

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS CAUSADAS PELO USO DE VIMBLASTINA E PREDNISONA NO TRATAMENTO DE MASTOCITOMA EM CÃES

### HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ABNORMALITIES CAUSED BY VIMBLASTINE AND PREDNISONE USE TO TREAT MAST CELL TUMORS IN DOGS

<sup>1</sup>BOSCULO, M.R.M.; <sup>2</sup>BARROS, L.D.; <sup>2</sup>SOUZA, F.B.; <sup>2</sup>ALMEIDA, B.F.M.

<sup>1</sup>Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia - Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Veterinária - Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

#### RESUMO

Os mastocitomas estão entre as neoplasias cutâneas malignas mais comuns nos cães, correspondendo à 20 a 22% dos tumores de pele. O protocolo mais utilizado para o tratamento do mastocitoma é o uso de vimblastina associado ao uso de prednisona, sendo a vimblastina um antineoplásico com ação mielossupressora. O presente estudo teve como objetivo avaliar e classificar as toxicidades hematológicas e alterações bioquímicas causadas pelo uso de vimblastina e prednisona no tratamento de mastocitoma em cães atendidos no Hospital Veterinário (HV) "Roque Quagliato", das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO) entre 2014 e 2016. Nesse período, 8 cães foram diagnosticados com mastocitoma, totalizando 32 análises hematológicas e bioquímicas pós-quimioterapia. As alterações hematológicas mais frequentes pós-quimioterapia foram anemia, leucopenia, neutropenia, presença de desvio à esquerda com bastonetes, eosinopenia, monocitopenia e trombocitose, enquanto as alterações bioquímicas mais frequentes foram aumento da atividade sérica de ALT e azotemia. Conclui-se que embora a vimblastina conhecidamente cause como efeito adverso a mielossupressão em cães, ficou constatado que a toxicidade hematológica bem como as alterações bioquímicas, não ocorrem de forma uniforme em todos os animais sob tratamento para mastocitoma com vimblastina. Dessa forma, a avaliação hematológica e bioquímica é fundamental para avaliar a situação clínica de cada animal pós-tratamento com vimblastina.

**Palavras-chave:** Toxicidade, mastocitoma, cães.

#### ABSTRACT

Mast cell tumors are among the most common malignant skin cancer in dogs, corresponding for 20 to 22% of canine skin tumors. The protocol most used for treatment of mast cell tumors is the use of vinblastine in association to prednisone. Vinblastine acts as antineoplastic but also presents myelosuppressive effect in dogs. This study aimed to evaluate and classify hematological toxicities and biochemical abnormalities caused by use of vinblastine and prednisone for treatment of mast cell tumors in dogs attended at the Veterinary Hospital "Roque Quagliato" from Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO) between 2014 and 2016. During this period, 8 dogs were diagnosed with mast cell tumors, totaling 32 hematological and biochemical analysis one-week after each session of chemotherapy. The most frequent hematological abnormalities after chemotherapy were anemia, leucopenia, neutropenia, presence left shift with band neutrophils, eosinopenia, monocytopenia and thrombocytosis, while the most frequent biochemical abnormalities were increased serum activity of ALT and azotemia. Although vinblastine is known due its myelosuppressive effect in dogs, hematologic toxicity and biochemical abnormalities observed in the present study differ in animals under treatment for mast cell tumor with vinblastine. Thus, haematological and biochemical evaluation is essential to assess the clinical situation of each animal after treatment with vinblastine.

**Keywords:** Toxicity, mast cell tumor, dogs.

#### INTRODUÇÃO

Os mastocitomas estão entre as neoplasias cutâneas malignas mais comuns nos cães, correspondendo à 20 a 22% dos tumores de pele (BRODEY et al., 1970;

COWELL et al., 2009; BLACKWOOD et al., 2012; DELECK; DE NARDI, 2016). Acometem principalmente cães adultos com faixa etária de 8 a 10 anos, mas podem ser observados em cães jovens com até três semanas de idade (NARDI; RODASKI, 2008; COWELL et al., 2009; PATNAIK et al., 1984). Estima-se uma incidência anual de 129 casos de mastocitoma para cada 100.000 cães, não há predisposição sexual e determinadas raças apresentam maior prevalência, como Boxers, Boston Terriers, Bull Terriers, Bullmastiffs, Cocker Spaniels, Staffordshire Terriers, Fox Terriers, Dachshunds, Labrador Retrievers, Golden Retrievers, Beagles, Pugs, Schnauzers e Shar-peis (GLOSS et al., 2009; WELLE et al., 2008).

A apresentação clínica dos mastocitomas varia desde à tumores solitários benignos comumente observados no tronco e membros dos cães acometidos à tumores infiltrativos e metastáticos potencialmente fatais. Além disso, o mastocitoma pode resultar em síndromes paraneoplásicas ocasionadas pela degranulação de histamina pelos mastócitos, desencadeando hemorragia local no transcirúrgico, aumento do tempo de coagulação, ulceração gastrointestinal, glomerulonefrite e choque hipovolêmico (KIUPEL et al., 2008; SABATTINI et al., 2015).

A classificação histológica e citológica do mastocitoma é fundamental para o estabelecimento do estadiamento clínico, protocolo terapêutico e prognóstico da doença. Vários sistemas de classificação têm sido propostos, dentre eles, a classificação por Patnaick et al. (1984) que vem sendo amplamente utilizada. Esse sistema classifica o mastocitoma em graus de I a III, de acordo com características histológicas de diferenciação celular, atipia nuclear e índice mitótico. Devido a possibilidade de um mesmo mastocitoma ser classificado em graus diferentes por patologistas distintos, o sistema de Patnaick et al. (1984) vem sendo substituído por novos sistemas como o de Kiupel et al. (2011), que define os tumores em duas classes: baixa e alta intensidade, considerando-se de alta intensidade a presença de pelo menos um dos seguintes critérios em dez campos de microscopia analisados: sete figuras de mitose, três células multinucleadas e três núcleos atípicos.

O tratamento do mastocitoma inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, eletroquimioterapia e criocirurgia, sendo a escolha do tipo de tratamento dependente da classificação histológica e estadiamento clínico do tumor. A quimioterapia é a forma de tratamento adequada para pacientes com tumores de grau elevado não passíveis de ressecção cirúrgica e também para pacientes após a

excisão cirúrgica de mastocitomas grau III e de mastocitomas metastáticos (DALECK; NARDI; RODASKI, 2008).

O quimioterápico mais utilizado para o tratamento de mastocitomas é o sulfato de vimblastina, utilizado em associação de prednisona. A vimblastina é um alcaloide antineoplásico extraído das folhas da planta *Catharanthus roseus G. Don* (vinca rósea ou pervinca) (TRUMEL et al., 2005). Possui ação citostática por se ligar à tubulina, inibindo a polimerização de microtúbulos, resultando em uma parada da divisão celular na metáfase da mitose celular (BRUNHEROTTI, 2007). A prednisona é um hormônio que atua em receptores específicos e em células sensíveis, causando a cisão do DNA e inibindo a divisão celular (DELECK; DE NARDI, 2016). A vimblastina é um antineoplásico com ação mielossupressora severa, resultando em alterações hematológicas, além de causar sinais gastrointestinais, neurológicos e dermatológicos. Por isso é de fundamental importância que os animais em tratamento quimioterápico sejam constantemente monitorados com exames laboratoriais como hemograma e perfil bioquímico. Assim, dependendo da duração e gravidade da mielossupressão, a quimioterapia pode ser contraindicada de maneira transitória ou definitiva (DALECK; NARDI; RODASKI, 2008; NARDI; RODASKI, 2008; STEFFENON, 2014).

A mielossupressão relatada ocorre principalmente em relação a neutropenia nos cães em tratamento com vimblastina e prednisona (BLACKWOOD et al., 2012; DAVIES et al., 2004; TRUMEL et al., 2005; THAMM et al., 2006). Entretanto, até o momento não existem trabalhos que descrevem a toxicidade hematológica no eritrograma, leucograma, plaquetograma, perfil renal e hepático causada pelo uso de vimblastina e prednisona no tratamento de mastocitoma em cães na cidade de Ourinhos e região.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade hematológica e alterações bioquímicas causadas pelo uso de vimblastina e prednisona no tratamento de mastocitoma em cães.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo retrospectivo de animais com diagnóstico de mastocitoma que receberam tratamento quimioterápico no Hospital Veterinário (HV) "Roque Quagliato", das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO), no período de 2.014 a 2.016. Os critérios de inclusão foram: ausência de doença grave concomitante, diagnóstico citológico e histopatológico de mastocitoma e nenhuma

terapia sistêmica concomitante além de vimblastina, prednisona, ranitidina e difenidramina. Foram selecionados animais submetidos aos exames hematológicos e bioquímicos antes de iniciar o tratamento quimioterápico e uma semana após cada sessão de quimioterapia para identificação de possíveis alterações hematológicas e bioquímicas decorrentes da sessão de quimioterapia da sessão anterior.

O mastocitoma foi diagnosticado por citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) realizado pelo setor de patologia do HV e confirmado histologicamente após biópsia excisional, seguindo critério de classificação de Patnaick et al. (1984) e Kiupel et al. (2011). Todos os animais foram submetidos ao estadiamento clínico prévio com exame físico, exames laboratoriais como hemograma e perfil bioquímico e exames de imagem como ultrassom e raio-X para detecção de alterações hematológicas, renais, hepáticas, além de metástases para outros tecidos.

Para a realização dos exames laboratoriais, amostras de sangue (8 mL) dos animais foram colhidas das punções das veias cefálica ou jugular, sendo 4 mL acondicionados em tubos com anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, INJEX, Ourinhos, Brasil) para realização do hemograma e outros 4 mL armazenados em tubo sem aditivo para obtenção de soro. As amostras foram encaminhadas ao Laboratório Clínico Veterinário e analisadas em até 30 minutos.

As contagens totais de eritrócitos, leucócitos, plaquetas e dosagem de hemoglobina foram obtidas a partir do contador de células automatizado veterinário (ABX Micros ESV 60, Paris, França). O volume globular foi determinado pelo método do microcapilar de Strumia (11.400 rpm por 5 minutos). A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada em esfregaço sanguíneo corado com corante hematológico (Instant-Prov, Newprov, Pinhais, PR, Brasil) em microscopia de luz (1.000X) segundo critérios de Jain (1986).

Para realização do perfil bioquímico sérico renal e hepático, as determinações de ureia, creatinina e ALT foram realizadas em espectrofotômetro semiautomático (BIO-2000, Barueri, Brasil) utilizando conjunto de reagentes comerciais (Labtest Diagnóstica, Belo Horizonte/MG, Brasil) de acordo com as recomendações do fabricante.

O protocolo de tratamento foi realizado de acordo com o estadiamento clínico e o grau histológico do tumor, sendo realizada a ressecção cirúrgica em associação com a quimioterapia. A quimioterapia obedeceu a um protocolo proposto por Rodaski e Nardi (2008), baseado em tratamento com vimblastina iniciado após a cicatrização

cirúrgica na dose de 2mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa, uma vez por semana durante 12 semanas. A prednisona foi administrada na dose de 1 mg/kg/dia nas duas primeiras semanas, sendo reduzida a 0,5 mg/kg/dia após a terceira semana até o final do tratamento.

A ranitidina e difenidramina foram administradas durante todo o tratamento nas doses de 2 mg/kg a cada 24 horas e 2 a 4 mg/kg a cada 24 horas, respectivamente.

Para a classificação da toxicidade leucocitária, foi utilizada a classificação proposta por Lanore e Delprat (2002) e Deleck e Nardi (2016), conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Classificação da toxicidade hematológica cães tratados com vimblastina e prednisolona para mastocitomas grau II e III

| GRAU DE TOXICIDADE | HEMOGLOBINA (g/dL) <sup>1</sup> | HEMATÓCRITO (%) <sup>1</sup> | LEUCÓCITOS (10 <sup>9</sup> /L) <sup>2</sup> | NEUTRÓFILOS (10 <sup>9</sup> /L) <sup>1</sup> | PLAQUETAS (10 <sup>9</sup> /L) <sup>1</sup> |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------|--|---|---|
| 0                  | 12-18                           | 37-55                        | 6-17   | 3-11,8  | 180-500                                     |
| 1                  | < 10                            | < 30                         | < 4,0  | < 1,50  | < 150                                       |
| 2                  | < 8,0                           | < 25                         | < 2,0  | < 1,0   | < 100                                       |
| 3                  | < 6,5                           | < 20                         | < 1,5  | < 0,8   | < 50  |
| 4                  | < 6,0                           | < 20                         | < 1,0  | < 0,5   | < 25  |

<sup>1</sup>Adaptado de Deleck e Nardi (2016).

<sup>2</sup>Adaptado de Lanore e Delprat (2002).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2014 a 2016, 8 cães foram diagnosticados com mastocitoma e receberam tratamento quimioterápico com vimblastina e prednisona, apresentaram idade média de 9 anos, igualmente distribuídos entre machos e fêmeas. A maior prevalência foi em Pitbulls 37,5% (3/8), seguida de Boxers 25% (2/8), cães sem raça definida (SRD) 25% (2/8) e Labradores 12,5% (1/8).

Todos os cães apresentaram nódulos cutâneos, principalmente no dorso, região cervical e prepúcio, sendo diagnosticados citologicamente e histologicamente com mastocitoma em grau I / baixo grau 25% (2/8), grau II / baixo grau 37,5% (3/8) e grau III / alto grau 37,5% (3/8) de acordo com Tabela 2.

**Tabela 2.** Cães diagnosticados com mastocitoma (n=8) e tratados com vimblastina e prednisona

| <b>Animal</b> | <b>Raça</b> | <b>Sexo</b> | <b>Idade (anos)</b> | <b>Grau</b> | <b>Presença de metástase</b> | <b>Número de sessões</b> | <b>Desfecho</b> |
|---------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1             | Pitbull     | M           | 8                   | I           | Ausente                      | 3                        | Vivo            |
| 2             | SRD         | M           | 15                  | III         | Presente                     | 1                        | Eutanásia       |
| 3             | Pitbull     | M           | 7                   | III         | Ausente                      | 10                       | Óbito           |
| 4             | SRD         | M           | 8                   | III         | Ausente                      | 9                        | Vivo            |
| 5             | Pitbull     | F           | 7                   | II          | Ausente                      | 6                        | Vivo            |
| 6             | Labrador    | F           | 7                   | II          | Presente                     | 4                        | Óbito           |
| 7             | Boxer       | F           | 6                   | II          | Ausente                      | 6                        | Vivo            |
| 8             | Boxer       | F           | 11                  | I           | Presente                     | 5                        | Óbito           |

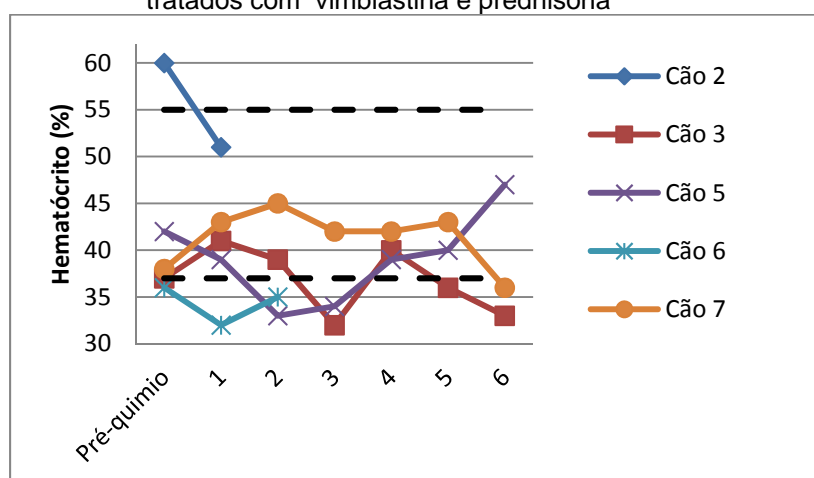
O cão 1 recebeu 3 sessões de quimioterapia com vimblastina até o momento, não apresentou nenhuma alteração gastrointestinal e continua em tratamento. O cão 2 recebeu apenas 1 sessão de quimioterapia e foi eutanasiado devido a recidiva do tumor infiltrativo (grau III) e metastático. O cão 3 recebeu 10 sessões de quimioterapia, apresentou alterações gastrointestinais como náusea e vômitos, concluiu o tratamento e após 11 meses faleceu decorrente de outra doença. O cão 4 recebeu 9 sessões de quimioterapia durante todo o tratamento, apresentou quadro de gastrite tratado com ranitidina, concluiu o tratamento e encontra-se saudável. O cão 5 recebeu 6 sessões de quimioterapia, apresentou alterações gastrointestinais como diarreia, concluiu o tratamento e estava saudável até a realização do estudo. O cão 6 recebeu 4 sessões de quimioterapia, apresentou recidiva e metástase após 5 meses do término do tratamento, falecendo decorrente da metástase. O cão 7 recebeu 6 sessões de quimioterapia com vimblastina até o momento, não apresentou nenhuma alteração gastrointestinal e continua em tratamento. O cão 8 recebeu 5 sessões de quimioterapia, apresentou alterações gastrointestinais como vômitos e também faleceu decorrente de metástase (Tabela 2).

Foram realizadas um total de 44 sessões de vimblastina, porém em 32 sessões os cães realizaram exames hematológicos e bioquímicos uma semana após a sessão de quimioterapia, todos os cães foram submetidos a exames hematológicos e bioquímicos antes do início do tratamento, totalizando 40 exames.

Antes da quimioterapia, um cão (12,5%) apresentou anemia normocítica normocrômica e um cão apresentou policitemia relativa (12,5%). Ao se verificar o efeito da vimblastina uma semana após a sessão de quimioterapia, constatou-se anemia normocítica normocrômica 25% dos hemogramas analisados, como pode ser observada na (Figura 1). Apesar da presença de anemia após as sessões de

quimioterapia, nenhum cão apresentou hematócrito abaixo de 30%, não sendo constatada toxicidade significativa. Portanto, não foi observada relação entre a administração de vimblastina e a ocorrência de anemia severa. É provável que a anemia leve observada nos animais em tratamento seja decorrente de doença crônica, resultando na anemia da doença crônica (ADC), fato esse comum em cães em tratamento oncológico devido ao armazenamento de ferro e metabolismo desordenado, ocasionando menor tempo de vida das hemácias (BERGMAN, 2007; SHARMAYNE, 2004).

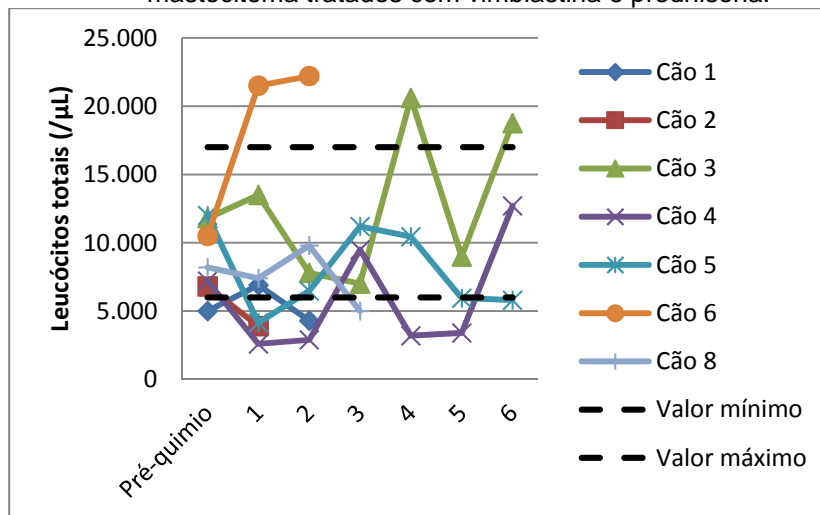
**Figura 1.** Alterações no hematócrito de cães com mastocitoma tratados com vimblastina e prednisona



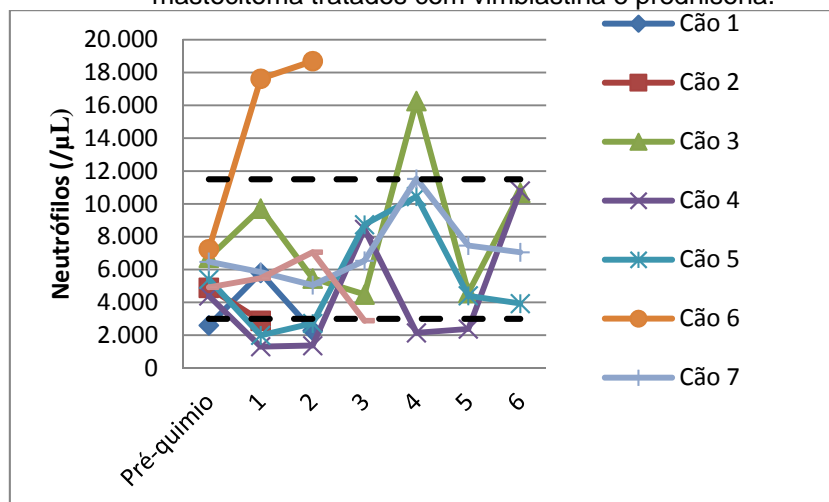
Antes do início da quimioterapia, um cão (12,5%) apresentou leucopenia com neutropenia (Cão 1). Ao se verificar o efeito da vimblastina nas contagens de leucócitos e neutrófilos uma semana após cada sessão de quimioterapia, constatou-se leucopenia (Figura 2) e neutropenia (Figura 3) em 31,2% (10/32) dos hemogramas analisados. Embora tenha sido observado leucopenia e neutropenia, apenas um cão (12,5%) apresentou toxicidade de neutrófilos grau I (Cão 4) após duas sessões de quimioterapia com vimblastina.

Resultados semelhantes foram observados por Davies et al. (2004) e Lejeune et al. (2015) que observaram frequências de neutropenia grau I de 7,8% e 12,5%, respectivamente. Já Camps-Palau et al. (2007) e Cooper et al. (2009) observaram frequências superiores, de 14% e 26%, respectivamente.

**Figura 2-** Alterações nos números de leucócitos de cães com mastocitoma tratados com vimblastina e prednisona.



**Figura 3-** Alterações no número de neutrófilos de cães com mastocitoma tratados com vimblastina e prednisona.



A presença de desvio à esquerda foi observada em dois cães antes do início das sessões de quimioterapia e depois das duas primeiras sessões de quimioterapia, o que representa 15,6% (5/32) dos hemogramas. A linfopenia ocorreu em apenas um cão antes das sessões quimioterápicas e em 31,2% (10/32) dos hemogramas após as sessões. A monocitopenia ocorreu em quatro cães antes da quimioterapia e em 34,3% (11/32) dos hemogramas após as sessões de quimioterapia. A eosinofilia ocorreu em um cão antes do início da quimioterapia e em 3,1% (1/32) hemogramas depois das sessões de quimioterapia. Já a eosinopenia estava presente em dois cães (25%) antes do início das sessões de quimioterapia e em 13 (40,6%) hemogramas pós-quimioterapia com vimblastina. A presença de linfopenia observada em 31,2%

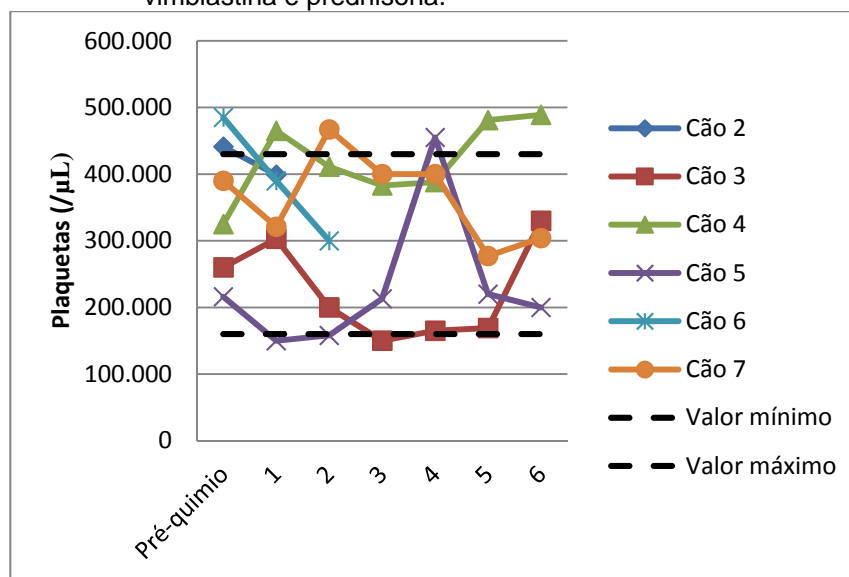


dos hemogramas e eosinopenia observada em 40,6% dos hemogramas pós-quimioterapia é uma alteração compatível com estresse na espécie canina (THRALL et al., 2007), em que a condição patológica como dor e/ou inflamação causa a liberação de corticóides que culminam com maior destruição de eosinófilos e linfócitos.

Em relação ao plaquetograma, dois cães (Cão 2 e Cão 6) apresentaram trombocitose antes do início das sessões de quimioterapia. Após as sessões quimioterápicas com vimblastina, a trombocitose foi observada em 15,6% (5/32) e a trombocitopenia em 12,5% (2/32) dos hemogramas (Figura 4). A trombocitopenia observada em dois hemogramas no presente estudo foi classificada com toxicidade grau I corroborando com Trumel et al. (2005) que relataram trombocitopenia grau leve e Book et al. (2013) que detectaram 11% de trombocitopenia grau I em cães com mastocitoma. A trombocitopenia é a anormalidade plaquetária mais comum relatada em cães em tratamento oncológico, sendo associada a diversos fatores como: produção diminuída de células mielóides, sequestro e distribuição anormal (hepatomegalia ou esplenomegalia) e perda excessiva de plaquetas (CHILDRESS, 2012).

Em contrapartida, a trombocitose foi um achado significativo no presente estudo, totalizando 15,6% dos hemogramas pós-quimioterapia analisados. Resultados superiores foram encontrados por Neel et al. (2012) que detectaram trombocitose em 33,9% dos casos de cães com neoplasias, principalmente carcinomas e mastocitomas. Estudos relatam que a trombocitose pode acontecer em cães com neoplasia decorrente da produção de trombopoietina mediada pela citocina inflamatória IL-6 (CHILDRESS, 2012).

**Figura 4.** Alterações no plaquetograma de cães com mastocitoma tratados com vimblastina e prednisona.

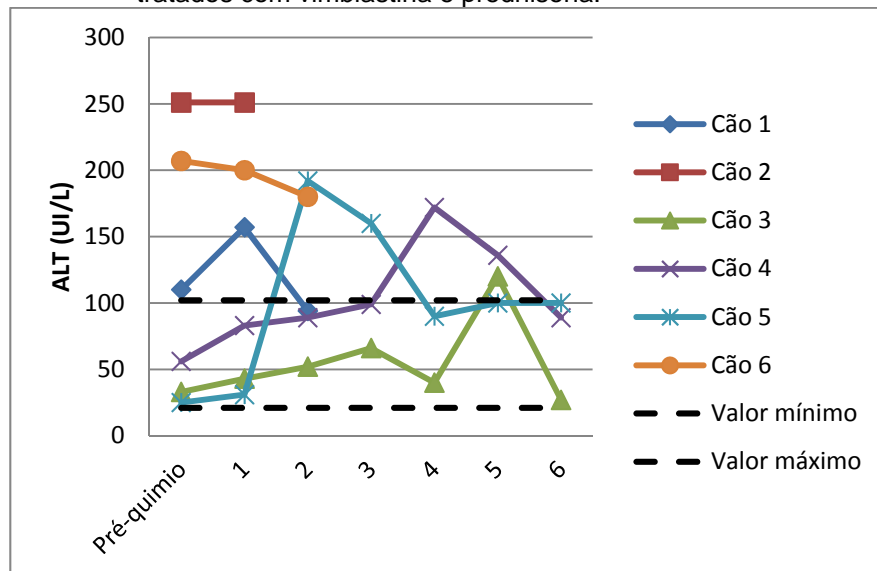


Foi observada toxicidade grau I pós-quimioterapia com vimblastina em 12,5% dos hemogramas, sendo observada neutropenia e trombocitopenia nesses hemogramas. Tais resultados podem ser justificados pelo funcionamento fisiológico da medula óssea, pois, devido às diferentes meias vidas circulatórias dos tipos celulares (neutrófilos 6 a 12 horas, plaquetas 5 a 7 dias e hemácias 120 dias), torna-se possível prever qual a linhagem celular será acometida. Sendo assim, a neutropenia seria a primeira alteração e a mais frequente, seguida da trombocitopenia e anemia. Essa última ocorreria principalmente de forma tardia, após três a quatro meses do início do tratamento (CUNHA, 2014). Entretanto, conforme observado no presente estudo, essas alterações não foram as mais frequentes nos animais avaliados, evidenciando a importância da avaliação individual de cada caso.

Em relação às alterações nos exames bioquímicos, foi observada hepatopatia com aumento da atividade sérica de ALT em três cães (Cão 1, Cão 2 e Cão 6) antes do início das sessões de quimioterapia, de forma que os animais que apresentaram os maiores valores (Cão 2 e Cão 6) antes da quimioterapia tiveram pouco tempo de sobrevida após o início do tratamento. Após as aplicações de vimblastina, 28% (9/32) dos exames bioquímicos apresentaram aumento de ALT (Figura 5). O aumento da atividade de ALT no presente estudo corrobora com Book et al. (2013) que observaram aumento da atividade sérica dessa enzima em 26% dos cães após

administração de vimblastina, enquanto Cooper et al. (2009) detectaram tal alteração em apenas 3,5% dos cães.

**Figura 5.** Alterações da atividade de ALT sérica de cães com mastocitoma tratados com vimblastina e prednisona.



As concentrações de creatinina e ureia foram determinadas para avaliar a taxa de excreção renal. Antes do início das sessões de quimioterapia, dois cães apresentaram aumento dos níveis de ureia e nenhum de creatinina. Após as aplicações de vimblastina 9,3% (3/32) exames apresentaram aumento de creatinina e ureia corroborando com Cooper et al. (2009), que encontraram 3,5% (2/57) toxicidade renal grau I.

## CONCLUSÃO

Apesar de vimblastina conhecidamente causar como efeito adverso a mielossupressão em cães, ficou constatado que a toxicidade hematológica bem como as alterações bioquímicas, não ocorrem de forma uniforme em todos os animais sob tratamento para mastocitoma com vimblastina. Dessa forma, a avaliação hematológica e bioquímica é fundamental para avaliar a situação clínica de cada animal pós-tratamento com vimblastina.

## REFERÊNCIAS

- BERGMAN P. J. Paraneoplastic syndromes. In: Withrow SJ, MacEwen EG (eds). **Small Animal Clinical Oncology**, 4ed, WB Saunders Company; 2007, 35p.
- BLACKWOOD, L. et al. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and comparative oncology**, v. 10, n. 3, p.1-29, 2012.
- BOOK, A. P. et al. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n. 5, p. 548-554, 2011.
- BORGES, J. C. A. **Estudo comparativo entre dois critérios de classificação histológica, contagem de agnor'se expressão de c-kit no mastocitoma canino**. 2013. 48f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.
- BOSTOCK, D. E. et al. Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. **British Journal of Cancer**, v. 59, n. 6, p. 915, 1989.
- BRODEY, R. S. et al. Canine and feline neoplasia. **Advances in veterinary science and comparative medicine**, v. 14, p. 309-354, 1970.
- BRUNHEROTTI, M. R. **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrativa da literatura**. 2007. 143f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- CAMPS-PALAU, M. A. et al. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997–2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 5, n. 3, p. 156-167, 2007.
- CHILDRESS, M. O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 1, p. 123-155, 2012.
- COOPER, M.; TSAI, X.; BENNETT, P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 7, n. 3, p. 196-206, 2009.
- COWELL, R. L. et al. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: MedVet, 2009. 476p.
- CUNHA, E. S. G. **Avaliação dos efeitos secundários dos fármacos quimioterápicos em animais de companhia: estudo retrospectivo**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.
- DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. 410p.

DAVIES, D. R. et al. 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.

DELECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 737p.

GROSS, T. L. et al. **Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico**. São Paulo: Roca, 2009. 889p.

JAIN, N. C. **Hematologic techniques**. In: **Schalm's veterinary hematology**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. Chap.2, p.20-86.

KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology Online**, v. 48, n. 1, p. 147-155, 2011.

LEJEUNE, A. et al. Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumour: 21 cases (1999–2012). **Veterinary and comparative oncology**, v. 13, n. 3, p. 267-280, 2015.

NEEL, Jennifer A.; SNYDER, Laura; GRINDEM, Carol B. Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 41, n. 2, p. 216-222, 2012.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology Online**, v. 21, n. 5, p. 469-474, 1984.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. São Paulo: MedVet Livros, 2008. 305p.

SABATTINI, S. et al. Histologic grading of canine mast cell tumor is 2 better than 3? **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 1, p. 70-73, 2015.

STEFFENON, S. M. **Efeitos adversos do tratamento quimioterápico em cães e gatos com câncer**. 2014. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

THAMM, D. H.; TUREK, M. M.; VAIL, D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 68, n. 6, p. 581-587, 2006.

THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo, Roca, 2007, 582p.

TRUMEL, C. et al. Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 52, n. 6, p. 275-279, 2005.

WELLE, M. M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v. 19, n. 6, p. 321-339, 2008.