

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

GUILHERME DE VASCONCELLOS AZERÊDO
MARCIO EDUARDO DE LIMA BRITO

**MIELOMA MÚLTIPLO EM CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE
2022

GUILHERME DE VASCONCELLOS AZERÊDO
MARCIO EDUARDO DE LIMA BRITO

**MIELOMA MÚLTIPLO EM CANINO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário Brasileiro (UNIBRA), como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária
Professor(a) Orientador(a): Msc. Dyeime
Ribeiro de Sousa

RECIFE
2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A993m Azerêdo, Guilherme de Vasconcellos

Mieloma múltiplo em canino: revisão de literatura / Guilherme de Vasconcellos Azerêdo, Marcio Eduardo de Lima Brito. - Recife: O Autor, 2022.

19 p.

Orientador(a): Me. Dyeime Ribeiro de Sousa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2022.

Inclui Referências.

1. Cães. 2. Medula Óssea. 3. Neoplasia. 4. Plasmócitos. I. Brito, Marcio Eduardo de Lima. II. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 619

*“Se você conhece o inimigo e conhece a si mesmo, não precisa temer o resultado de cem batalhas. Se você se conhece, mas não conhece o inimigo, para cada vitória ganha sofrerá também uma derrota. Se você não conhece nem o inimigo nem a si mesmo, perderá todas as batalhas”
Sun Tzu, “A Arte da Guerra”*

MIELOMA MÚLTIPLO EM CANINO: REVISÃO DE LITERATURA

Guilherme De Vasconcellos Azerêdo
Marcio Eduardo De Lima Brito
Dyeime Ribeiro de Sousa¹

RESUMO

Mieloma Múltiplo (MM) é um tipo raro de câncer, que se desenvolve na medula óssea (MO), afetando os plasmócitos, linfócitos produtores de anticorpos, representando menos de 1% dos casos de neoplasia maligna. Objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre o MM em cães, tendo em vista a escassez de material e baixa casuística desta enfermidade. As causas são desconhecidas e é mais frequente em caninos do que em felinos, entre 8 e 10 anos de idade, sem predileção sexual, contudo raças grandes como Pastor Alemão, são mais acometidas. O diagnóstico é baseado por meio de exames complementares, onde pode-se citar: citológico, histopatológico, mielograma e eletroforese, além de certos exames de imagem como radiografia. O método mais indicado entre os exames a serem realizados é o mielograma. Para o diagnóstico é necessário visualizar plasmocitose, com uma população de plasmócitos bem diferenciados ou anaplásicos, com núcleo hiper Cromático, em torno de 20% a 30% de células nucleadas para o diagnóstico da neoplasia. Não há cura para MM, todavia tratamento quimioterápico, reduz dos sinais clínicos e aumenta tempo de vida.

Palavras-chave: Cães; Medula Óssea; Neoplasia; Plasmócitos.

¹ Professora da UNIBRA. Msc. E-mail: dyeime.ribeiro@grupounibra.com

MULTIPLE MYELOMA IN CANINE: LITERATURE REVIEW

Guilherme De Vasconcellos Azerêdo

Marcio Eduardo De Lima Brito

Dyeime Ribeiro de Sousa²

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is a rare type of cancer that happens in the bone marrow (BM), affecting plasma cells, antibody-producing lymphocytes, representing less than 1% of malignant neoplasm cases. The objective was to carry out a literature review on MM in dogs, in view of the scarcity of material and low casuistry of this disease. The causes are unknown and it is more frequent in canines than felines, between 8 and 10 years of age, without sexual predilection, however large breeds such as German Shepherd are more affected. The diagnosis is based on complementary tests, which include: cytological, histopathological, myelogram and electrophoresis, in addition to certain imaging tests such as radiography. The most indicated method among the tests to be performed is the myelogram. For the diagnosis, it is necessary to visualize plasmacytosis, where they can reveal a population of well-differentiated or anaplastic plasma cells, with a hyperchromatic nucleus, around 20% to 30% of nucleated cells for the diagnosis of neoplasia. There is no cure for MM, however chemotherapeutic treatment has obtained excellent results in reducing clinical signs and prolonging life with quality for a period of a little less than 2 years, an average of 540 days.

Keywords: Neoplasm; Bone Marrow; Plasma Cell; Dogs

² Professora da UNIBRA. Msc. E-mail: dyeime.ribeiro@grupounibra.com

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT: Alanina Aminotransferase

AVC: Acidente Vascular Cerebral

FA: Fosfatase Alcalina

Ig: Imunoglobulinas

MM: Mieloma Múltiplo

MO: Medula Óssea

PET: Tomografia por Emissão de Póstrons

TMO: Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA.....	9
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 Aspectos gerais do Mieloma Múltiplo.....	10
3.2 Patologia.....	11
3.3 Sinais Clínicos.....	11
3.4 Diagnóstico.....	12
3.5 Tratamento.....	14
3.6 Prognóstico e Sobrevida.....	15
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
5. REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia linfoproliferativa rara em animais domésticos, representa menos de 0,5% das neoplasias malignas identificadas e menos de 8% de todos os tumores hematopoiéticos em cães. As células neoplásicas originam-se de linfócitos B, que são normalmente diferenciados em plasmócitos, que ao sofrer transformação maligna, expandem-se na medula óssea, comprometendo a formação dos outros componentes sanguíneos (FIGHERA et al., 2016).

Tem curso clínico lento e progressivo, com metástase para baço, fígado, linfonodos e rins. Embora rara, tem sido relatada em equinos, bovinos, gatos e suínos, porém é mais frequente em cães idosos com idade média de oito a nove anos, sem predisposição sexual ou racial (GURGEL et al., 2017; CARRERA et al., 2022).

A etiologia em animais domésticos é desconhecida, embora estudos relacionem com estímulo antigênico persistente, ambiente carcinogênico, predisposição genética ou infecções virais. As principais manifestações clínicas são hiperviscosidade sanguínea, hipercalcemia e insuficiência renal, que podem resultar em poliúria e polidipsia, distúrbios hemorrágicos e neurológicos e fraturas ósseas (BOES et al., 2017; VALLI et al., 2017).

O diagnóstico de MM é baseado em pelo menos duas das seguintes anormalidades: aumento de mais de 20-30% plasmócitos na medula óssea; gamopatia monoclonal (GM), no soro ou urina, proteinúria de Bence-Jones e lesões osteolíticas. Para isso, a citologia aspirativa e a histopatologia são utilizadas para avaliação da neoplasia na MO. Já eletroforese e imunofixação são essenciais para detecção de GM e as lesões osteolíticas podem ser diagnosticadas por radiografia ou ressonância magnética (STERNBERG et al., 2009; WYATT et al., 2019).

O tratamento consiste em terapia de suporte para as sintomatologias sistêmicas através de transfusão sanguínea e plasmaférese. Combinado com tratamento quimioterápico utilizando agente alquilante melfalano, em associação a prednisona ou uma combinação com outros quimioterápicos como a vincristina (BLADÉ et al., 2007; BOYLE et al., 2011).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre mieloma múltiplo em cães.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura integrativa, com inclusão de artigos completos originais, artigos de revisão, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de cursos (TCC), além de livros que abordavam a mieloma múltiplo em canino, publicados nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Medicina Veterinária e Zootecnia (BVS) e da *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), sem restrição de idiomas, publicados entre 2009 e 2022.

Cabe ressaltar que apesar de ser indicado o uso de estudos dos últimos cinco anos, algumas referências antigas (2001-2016) foram incluídas devido à escassez de artigos a respeito do tema. Foram utilizados os seguintes descritores: mieloma múltiplo e neoplasia de plasmócitos, combinando-os entre si com o operador e com diagnóstico; quimioterapia; prognóstico.

Foram pesquisados 55 artigos, livros, tese, dissertações e TCC. Destes foram excluídos 31, porque não falavam de mieloma múltiplo em canino no resumo, não disponibilizavam tratamento e por abordarem a temática em outra espécie. Foram incluídos 24 títulos, sendo 14 artigos em português e inglês, 1 tese, 2 dissertações, 1 TCC, 6 livros em português e inglês.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Aspectos gerais do mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é um tumor que surge na medula óssea (MO), raro e maligno, originado de linfócitos B, que são normalmente diferenciados em plasmócitos, que ao sofrerem transformação maligna, expande-se na medula óssea, comprometendo a formação dos outros componentes sanguíneos. Os plasmócitos afetados secretam grande quantidade de imunoglobulinas (Ig) e os locais que frequentemente sofrem metástase são fígado, rins, baço e linfonodos. Os cães são mais acometidos do que outras espécies, mas há relatos em suínos, felinos, equinos e bovinos. (FIGHERA et al., 2016; ZACHARY, 2018).

Nos cães, representa menos de 0,5 % de todas as neoplasias malignas e 8% das neoplasias hematopoéticas. Não há predisposição por sexo ou raça e a média de idade é entre oito e nove anos. As neoplasias de plasmócitos tem duas formas principais de apresentações reconhecidas em animais domésticos: mieloma múltiplo (MM) e plasmocitoma cutâneo, maligna e benigna, respectivamente (FIGHERA et al., 2016).

Plasmócitos neoplásicos geralmente secretam grandes quantidades de imunoglobulina (Ig), denominado GM, ou frações das cadeias pesadas ou das leves, também chamadas de proteínas de Bence-Jones quando detectadas na urina, por um único clone de linfócitos B neoplásico. Estas Ig podem ser chamadas de proteínas M ou paraproteínas e são reconhecidas através de um pico na eletroforese nas regiões β ou γ no soro ou na urina (STERNBERG et al., 2009; ABREU et al., 2016; SANTOS et al., 2017).

A gamopatia monoclonal, em caninos, podem ser encontradas em outras enfermidades como, por exemplo, leucemia linfocítica crônica, amiloidose, piodermite crônica, erliquiose e leishmaniose, contudo, nessas enfermidades as proteínas produzidas são estáveis e em concentrações moderadas e alterações como osteólise, citopenia e proteinúria de Bence-Jones são ausentes (VALLI et al., 2017).

3.2. Patologia

Com a produção intensa de Ig pelas células tumorais, leva há hiperproteinemia, que gera a síndrome de hiperviscosidade, dímeros de IgM e IgA causam um aumento da viscosidade do sangue resultando em isquemia e distúrbios hemorrágicos, alterações nas funções neurológicas, cardiomiopatia hipertrófica, além de descolamento de retina pelo aumento da pressão intraocular e síncope pela hipóxia (ZACHARY, 2018).

As paraproteínas podem depositar-se nas membranas glomerulares, comprometendo a função renal e amiloidose, além disso essas proteínas de baixo peso molecular, atravessam os filtros glomerulares, e são conhecidas como proteínas de Bence-Jones, geralmente, não reagem com indicadores proteicos na urina, sendo necessário exames como eletroforese ou imunoprecipitação para sua identificação, mas podem precipitar em temperaturas baixas criando crioglobulinemia, que se depositam em vasos sanguíneos da pele, principalmente, extremidades como dedos e orelhas, causando necrose isquêmica (DALECK, 2016; ZACHARY, 2018).

Outro problema recorrente é a osteólise ocasionada pela proliferação dos plasmócitos nos ossos. Alguns estudos com cultura de células humanas constataram que as células do mieloma e os osteoclastos geram um sinergismo, a proliferação neoplásica e aumenta o tempo de vida dos osteoclastos, gerando lesões líticas provocando dor e fraturas patológicas, além de hipercalemia e aumento da fosfatase alcalina sérica (VALLI et al., 2017).

3.3. Sinais clínicos

Os sinais são inespecíficos e incluem coagulopatias, anorexia, vômito e insuficiência renal crônica, podendo ser confundidos com outras patologias, o que dificulta o diagnóstico. Um achado comum em cães é a claudicação e as radiografias demonstram lesões líticas nos ossos. As lesões podem ser encontradas em qualquer osso do esqueleto axial ou apendicular, mas são vistas mais comumente em áreas de hematopoiese ativa (VALLI et al., 2017)

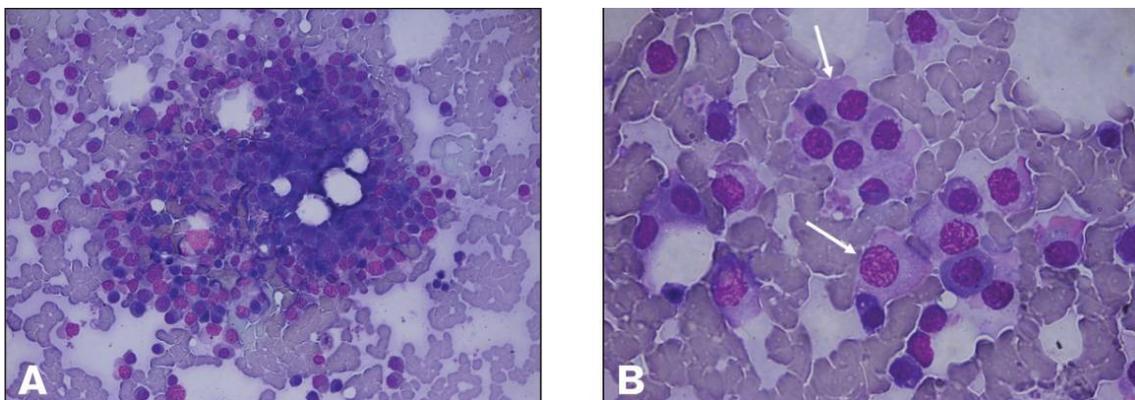
Poliúria e polidipsia podem ocorrer secundariamente à hipercalcemia ou doença renal relacionada ao mieloma. Claudicação, paresia ou paralisia e dor

ocorrem secundariamente à osteólise ou compressão da medula espinhal. Diáteses hemorrágicas, incluindo epistaxe, sangramento gengival, hemorragia intraocular e, menos frequentemente, melena ou hematúria, são comuns (SANTOS et al., 2017);

3.4. Diagnóstico

O diagnóstico é obtido através de exames complementares, como citológico, histopatológico, mielograma e eletroforese. O mielograma é o método mais indicado para diagnóstico definitivo de MM, sendo através dele a identificação da plasmocitose. Pode revelar uma população de plasmócitos bem diferenciados ou anaplásicos, com núcleo hiperchromático (figura 1), em torno de 20% a 30% de células nucleadas para o diagnóstico da neoplasia (ABREU et al., 2016; SANTOS et al., 2017; ZACHARY, 2018).

Figura 1. Mielograma de cadela. (A) Plasmócitos com diferentes estágios de maturação na medula óssea [Objetiva de 40x]. (B) Plasmócitos com anisocitose, núcleo redondo grande e com cromatina evidente e grosseira, citoplasma azul com partes brancas e às vezes com vacúolos. Além de alguns plasmócitos com tonalidade rosada na borda externa do citoplasma (setas) [Objetiva de 100x].



Fonte: Adaptado de RICCI et al. (2021).

O exame citológico é confirmado ou refutado pelos resultados do histopatológico, as características que valem ser ressaltadas são de agrupamento de plasmócitos com tamanhos e em estágios de maturação diferentes, anisocariose e anisocitose moderadas, núcleos redondos, com citoplasma azul e às vezes, com vacúolos perinucleares (SALZEDAS et al., 2020; RICCI et al., 2021).

Na histologia, observa-se uma proliferação de células redondas que oblitera a medula; plasmócitos pequenos, com núcleos redondos e excêntricos ou até células

com citoplasma amplo e núcleos variando de redondo a ovais. Células binucleadas ou multinucleadas são encontradas na forma anaplásica. Além disso, o citoplasma de algumas células neoplásicas observa-se granulações hialinas (corpúsculos de Russel) ou um halo claro perinuclear que corresponde ao complexo de Golgi (FIGHERA et al., 2016; VALLI et al., 2017).

A eletroforese do soro ou urina revelam GM, por meio de imunofixação e imunoeletroforese há a quantificação do componente monoclonal, sendo a primeira técnica mais sensível e precisa para avaliação do soro ou urina. As cadeias leves também podem ser detectadas em alguns casos aquecendo a urina concentrada a 60°C que se precipitam e acima de 80°C dissolvem-se, proteínas com essas características são chamadas de Bence-Jones e sua presença sugere MM. Casos raros de MM não secretores são relatados em que não é detectada GM (STERNBERG et al., 2009; GEIGY et al., 2013; BARROCO-NETO et al., 2017; SANTOS et al., 2017; SALEMA et al., 2019).

Exames de imagem como radiografia, densitometria óssea, ressonância magnética, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons (PET) são bastante eficazes para identificar neoplasias ósseas. Porém, destes, apenas a radiografia é realmente difundida e utilizada na medicina veterinária, em casos de MM observa-se desde irregularidades discretas dos contornos ósseos até áreas extensas de lise óssea com aumento da radiolucência e metástase (ABREU et al., 2016; ARCANJO et al., 2017; BARROCO-NETO et al., 2017; GURGEL et al., 2017; RICCI et al., 2021)

Densitometria óssea permite detectar perda de massa óssea e fraturas, desta forma, auxilia no diagnóstico precoce de MM (LEVENDOSK, 2015). Quando não há alterações visíveis em radiografias, a ressonância magnética é o melhor método de diagnóstico, pois permite a identificação de qualquer alteração na MO (PERES, 2012). A tomografia é usada para avaliar ossos e tecidos moles alterados pelo MM, além de servir para guiar o posicionamento da agulha para biópsia (BARROCO-NETO et al., 2017).

O hemograma é um exame mais inespecífico, não pode ser tomado como base única para o diagnóstico de MM, mas tem seu valor para eventualmente identificar a neoplasia. Este exame, em um paciente com MM, pode identificar pancitopenia, anemia arregenerativa, leucocitose e trombocitopenia; sinais que

podem facilmente ser confundidos com outras enfermidades, porém ajudam a orientar outros exames (GURGEL et al., 2017; SALEMA et al., 2019).

3.5. Tratamento

O principal tratamento para o MM é a quimioterapia, para inibir ou até destruir as células cancerígenas. O fármaco quimioterápico indicado é o melfalano associado com prednisona. Outros fármacos empregados no tratamento são a ciclofosfamida; vincristina ou doxorrubicina com dexametasona; ou bortezomibe, entretanto, este último deve ser usado com cautela por ser neurotóxico (ROSA-BALLABEN, 2017; CARRERA et al., 2022; SANTOS, 2019).

A quimioterapia consiste em destruir células cancerígenas e impedir sua proliferação. Para o MM, além de reduzir o número de células, busca aliviar as dores ósseas e reduzir os níveis de imunoglobulinas séricas. Os efeitos colaterais mais comuns em cães são vômito, diarreia e leucopenia, a queda de pelos é considerada rara (BARROCO-NETO et al., 2017; GURGEL et al., 2017).

O tratamento de suporte com fluidoterapia para animais com desidratação, insuficiência renal e hipercalcemia deve ser sempre realizado. Para a terapêutica da síndrome da hiperviscosidade sanguínea, a plasmaférese é indicada, embora seja pouco realizada na medicina veterinária. Esta técnica consiste na retirada de frações de sangue do animal, centrifugação para separação do plasma dos demais constituintes, e em seguida, descarta-se o plasma e dissolve os constituintes em soluções cristalóides e reaplica no animal. A técnica é eficiente para melhorar as complicações cardíacas e função renal associados à GM (GURGEL et al., 2017).

Em certos casos, é realizada a amputação do membro acometido por MM, entretanto, devido à natureza degenerativa do MM nos ossos, o uso da amputação é raro, principalmente com o risco da doença prejudicar a capacidade de cicatrização do osso. Há também o transplante autólogo de medula, porém tal tratamento é pouco difundido na medicina veterinária (ROSA-BALLABEN, 2017; CARRERA et al., 2022; SANTOS, 2019; HAMBALI et al., 2017).

3.6. Prognóstico e sobrevida

A sobrevida média para animais não tratados é de menos de um ano após o diagnóstico e mesmo com o tratamento, os animais raramente ficam curados. Cães que respondem bem ao tratamento, tem sobrevida média de 540 dias. Fatores prognósticos negativos em cães incluem hipercalcemia, proteinúria de cadeia leve e osso lítico extenso lesões. (VALLI et al., 2017; SANTOS et al. 2017)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por haver poucas pesquisas sobre mieloma múltiplo (MM) na medicina veterinária, os artigos publicados geralmente restringem-se a relatos de casos. Além disso, é uma doença com sinais inespecíficos que podem ser confundidos com outras patologias, o que dificulta ainda mais sua identificação e subsequente estudo. Suas causas ainda são desconhecidas, desta forma, ainda não há uma maneira de prevenir que o animal possa ter MM, sendo necessários mais trabalhos sobre o assunto.

Com diagnóstico e tratamentos precoces, pode haver uma melhora no prognóstico e qualidade de vida para o paciente, mesmo a expectativa de sobrevida após o diagnóstico e início do tratamento sendo de pouco mais de um ano, ainda assim, acarreta uma sobrevida digna e menos dolorosa ao paciente.

5. REFERÊNCIAS

ABREU, C.B.; NOGUEIRA, R.B.; OLIVEIRA, L.E.D.; et al. Mieloma Múltiplo em Cão. **Universidade Federal de Lavras; Lavras - Minas Gerais (MG)**; 2016. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/actavet/44-suple-1/CR_146.pdf>. Acesso em: 27 maio 2022.

ARCANJO, E.E.R.P.; FARIAS, C.; SILVA, M.C. Mieloma Múltiplo em Cão: Relato de Caso. **Faculdade de Terra Nordeste (Fatane), Caucaia - Ceará (CE)**; 2017. Disponível em: <<http://www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/SIMPAVET%2072-75.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2022.

BARROCO-NETO, R.; MELLO, C.R.; ROCHA, A.G.; et al. Plasmocitoma Ósseo Solitário em Cães: Relato de Três Casos. **ARS VETERINÁRIA, Jaboticabal, SP**, v.33, n.1, 037-043, 2017. Disponível em: <<http://arsveterinaria.org.br/ars/article/view/1086>>. Acesso em: 27 maio 2022.

BLADÉ, J.; ROSIÑOL, L. Complications of Multiple Myeloma. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 21, n. 6, p. 1231–1246, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996596/>>. Acesso em: 27 maio 2022.

BOES K.M., DURHAM A.C. Bone Marrow, blood Cells, and the lymphoid/lymphatic system: Plasma cell neoplasia, p. 795. In: Zachary J.F. (Ed.). **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 6th ed. Saunders, 2017.

BOYLE, T. E.; HOLOWAYCHUCK, M. K.; ADAMS, A. K.; MARKS, S. L. Treatment of Three Cats with Hyperviscosity Syndrome and Congestive Heart Failure Using Plasmapheresis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 1, p. 50–55, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164170/>>. Acesso em: 27 maio 2022.

CARRERA, A. L. C.; MORENO, I. F.; LUZ, M. B.; REQUENA, R.; RUSSO, C. Mieloma múltiplo não secretor em cão Shih Tzu: relato de caso. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v.16, n.1, p. 34–43, 2022. Disponível em: <<http://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/3509>>. Acesso em: 27 maio 2022.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. **ONCOLOGIA EM CÃES E GATOS**. 2ª edição, Roca, 766 pp. Rio de Janeiro (RJ); 2016.

FIGHERA, R.A.; GRAÇA, D. L. Sistema hematopoético. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2 ed., cap. 6, p. 533-650, 2016.

GEIGY, C.; RIOND, B.; BLEY, C.R.; GREY, P.; KIRCHER, P.; LUTZ, H. Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy, **Veterinary clinical pathology**, 2013. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vcp.12018>>. Acesso em: 27 maio 2022.

GURGEL, N.P.C. et al. Mieloma múltiplo em uma cadela de 10 anos. **Acta Scientiae Veterinariae**, 2017. 45(Suppl 1): 222. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/ActaScientiaeVeterinariae/article/view/86094>>. Acesso em: 27 maio 2022.

HAMBALI, A., HASSANEIN, M.,RASHEED, W.,ALJURF, M.,ALSHARIF, F. Review Article: The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. **Hindawi, Advances in Hematology**. V. 2017, 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ah/2017/4812637/#copyright>>. Acesso em: 27 maio. 2022.

LEVENDOSK, Y.C. Mieloma Múltiplo. **Academia de Ciência & Tecnologia; São José do Rio Preto - São Paulo (SP)**; 2015. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/mielomas/8-Mieloma-multiplo.pdf>. Acesso em: 27 maio 2022.

PERES, C.M. Síndromes Paraneoplásicas em Cães - Revisão de Literatura. **Universidade Federal de Santa Maria (UFSM); Santa Maria - Rio Grande do Sul (RS)**; 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/13362/TCCE_RMV_2012_PERES_CHAIANE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 27 maio 2022.

RICCI, M; DE FEO, G.; KONAR, M.; LUBAS, G. Multiple myeloma and primary erythrocytosis in a dog. **Canine Veterinary Journal**, V. 62, AUGUST, p.849–853, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281951/>>. Acesso em: 27 maio 2022.

ROSA-BALLABEN, M. M. N. M., XAVIER, M. D. M., TORRES, M. A. C., TOFANO, M. P. E., NETO, M. V., & MORAES, P. C. Paraplegia por mieloma múltiplo em cão jovem – relato de caso. **CBCAV Resumos Expandidos**, p. 9. Disponível em: <<https://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/issue/download/167/21#page=9>>. Acesso em: 27 maio 2022.

SALEMA, C.L.Z.; CARVALHO, C. Diagnósticos, Tratamentos e Prognósticos do Mieloma Múltiplo. **FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, São Paulo (SP)**; 2019. Disponível em: <<https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/viewFile/120/118>>. Acesso em: 27 maio 2022.

SALZEDAS, B.A.; CALDERARO, F.F. Estudo retrospectivo comparativo entre as análises citológicas e histopatológicas no diagnóstico de tumores de células redondas em cães. **Universidade Guarulhos (UnG), Guarulhos - São Paulo (SP)**; 2020. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJAER/article/viewFile/25737/20456>>. Acesso em: 27 maio 2022.

SANTOS, R.S., LUZ, C.C., ROCHA, V.M., LARANGEIRA, D.F., BARROUIN-MELO, S.M. Mieloma múltiplo em cão com apresentação clínica atípica de paralisia facial bilateral: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 05 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/WzrdFJTLrX746mVNrLDwgtN/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 27 maio 2022.

SANTOS, I.K.S. RELATO DE CASO: MIELOMA MÚLTIPLO EM CANINO – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife - Pernambuco (PE)**; 2019. Disponível em: <<https://repository.ufrpe.br/handle/123456789/1958>>. Acesso em: 27 maio 2022.

STERNBERG, R.; WYPIJ, J.; BARGER, A.M. An overview of multiple myeloma in dogs and cats: these plasma cell tumors originate in the bone marrow and can cause a variety of effects, from hemorrhaging to spinal cord compression. **Veterinary Medicine**, p.468-476, 2009. Disponível em: <<https://www.dvm360.com/view/overview-multiple-myeloma-dogs-and-cats>>. Acesso em: 27 maio 2022.

VALLI, E. V.; BIENZLE, D.; MEUTEN D. J. Tumors of the Hemolymphatic System. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. Nova Jersey: John Wiley e Sons, 5 ed., cap. 7, p.203- 321, 2017.

WYATT, S.; RISIO, L. DE; DRIVER, C.; LÓPEZ, R. J.; PIVETTA, M.; BELTRAN, E. Neurological signs and MRI findings in 12 dogs with multiple myeloma. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 1, n. 7, p. 1-7, 2019 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056799/>>. Acesso em: 27 maio 2022.

ZACHARY, J. F. **Bases em patologia veterinária**, 6.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p.2905, 2018.