terapias como os inibidores de proteassoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais, que melhoraram consideravelmente o prognóstico dos pacientes. Este artigo de revisão tem como objetivo discutir os principais aspectos do MM, incluindo sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, evolução clínica e avanços terapêuticos. A etiologia do MM ainda não é completamente compreendida, mas fatores genéticos e ambientais, como exposição a certos produtos químicos, têm sido associados ao desenvolvimento da doença. O diagnóstico do MM baseia-se em critérios específicos, como a presença de proteína M no soro ou na urina, plasmocitose na medula óssea e evidências de lesões ósseas líticas. Recentes avanços no entendimento molecular da doença têm permitido a identificação de subtipos de MM, que apresentam diferentes prognósticos e respostas ao tratamento. Além disso, a introdução de terapias de manutenção e o uso de transplante de células-tronco autólogo têm contribuído para prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global dos pacientes. No entanto, apesar dos avanços terapêuticos, o MM continua sendo uma doença incurável, e a recidiva é comum. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas são essenciais para melhorar o manejo do MM. Este artigo revisa a literatura recente sobre o MM, destacando as inovações terapêuticas e as perspectivas futuras no tratamento dessa condição complexa.

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo, hematologia, imunologia

**Área Temática:** Hematologia

**E-mail do autor principal:** mmdlins1@gmail.com

##### 1Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro,Rio de Janeiro, [Mmdlins1@gmail.com](mailto:Mmdlins1@gmail.com)

2Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [dzaidan@unigranrio.br](mailto:dzaidan@unigranrio.br)

3Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Fdutra@unigranrio.br](mailto:Fdutra@unigranrio.br)

4Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Dra.giselleleite@gmail.com](mailto:Dra.giselleleite@gmail.com)

5Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Henrique.sayao@yahoo.com.br](mailto:Henrique.sayao@yahoo.com.br)

6Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Helsonllscosta@gmail.com](mailto:Helsonllscosta@gmail.com)

7Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Lorrany.is.me@gmail.com](mailto:Lorrany.is.me@gmail.com)

8Graduado em medicina pela Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Lapa (Vista Carioca), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Vivian.b.a.f@hotmail.com

9Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Vinimavelar@gmail.com

10Graduando em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Ascolix3@gmail.com](mailto:Ascolix3@gmail.com)

1. **INTRODUÇÃO**

O Mieloma Múltiplo (MM) corresponde ao principal representante das neoplasias plasmocitárias, sendo responsável por 1% de todas as mortes por câncer em países ocidentais1. É a segunda patologia onco-hematológica mais comum no mundo, logo atrás de linfomas1.

O MM tem como características marcantes a plasmocitose medular, gamopatia monoclonal, lesões de órgãos-alvo, tais quais anemias, lesões ósseas líticas, hipercalemia e insuficiência renal1.

A patologia em questão é destacada pela expansão clonal plasmocitária, seu acúmulo na medula óssea e a proliferação de linfócitos B clonais neoplásicos, formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas, como imunoglobulina monoclonal ou o fragmento desta, conhecida como proteína M1.

Após confirmação diagnóstica, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico e medida terapêutica1.

Em 2014 foi desenvolvida uma ferramenta de estadiamento que consiste na combinação de ß2-microglobulina e albumina sérica resultando em simples e confiável sistema de estadiamento2.

1. **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica sistemática sobre o mieloma múltiplo, abrangendo as principais publicações científicas dos últimos dez anos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO entre os meses de [mês/ano] e [mês/ano], utilizando os descritores "mieloma múltiplo", "plasmócitos", "tratamento do mieloma múltiplo" e "terapias emergentes no mieloma múltiplo". Foram incluídos estudos publicados em inglês e português, que abordassem o mieloma múltiplo em aspectos como fisiopatologia, diagnóstico, evolução clínica e opções terapêuticas.

1. **DISCUSSÃO**

3.1 EPIDEMIOLOGIA

O Mieloma Múltiplo tem elevada incidência em negros (2:1), sexo masculino (1,5: 1) e na população acima dos 50 anos. É considerado raro em indivíduos com menos de 40 anos3. A sobrevida no pode variar, indo de alguns meses até mais de uma década3.

Regiões como a Europa Ocidental e América do Norte possuem incidências maiores que outras regiões do Globo3. Observou-se no período de 1990 a 2016 um aumento de 126% na incidência global do mieloma múltiplo, sendo apontado como possíveis fatores o crescimento populacional e o envelhecimento populacional4.

Os fatores de risco englobam a obesidade, inflamação crônica, exposição a pesticidas, solventes orgânicos e radiação, além variantes genéticas herdadas4.

3.2 FISIOPATOLOGIA

A origem do clone neoplásico do mieloma múltiplo pode ser um linfócito B de memória ou um plasmablasto5.

Os plasmoblastos, são formados no tecido linfóide a partir dos centrócitos, saem do tecido linfoide e migram para a medula óssea, onde se transformam em plasmócitos, células que por sua vez são responsáveis pela produção de anticorpos5.

O clone neoplásico do mieloma múltiplo pode surgir inicialmente no tecido linfoide, porém, somente na medula óssea ele encontra as condições ideais para se proliferar, dessa forma, a medula ficará repleta de plasmócitos neoplásicos, também conhecido como as “células do mieloma”, ocupando o espaço das células hematopoiéticas e liberando substâncias que inibem a proliferação dos eritroblastos, justificando a anemia e eventual pancitopenia, e causando a ativação dos osteoclastos, que, junto à inibição dos osteoblastos levam a destruição óssea, comum na doença5.

Anomalias citogenéticas como a monossomia do 13, trissomia do 9 e translocações t(4;14), t(14;16) e t(14;20) são encontradas em até 50% dos casos. incluindo a monossomia do 13, a trissomia do 9 e algumas translocações– t(4;14), t(14;16) e t(14;20)5.

Em sumário, temos que o Mieloma Múltiplo ocorre através da expansão clonal plasmocitária na medula óssea e produção de imunoglobulina monoclonal, levando, progressivamente a destruição óssea, falência renal, supressão hematopoiética e propensão a infecções6.

3.3) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O mieloma múltiplo é uma doença que tem como característica a manifestação clínica insidiosa, aparece de forma lenta e gradual, com acometimento principal nos sistemas hematológico, ósseo e renal6.

O termo “múltiplo” do advém do acometimento de múltiplos focos da medula óssea funcionante levando a dores contínuas, fraturas e lesões líticas em regiões como costelas, esterno, clavículas, coluna vertebral, dentre outros6.

Além disso, a destruição óssea contínua leva a hipercalcemia e hipercalciúria, que podem contribuir para a insuficiência renal6.

A deterioração renal de doentes pode decorrer principalmente da síntese exagerada de imunoglobulina (componente M), culminando na produção exagerada da proteína de Bence-Jones, que é constituída por imunoglobulinas de cadeias leves, e a sua posterior filtração glomerular7. É importante ressaltar que esta proteína é tóxica aos túbulos renais, levando a um quadro de nefropatia crônica7.

O quadro de anemia ocorre pela ocupação medular patológica e por conta de fatores inibitórios da eritropoiese secretados pelas células do mieloma, levando assim aos sintomas comuns da síndrome anêmica como fadiga e palidez7.

Ainda que estes doentes possuam um número elevado de imunoglobulinas por conta do componente M, o nível das imunoglobulinas normais encontra-se reduzido, tornando, assim, esses pacientes suscetíveis a infecções7.

A) Lesões Esqueléticas

As lesões ósseas ocorrem em porções com medula óssea funcionante, como coluna vertebral, costelas, esterno, ossos do crânio, cintura escapular e pélvica8.

Inicialmente ocorre uma dor intermitente e localizada (principalmente em região lombar), podendo irradiar-se para membros inferiores, sugerindo radiculopatia. Essa dor chama atenção pela intensidade e pela refratariedade ao uso de AINES8.

Lesões líticas são alterações radiológicas esperadas nesses pacientes, acometendo porções do esqueleto citadas anteriormente. Os exames de imagem úteis para a investigação são a radiografia convencional, TC, RNM e PET-Scan, sendo este o método mais sensível8.

Osteoporose ou osteopenia com ou sem a presença de lesões líticas podem estar presentes, mas não fazem parte das características radiológicas clássicas4,8.

B)  Susceptibilidade às Infecções

A infecção bacteriana é a principal causa de morte nos pacientes com MM, além desses estarem até sete vezes mais propícios a infecções que a população sadia. As infecções mais comuns foram meningite, septicemia, pneumonia, osteomielite, celulite e pielonefrite1-3,8.

Como citado anteriormente, ainda que esses pacientes tenham uma alta quantidade de imunoglobulinas do complemento M, estas não possuem função fisiológica e as imunoglobulinas normais terão uma queda na produção e um aumento da sua degradação, levando a um quadro de hipogamaglobulinemia8.

Posteriormente será abordado que temos como parte do esquema terapêutico do MM o uso de corticoides e imunossupressores, contribuindo para a suscetibilidade desses pacientes a infecções, sendo considerada a principal causa de morte nesses pacientes portadores dessa condição8.

As bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae* e a *Haemophilus influenzae* são os agentes infecciosos mais comuns nas fases precoces da doença, levando rotineiramente a sinusites e pneumonias de repetição. Já *Staphylococcus aureus* e Gram-negativos entéricos levam a complicações em fases tardias1,-3,8.

C) Envolvimento Renal

Aproximadamente 50% dos pacientes com MM possuem redução do clearence de creatinina ao diagnóstico e 25% já possuem aumento de ureia e creatinina2.

A disfunção renal no paciente com MM é multifatorial, podendo ocorrer pela nefrotoxicidade da proteína de Bence-Jones, amiloidese AL e pela hipercalcemia, sendo está última, a principal forma do desenvolvimento da injúria renal aguda2.

As proteínas de Bence Jones são tóxicas ao sistema tubular renal, levando a disfunção tubular proximal, também conhecida como síndrome de Fanconi, se manifestando por achados de bicarbonatúria (ATR II), glicosúria, hipofosfatemia e hipouricemia, levando, progressivamente, a instalação de um quadro de insuficiência renal crônica1,2.

D) Amiloidose AL

A amiloidese AL (primária) é a causa mais comum de amiloidose sistêmica, possuindo uma incidência de 5 a 12,8 casos por milhão/ano1,2. A proteína amiloidogênica é uma imunoglobulina de cadeia leve produzida pelos plasmócitos e cerca de 10 a 15% desses pacientes possuem MM associado. Essa doença pode acometer qualquer órgão, com exceção do SNC, porém os mais acometidos são coração e rins1,2. A sobrevida média estimada é de 12 a 24 meses, porém, se houver acometimento cardíaco importante essa sobrevida cai para 6 meses3.

3.4) LABORATÓRIO

O laboratório em geral é inespecífico9. Tem-se como achados mais relevantes9:

* Anemia: Normocítica e *normocrômica*, presente em praticamente todos os pacientes, variando valores de hemoglobina entre 7-10 g/dl.
* VHS caracteristicamente > 50 mm/h
* Hipercalcemia: 15% dos casos ao diagnóstico
* Albumina baixa
* Creatinina elevada: 25% dos casos ao diagnóstico
* Beta-2-microglobulina elevada: 75% dos pacientes. Níveis acima de 5,5 mg/L indicam prognóstico reservado.
* *Eletroforese de proteínas: Pesquisa do componente M:*

A pesquisa do componente M através da eletroforese de proteínas é um exame que deve ser sempre solicitado na suspeita de mieloma ou de outras gamopatias monoclonais, assim como para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do MM9. Níveis superiores a 3 g/dl são sugestivos de mieloma múltiplo ou Macroglobulinemia de Waldenstrom9. Quanto maior a dosagem do componente M pior o prognóstico do paciente9. O achado do componente M na eletroforese de proteínas em pacientes com MM ocorre em até 80% dos exames e pode chegar em 99% se for realizada em conjunto com a imunoeletroforese urinária, exame este que é capaz de analisar se o componente M é composto por IgG, IgA, Cadeia leve ou IgD9. Isso é importante pois o existe a associação entre prognóstico com o tipo de componente M. O mais comum é o IgG (52%) e o mais grave, porém, felizmente, mais raro, é o IgD (2 %)9.

3.5) DIAGNÓSTICO

Em 2014 foram revisados e publicados critérios diagnósticos para mieloma múltiplo. Percebeu-se que pacientes antes classificados como portadores de MM assintomático se enquadrariam na doença em sua fase adicional e assim iriam se beneficiar da instituição do tratamento precoce5.

*NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO (2014):*

Para confirmar o diagnóstico de MM é preciso ter o critério obrigatório + 1 dos critérios adicionais5.

- CRITÉRIO OBRIGATÓRIO:

Plasmocitose medular ≥ 10% e/ou presença de plasmocitoma (confirmado por biópsia).

- CRITÉRIOS ADICIONAIS:

(1) Presença de alguma lesão de órgão-alvo.:

- Hipercalcemia

- Anemia

- Insuficiência Renal

- Lesões ósseas líticas

*(2) Presença de algum “biomarcador”.*

-  Plasmocitose medular ≥ 60%

-  Dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias “envolvidas” / cadeias “não envolvidas” ≥ 100

- Presença de > 1 lesão focal vista por RNM

**3.7) FATORES PROGNÓSTICOS E ESTADIAMENTO**

Ainda que a sobrevida possa variar de poucos meses a até uma década a depender de algumas características como: grau de anemia, número de lesões ósseas, magnitude do componente M, níveis de cálcio sérico, das escórias nitrogenadas, da albumina e da beta-2-microglobulina, a média de sobrevida segundo estudos epidemiológicos é de cinco anos10.

Alguns fatores prognósticos desfavoráveis de grande importância são aqueles relacionados com características morfológicas e fenotípicas das células do mieloma como: morfologia plasmablástica, presença de plasmócitos circulantes no sangue periférico (“leucemização do MM”) e expressão de CD138 e CD 56, além alterações moleculares e citogenéticas como a deleção do braço longo do cromossomo 13, Hipodiploidias, deleção do 17 e t (4;14)10.

Pacientes com alterações citogenéticas de alto risco possuem uma sobrevida média de três anos10,11.

Antigamente, era utilizado para o estadiamento o sistema de Durie-Salmon, porém este foi abandonado após o surgimento de novos tratamentos como o esquema RVD, transplante autólogo e etc11. O *International Staging System* (ISS) é a forma de estadiamento utilizada atualmente12.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ISS | ALBUMINA | ΒETA-2-MICROGLOBULINA | SOBREVIDA MÉDIA |
| Estágio 1 | ≥ 3,5 g/dl | ≤ 3,5 mg/L | 62 meses |
| Estágio 2 | < 3,5 | <3,5 ou > 3,5 e < 5,5 | 44 meses |
| Estágio 3 | Qualquer | ≥ 5,5 | 29 meses |

Tabela retirada do protocolo de estadiamento proposto pela ISS12

**3.8) TRATAMENTO**

Atualmente, é utilizado como abordagem a combinação de um *imunomodulador (Revlimid) + glicocorticoides (Dexametasona) em doses moderadas a altas + inibidores de proteassoma(Velcade),* sendo chamado esse **esquema de RVD** por conta das iniciais dos nomes comerciais dos fármacos utilizados13.

Os imunomoduladores utilizados são a Talidomida e a Lenalinomida (Revlimid), sendo esta considerada mais eficaz e menos tóxica, sendo assim a preferida desta classe de medicamentos13. Contudo, a Lenalinomida tem como principal efeito colateral a neuropatia periférica (autônoma em menor grau), podendo diminuir o risco se a medicação for realizada em via subcutânea invés da intravenosa13. Outros efeitos colaterias são: neutropenia, trombocitopenia e o tromboembolismo venoso13.

Os inibidores de proteassoma, o Bortezomib (Velcade) é a classe que foi instituída mais recentemente. Ela consiste, principalmente na indução à apoptose. Pacientes não responsivos ao Bortezomib poderão utilizar o Carfilzomib (Kyprolis)13.

Pacientes menores de 76 anos que tiveram sucesso no tratamento inicial com o esquema RVD devem realizar o **transplante autólogo** de células hematopoiéticas, pois há, comprovadamente, o aumento da sobrevida13. A terapia de manutenção a longo prazo com imunomoduladores aumenta ainda mais a sobrevida, contudo, alguns autores alegam que seu uso aumenta o risco do surgimento de neoplasias secundárias13.

O transplante alogênico de células hematopoiéticas não é habitualmente indicado por acarretar em uma letalidade elevada em pacientes portadores do mieloma múltiplo13.

A fim de reduzir a progressão das lesões ósseas líticas e o risco de fraturas, os Bifosfonados podem ser utilizados devido a sua ação de diminuição da atividade dos osteoclastos (reabsorção óssea), estimulando-os a apoptose e reduzindo os riscos de fraturas entre 35 a 62%13. Os representantes dessa classe são o Pamidronato (Aredia) e o Ácido Zoledrônico (Zometa)13.

1. **CONCLUSÃO**

O mieloma múltiplo é um tumor maligno de células linfóides medulares que leva a formação de células produtoras de imunoglobulinas anômala e, embora seja uma doença rara, é a segunda neoplasia hematológica mais comum. É uma doença mais comum na população idosa, negra e masculina.

As manifestações clínicas como anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente ocorrem pela infiltração no esqueleto de plasmócitos neoplásicos, a produção exacerbada da proteína de Bence-Jones e a supressão da imunidade humoral.

Em 2014, houve a revisão e atualização dos critérios diagnósticos para MM pela International Myeloma Working Group (IMWG). Foi adicionado três biomarcadores a serem usados para aqueles pacientes que possuíam MM assintomático: A) Plasmocitose medular ≥ 60% ; B) Dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias “envolvidas” / cadeias “não envolvidas” ≥ 100; C) Presença de > 1 lesão focal vista por RNM.

Essa revisão também adicionou a TC e a PET-Scan como ferramentas diagnósticas da doença óssea do MM e o novo sistema de estadiamento que leva em conta anormalidades citogenéticas de alto risco.

A taxa de sobrevida dos pacientes pode variar de alguns meses a vários anos e depende da precocidade do diagnóstico, o tipo de composição do componente M e de tratamento adequado.

Houve um progresso notável nas últimas duas décadas sob aspecto diagnóstico e terapêutico do mieloma múltiplo. O uso de transplante autólogo de células-tronco e de drogas imunomoduladoras e inibidores de proteassoma transformaram a história natural da doença e, como resultado, a sobrevida média da doença dobrou, contudo média estimada é de cinco anos.

Assim, é de grande importância o investimento para as constantes descobertas de ferramentas diagnósticas e terapêuticas de modo a tornar o mieloma múltiplo uma doença menos agressiva e permitir uma maior sobrevida e qualidade de vida a seus portadores.

**FIGURAS:**

Padrão do plano de fundo

Descrição gerada automaticamente

Figura 1) Células de mieloma. São células maiores com núcleos excêntricos e citoplasma basofilico. Retirada de *Medical Masterclass contributors, Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med. 2019 Jan;19(1):58–6014.*

Foto preta e branca da lua

Descrição gerada automaticamente com confiança média

Figura 2) Radiografia demonstrando acometimento ósseo em sínfise púbica do mieloma por lesões líticas. Retirada de *Medical Masterclass contributors, Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med. 2019 Jan;19(1):58–6014*

Diagrama

Descrição gerada automaticamente

Figura 3) Interação entre as células do Plasma e medula óssea no MM, demostrando a ativação osteoclástica e inibição osteoblástica. Retirada de: *Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma.  N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1046–6010.*

**REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**

* 1. SUCRO, L. V. et al. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Revista Médica de Minas Gerais, v. 19, n. 1, 2019.
  2. COWAN, A. J.; GREEN, D. J.; KWOK, M. 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.
  3. RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology, v. 95, n. 5, p. 548-567, maio 2020. doi: 10.1002/ajh.25791.
  4. VAN DE DONK, N. W. C. J.; PAWLYN, C.; YONG, K. L. Multiple myeloma. The Lancet, v. 397, n. 10272, p. 410-427, jan. 2021.
  5. YAQUB, S. et al. Frontline therapy for multiple myeloma: a concise review of the evidence based on randomized clinical trials. Cancer Investigation, v. 31, n. 8, p. 529-537, out. 2013.
  6. ALEGRE, A. et al. Zoledronic acid in the management of bone disease as a consequence of multiple myeloma: a review. European Journal of Haematology, v. 92, n. 3, p. 181-188, mar. 2014.
  7. MATEOS, M. V. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 369, n. 5, p. 438-447, 1 ago. 2013.
  8. MCCARTHY, P. L. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 366, n. 19, p. 1770-1781, 10 maio 2012.
  9. LONGO, V. et al. Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story. Cancer Treatment Reviews, v. 38, n. 6, p. 787-797, out. 2012.
  10. PALUMBO, A. et al. Multiple myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 364, n. 11, p. 1046-1060, 17 mar. 2011.
  11. KYLE, R. A. et al. Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). Oncology (Williston Park), v. 25, n. 7, p. 578-586, jun. 2011.
  12. RIEDEL, D. A.; POTTERN, L. M. The epidemiology of multiple myeloma. Hematology/Oncology Clinics of North America, v. 6, p. 225, 1992.
  13. RAUBER, S. G.; AMÂNCIO, N. de F. G. Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 1, p. 1307–1317, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n1-100. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56454>.
  14. FIRTH, J.; MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS. Haematology: multiple myeloma. **Clinical Medicine**, v. 19, n. 1, p. 58-60, jan. 2019.