

## **Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária**

### **Multiple myeloma: most affected individuals, their symptoms, diagnosis and treatment: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n1-100

Recebimento dos originais: 16/12/2022

Aceitação para publicação: 17/01/2023

#### **Suellen Gabrielle Rauber**

Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua dos Juruás, N° 40, Caiçaras, Patos de Minas - Minas Gerais

E-mail: suellengrauber@gmail.com

#### **Natália de Fátima Gonçalves Amâncio**

Pós-doutorado em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca (UNIFRAN)

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço da Instituição: Rua Major Gote, 808, Caiçaras, Patos de Minas - Minas Gerais

E-mail: nataliafga@unipam.edu.br

#### **RESUMO**

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna, correspondendo a cerca de 10% a 15% das neoplasias existentes, ele consiste basicamente na proliferação neoplásica de plasmócitos na medula óssea, com curso clínico sendo bastante heterogêneo, associado à produção excessiva de paraproteínas monoclonais, o MM é mais comum em pacientes de mais idade, de 40 anos para cima, os sintomas mais comuns são: a preocupação, o estresse, a disfunção sexual e a dor óssea, há também associação com a amiloidose. No diagnóstico é comum a hipercalcemia, a insuficiência renal, a anemia e as lesões ósseas, ele é feito por exames, como o hemograma completo, a ureia, a creatinina, o cálcio, a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), os exames de imagem também são importantes, além da biópsia, para a confirmação da neoplasia. Há algumas abordagens terapêuticas variadas, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida do paciente, o tratamento deve ser individualizado, algumas opções são: os inibidores de proteassoma, os medicamentos imunomoduladores, as quimioterapias e o transplante de medula óssea, porém é uma neoplasia que não possui cura. Trata-se de um artigo de revisão sistemática da literatura, com a finalidade de responder às seguintes questões: “Quais são os indivíduos mais acometidos pelo MM?”, “Como é feito o diagnóstico e o tratamento do MM?” e “Quais os sintomas mais comuns do MM?”, foi feita a inclusão de 20 artigos publicados no ano de 2009 a 2022, encontrados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *EbscoHost*, *Google Scholar*. O Mieloma Múltiplo ainda é uma doença incurável, porém tratável, o sintoma mais evidente é a dor óssea. Pode-se concluir que para um bom tratamento ser instaurado com mais segurança e uma melhor qualidade de vida, é necessário um diagnóstico precoce.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo, sintomas, diagnóstico, tratamento.

## ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is a malignant neoplasm, corresponding to about 10% to 15% of existing neoplasms, it basically consists of the neoplastic proliferation of plasmocytes in the bone marrow, with a clinical course that is quite heterogeneous, associated with excessive production of monoclonal paraproteins, MM is more common in older patients, aged 40 and over, the most common symptoms are: worry, stress, sexual dysfunction and bone pain, there is also an association with amyloidosis. In the diagnosis, hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions are common, it is made by tests, such as complete blood count, urea, creatinine, calcium, Polymerase Chain Reaction (PCR), imaging tests are also important, in addition to biopsy, for confirming the neoplasm. There are some varied therapeutic approaches, with the purpose of improving the patient's quality of life, the treatment must be individualized, some options are: proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, chemotherapies and bone marrow transplantation, but it is a neoplasm that has no cure. This is a systematic review of the literature, with the purpose of answering the following questions: "Who are the individuals most affected by MM?", "How is MM diagnosed and treated?" and "What are the most common symptoms of MM?", 20 articles published from 2009 to 2022 were included, found in the following databases: Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost, Google Scholar. Multiple Myeloma is still an incurable disease, but treatable, the most obvious symptom is bone pain. It can be concluded that for a good treatment to be implemented with more safety and a better quality of life, an early diagnosis is necessary.

**Keywords:** Multiple Myeloma, symptoms, diagnosis, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) corresponde a cerca de 10% a 15% das doenças neoplásicas, ele consiste em proliferações neoplásicas de plasmócitos, células do sistema imune, na medula óssea com curso clínico bastante heterogêneo associadas à produção excessiva de paraproteínas monoclonais (globulinas), levando à produção excessiva de imunoglobulinas (Igs) monoclonais no soro e/ou na urina. O MM pode apresentar curso clínico crônico e lento ou agressivo, dependendo da quantidade de paraproteínas depositadas nos tecidos. Começa com uma condição inicial e não maligna e é designada por gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que pode progredir para mieloma assintomático ou latente (MML) e, eventualmente, para doença sintomática, que corresponde ao MM. Tanto no MML como no sintomático ocorre a expansão clonal das CP malignas na Medula Óssea (MO) e a produção de Igs monoclonais. O MM sintomático diferencia-se do MML pelo desenvolvimento de sintomas clínicos, como a insuficiência renal, a anemia, a doença óssea e também por elevação do cálcio sérico (OLIVEIRA; PEREIRA; BEITLER, 2015; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Uma característica marcante do MM são as alterações cromossômicas heterogêneas e as mutações que ocorrem numa grande variedade de genes que torna a doença muito difícil de

combater terapêuticamente. Ela acomete geralmente pacientes com mais de 40 anos e sua incidência é superior em indivíduos afro-americanos e do sexo masculino. Seus sinais e sintomas estão associados aos produtos secretados pelos plasmócitos neoplásicos que provocam lesões líticas nos ossos, levando a fraturas e à fragilidade óssea. Esse aumento da produção de paraproteínas demonstra pico monoclonal, proteína produzida por células anormais, em gamaglobulinas no exame de eletroforese de proteínas séricas; há aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), detectando inflamações ou infecções no organismo. O diagnóstico é feito essencialmente por exames laboratoriais, incluindo hemograma completo; eletroforese de proteínas séricas e urinárias com imunofixação; punção e biópsia medular, para confirmar a presença de plasmócitos; e exames imagiológicos, para evidenciar os chamados critérios CRAB (C – hipercalcemia; R – insuficiência renal; A – anemia; B – lesões líticas nos ossos) (OLIVEIRA; PEREIRA; BEITLER, 2015; RAJKUMAR, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

No hemograma, é comum *roleaux*, a aglomeração nos eritrócitos, e presença de reação leucoeritoblástica, um desvio à esquerda e eritroblastos circulantes no esfregaço periférico. Não são comuns (< 5% dos MM) plasmócitos no sangue, mas mesmo que isso ocorra, na grande maioria das vezes eles não perfazem critério para leucemia de plasmócitos ou MM em fase leucêmica (>20% ou >2.000/mm<sup>3</sup>) (RAJKUMAR, 2009).

A sua etiologia ainda permanece desconhecida, apesar de existirem alguns fatores associados ao seu aparecimento e desenvolvimento. Com a introdução dos inibidores do proteassoma (IP), dos agentes imunomoduladores (AI) e dos anticorpos monoclonais (AcMc), o cenário terapêutico do MM transformou-se radicalmente, quase triplicando a sobrevida. Este aumento deveu-se à melhor compreensão da fisiopatologia da doença e aos melhores métodos de diagnóstico e prognóstico. Por este motivo, continua a ser uma prioridade à procura de novas abordagens terapêuticas. O tratamento do mieloma múltiplo consiste em estabelecer o melhor regime terapêutico adaptado a cada pessoa, com base na genética do tumor e na situação clínica do doente. Para doentes mais novos e em boas condições clínicas, o transplante autólogo, feito com as próprias células troncos do paciente, é a terapêutica mais adequada. Em doentes não elegíveis para transplante, vários fármacos estão disponíveis. No geral, as terapêuticas combinadas resultam em melhores taxas de resposta e sobrevida do doente (HOFFBRAND; MOSS, 2018; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Apesar das várias opções disponíveis para o tratamento do mieloma múltiplo, a maioria dos doentes sofrem várias recaídas e desenvolvem resistência aos fármacos. A abordagem terapêutica do mieloma múltiplo recorrente é complicada e a busca por novas opções de

tratamento tem sido contínua, a fim de oferecer alternativas aos pacientes submetidos a diversas linhas de terapêutica. Tendo em vista toda terapia existente, o MM ainda é considerado uma doença incurável (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Partindo desse pressuposto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre as terapias comparando-as em termos de eficácia, os sintomas, o diagnóstico e quais são as pessoas mais acometidas pelo MM.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais são os indivíduos mais acometidos pelo Mieloma Múltiplo, os sintomas, diagnóstico e tratamento?” Nela, observa-se o P: Indivíduos mais acometidos pelo MM I: Tratamento com fármacos e transplante de MO; C: não se aplica; O: Incidência.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Mieloma Múltiplo, Tratamento, Transplante de medula óssea, Diagnóstico, Sintomas. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” e “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine (PubMed)*, *EbscoHost*, *Google Scholar*.

A busca foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em português, espanhol, inglês e alemão, publicados nos últimos 13 anos (2009 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis

eletronicamente em seu formato integral, foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou 31 artigos, dos quais foram realizados a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 9 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 22 artigos para a análise final e construção da revisão.

### 3 RESULTADOS

Após a seleção dos artigos por meio dos critérios de inclusão e de exclusão, elaborou-se um quadro (Quadro 1) contendo as principais informações sobre o Mieloma Múltiplo, seus tratamentos, seu diagnóstico e seus sintomas. A análise permitiu a percepção de que os estudos sugerem que os mais afetados são pessoas com mais idade, a apresentação de sintomas como dor óssea, angústia e fadiga, o tratamento sendo cirúrgico, medicamentoso, transplante.

Quadro 1: Estudos utilizados na Revisão Integrativa e achados principais.

AUTORES E ANO	TÍTULO	ACHADOS PRINCIPAIS
KLAUS, D.G., et al, 2009	Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão	Tratar dor óssea, atuar precocemente sobre a hipercalcemia, analgésicos, radioterapia
SUCRO, L.V., et al, 2009	Multiple myeloma: diagnosis and treatment	ASCT eficaz
SILVA, W.P.P, et al, 2015	Unusual presentation of oral amyloidosis	Tratamento cirúrgico, acompanhamento obrigatório
SILVA, J.L.G.V., et al, 2016	IgD multiple myeloma. A report of five cases	> idade Lesões ósseas Falência renal aguda
LANG, K., et al, 2017	Stability of Spinal Bone Lesions in Patients With Multiple Myeloma After Radiotherapy—A Retrospective Analysis of 130 Cases	RT paliativa eficaz => densidade e estabilidade óssea
RANERO, S., et al, 2018	Efectividad del tratamiento con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital de Clínicas en el período 2009-2016.	Maioria teve remissão parcial muito boa.
ZARGHOONI, K., et al, 2018	Management ossärer Komplikationen des Multiplen Myeloms	Tratamento com órteses osteossíntese
MILANI, L.Z., et al, 2018	Initial Approach to the Patient With Suspected Multiple Myeloma	> sintomáticos Maior parte com cerca de 70 anos Dor óssea
MENEZES, N.R.C.D.; LIMA, P.M.R., 2019	Envelhecimento e doença crônica: uma análise da autonomia decisória de pacientes idosos com Mieloma Múltiplo	Autonomia decisória reconhecida Compreende tratamentos
SALEMA, C.L.Z.; CARVALHO, C., 2019	Diagnoses, Treatments and Prognostics of Multiple Myeloma	Demora para diagnóstico e tratamento = impacto no decurso clínico

SOUSA, J.H., et al, 2019	Protocolo de tratamento do mieloma múltiplo: serviço de hematologia Hospital Universitário Walter Cantídio, abril - 2019.	Fase inicial = melhor eficácia tratamento Tratamento doença óssea. Reiniciar por recaída
HU, H., et al, 2020	Multiple myeloma with primary amyloidosis presenting with digestive symptoms: A case report and literature review	> Idade Dispneia, neuropatia, proteinúria
MIAN, H., et al, 2020	Caring for older adults with multiple myeloma during the COVID-19 Pandemic: Perspective from the International Forum for Optimizing Care of Older Adults with Myeloma	Prevalência idosos MM expostos ao COVID – risco de maior resultado ruim
VIEIRA, V. S., et al, 2020	Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with painful bone metastases	Variações com idade média de 60 anos, metástase óssea = dor.
DISSANAYAKA, D.W.V.N, et al, 2020	Oral manifestations of systemic amyloidosis, an aid to diagnosis of multiple myeloma - report of two cases	Infestações orais de MM
FERVERS, P., et al, 2021	Radiotherapy Response Assessment of Multiple Myeloma: A Dual-Energy CT Approach With Virtual Non-Calcium Images	Resposta à irradiação lesão por lesão deve ser avaliada em exames padrão de MM – reconhecimento precoce de falha de radiação local
LEMIEUX, C., et al, 2021	Outcomes after Delayed and Second Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Relapsed Multiple Myeloma	ASCT = eficaz para pacientes com MM, maioria feito inicialmente!
SIVE, J., et al, 2021	Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline	Talidomida não recomendada pós ASCT. Lenalidomida recomendada pós ASCT
NANDRA, T.K., et al, 2022	Multiple myeloma: what a non-haematologist should know	Células malignas, anemia, doença óssea
CATAMERO, D., et al, 2022	Understanding and treating concerns and symptoms in patients with multiple myeloma	Relatos de angústia, fadiga e disfunção sexual, afetando a vida psicossocial.
GENG, C., et al, 2022	Newly diagnosed multiple myeloma patients with CD56 expression benefit more from autologous stem cell transplantation	ASCT pode melhorar OS e PFS pacientes com expressão CD56
SÁTIRO, V. D. S., et al, 2022	multiple myeloma with primary mandibular bone disease	Dor óssea, perda de peso, exames laboratoriais, exames de imagem, manifestações maxilofaciais.

Fonte: Autoria própria (2022)

#### 4 DISCUSSÃO

Foi realizada pesquisa em artigos sobre o Mieloma Múltiplo (MM), além dos seus sintomas, do seu diagnóstico e do seu tratamento.

O câncer é uma doença temida por grande parte da população, alguns são mais comuns, outros nem tanto, o MM é uma neoplasia maligna, o qual afeta as células da medula óssea, tendo a proliferação das células plasmáticas pela clonagem excessiva e desproporcional. Contudo, esse câncer costuma ser mais normal em pessoas com mais idade. Contudo, os pacientes com MM, principalmente idosos, correm mais riscos de agravos à saúde envolvendo outras doenças disseminadas pelo ar, gotículas de saliva, entre outros. (NANDRA, et al. 2022; MIAN, et al, 2020)

#### 4.1 SINAIS E SINTOMAS

A partir da leitura dos artigos selecionados foi muito observado em pacientes com MM sintomas de preocupações e estresse, e quando esses não são tratados podem virar angústia, podendo até desenvolver mais tarde ou logo depois, problemas mentais. Ademais, muitos pacientes com esse tipo de câncer relatam a fadiga, sendo ela persistente. A disfunção sexual também é observada nesses pacientes, podendo ser causada pela própria doença, pelos tipos das quimioterapias, dos hormônios, das medicações e das comorbidades. O aspecto mais observado nos pacientes com MM, é a dores e lesões ósseas, as manifestações maxilofaciais são importantes para a detecção precoce da doença. Porém, os sintomas não são específicos, por isso para um diagnóstico tem a necessidade de conhecimentos multiprofissionais. Muitos pacientes idosos têm a vontade de desistir do tratamento, pois muitos veem o tratamento como algo invisível, onde não se percebe a melhora. (CATAMERO, et al. 2022; MILANI, et al, 2018; SALEMA; CARVALHO, 2019; MENEZES; LIMA, 2019; SÁTIRO, et al, 2022)

Outro aspecto observado no MM é a associação com a amiloidose, sendo ela localizada ou sistêmica, vindo do acúmulo de substâncias amiloide, com maior predominância no sexo masculino, onde há lesões orais, com maior predominância na língua, podendo ter uma coloração bem variada, e pode ter forma de nódulo, pápula ou placas. Pode resultar em macroglossia e rigidez da língua. (SILVA, et al, 2015; HU, et al, 2020; DISSANAYAKA, et al, 2020.)

#### 4.2 DIAGNÓSTICO

Para comprovar o diagnóstico é necessário a presença de um ou mais eventos que definem o MM, como a hipercalcemia e a anemia, e a comprovação pela biópsia de células plasmocitárias clonadas, sendo um confirmatório para o diagnóstico. No diagnóstico é comum a hipercalcemia, a insuficiência renal, a anemia e as lesões ósseas, por isso, é importante realizar alguns exames, como hemograma completo, uréia, creatinina, cálcio, Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), onde será detectado os marcadores clonais, além do esfregaço de sangue pode se tornar muito importante no diagnóstico devido ao rouleaux, que pode ou não ser apresentado. Outro exame também se torna muito importante, a tomografia computadorizada, onde irá realizar a verificação dos ossos e quais foram atingidos. (NANDRA, et al. 2022; MILANI, et al, 2018; SILVA, et al, 2016; SALEMA; CARVALHO, 2019; SOUSA, et al, 2019; SIVE, et al, 2021; SUCRO, et al, 2009)

#### 4.3 TRATAMENTO

Para Nandra, Devi e Jones (2022, p. 232): “A terapia de primeira linha em pacientes com mieloma confirmado geralmente envolve inibidores de proteassoma (como bortezomibe) ou medicamentos imunomoduladores (como talidomida)” (NANDRA, et al. 2022).

Por ainda se tratar de uma doença incurável, é necessário terapias para melhorar a qualidade de vida do paciente com MM, o tratamento deve ser adequado a cada indivíduo e sua necessidade. Algumas terapias que são indicadas são as quimioterapias, o transplante de medula óssea é uma opção, porém ele não é indicado para todas as pessoas, tem exceções, pacientes muito debilitados não podem realizar ele, o transplante de células tronco hematopoiéticas, sendo o mais indicado para pacientes mais jovens e aptos, ajuda na melhoria de vida do paciente com MM, melhorar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, porém pode ter recaídas durante o período da doença, esse tratamento até hoje continua sendo tido como padrão nas terapias para o MM, tendo uma melhora nas condições de vida muito evidente. Tem-se terapia cirúrgica para aliviar a dor e para a prevenção de possíveis fraturas devido ao MM, é importante antes de realizar a terapia cirúrgica envolvendo o sistema esquelético, fazer imagens radiológicas, pois depende da boa qualidade óssea do indivíduo. Uma opção de tratamento mais importante é a radioterapia percutânea, onde, muitos estudos comprovaram a redução dos sintomas, além da utilização de doses mínimas de radiação, tendo uma percepção de melhora pelos pacientes com MM, além de uma redução no risco de fraturas ósseas. (KLAUS, et al, 2009; ZARGHOONI, et al, 2018; LANG, et al, 2017; SALEMA; CARVALHO, 2019; GENG, et al, 2022; SIVE, et al, 2021, FERVERS, et al, 2021; LEUMIEUX, et al, 2021; VIEIRA, et al, 2020).

Diante das medicações, o tratamento com bortezomibe e lenalidomida se mostraram eficazes, além de seguros, ambos promovem a cicatrização óssea, e também, a melhoria na qualidade de vida. A terapia com a talidomida também se fez eficiente, para aqueles que não têm um histórico de toxicidade com ela. (RANERO, et al, 2018; SALEMA; CARVALHO, 2019; SOUSA, et al, 2019)

#### 4 CONCLUSÃO

Diante das literaturas e artigos analisados, o Mieloma Múltiplo ainda é uma doença incurável, porém tratável, para melhorar as condições de vida, o sintoma mais evidente é a dor óssea, geralmente com a presença de hipercalcemia, de insuficiência renal, de anemia, de lesões líticas nos ossos. O diagnóstico é feito por exames, como o hemograma completo, uréia, creatinina, cálcio, Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), os exames de imagem também

são importantes, além da biópsia, para a confirmação da neoplasia. Pode-se concluir que para um bom tratamento ser instaurado com mais segurança e uma melhor qualidade de vida, é necessário um diagnóstico precoce.

## REFERÊNCIAS

- CATAMERO, D., et al, 2022. Understanding and treating concerns and symptoms in patients with multiple myeloma. **CLINICAL JOURNAL OF ONCOLOGY NURSING**, Vol 21, No 5, p. (7-19), ago, 2022.
- DISSANAYAKA, D.W.V.N., et al, 2020. Oral manifestations of systemic amyloidosis, an aid to diagnosis of multiple myeloma - report of two cases. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, Vol 88, No 1, p. (146-149), nov, 2020.
- FERVERS, P., et al, 2021. Radiotherapy Response Assessment of Multiple Myeloma: A Dual-Energy CT Approach With Virtual Non-Calcium Images. **Frontiers in Oncology**, Cologne, Germany, Vol 11, set, 2021.
- GENG, C., et al, 2022. Newly diagnosed multiple myeloma patients with CD56 expression benefit more from autologous stem cell transplantation. **News Wise**, out, 2022.
- HOFFBRAND, A V.; MOSS, P. A H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. Artmed: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788582714515. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714515/>. Acesso em: 21 out. 2022.
- HU, H., et al, 2020. Multiple myeloma with primary amyloidosis presenting with digestive symptoms: A case report and literature review. **Arab Journal of Gastroenterology**, Beijing, China, Vol 21, No 1, p. (54-58), mar, 2020.
- KLAUS, D.G., et al, 2009. Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão. **Associação Médica Brasileira**, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Vol 38, No 4, p. (110-113), 2009.
- LANG, K., et al, 2017. Stability of Spinal Bone Lesions in Patients With Multiple Myeloma After Radiotherapy—A Retrospective Analysis of 130 Cases. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, Heidelberg, Germany, Vol 17, No 12, set, 2017.
- LEUMIEUX, C., et al, 2021. Outcomes after Delayed and Second Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. **Bone Marrow Transplant**, Vol 56, No 11, nov, 2021.
- MENEZES, N.R.C.D.; LIMA, P.M.R., 2019. Envelhecimento e doença crônica: uma análise da autonomia decisória de pacientes idosos com Mieloma Múltiplo. **Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, Vol 22, No 1, p. (107-126), jun, 2019.
- MIAN, H., et al, 2020. Caring for older adults with multiple myeloma during the COVID-19 Pandemic: Perspective from the International Forum for Optimizing Care of Older Adults with Myeloma. **Journal of Geriatric Oncology**, Hamilton, Canadá, Vol 11, No 5, p. (764-768), abr, 2020.
- MILANI, L.Z., et al, 2018. Initial Approach to the Patient With Suspected Multiple Myeloma. **ACTA Medica**, Rio Grande do Sul, Brasil, Vol. 39, No 2, p. (30-36), 2018.
- NANDRA, T.K., et al. Multiple myeloma: what a non-haematologist should know. **Clinical Medicine**, East Sussex, Reino Unido, Vol 22, No 3, p. (230-233), 2022.

OLIVEIRA, Raimundo A.; PEREIRA, Juliana; BEITLER, Beatriz. **Mielograma e Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo em Hematologia - Prática e Interpretação**. Roca: Grupo GEN, 2015. E-book. ISBN 978-85-277-2837-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2837-9/>. Acesso em: 21 out. 2022.

RAJKUMAR, S. V. **Multiple Myeloma**. *Current Problems Cancer*, v.33, n. 1, p. 7-64, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2009.01.001>>. Acesso em: 21 out. 2022.

RANERO, S., et al, 2018. Efectividad del tratamiento con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en el Hospital de Clínicas en el período 2009-2016. **Revista Médica Uruguay**, Montevideo, Uruguay, Vol 34, No 4, p. (209-216), ago, 2018.

SALEMA, C.L.Z.; CARVALHO, C., 2019. Diagnoses, Treatments and Prognostics of Multiple Myeloma. **Revista Ciência Saúde**, Pindamonhangaba - SP, Brasil, Vol 4, p. (1-9), mar, 2019.

SÁTIRO, Vittor Dorinato de Santana; SILVA, Jéssyca Hayanny; DIAS, Bárbara Viana; PAULA, Henrique Moura de; SILVA, Geisa Badauy L; PEREIRA, Cláudio Maranhão. Mieloma múltiplo com doença óssea mandibular primária: relato de caso clínico / multiple myeloma with primary mandibular bone disease. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 4809-4818, 23 mar. 2022. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n2-069>.

SILVA, J.L.G.V., et al, 2016. IgD multiple myeloma. A report of five cases. **Revista del Laboratorio Clínico**, Vol. 10, No 2, p. (100-104), 2016.

SILVA, W.P.P, et al, 2015. Unusual presentation of oral amyloidosis. **Contemporary Clinical Dentistry**, Curitiba-Paraná, Brazil, Vol 6, No 2, p. (282-284), 2015.

SIVE, J., et al, 2021. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. **British Journal of Haematology**, London, England, Vol 193, No 2, p. (245-268), mar, 2021.

SOUSA, J.H., et al, 2019. Protocolo de tratamento do mieloma múltiplo: serviço de hematologia Hospital Universitário Walter Cantídio, abril - 2019. **Revista Médica UFC**, Fortaleza - CE, Brasil, Vol 60, p. (63-71), nov, 2019.

SUCRO, L.V., et al, 2009. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. **Revista Médica Minas Gerais**, Belo Horizonte - MG, Brasil, Vol 19, No 1, p. (58-62), 2019.

VIEIRA, Viviane Silva; BRAZ, Beatriz Paraizo Dantas; SILVA, Ronald Bispo Barreto da. Efetividade da radioterapia paliativa em pacientes com metástases ósseas dolorosas/ Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with painful bone metastases. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 16966-16981, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n6-124>

ZARGHOONI, K., et al, 2018. Management ossärer Komplikationen des Multiplen Myeloms. **Der Internist**, Köln, Deutschland, Vol 60, p. (42-48) , dez, 2018.