

MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO APÓS MASTOCITOSE ACIDENTAL INDUZIDA POR OPIOIDE: RELATO DE CASO

CANINE CUTANEOUS MASTOCYTOMA AFTER ACCIDENTAL OPIOID-INDUCED MASTOCYTOSIS: CASE REPORT

L. G. R. M. CALHEIROS^{1*}, R. T. M. S. CARNAÚBA¹, A. S. CALHEIROS²,
N. M. CALDAS JÚNIOR² A. C. B. T. NUNES³, K. P. OLIVEIRA⁴,

RESUMO

A aproximação entre *pets* e tutores está cada vez mais presente na rotina atual das residências familiares. Essa aproximação aumenta a observação de quaisquer alterações físicas ou comportamentais dos animais levando-o a buscar um médico veterinário quando necessário. O papel do clínico, oncologista e do patologista veterinário vem a ser de extrema importância para detecção das neoplasias em suas fases iniciais. A utilização dos meios de diagnósticos complementares para os casos de neoplasias é de fundamental importância para ter ciência do prognóstico do animal e de qual tratamento será o melhor tratamento para os casos abordados. O mastocitoma é a neoplasia cutânea mais frequente do cão, é uma neoplasia maligna e sua etiologia é pouco compreendida. Independente do sexo, atingem machos e fêmeas, porém se apresentam de forma mais agressiva em machos. O diagnóstico, geralmente é estabelecido por meio de exames complementares, associados aos sinais clínicos, devendo sempre prezar pelo diagnóstico precoce para que haja maior êxito no tratamento. O exame citológico para o diagnóstico de mastocitoma é um dos métodos mais eficientes e de baixo custo, sendo complementado pelo exame histopatológico para a graduação de malignidade e estadiamento da doença. Preconiza-se a associação da cirurgia com o tratamento quimioterápico com terapia antitumoral e eletroquimioterapia para um melhor prognóstico. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de mastocitoma cutâneo após um erro primário de manejo clínico, em um canino, macho, nove anos, da raça American Pitbull Terrier, trazendo sua complexidade e bases dos meios de diagnóstico

PALAVRAS-CHAVE: Mastócito. Câncer. Neoplasia cutânea.

SUMMARY

The approximation between pets and tutors is increasingly present in the current routine of family homes. This approach increases the observation of physical or behavioral changes in animals, leading them to seek a veterinarian when necessary. The role of the clinician, oncologist and veterinary pathologist is extremely important for the detection of neoplasms in their early stages. The use of complementary diagnostic means for cases of neoplasms is of fundamental importance to be aware of the animal's prognosis and which treatment will be the best treatment for the cases examined. Mastocytoma is the most frequent skin neoplasm in dogs, it is a malignant neoplasm and its etiology is poorly understood. Regardless of gender, they affect males and females, but are more aggressive in males. The diagnosis is usually established through complementary exams, associated with clinical signs. Cytological examination for the diagnosis of mast cell tumor is an inexpensive method and one of the most efficient methods, being complemented by histopathological examination for its evolution of malignancy and disease staging, recommended the association of surgery with chemotherapy treatment with antitumoral therapy and electrochemotherapy for better prognoses. The aim of this study was to report a case of cutaneous mastocytoma after a primary error in clinical management, in a canine, male, nine years old, of the American Pitbull Terrier breed, bringing its complexity and bases of the means of diagnosis

KEY-WORDS: Mast cell. Cancer. Skin neoplasm.

¹ Mestrando em medicina veterinária, Universidade Estadual Paulista, Fmvz, Botucatu, São Paulo, Brasil

² Mestrando em medicina veterinária, Universidade Federal De Alagoas, Ufal, Ceca, Alagoas, Brasil

³ Docente de medicina veterinária, Universidade Federal De Alagoas, Ufal, Ceca, Alagoas, Brasil

⁴ Docente de medicina veterinária, Centro Universitário Cesmac, Campus Marechal Deodoro, Alagoas, Brasil.

*autor de correspondência: email: lgrm.calheiros@unesp.br

INTRODUÇÃO

As neoplasias cutâneas estão entre as neoplasias mais frequentes nos animais domésticos, sendo relatadas como as mais comuns que acometem os cães (FORREST, 2007). Estas neoplasias apresentam uma variedade de tipos celulares e podem ter origem ectodérmica, mesodérmica e hematopoéticas. (MURPHY, 2006).

As neoplasias de células redondas têm formas celulares redondas e distintas e em geral estão associadas a células hematopoéticas. Exemplos de neoplasias de células redondas incluem mastocitoma, histiocitoma, linfoma, plasmocitoma e tumor venéreo transmissível. São características citológicas específicas das neoplasias de células redondas: As células esfoliam individualmente e possuem bordas citoplasmáticas bem definidas, o formato da célula em geral é redondo, as amostras são moderadamente celulares, em relação ao tamanho das células, são frequentemente menores quando comparadas as células epiteliais, os núcleos são redondos a denteados, tendo suas diferenciações melhor observadas na imunohistoquímica. (RASKIN, 2011; BORGES *et al.*, 2016).

O mastocitoma é a neoplasia cutânea mais frequente do cão, porém, a causa ainda é desconhecida. A grande maioria dos mastocitomas caninos ocorre na derme e no tecido subcutâneo, além disso, são ocasionalmente relatados em locais extracutâneos, incluindo conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, laringe, cavidade oral, trato gastrointestinal, uretra e coluna vertebral. (WELLE *et al.*, 2008). Essas neoplasias podem comprometer animais sem raça definida, porém, algumas raças possuem maiores riscos, como o Boxer, Golden Retriever, Labrador Retriever, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Schnauzer e Sharpei. (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

O diagnóstico deve se basear em anamnese criteriosa incluindo histórico e evolução da lesão, e na realização de exames complementares, tais como os citopatológicos e histopatológicos (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). O exame citopatológico apesar de ser um exame de rápida realização, permite: uma avaliação celular detalhada, definir diagnósticos, determinar o prognóstico, além de ser extremamente importante escolha da terapêutica e diferenciar processos inflamatórios dos neoplásicos. Em casos de confirmação de neoplasias é possível classificar em benigno ou maligno. Estudos já realizados, confirmam que o exame citológico para diagnóstico de mastocitoma é um dos métodos mais eficientes sendo complementado pelo exame histopatológico para sua graduação de malignidade (MASSERDOTTI, 2006; RODRÍGUEZ *et al.*, 2009; LAUFER *et al.*, 2010; BRAZ *et al.*, 2016).

As lesões podem ser de localização dérmica a subcutânea e três graus histológicos são descritos segundo Paitnak (1984) e em dois agrupamentos baixo e alto grau de malignidade Kiupel *et al.* (2011) sendo indispensável a utilização de ambas as escalas para realização da classificação da neoplasia pelo patologista. Além do exame histopatológico, colorações como o giemsa, azul de toluidina, alcian blue-safranina

podem ser utilizadas no auxílio da determinação de diagnósticos diferenciais em casos de tumores de células redondas indiferenciado (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016)

RELATO DE CASO

Um canino, macho, raça American Pitbull Terrier, com nove anos de idade e 34 kg de peso corpóreo, foi atendido em uma clínica particular para realização de orquiectomia, devido a recorrência de dermatite por lambadura no saco escrotal. Durante o exame clínico pré-operatório da cirurgia de castração, observou-se a presença de um aumento de volume de aproximadamente 1 cm, na região xifoide próximo a segunda mama torácica direita. Na palpação, a massa se apresentava superfície coberta com pelo, com formato regular e de aspecto nodular, consistência firme e móvel. Não levando em consideração que poderia ser uma neoplasia, foi realizado o procedimento cirúrgico de orquiectomia, após dez dias, no retorno do paciente, verificou-se aumento dessa massa para 4 cm, e a presença de outras duas massas torácicas na região costal bilateral com tamanho de 3 cm. O animal apresentava hipertermia e uma breve dispneia. Verificando o prontuário do paciente, observou-se que o protocolo pré-anestésico para a orquiectomia foi utilizado morfina, um medicamento da classe dos opioides, trazendo a suspeita de mastocitoma pelo agravamento do caso.

Foi coletado por meio da punção aspirativa por agulha fina material das três massas para realização do exame citológico. Após três dias, a clínica recebeu o resultado com o diagnóstico de mastocitoma. Os aspectos citológicos encontrados foram a proliferação isolada de células mesenquimais atípicas que formam pequenos grupamentos indistintos em um fundo rosado preenchido por hemácias, restos celulares e pequena quantidade de neutrófilos íntegros e eosinófilos circulantes, células grandes, redondas, com os limites celulares moderadamente definidos, citoplasma amplo e claro, frequentemente preenchido por pequenos grânulos metacromáticos e núcleos ovoides, o grau de pleomorfismo de leve a moderado, com leve anisocitose, leve a moderada anisocariose e células irregulares, mitoses não foram visualizadas.

Para avaliar a ocorrência de metástases, foram solicitados exame de ultrassonografia da cavidade abdominal e radiografia da cavidade torácica. Na ultrassonografia não foi encontrada nenhuma alteração nos órgãos. Nos aspectos radiográficos não foram evidenciados sinais de nódulos metastáticos no parênquima pulmonar.

Após o exame clínico e análise dos exames de ultrassonografia e radiografia, foi decidido à realização do procedimento de exérese cirúrgica das três massas neoplásicas, tendo um prognóstico reservado devido a idade do animal, a progressão inflamatória do tumor e o tipo neoplásico. Antes do procedimento operatório, foram solicitados hemograma e bioquímicos séricos de ureia, creatinina, proteína plasmática total, fosfatase

alcalina e gama glutamiltransferase, todos sem alteração.

Foi instituído a imunossupressão preparatória para cirurgia oncológica, e indicado o uso de prednisolona na dose de 2 mg/kg, via oral, uma vez ao dia, durante sete dias. Após o tratamento, o animal o foi submetido ao procedimento cirúrgico.

No pré-cirúrgico foi utilizado tramadol 4 mg/kg intramuscular e meloxicam 0,5 ml/kg, intravenoso. Na indução anestésica foi utilizado propofol, 0,8 mg/kg/min, por infusão intravenosa, e isoflurano, via inalatória 1,6% capacidade alveolar mínima (C.A.M) para manutenção. Durante o procedimento cirúrgico foi realizado a remoção da massa tumoral em bloco com uma margem cirúrgica de 3 cm, e profundidade até remover parte da fáscia muscular da região afetada. As peças cirúrgicas foram encaminhadas para análise histopatológica. As amostras foram fixadas em solução de formol a 10% tamponado, na proporção 1:10. No pós-cirúrgico, foi prescrito para dor o analgésico tramadol 2 mg/kg, VO, duas vezes ao dia (BID) durante cinco dias, e para terapia antimicrobiana profilática optou-se pela administração de enrofloxacino 4 mg/kg, VO, SID, durante 5 dias.

O exame histopatológico foi realizado com coloração de rotina, hematoxilina- eosina (HE), e coloração especial metacromática, com azul de toluidina, visando destacar os grânulos citoplasmáticos, podendo assim realizar a análise histopatológica e a gradação do mesmo. Não foi realizado exames de

margens da peça neoplásica. No exame histopatológico da pele pilosa com HE e Azul de Toluidina, foi observada proliferação neoplásica expansiva, infiltrativa, pouco delimitada, acometendo derme e subcutâneo (até porção de musculatura). No exame histopatológico do tecido subcutâneo e pâncreo adiposo com HE e Azul de Toluidina, foi possível observar proliferação neoplásica infiltrando por tecido adiposo, presença de células redondas em arranjo multinodular. A classificação do tumor através do exame histopatológico devido as características microscópicas observadas foram de mastocitoma grau II, baixo grau, através da classificação de Paitnak (1984) e Kiupel *et al.* (2011).

O animal apresentou uma boa recuperação da cirurgia, e retornou após 10 dias para consulta oncológica. Foi indicado o protocolo de cinco sessões de quimioterapia, com Vimblastina, 3,0 mg/ m², IV, diluído em soro fisiológico, através de bomba de infusão durante 5 minutos, associado com prednisolona 2mg/kg, SC, e prometazina 0,2mg/kg, IV administrado durante o procedimento, foi prescrito ondansetrona 0,5 mg/kg, via oral, por três dias, trinta minutos antes da alimentação pois houve alguns episódios de vômito após a quimioterapia. Após 21 dias, o paciente encontrava-se estável, livre de dor e desconforto, em normorexia e normodipsia. O animal realizou todas as sessões preconizadas de quimioterapia, e foi recomendada avaliação clínica semestralmente, exceto se apresentasse alguma intercorrência.

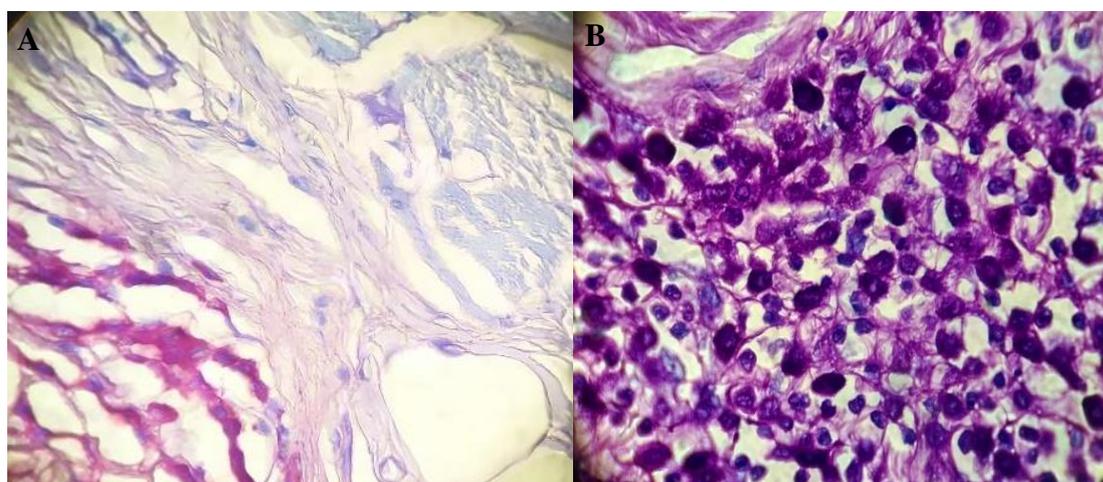


Figura 1A- Tecido adiposo, presença de agrupamentos de células redondas com citoplasma bem destacado de coloração eosinofílica., coloração de Hematoxilina-eosina. **1B-** Tecido adiposo, presença de infiltrados de células redondas, citoplasma bem destacado pelo corante, coloração de Azul de toluidina

DISCUSSÃO

Natividade *et al.* (2014), em um levantamento no período de 2005 a 2012, contabilizaram o acompanhamento de 74 casos de mastocitoma e relataram que os animais que apresentaram Mastocitoma grau I obtiveram alta probabilidade de sobrevida acima de 60 meses. Quanto aos animais com mastocitoma grau II, o tempo médio de sobrevida foi de 50,73 meses e para os animais com mastocitoma grau III

foi de apenas 12,22 meses. O paciente relatado apresentou mastocitoma grau II, baixo grau, estimando-se um prognóstico favorável.

A avaliação radiográfica de tórax, além de evidenciar imagens de neoplasias, também é possível observar as alterações secundárias associadas à malignidade, como efusão pleural, colapso pulmonar e metástases ósseas (RODASKI; PIEKARZ, 2008).

As radiografias torácicas raramente são indicadas em casos de mastocitomas, pois os

mastocitomas muito raramente metastatizam para os pulmões. Além disso, quando ocorre metástase pulmonar, infiltrados intersticiais difusos são mais comuns do que nódulos discretos. No entanto, radiografias torácicas são razoáveis em pacientes mais velhos para descartar uma doença não relacionada que pode complicar a anestesia, caso o procedimento muito invasivo for necessário (THAM *et al.*, 2007).

Em relação aos exames de ultrassonografia, sabe-se que este método é sensível para detectar anormalidades abdominais, com a possibilidade de observar angiogênese, que é associada à malignidade neoplásica. (FORREST, 2007). Apesar do exame ultrassonográfico ser um grande aliado no diagnóstico de tumores, tem demonstrado baixa sensibilidade na detecção de metástases nos casos de mastocitoma, sugerindo a realização do exame de punção biópsia aspirativa (PBA) e posteriormente de análise laboratorial em todos os casos de mastocitoma (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Os opioides são potentes liberadores de histamina por via direta, levando a manifestações cutâneas como: urticária, prurido e rubor (BALDO; PHAM, 2012). Os opioides são frequentemente administrados para analgesia como parte do protocolo de anestesia para excisão de Mastocitoma (LEMKE; CREIGHTON, 2010; BERRY, 2015). Opioides podem ajudar a reduzir o uso de outros fármacos durante a anestesia (STEFFEY, 1993; MUIR III; WIESE; MARCH, 2003) e fornecer analgesia pós-cirúrgica (DYSON, 2008; KONGARA; CHAMBERS; JOHNSON, 2012). A morfina, entre alguns outros opioides, pode induzir a liberação de histamina, triptase, prostaglandinas e heparina dos mastócitos circulantes e cutâneos (HERMENS *et al.*, 1985; BARKE; HOUGH, 1993; BLUNK *et al.*, 2004). Portanto, não é recomendado por muitos veterinários incluir morfina como parte de um protocolo de anestesia para excisão de Mastocitoma (CURLEY *et al.*, 2021). No caso relatado, foi utilizado a morfina na medicação pré-anestésica, para realização de uma cirurgia eletiva de orquiectomia, quando ainda não se tinha o diagnóstico do mastocitoma, o que levou ao agravamento da inflamação dos nódulos, causando aumento de tamanho e consequente busca de atendimento veterinário para a realização do diagnóstico.

Costa-Casagrande *et al.* (2008), em 260 casos de mastocitoma em cães, mostraram que a maioria dos animais com diagnóstico de mastocitoma cutâneo 145 (55,8%) foi submetida à ressecção cirúrgica como única forma de tratamento e 85 (32,69) animais submetidos a quimioterapia adjuvante e 15 (5,77%) animais receberam quimioterapia neoadjuvante e posteriormente a excisão cirúrgica, independente do protocolo terapêutico utilizado, 103 (39,62) animais apresentaram recidivas.

Furlani *et al.* (2008), em um levantamento de casos observaram que a maioria dos animais foi submetida apenas à intervenção cirúrgica (20 cães do total de 49 casos). Nestes casos, incluíram-se os mastocitomas graus I e II, excisados de forma completa. Dos 20 animais submetidos apenas à excisão cirúrgica, seis (30%) sobreviveram de 213 a 745 dias e sete (35%)

de 746 a 1.278 dias. Miller *et al.* (2016) demonstraram que uma associação do tratamento cirúrgico acompanhado de quimioterapia antineoplásica apresentou sobrevida de 278 dias, quando comparado ao tratamento isolado de quimioterapia (vimblastina e prednisolona) sem a associação com o procedimento cirúrgico, com sobrevida de 91 dias. Sendo assim, a escolha da associação terapêutica é um importante fator determinante na sobrevida dos animais.

Davies *et al.* (2004) realizaram estudo com 27 cães acometidos com mastocitoma cutâneo, nos quais não foram possíveis realizar a excisão completa da neoplasia, utilizaram o protocolo a associação de vimblastina com prednisolona por 12 semanas. Observaram que 90% dos animais, acompanhados em média por 537 dias, não apresentaram recorrências e nenhuma evidencia de recidiva, mostrando que tiveram uma boa resposta a associação de glicocorticoide ao quimioterápico. Após a ressecção cirúrgica com uma boa margem de segurança, foi instituído o tratamento de quimioterapia com associação da vimblastina com prednisolona em busca de evitar qualquer recidiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mastocitoma cutâneo canino é uma doença comum, porém complexa, deve ser incluída na lista de diagnósticos diferenciais em intercorrências envolvendo nodulações cutâneas com ou sem ulcerações em cães. É uma doença de diagnóstico simples, mas, necessita de um olhar atento do clínico, o tratamento pode ser curativo, tudo depende do grau histológico e das estruturas envolvidas. O caso relatado foi de grande valor para enriquecer o raciocínio clínico e evitar erros com a experiência obtida dos profissionais envolvidos desde o momento da consulta até o tratamento.

REFERÊNCIAS

- BALDO, B. A.; PHAM, N. H. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. **Anaesthesia and intensive care**, v. 40, n. 2, p. 216-235, 2012.
- BARKE, Kim E.; HOUGH, Lindsay B. Opiates, mast cells and histamine release. **Life sciences**, v. 53, n. 18, p. 1391-1399, 1993.
- BERRY, Stephanie H. Analgesia in the perioperative period. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 45, n. 5, p. 1013-1027, 2015.
- BLUNK, James A.; MARTIN, Schmelz, SUSANNE, Zeck, PER, Skov, RUDOLF, Likar, WOLFGANG, Koppert. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ -opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. **Anesthesia & Analgesia**, v. 98, n. 2, p. 364-370, 2004.
- BORGES, I.; FERREIRA, J.; MATOS, M.; PIMENTEL, S; LOPES, C; VIANA, D; SOUZA, F. Diagnóstico citopatológico de lesões palpáveis de pele e partes moles em cães. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, n. 3, p. 382-395, 2016.

- COSTA-CASAGRANDE, T. A.; ELIAS, D. S.; MELO, S.R.; MATERA, J. M. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais-Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 3, 2008.
- CURLEY, T.; THAMM, D.; JOHNSON, S.; BOSCAN, P. Effects of morphine on histamine release from two cell lines of canine mast cell tumor and on plasma histamine concentrations in dogs with cutaneous mast cell tumor. **American Journal of Veterinary Research**, v. 82, n. 12, p. 1013-1018, 2021.
- DALECK, C; DE NARDI, A. **Oncologia em cães e gatos**. Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.
- DAVIES, D.; WYATT, K.; JARDINE, J.; ROBERTSON, I.; IRWIN, P. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 2, p. 124-130, 2004.
- DYSON, D. Perioperative pain management in veterinary patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1309-1327, 2008.
- FORREST, Lisa J. Diagnostic imaging in oncology. **Small Animal Clinical Oncology**, 2007.
- FURLANI, J.; DALECK, C.; VICENTI, F.; DE NARDI, A.; PEREIRA, G.; SANTANA, Áureo; EURIDES, Duvaldo; SILVA, Luiz. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira/Brazilian Animal Science**, v. 9, n. 1, p. 242-250, 2008.
- HERMENS, J.; EBERTZ, J M; HANIFIN, J.M.; HIRSHMAN, C.A. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl, and oxymorphone. **Anesthesiology**, v. 62, n. 2, p. 124-129, 1985.
- KIUPPEL, M.; WEBSTER, J.; BAILEY, K.; BEST, S; DELAY, J; DETRISAC, C.; FITZGERALD, S.; GAMBLE, D; GINN, P.; GOLDSCHMIDT, M.; HENDRICK, M.; HOWERTH, E; JANOVIK, E.; LANGOHR, I; LENZ, S; LIPSCOMB, T; MILLER, M.; MISDORP, W; MOROFF, S; MULLANEY, T; NEYENS, I; O'TOOLE, D; RAMOS-VARA, J; SCASE, T.J; SCHULMAN, F; SLEDGE, D; SMEDLEY, SMITH, R.; SNYDER, P; SOUTHORN, E; STEDMAN, N.; STEFICEK, B; STROMBERG, P; VALLI, V; WEISBRODE, S; YAGER, J; HELLER, J; MILLER, R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 147-155, 2011.
- KONGARA, K.; CHAMBERS, J. P.; JOHNSON, C. B. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 60, n. 2, p. 129-135, 2012.
- LAUFER-AMORIM, R. **Biomarcadores prognósticos em mastocitomas cutâneos caninos, avaliação em lâminas de arranjo de matriz tecidual (TMA)**. 2011. 61f. Tese (Livre Docente) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo. 2011.
- LEMKE, K.; CREIGHTON, Catherine M. Analgesia for anesthetized patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 70-82, 2010.
- MASSERDOTTI, C. Architectural patterns in cytology: correlation with histology. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 35, n. 4, p. 388-396, 2006.
- MILLER, R. L.; LELYVELD, S.; WARLAND, L; DOBSON, J.; FOALE, R. A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 4, p. 361-370, 2016.
- MUIR III, W.; WIESE, A.; MARCH, P.. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 9, p. 1155-1160, 2003.
- NATIVIDADE, F.; CASTRO, M.; SILVA, A.; Oliveira, L. Concepta M. McManus² e Paula D. Galera² Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, p. 874-884, 2014.
- PATNAIK, A.; EHLER, W.; MACEWEN, E. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary pathology**, v. 21, n. 5, p. 469-474, 1984.
- RASKIN, R.; MEYER, D. **Citologia de Cães e Gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. Elsevier Brasil, 2011.
- RODASKI, Suelly. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. MedVet Livros, 2008.
- RODRÍGUEZ, B.; ORTIZ, L.; GARZON, A.; GÓMEZ, L.; VASQUEZ, Y. Valoração da citologia para o diagnóstico de tumores em caninos. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v. 22, n. 1, p. 42-53, 2009.
- STEFFEY, E.; EISELE, J.; BAGGOT, J.; WOLINER, M.; JARVIS, K; ELLIOTT, A. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesthesia and analgesia**, v. 77, n. 2, p. 346-351, 1993.
- WELLE, M.; BLEY, C.; HOWARD, J.; RUFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary dermatology**, v. 19, n. 6, p. 321-339, 2008.
- WITHROW, SJ VAIL; MACEWEN, S. **DM Small animal clinical oncology**. Missouri: Saunders Elsevier, 2007.