

**MIRIAN APARECIDA DE QUEIROZ BARBOSA FERREIRA**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E  
CITOPATOLÓGICO DE CÃES PORTADORES DO TUMOR VENÉREO  
TRANSMISSÍVEL (TVT) TRATADOS COM SULFATO DE  
VINCRISTINA**

**RECIFE**

**2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**PRÓ- REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINARIA**

MIRIAN APARECIDA DE QUEIROZ BARBOSA FERREIRA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E  
CITOPATOLÓGICO DE CÃES PORTADORES DO TUMOR VENÉREO  
TRANSMISSÍVEL (TVT) TRATADOS COM SULFATO DE  
VINCRISTINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Veterinária.

Orientadora:

Profa. Dra. Evilda Rodrigues de Lima

Coorientadora:

Dra. Vanessa Carla Lima da Silva

**RECIFE**

**2016**

Ficha Catalográfica

F383a Ferreira, Mirian Aparecida de Queiroz Barbosa  
Avaliação clínica, hematológica e bioquímica de  
cães portadores do tumor venéreo transmissível  
(TVT) tratados com sulfato de vincristina/ Mirian Aparecida de  
Queiroz Barbosa Ferreira. – Recife, 2015.  
67 f.: il.

Orientador(a): Evidal Rodrigues de Lima.  
Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciência  
Veterinária) – Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Departamento de Medicina Veterinária, Recife, 2015.  
Inclui apêndice(s) e referências.

1. Bioterápicos 2. Linfocitário 3. Plasmocitário 4. Vimblastina  
I. Lima, Evidal Rodrigues de, orientadora II. Título

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ- REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E  
CITOPATOLÓGICO DE CÃES PORTADORES DO TUMOR VENÉREO  
TRANSMISSÍVEL (TVT) TRATADOS COM SULFATO DE  
VINCRISTINA**

Dissertação de mestrado elaborada por

**MIRIAN APARECIDA DE QUEIROZ BARBOSA FERREIRA**

Aprovada em:...../...../.....

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Evilda Rodrigues de Lima  
Orientadora – Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

---

Dra. Vanessa Carla Lima da Silva  
Coorientadora

---

Profa. Dra. Lilian Sabrina Silvestre  
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

---

Profa. Dra. Miriam Nogueira Teixeira  
Departamento de Medicina Veterinária – UFRPE

Dedico ao meu esposo Leandro e a minha filha Mirela. Vocês me deram forças para lutar e conseguir conquistar mais esta etapa em minha vida, o amor foi meu suporte para vencer os obstáculos.

Dedico a minha querida Professora e Orientadora Evilda. Sem você não teria conseguido chegar aqui; você foi minha base, o que sou dedico a você. Ficará guardada eternamente em meu coração.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus a capacidade que ele me deu, que abençoa minha vida de tal maneira que agora estou a concluir meu Mestrado.

Ao meu pai, hoje, vinte anos que nos deixou, em sua memória, agradeço seus ensinamentos em respeitar e amar os animais quando eu ainda era uma criança, onde trago no coração lembranças e saudade eterna.

Ao meu Esposo, Leandro, ter-me incentivado e me dado forças para estudar, e em momento algum, deixou-me só, sempre ao meu lado, sendo compreensivo e companheiro, ajudando-me em tudo; devo a ele a minha formação, ele é um presente de Deus em minha vida.

À minha orientadora, Evilda Rodrigues de Lima, o acolhimento, o carinho, a compreensão, os ensinamentos, as broncas, a paciência e principalmente a amizade, que me ensinou muito neste caminho que percorri.

À minha mãe, o carinho e apoio, também a minha família, a todos que me deram forças.

Aos professores da UFRPE, que contribuíram para meu aprendizado e crescimento profissional.

A minha amiga Vanessa, os conselhos nas horas das minhas angústias, decepções, dúvidas, conquistas e alegrias, sempre me apoiando e orientando.

Ao pessoal do Apoio que trabalham nos bastidores da Universidade, por quem tenho uma grande estima, amigos que encontrei no caminho e guardo no coração.

A todos que participaram direta ou indiretamente na minha formação e estiveram presentes na minha convivência acadêmica.

“Determinação coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Se estamos possuídos por uma inabalável determinação conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

(Dalai Lama)

## RESUMO

O tumor venéreo transmissível é uma das neoplasias mais frequentes na clínica médica de pequenos animais e apresenta excelente responsividade à quimioterapia. Diante da relevância dessa afecção, objetivou-se avaliar os aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos e citopatológicos de cães com o tumor venéreo transmissível tratados com o sulfato de vincristina. Selecionou-se 10 cães sem distinção de sexo, raça ou idade com suspeita do tumor venéreo transmissível, que tiveram seu diagnóstico confirmado pelo exame citopatológico, dos quais foram coletados amostras de sangue para realização de hemograma e dosagens bioquímicas. Os animais foram tratados com o sulfato de vincristina na dose de  $0,75\text{mg/m}^2$  com administração intravenosa a cada sete dias, por seis semanas consecutivas. Os pacientes receberam alta médica após a regressão completa do tumor e pela ausência de células neoplásicas na avaliação citopatológica. Dos animais avaliados acometidos pelo TVT, 70% eram fêmeas e 30% machos com média de idade de  $4,8\pm 1,3$  anos, todos sem raça definida. A principal queixa clínica dos animais examinados foi de secreção sanguinolenta, nasal e/ou genital. Após a quimioterapia, apenas o sangramento vulvar apresentou diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,05$ ) a partir de vinte e um dias, 100% dos animais não apresentaram mais sangramentos. Quanto à classificação citopatológica observou-se que 50% foi do tipo plasmocitário, 30% misto e 20% linfocitário. A alteração hematológica observada foi em relação à contagem dos bastonetes ( $p=0,042$ ) no início e após sete dias e na dosagem sérica de fósforo ( $p=0,024$ ) com resultados estatisticamente significativos ( $p<0,05$ ). Conclui-se que a citologia aspirativa por agulha fina foi um método eficaz, simples e seguro para o diagnóstico e classificação do tumor venéreo transmissível e independente do tipo de TVT houve resposta satisfatória ao tratamento quimioterápico a base de Sulfato de Vincristina e um protocolo a partir de seis aplicações do quimioterápico, com intervalos de sete dias entre as aplicações mostrou-se eficiente para o tratamento.

**Palavras-chave:** Linfossarcoma venéreo, Antineoplásico, Tumor de Sticker, canino

## ABSTRACT

The transmissible venereal tumor is one of the most frequent cancers in clinical medicine of small animals and exhibits excellent responsiveness to chemotherapy. Against the importance of this disease, the objective was evaluate the clinical, haematological, biochemical and cytopathology dogs with transmissible venereal tumor treated with vincristine sulfate. We selected 10 dogs without distinction of sex, race or age suspected of transmissible venereal tumor, who had their diagnosis confirmed by cytological examination of which were collected blood samples for achievement hemogramy and biochemical levels. The animals were treated with vincristine sulfate at a dose of 0.75 mg / m<sup>2</sup> intravenous administration every seven days for six consecutive weeks. The patients received medical discharge after the complete regression of tumor and the absence of neoplastic cells in cytological evaluation. Of affected animals evaluated by TVT, 70% were female and 30% male with a mean age of  $4.8 \pm 1.3$  years, all mixed breed. The main clinical complaints of animals examined was bloody discharge, nasal and / or genital. After chemotherapy, only the vulvar bleeding statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) from twenty-one days, and 100% of the animals showed no further bleeding. As for the cytological classification it was observed that 50% of the plasma cell type was 30% and 20% mixed lymphocyte. The hematological abnormalities observed was in relation to the counting rods ( $p = 0.042$ ) at the beginning and after seven days and phosphorus serum nadosagem ( $p = 0.024$ ) with statistically significant results ( $p < 0.05$ ). Its conclude that cytological aspiration fine needle is an effective, simple and safe for the diagnosis and classification of transmissible and independent venereal tumor type deTVT was satisfactory response method to chemotherapy treatment Vincristinae Sulfate base a protocol from six applications of chemotherapy, seven days betweenoperations applications intervals was effective for treatment.

Keywords: venereal lymphosarcoma, antineoplastic, tumor sticker, canine

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição do sexo dos cães portadores do TVT atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	36
Figura 2	Distribuição da idade dos cães com TVT atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	36
Figura 3	Situação das vacinas e vermifugação dos cães com TVT atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	37
Figura 4	TVT na genitália do macho.....	38
Figura 5	TVT na cavidade nasal.....	38
Figura 6	TVT com nodulações subcutâneas.....	39
Figura 7	TVT na genitália da fêmea.....	39
Figura 8	Distribuição percentual do tempo de evolução do TVT de cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	40
Figura 9	Distribuição percentual das nodulações do TVT de cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	41
Figura 10	Média e intervalo de confiança de 95% da área do tumor (cm <sup>2</sup> ) segundo o período do tratamento do TVT de cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	43
Figura 11	Distribuição percentual da classificação do TVT de cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE.....	44
Figura 12	Tumor venéreo transmissível tipo plasmocitário.....	45
Figura 13	Tumor venéreo transmissível tipo linfocitário.....	46
Figura 14	Tumor venéreo transmissível tipo misto.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas apresentadas pelos cães com TVT antes e após a quimioterapia atendidos no Hospital Veterinário na UFRPE.....	42
Tabela 2	Média e desvio-padrão das variáveis hematológicas de cães com TVT antes e após a quimioterapia.....	47
Tabela 3	Características qualitativas do hemograma dos animais com TVT antes e após a quimioterapia.....	50
Tabela 4	Média e desvio-padrão das variáveis bioquímicas de cães com TVT antes e após a quimioterapia.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacilo calmette-guérin's
CAAF	Citologia aspirativa por agulha fina
COP	Associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona
Cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA K3	Ethylenediamine tetraacetic acid tripotássico
FA	Fosfatase alcalina
Fase M	Na metáfase
HE	Hematoxilina/eosina
HOVET	Hospital Veterinário
IV	Intravenoso
Kg	Quilograma
Mg	Miligrama
MI	Mililitro
MM <sup>3</sup>	Milímetro cubico
M <sup>2</sup>	Metro quadrado
NS	Não significativo
PCR	Reação em cadeia pela polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
SRD	Sem raça definida
TILs	Linfócitos infiltrantes no tumor
TVT	Tumor venéreo transmissível
UV – IFCC	Internacional Federation of Clinical Chemistry
VBC	Verde de bromocresol
TC	Tecnésio

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
2.1	<b>Histórico</b> .....	14
2.2	<b>Origem</b> .....	15
2.3	<b>Incidência</b> .....	15
2.4	<b>Classificação</b> .....	17
2.5	<b>Transmissão</b> .....	19
2.6	<b>Sinais clínicos</b> .....	20
2.7	<b>Diagnóstico</b> .....	21
2.8	<b>Perfil hematológico</b> .....	22
2.9	<b>Perfil bioquímico</b> .....	24
2.10	<b>Metástase</b> .....	25
2.11	<b>Tratamento</b> .....	25
2.10	<b>Efeitos colaterais da quimioterapia</b> .....	30
3	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	32
3.1	<b>Local</b> .....	32
3.2	<b>Animais</b> .....	32
3.3	<b>Coleta de sangue</b> .....	32
3.4	<b>Avaliação citopatológica</b> .....	33
3.5	<b>Tratamento dos animais</b> .....	34
3.6	<b>Análise dos dados</b> .....	35
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	36
4.1	<b>Aspectos clínicos</b> .....	36
4.2	<b>Aspectos citopatológicos</b> .....	44
4.3	<b>Aspectos hematológicos</b> .....	47
4.4	<b>Aspectos bioquímicos</b> .....	51
5	<b>CONCLUSÃO</b> .....	53
6	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
	<b>APÊNDICE</b> .....	64

## 1 INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível (TVT) está incluso no grupo dos chamados “Tumores de Células Redondas”, com os mastocitomas, carcinomas de células basais, linfomas e histiocitomas (VERMOOTEN, 1987; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). A presença do TVT foi constatada em todos os continentes, com maior prevalência nas zonas de clima tropical e subtropical (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998). Acomete a espécie canina, apresentando uma predominância maior em animais jovens, errantes e sexualmente ativos (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; MACEWEN, 2001; VERASCHIN et al., 2001; SILVA et al., 2007).

O tratamento de eleição é com o sulfato de vincristina, um alcalóide derivado da vinca, agente quimioterápico, que é amplamente utilizado para tratar várias neoplasias, como linfoma, leucemia e sarcomas em cães e gatos (HANK, 1990; DOBSON et al., 2008). Exerce atividade citotóxica por alterar a formação de microtúbulos celulares. Induz a inibição da replicação celular, incluindo a replicação das células neoplásicas (COPPOC, 2009).

Apesar da reconhecida eficácia da ação antineoplásica da vincristina e seus homólogos, sua utilização crescente na oncologia veterinária tem colocado em evidência muitos dos seus efeitos colaterais indesejáveis, dentre os quais merecem destaque suas ações neurotóxica e citostática não seletiva, sendo esta última levada a uma depressão de sistema celulares de renovação rápida tais como aqueles do tecido sanguíneo (ALLEMAN; HARVEY, 1993; SANTANA, 2000; FARO et al., 2008).

Os principais efeitos colaterais da vincristina são alterações neurológicas dermatológicas, hematológicas e gastrintestinais. Apesar de não ser frequente, em cães, há relatos de neuropatia periférica, causando parestesia, déficit proprioceptivo, íleo paralítico e constipação (RODASKI e NARDI, 2004).

Diniz et al. (1999) verificaram que os animais tratados com superdosagem de vincristina apresentaram episódios de vômitos, acompanhados de diarreia, anorexia, melena, constipação, alopecia e necrose nos locais de aplicação do agente, desidratação e emagrecimento progressivo. Devido à supressão significativa da medula óssea provocada pela vincristina, faz-se necessário um acompanhamento do quadro hematológico dos animais sob essa terapia, uma vez que não existem antídotos específicos para a toxicose provocada por essa droga (ROSENTHAL, 1995).

Diante da importância do tumor venéreo transmissível na clínica de pequenos animais e do crescente número de cães semidomiciliados e errantes, existe a necessidade de esclarecimentos de alguns aspectos relacionados a esta neoplasia. Desta forma, objetivou-se avaliar a eficácia do sulfato de vincristina em cães portadores de TVT, as características das lesões, o tempo de regressão, efeitos colaterais e o acompanhamento clínico, hematológico, bioquímico e citopatológico.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Histórico

Filogeneticamente, o tumor venéreo transmissível (TVT) parece ter-se originado em lobos ou em cães de raças asiáticas em torno de 200 a 2.500 anos a. C. (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), transmitida de animal para animal como um parasita (MURGIA et al., 2006). Em 1820 Huzard relatou as primeiras descrições do TVT canino (SOUSA et al., 2000; SILVA et al., 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; LAPA, 2009). Em 1828, no livro intitulado *Les éléments de pathologie vétérinaire*, o autor refere-se ao TVT como um tumor situado em genitália externa de cães. No mesmo ano, o médico inglês Delabere-Blaine descreve o TVT como um acúmulo sanguinolento, procedendo de lesões ulcerosas de vagina e pênis em cães, de aparência verrugosa ou cancerosa. Em 1876, Novinsky obteve êxito pela primeira vez na transplantação experimental do TVT em três cadelas, empregando técnicas de incisão e sutura (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Apesar das várias referências ao TVT, o tumor ficou consagrado pelo importante trabalho realizado por Sticker (1905-1906), em que se refere ao TVT como um sarcoma ou linfossarcoma, passando a ser chamado também de tumor de Sticker (SOUSA et al., 2000; SILVA et al., 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Sticker constatou que essa neoplasia é transmissível por células transplantáveis, com localização predominantemente venérea, afetando o pênis e a vagina de cães, mas também podendo ser encontrado em regiões extragenitais (SOUSA et al., 2000).

Ao longo dos anos, essa neoplasia recebeu algumas sinonímias como granuloma venéreo infeccioso, linfossarcoma venéreo, tumor venéreo transmissível canino (SILVA et al., 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), condiloma canino e tumor de Sticker (NIELSEN; KENNEDY, 1990; KIRCHOFF; NOHR, 1994; SILVA et al., 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; LAPA, 2009), linfoma venéreo, plasmocitoma venéreo, histiocitoma infeccioso, sarcoma transmissível (NIELSEN; KENNEDY, 1990; KIRCHOFF; NOHR, 1994; AMARAL et al., 2004).

## 2.2 Origem

Por ser incerto quanto à origem, modo de transmissão e regressão espontânea, o TVT tem despertado inúmeras investigações científicas. Com origem histológica não definida, as várias nomenclaturas utilizadas para designar o TVT basearam-se sempre na morfologia celular ou no comportamento biológico (AMARAL et al., 2004).

A possível participação de um vírus na transmissão do TVT foi muito explorada, e alguns autores chegaram a identificar partículas virais em tecido tumoral, por meio de microscopia eletrônica; outros contestaram esses achados, atribuindo-lhes o aspecto de organelas celulares em degeneração. Estudos sugerem que não há agente oncogênico nos cães transplantados e o sistema imune desempenharia papel vital na inibição do crescimento tumoral ou no aparecimento de metástases (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Segundo Bautista-Gomez et al. (2011), esse tumor não se origina na transformação da célula hospedeira.

A etiologia do tumor é o transplante de células tumorais por meio da área afetada para a membrana mucosa que perdeu sua integridade. A relação sexual é considerada uma importante fonte de transmissão e também os comportamentos sociais dos cães, tais como lambar e cheirar são capazes de promover a transmissão do TVT (PAPAZOGLU et al., 2001; HANTRAKUL et al., 2014).

## 2.3 Ocorrência

Essa neoplasia acomete a espécie canina, apresentando maior predominância em animais jovens, errantes e sexualmente ativos (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; MACEWEN, 2001; VERASCHIN et al., 2001; LAPA, 2009; LIMA et al., 2011). Amaral et al. (2004) mostraram que a idade de maior frequência do tumor venéreo transmissível foi de 4 anos.

A incidência do TVT está mais restrita à idade de maior atividade sexual e em países onde a população canina não esteja sob um rigoroso controle epidemiológico. Estudo feito em Jaboticabal, SP, descreveu a incidência de TVT em animais de 3 a 4 anos; já em Curitiba, PR, a idade variou de 2 a 7 anos, e em Botucatu, SP, de 2 a 5 anos. No estudo realizado em Jaboticabal, SP, constatou-se que o diagnóstico do TVT foi mais frequente nos meses de

janeiro, agosto e setembro, o que poderia estar relacionado com a estação estral das cadelas, e não com as estações do ano (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

O TVT apresenta maior incidência em locais onde há cães soltos (FERRAZ, 1998; SOUSA et al., 2000), e o maior número de casos ocorre na primavera e no verão (GANDOTRA; CHAUHAN; SHARMA, 1993; SOUSA et al., 2000) em países tropicais e subtropicais (LAPA, 2009).

As raças mais afetadas são Rotweiller (AMBER et al., 1990; SOUSA et al., 2000), Labrador (GANDOTRA; CHAUHAN; SHARMA, 1993; SOUSA et al., 2000), Malamute do Alasca, Pastor Alemão, Boxer, Doberman, Akita, Cocker Spaniel, Samoieda, Husky Siberiano, Dálmata (MORALES; GONZALES, 1995; SOUSA et al., 2000).

Fazem parte do grupo de risco os cães de guarda e cães que habitam áreas de alta densidade e com alta prevalência de animais abandonados, predominando, nesses casos, os cães sem raça definida (SRD), conforme descreve Flores et al. (1993) e Sousa et al. (2000).

Essa neoplasia ocorre principalmente em cães de médio porte com idade de 1 a 15 anos (média de 7 anos), sendo os machos mais afetados, porém, segundo Gandotra et al. (1993), a maior incidência é em fêmeas. No estudo realizado por Sousa et al. (2000), não foi observada uma raça mais suscetível ao aparecimento do TVT, mas um grupo de risco incluindo cães que habitam em áreas de alta concentração de animais abandonados. A predominância foi em cães SRD, porte médio, idade média de 7 anos, e as fêmeas foram mais acometidas pela doença.

Gandotra et al. (1993) relataram que o TVT apresenta maior frequência entre os animais mestiços, fêmeas, com idade média de 3 anos e com predomínio na região genital, sugerindo sua transmissão pelo coito. Strakova e Murchison (2014) mostraram em um levantamento de distribuição global dos casos de TVT em machos e fêmeas que essa neoplasia é endêmica em pelo menos 90 países e o período de latência pode durar semanas, meses ou anos. Eles chegaram a essa conclusão pelos relatos de cães infectados anos após a esterilização, isso em razão da transmissão não coital.

O TVT tem distribuição mundial nos seis continentes (BLAINE, 1810). Alguns autores encontraram evidências de que o TVT estava presente nos Estados Unidos (BEEBE; EWING, 1906; BEEBE, 1907), França (BORREL, 1907), Alemanha (VON BERGMANN, 1895; STICKER, 1902; STICKER, 1904; STICKER, 1906; STICKER, 1907; BERGELL; STICKER, 1907), Itália (DUPLAY, 1894), Reino Unido (SMITH; WASHBOURN, 1897; SMITH; WASHBOURN, 1898; HOBDAI, 1900; WHITE, 1902; HOBDAI, 1905;

HOBDAY, 1906), Japão (MATSUI, 1909) e Papua Nova Guiné (SELIGMANN, 1908). Um relatório de 1906 da Papua Nova Guiné mostrou que o TVT era endêmico antes do advento do homem branco (SELIGMANN, 1908). Após a década de 1950, observaram-se declínios na prevalência do TVT com registros da redução na incidência em Nova York em 1951 (BLOOM et al., 1951; COTCHIN, 1954) Apud Strakova; Murchison. (2014)

Estudos relatam a prevalência de TVT em cães em torno de 1% na Jamaica (THORBURN et al., 1968), Quênia (ROTTCHER, 1972) e Bangladesh (TARAFDER; SAMAD, 2010). Ocorrendo em torno de 20% na Papua-Nova Guiné (HAMIR, 1985; 1986) e no México em 2007 (ORTEGA-PACHECO et al., 2007; CRUZ, 2010). A prevalência do TVT em Belize foi estimada entre 10 e 20%. Vários países como Canadá, República Checa, Finlândia, Nova Zelândia, Suécia, Suíça e Reino Unido foram relatados como livres da endemia, mas com ocorrência esporádica (STRAKOVA; MURCHISON, 2014).

O TVT foi relatado como ausente em muitas regiões dos Estados Unidos e Austrália, mas estava presente em comunidades indígenas remotas, incluindo reservas no Arizona e Norte Dakota, comunidades no Território do Norte e Oeste da Austrália. Houve também registros de prevalência do TVT na Europa onde a doença ocorre de forma esporádica no norte e oeste da Europa e em torno de 10% em países do sul e leste da Europa. O TVT tem a prevalência estimada de 1% a 10% de cães em países da América do Sul e Central, bem como da África e Ásia (STRAKOVA; MURCHISON, 2014).

O TVT foi assinalado em todos os continentes, com maior prevalência nas zonas de clima tropical, em grandes cidades, sendo pouco frequente na Inglaterra, Dinamarca e Suíça. Nos Estados Unidos, demonstrou-se que a prevalência do TVT era inversamente relacionada com a latitude geográfica e positivamente relacionada com regiões mais chuvosas e com temperaturas anuais médias mais altas (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

## **2.4 Classificação**

As neoplasias podem ser classificadas conforme suas características citomorfológicas gerais. Dentre elas, estão neoplasias epiteliais (carcinomas, adenocarcinomas, mesoteliomas), mesenquimais (sarcomas), de células redondas e de núcleos livres (tireoide, tumores de células de ilhotas e paragangliomas), as duas primeiras vindo da embriologia a sua classificação (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Neoplasias de células redondas incluem os tumores de mastócitos, linfomas, plasmocitomas, histiocitomas e tumor venéreo transmissível. Microscopicamente, tais células incluem células redondas dispostas individualmente com limites citoplasmáticos bem definidos sem apresentarem junções célula a célula, aparecendo, como células isoladas (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

O TVT é de origem mesenquimatosa (SOUSA et al., 2000). Pode ser classificado de acordo com os estágios de desenvolvimento em três fases: progressão, regressão inicial e regressão final; a fase de progressão apresenta células arredondadas dispostas difusamente, entremeadas por estroma conjuntival delicado e a presença frequente de estruturas mitóticas; na fase de regressão inicial aparecem linfócitos infiltrantes no tumor (TILs) e são amplamente distribuídos ou associados com o estroma conjuntival; a fase final de regressão envolve colapso do tecido neoplásico e frequente presença de corpos apoptóticos (STOCKMANN et al., 2011a).

Lorimier e Fan (2007) relataram que o TVT, tanto de ocorrência natural quanto experimental, tem uma fase de crescimento (fase progressiva) seguida de uma fase estática (não há proliferação celular), há suspeita que pode regredir espontaneamente (fase de regressão) em animais imunocompetentes, fornecendo certo grau de imunidade ao animal, ou disseminar em imunossuprimidos. O TVT está incluso no grupo dos chamados Tumores de Células Redondas, com os mastocitomas, carcinomas de células basais, linfomas e histiocitomas (VERMOOTEN, 1987; AMARAL et al., 2004; SILVA et al., 2007; LIMA et al., 2011).

Ainda é possível classificar o TVT com base nas células predominantes em: linfoide, plasmocitoide ou misto (STOCKMANN et al., 2011a; FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013). O tipo plasmocitoide é associado a maior quimiorresistência em razão do aumento da expressão de glicoproteína P, que age no efluxo de alguns quimioterápicos como vincristina e doxorrubicina (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013).

O tipo linfoide inclui predominantemente células com uma morfologia arredondada (STOCKMANN et al., 2011a), composto mais de 60% (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013), núcleos escassos e citoplasma finamente granular, presença de vacúolos, com cromatina grosseira e na presença de um ou dois nucléolos evidentes. No tipo plasmocitoide, a maioria das células tem uma morfologia ovoide (STOCKMANN et al., 2011a), composto mais de 60% (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al., 2013), uma menor relação núcleo: citoplasma e núcleo excêntrico localizado. O tipo misto tem exposições mistas de celularidade

(STOCKMANN et al., 2011a) não passando de 59% de cada tipo (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013).

Amaral et al. (2004) classifica o tumor em três categorias: o TVT plasmocitoide, quando ao menos 70% das células neoplásicas apresentavam-se ovoides, com menor relação núcleo: citoplasma e núcleo excêntrico; TVT linfocitoide quando no mínimo 70% das células tumorais assemelhavam-se a linfócitos, ou seja, células arredondadas, com maior relação núcleo: citoplasma e núcleo redondo e central. Quando ambos os tipos celulares estão presentes em percentual inferior a 70%, classifica-se como TVT linfoplasmocitoide ou misto.

## 2.5 Transmissão

O tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia contagiosa que, em condições naturais, acomete somente caninos (ROGERS, 1997; LIMA et al., 2013). Sticker (1904) constatou que essa neoplasia é transmissível por células transplantáveis.

O TVT é um tumor de ocorrência natural, transmitido pelo coito (NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009) e transplantável a espécie suscetível (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; BAUTISTA-GOMEZ et al., 2011). Geralmente, é transmitido entre cães saudáveis pelo contato direto com a pele lesada e/ou mucosa (SOUSA et al., 2000), pelo contato sexual entre cães de rua, principalmente em locais de alta densidade geográfica (BRANDÃO et al., 2002; STOCKMANN et al., 2011b) e encontrado em muitas regiões do mundo (NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005).

Ocorre com mais frequência em cães jovens (NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005) e sexualmente ativos (NIELSEN; KENNEDY, 1990; NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005; LAPA, 2009) e continua a ser um grande problema em países onde o acasalamento de cães não está sob controle (NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005).

Lima et al. (2013) relatam que a transmissão do TVT cutâneo geralmente ocorre em razão do hábito de socialização dos animais em lambar e morder, o que facilita a implantação das células neoplásicas, pois alguns animais não apresentam sinais genitais da doença. Ou pode ocorrer na forma de metástase de TVT genitais (DAS; DAS, 2000; LIMA et al., 2013).

Os aspectos histológicos dos tumores naturais (quando o contágio é direto) ou transplantáveis (exoencherto) são preservados, mas o comportamento biológico difere entre eles no que se refere à duração no hospedeiro, havendo relato de regressão espontânea de

tumores transplantados. Apesar de suspeitas de remissão dos naturais, ainda não existem muitos relatos de regressão espontânea (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Eventualmente, filhotes podem ser acometidos pelo contato com a mãe portadora – dados não publicados (AMARAL et al., 2004). O tumor venéreo transmissível canino é uma neoplasia localizada principalmente na membrana mucosa da genitália externa de cães de ambos os sexos, embora a localização extragenital também exista (ODUYE; IKEDE; ESURUOSO, 1973; NIELSEN; KENNEDY, 1990; JUBB; KENNEDY; PALMER, 1993; COUTO; NELSON, 1994; BRANDÃO et al., 2002). O acometimento cutâneo e intranasal é o mais comum depois da forma venérea (BRANDÃO et al., 2002).

## **2.6 Sinais clínicos**

O TVT pode ocorrer como uma massa solitária ou como tumores múltiplos, podem apresentar-se de forma pendular, nodular, papilar ou forma multilobular, apresentando aparência de uma couve-flor; é friável e muitas vezes ulcerado e inflamado (STOCKMANN et al., 2011a). O TVT localiza-se na genitália externa de cães, normalmente acompanhado de secreção serossanguinolenta (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; STOCKMANN et al., 2011b), edema genital, e pode provocar deformidade, odor intenso, algumas vezes, necrose, ulceração, chegando a formar tecido anormal no local. Secreção prepucial (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; STOCKMANN et al., 2011a), lambertura da região, disúria, hematúria, fimose ou parafimose podem ser encontrados no macho com TVT (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

O TVT tem localização predominantemente venérea, afetando o pênis nos cães e a vagina de cadelas, mas também pode ser encontrado em regiões extragenitais (CHITI; AMBER, 1992; LIMA et al., 2013). Sousa et al. (2000) relataram que o TVT ocorre com maior frequência em região genital (vagina, vulva, prepúcio e pênis).

É considerado um tumor contagioso e sua ocorrência extragenital já foi relatada nas cavidades oral e nasal (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; GUREL et al., 2002; FILGUEIRA, 2010; LIMA et al., 2013); regiões anal e perianal; conjuntiva ocular; pele e tonsilas (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998). Raramente, podem ser encontrados em outras áreas, incluindo gordura e peritônio, ou em órgãos como tonsilas, olhos, fígado, baço, rim, pulmão e musculatura (ODUYE; IKEDE; ESURUOSO, 1973; MUKARATIRWA; GRUYS, 2003; LIMA et al., 2013).

Geralmente se apresenta como pequenas áreas elevadas, com aspecto de couve-flor, nodular, de coloração avermelhada, friável, com presença de secreção serossanguinolenta (STOCKMANN et al., 2011a) e possível infecção bacteriana secundária (JOHNSON, 1994; MACEWEN, 2001; LIMA et al., 2011; STOCKMANN et al., 2011a).

## 2.7 Diagnóstico

O diagnóstico clínico é feito pelo exame físico, em que se observa o tumor na genitália externa, ou em outras regiões do corpo. O diagnóstico laboratorial é realizado comumente através da impressão sobre lâmina de microscopia (*imprint*) e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF). Podendo também ser diagnosticado pelo exame histopatológico (WILLARD; TVEDTEN; TURNWALD, 1989; SOUSA et al., 2000; LIMA et al., 2011).

O histórico de presença de secreção sanguinolenta vaginal ou peniana, o aspecto macroscópico da lesão, placas friáveis com aspecto de couve-flor são sugestivos de TVT, devendo-se diferenciar de neoplasias como mastocitoma, histiocitoma, linfoma e lesões granulomatosas não neoplásicas (FLORES et al., 1993; SOUSA et al., 2000).

O diagnóstico é confirmado além das características clínicas com citologia aspirativa com agulha fina, impressão de massa em lâmina (ROGERS, 1997; DAS; DAS, 2000; SOUSA et al., 2000; NAK; NAK; CANGUL, 2005; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; LIMA et al. 2013; JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGICA, 2015) ou realização de histopatológico (ROGERS, 1997; DAS; DAS, 2000; SOUSA et al., 2000; NAK; NAK; CANGUL, 2005; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; SÁNCHEZ-SERVÍN et al., 2009), por PCR-identificação (SÁNCHEZ-SERVÍN et al., 2009), por imunohistoquímica (ROGERS, 1997; DAS; DAS, 2000; NAK; NAK; CANGUL, 2005; MUKARATIRWA et al., 2006) e microscopia eletrônica (ROGERS, 1997; DAS; DAS, 2000; NAK; NAK; CANGUL, 2005).

Poucos são os estudos que tenham estabelecidos o estadiamento clínico do TVT; a apresentação genital, sem outro envolvimento, é a forma de apresentação mais comum (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Segundo Castelo-Branco et al. (2008), a cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$ -Timina (um radiofármaco) também pode ser utilizada para diagnóstico do TVT.

## 2.8 Perfil hematológico

O perfil hematológico, na maioria das vezes, tanto no natural como no transplantado, não apresenta alterações graves. Segundo um estudo realizado por Mukaratirwa et al. (2006), os resultados não apresentaram diferenças significativas entre os valores bioquímicos e hematológicos de cães tanto na fase de progressão quanto na regressão dos tumores. Também foi relatado eritrocitose e aumento na eritropoietina em cães (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Sendo relatada anemia normocítica normocrômica, anemia normocítica hipocrômica, leucocitose neutrofílica, trombocitopenia (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Duarte et al. (2006) relataram a eritrocitose em um cão com TVT como síndrome paraneoplásica.

Em animais sob tratamento com o sulfato de vincristina foram observados neutropenia, eosinopenia, linfocitose, monocitose, hemoglobinemia, eritropenia e de leucopenia (DINESH et al., 1993; NAK, 2001). Calvert, Leifer e Macewen (1982) narraram leucopenia em 5% dos casos, e Erunal-maral et al (2000) relataram neutropenia em 25% dos casos tratados com vincristina. Nak; Nak e Cangul (2005) em sua pesquisa, relataram leucopenia, neutropenia, linfocitose, eritropenia, hemoglobinemia, hematócritopenia e trombocitopenia nos animais tratados com sulfato de vincristina. O tipo mais comum de anemia foi normocítica normocrômica e microcítica normocrômica.

Faro et al. (2008), relataram que os protocolos COP1 e COP2, descritos conforme esquema abaixo, provocaram diminuição constante do número de hemácias e redução no número de plaquetas nos dois grupos quando comparados com o grupo controle, mas, permaneceram dentro dos valores de referência. No entanto, houve leucocitose nos animais do grupo COP1 quando comparado com o grupo COP2.

Protocolo COP 1			
Semana	Vincristina 0,75mg/m <sup>2</sup> /IV	Ciclofosfamida 300mg/m <sup>2</sup> /VO	Prednisona 1mg/kg/VO
1 <sup>a</sup>	X	X	X (a cada 24h)
2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup>	X		X (a cada 48h)
4 <sup>a</sup>	X	X	X (a cada 48h)
7 <sup>a</sup>	X	X	X (a cada 48h)
8 <sup>a</sup>			X (a cada 48h)

Protocolo COP 2			
Semana	Vincristina 0,5mg/m <sup>2</sup> /IV	Ciclofosfamida 50mg/m <sup>2</sup> /VO	Prednisona 10mg/kg/VO
1 <sup>a</sup>	X	X	X (a cada 12h)
2 <sup>a</sup> a 8 <sup>a</sup>	X	X	X (a cada 24h)

Pela supressão significativa da medula óssea provocada pela vincristina, faz-se necessário um acompanhamento intenso do quadro hematológico dos animais sob essa terapia (ROSENTHAL, 1995). Por isso, é recomendado realizar um leucograma antes de cada aplicação. Quando a contagem de leucócitos estiver abaixo de 4000/mm<sup>3</sup>, a administração do quimioterápico deve ser adiada por três a quatro dias e a dose de vincristina pode ser reduzida para 25% da dose inicial (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005). Rodaski e De nardi (2007) relata que para realização da quimioterapia, era necessário que os animais apresentassem contagem de leucócitos maior e/ou igual a 2.000 mm<sup>3</sup>.

Os achados obtidos por Jain (1993) para contagem eritrocitária expressaram eritropenia. Camacho e Laus (1987), Camacho e Santana (1992) e Santana (2000) não demonstraram a ocorrência de alterações hematológicas significativas. Santana (2000) verificou que não houve alteração significativa entre os valores médios eritrocitários em cães portadores de TVT tratados com vincristina (0,025mg/kg de peso corpóreo), semanalmente, durante quatro semanas.

A trombocitopenia é causada pelos efeitos da maioria dos agentes quimioterápicos, sendo as plaquetas a segunda linha de diminuição hematológica, pois tem vida média de cinco a sete dias (RODASKI; DE NARDI, 2007). Diniz et al. (1999) referem trombocitopenia provocada pela vincristina no tratamento do TVT. No experimento de Faro et al., (2008), houve diminuição nas contagens de leucócitos, assim como relatado por Camacho e Laus (1987), Daleck (1986), Padilha Filho et al. (1988), O'Keefe e Harrys (1990), Camacho e Santana (1992) e Dinesh et al. (1993), na utilização da vincristina. Há relatos de diminuição dos neutrófilos segmentados, bastonetes, linfócitos e monócitos (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 1986; CAMACHO; LAUS, 1987; PADILHA FILHO et al., 1988). Na ocorrência de leucopenia secundária a administração de quimioterapia representa um fator limitante da terapia antineoplásica; em virtude disso, recomenda-se o monitoramento laboratorial semanal de todos os animais que estiverem em tratamento (FARO et al, 2008).

Outros antineoplásicos podem ser utilizados como a ciclofosfamida, um citostático potente; podendo causar declínio eritrocitário devido à mielossupressão relatada por Chabner e Longo (2001).

## **2.9 Perfil bioquímico**

Quanto ao perfil bioquímico, as referências são escassas, sendo descritos níveis de ureia normais, em cães com TVT de ocorrência natural. Foram encontrados aumento e diminuição das globulinas e da albumina e aumento na relação albumina: globulina em cães nas fases de progressão, latência e regressão (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Alterações bioquímicas em geral não ocorrem em pacientes com TVT (TILLEY; SMITH JR, 2008). O fósforo, magnésio e potássio são perdidos durante a destruição tecidual secundária à inanição em pacientes com neoplasia e podem ter sua concentração plasmática diminuída por captação celular posteriormente ao fornecimento de calorías. A glicose estimula a secreção de insulina e aumenta a utilização de fósforo, na fosforilação intermediária da glicose. Hipofosfatemia causada por administração muito rápida de calorías na forma de glicose ocorre mais rapidamente em cães com inanição do que em animais normais (REMILLARD, 2002 citado por DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009 ).

DALECK; DE NARDI; RODASKI (2009) observaram níveis de ureia normais em cães transplantados com TVT, mas quando esses tumores estavam em seu maior tamanho, observou-se polidipsia e poliúria como mecanismo compensatório pela hiperviscosidade sanguínea e redução nos níveis de ureia.

Cães com TVT de ocorrência natural mostraram aumento de alfa-globulina e redução da fração albumina, na fase pré-experimental e em todas as fases de desenvolvimento do TVT transplantados e esses resultados praticamente não se alteraram. Hiperalbuminemia, hipoglobulinemia e aumento na relação albumina:globulina foram identificados em cães com TVT em fase de progressão, latência e regressão, sendo exatamente o inverso identificado em cães com TVT de ocorrência natural (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Outros pesquisadores não encontraram alterações nas dosagens séricas de fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), antes ou após o tratamento quimioterápico de cães portadores naturais de TVT.

## 2.10 Metástases

O TVT apresenta contagiosidade elevada entre os cães, porém sua presença não acarreta grandes danos à saúde desses animais. Na genitália de cães, o TVT pode permanecer por muitos anos, com crescimento muito lento ou inadequadamente, muito embora possa invadir e causar metástases (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Apesar da metástase ocorrer em baixa frequência (CASTELO-BRANCO et al., 2008; SÁNCHEZ-SERVÍN et al., 2009), foram identificadas em pele (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), lábios, mucosa oral, linfonodos inguinais nos ossos e fossas nasais, cérebro ou somente na pituitária, fígado, rins, pleura, mesentério e baço, ou disseminada na cavidade abdominal, no globo ocular (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; STOCKMANN et al., 2011a) e no conduto auditivo externo (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

Metástases podem ocorrer em animais nos quais o tumor persiste por um período maior de dois meses (SOUSA et al., 2000). Metástases ocorrem em menos de 5% dos casos (YANG, 1987; NAK; NAK; CANGUL, 2005). Estudos relataram que as metástases ocorrem com mais frequência em pacientes jovens ou imunocomprometidos, indicando como principais sítios: linfonodos inguinais, ilíacos, fígado, baço, cérebro, glândula pituitária, pulmão, trato urinário, musculatura esquelética, pleura, mesentério e globo ocular (YANG, 1987; SOUSA et al., 2000; DAS; DAS, 2000).

Outros estudos relatam metástases na pele, gânglios linfáticos regionais, tonsilas, olhos, cérebro, pituitária, fossas nasais, língua, lábios, região torácica, mamária, e vísceras abdominais (FELDMAN; NELSON, 1987; DAS; DAS, 2000; NAK et al., 2004; NAK; NAK; CANGUL, 2005). Sousa et al. (2000) afirmaram que as metástases foram raras durante o período de investigação e quando se identificou a disseminação da neoplasia, foi verificada em órgãos abdominais e linfonodos ilíacos internos e externos. As lesões metastáticas acometeram apenas pacientes que não foram tratados e que tiveram evolução de mais de dois meses.

## 2.11 Tratamento

São várias as modalidades de tratamento para o TVT, algumas praticamente extintas, como a cirurgia, como único método do tratamento, em decorrência das recidivas (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). A excisão cirúrgica pode ser utilizada para a retirada de

tumores pequenos e localizados, mas tem alta taxa de recidiva (mais de 50% dos casos), pois pode ocorrer durante o procedimento a transplantação de células neoplásicas no local da cirurgia ou em outros sítios, por meio de luvas e instrumentais cirúrgicos (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005).

A quimioterapia com um único agente tem-se mostrado eficiente, sendo ainda o método de tratamento mais indicado (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; LIMA et al., 2013). Para o TVT, oncologistas veterinários sugerem eficiente a quimioterapia citotóxica, em que cerca de 90% dos cães respondem a terapia com o sulfato de vincristina (JOHNSON, 2006; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Apenas uma pequena porcentagem é resistente ao tratamento (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). A duração total do tratamento pode variar de quatro a seis semanas, e os animais comumente permanecem livres da neoplasia (JOHNSON, 2006).

Os quimioterápicos antineoplásicos interferem na síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA), ácido ribonucléico (RNA) ou na replicação celular, levando à interrupção da divisão ou à morte celular. Esses efeitos não se restringem às células neoplásicas, acometem também células normais, principalmente onde a frequência mitótica é intensa, como as células da medula óssea, epitélios, gônadas, tecido linfóide e folículos pilosos, resultando em efeitos colaterais (O'KEEFE; HARRIS, 1990; DAGLI, 1999; FARO et al., 2008).

O sulfato de vincristina é um antineoplásico derivado da planta pervinca (*Vinca rosea Linn*) (CALABRESI; CHABNER, 1990; VIANA, 2007; FARO et al., 2008), tendo grande afinidade pela proteína tubulina, componente principal dos microtúbulos, formadores das fibras do fuso mitótico (JORDAN et al., 1991; DINIZ et al., 1999; FARO et al., 2008; PAPICH, 2009). Ao se ligar à tubulina, esse fármaco bloqueia sua polimerização e leva à destruição dos microtúbulos. Podendo também interagir com microtúbulos pré-formados e proteínas dos fusos, impedindo a formação do fuso mitótico. Desse modo, a divisão celular é interrompida na metáfase (fase M), segundo Alleman, Harvey (1993); Faro et al. (2008); Andrade et al. (1999); Lorimier; Fan, (2007). Tendo ação citostática por ligar-se à proteína tubulina, impedindo a formação do fuso mitótico (DINIZ et al., 1999; PAPICH, 2009), causando interrupção da divisão das células neoplásicas (PAPICH, 2009), utilizado para o tratamento primário de tumor venéreo transmissível e adjuvante para neoplasias linfóides e hematopoiéticas (VIANA, 2007).

A dose a ser utilizada do sulfato de vincristina varia de 0,025-0,05mg/kg ou 0,5-0,75mg/m<sup>2</sup> com intervalos de sete dias (ROSENTHAL, 1981; VIANA, 2007; PAPICH,

2009). Até quatorze dias, por via endovenosa (VIANA, 2007; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), sugerem que o sulfato de vincristina na dose de  $0,5\text{mg}/\text{m}^2$  a cada sete dias, costuma ter remissão completa entre quatro a seis semanas de tratamento. Lorimier e Fan (2007) relatam que o sulfato de vincristina na dose de  $0,025\text{mg}/\text{kg}$  por via endovenosa, com intervalos de sete dias, determina regressão do tecido tumoral após a segunda administração do quimioterápico, podendo ter regressão completa do tecido neoplásico, após a quarta aplicação, devendo a terapia ser continuada com mais duas aplicações após o desaparecimento completo das lesões (LIMA et al., 2011). O estudo realizado por Nak, Nak e Cangul (2005) mostrou regressão total do TVT em 84% dos cães tratados com o sulfato de vincristina variando entre duas a sete aplicações.

Jericó, Andrade Neto e Kogica (2015) relataram que a quimioterapia com o sulfato de vincristina é administrada por via intravenosa semanalmente, na dose de  $0,5$  a  $0,7\text{mg}/\text{m}^2$  de superfície corporal ou  $0,0125$  a  $0,025\text{mg}/\text{kg}$ . O período de remissão completa é variável e pode ser de 4 a 16 aplicações, mas pode não ocorrer se houver resistência. Esses autores relatam que alguns fatores podem interferir na resposta ao tratamento, como períodos quentes e úmidos do ano, subdose, interrupção do tratamento ou estro. Sugerindo a ovariectomia ou ovário-histerectomia antes do início da quimioterapia, pois o ciclo estral modifica a expressão de receptores para estrógenos e progesterona na vagina de cadelas com TVT e interfere na resposta ao medicamento.

Lima et al. (2013) relataram um caso de um animal com TVT do tipo plasmocitoide que respondeu à quimioterapia com o sulfato de vincristina, apresentando regressão do tecido tumoral após a segunda administração do quimioterápico e remissão completa após quatro semanas em um total de três aplicações. Olgivie (1996) constatou cura em 90% dos cães com TVT após três aplicações de sulfato de vincristina e Silva et al. (2007), observaram que 80% dos cães obtiveram cura somente após a quinta aplicação.

Algumas recorrências de TVT foram observadas por Rogers, Walker e Dillon (1998) após oito meses de tratamento com o sulfato de vincristina, Amber et al. (1990) de seis e doze meses, enquanto Calvert, Leifer e Macewen (1982) e Erunal-Maral, Findik e Aslan, (2000) não detectaram recidivas até doze meses. Nak; Nak e Cangul (2005) não observaram eventuais recidivas em um período de acompanhamento de até 49 meses após o tratamento. Rogers, Walker e Dillon (1998) relataram recorrência do tumor após dois meses de tratamento com a associação do sulfato de vincristina e a doxorubicina.

Os agentes quimioterápicos, tais como a ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, vinblastina e doxorrubicina, são os preferidos para o tratamento do TVT, sendo ainda o sulfato de vincristina o mais eficaz e seguro, resultando em cura mesmo em pacientes com metástase extragenital (AMBER et al., 1990; SINGH et al., 1996; DAS; DAS, 2000; NAK; NAK; CANGUL, 2005).

A doxorrubicina na dose de  $30\text{mg}/\text{m}^2$  por via endovenosa, com intervalos de vinte e um dias, pode ser uma alternativa para cães resistentes ao sulfato de vincristina (MACCEWEN, 1996; NAK; NAK; CANGUL, 2005; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), porém há relatos de reações adversas pelo uso de quimioterápicos (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Geralmente, dois tratamentos são suficientes para induzir a remissão completa da neoplasia (MACCEWEN, 1996), no entanto, sua administração deve ser cuidadosa e reservada aos tumores resistentes pela grande quantidade de reações adversas como a cardiotoxicidade (JOHNSON, 2006).

Nak; Nak e Cangul (2005) relataram em seu trabalho que, após o TVT ter sido resistente à vincristina, iniciaram a administração da doxorrubicina; após a terceira aplicação, ainda havia uma massa em quatro casos; realizou-se o exame histopatológico e foi diagnosticado, em dois casos, tecido de granulação onde antes havia o tumor, e nos outros dois, ainda havia células tumorais viáveis.

Também são citados outros quimioterápicos no tratamento do TVT, a exemplo da ciclofosfamida, como única terapia medicamentosa ou associada à prednisolona, à vinblastina e o metotrexato ou uma combinação dessas drogas. Não existem, contudo, vantagens aparentes nas combinações de drogas quimioterápicas quando comparadas com o uso da vincristina como único medicamento (VERMOOTEN, 1987).

Algumas associações são eficazes no tratamento quimioterápico das neoplasias utilizando as combinações de ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Conhecida como COP, em razão de seus fármacos originários, com nomes fantasias Cytoxan® e Oncovin®, associados à prednisona, que forma a base para os protocolos quimioterápicos mais utilizados em medicina veterinária, os protocolos COP1 e COP2, tem como diferencial entre eles é a dose e a frequência das administrações (OGILVIE; MOORE, 1995; FARO et al., 2008).

A criocirurgia e eletrocauterização podem ser utilizadas para a retirada de lesões remanescentes da quimioterapia (LORIMIER; FAN, 2007). A radiação é uma terapia efetiva, com prognóstico favorável, inclusive nos casos de TVT resistente à vincristina, e também como coadjuvante à cirurgia (VARASCHIN et al., 2001; DALECK; DE NARDI; RODASKI,

2009). Entretanto, trata-se de um tratamento dispendioso por necessitar de instalações adequadas, técnicos e aparelhagem específica (THRALL, 1982; NAK; NAK; CANGUL, 2005; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

LAPA (2009) mostrou que a ivermectina associada à vincristina no tratamento de TVT, causou a redução da massa tumoral em menor tempo. Portanto, a ivermectina pode diminuir a quantidade de aplicações do quimioterápico de eleição para o tratamento, minimizando seus efeitos indesejáveis. Essa droga tem função de inibir a glicoproteína P com baixa toxicidade (KORYSTOV et al., 2004). A glicoproteína P faz parte da família de transportadores ABC, capazes de translocar para o exterior da célula uma série de drogas, reduzindo sua concentração a níveis pouco letais (THOMAS; COLEY, 2003).

O emprego de imunoterápicos como a aplicação intratumoral de BCG (Bacilo Calmette-Guérin's), bem como o fator de transferência dialisável, o RNA anti-TVT, proteína A de *Staphylococcus* e vacina feita das células tumorais também estão sendo estudados e parece auxiliar na redução do tumor (TINUCCI-COSTA, 1994; DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

A auto-hemoterapia pode ser uma técnica a ser utilizada no tratamento do TVT e seus efeitos benéficos são atribuídos ao estímulo do sistema fagocítico mononuclear. Estudo com a auto-hemoterapia em cães com TVT promoveram regressão macroscópica parcial da massa tumoral em 50% dos animais (DRUMOND, 2009).

A combinação do imunoterápico *Viscum álbum* e da vincristina injetável mostrou-se eficaz como terapia antineoplásica em cães portadores de TVT, reduzindo o tempo de terapia quimioterápica, a leucopenia e os efeitos colaterais (LEFEBVRE; BONAMIN; OLIVEIRA, 2007). O *Viscum álbum* é um bioterápico composto por diversas substâncias, dentre elas, as viscotoxinas e lectinas. Ele tem a capacidade de inibir o crescimento celular de várias linhagens cancerígenas ao produzir um efeito citotóxico, agindo na membrana celular e induzindo a apoptose por meio da ação das lectinas (LOACES; LUIS; CABRERA, 2002) e necrose pelas viscotoxinas (GARDIN, 2003).

O bioterápico, o *Syphonosporinum*, já foi utilizado no tratamento do TVT por sua atividade imunoestimulante. Observou-se que os animais foram sensíveis ao bioterápico, e não houve efeitos colaterais (SOARES, 2007).

O tratamento homeopático com *Thuya occidentalis* 6 CH por via oral e *Thuya occidentalis* 1CH de uso tópico, por 60 dias, seguido de duas aplicações de vincristina,

mostrou eficácia diminuindo a massa tumoral, sem causar efeitos colaterais (SANTOS et al., 2006).

Outra opção de tratamento adjuvante é a fitoterapia, a própolis é uma substância de composição complexa produzida pelas abelhas mediante a secreção de árvores, flores, pólen (BANSKOTA et al., 1998). Tem o objetivo de reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia e tem propriedades antitumorais, antimetastáticas e imunomoduladoras (BASSANI-SILVA et al., 2007). A substância artepilin-C foi isolada do própolis brasileiro e tem atividade contra células tumorais *in vitro*, causando a fragmentação do DNA, induzindo a apoptose (BANSKOTA et al., 1998).

## **2.12 Efeitos colaterais da quimioterapia**

Os efeitos adversos relatados da quimioterapia com o sulfato de vincristina são mielossupressão (ROGERS, 1997; MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005; NAK; NAK; CANGUL, 2005; VIANA, 2007), neurotoxicidade periférica, constipação (VIANA, 2007; PAPICH, 2009), íleo paralítico, dor muscular, desmielinização (felinos), inibição da agregação plaquetária (VIANA, 2007) e severa irritação quando extravasada no meio perivascular (ROGERS, 1997; NAK; NAK; CANGUL, 2005; VIANA, 2007; PAPICH, 2009).

A complicação mais frequente da vincristina são lesões no local da aplicação pelo extravasamento da droga durante a aplicação intravenosa, resultando em lesões necróticas com crostas (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005). Não existem antídotos específicos para a toxicose provocada pelo sulfato de vincristina (ROSENTHAL, 1995).

O sulfato de vincristina, mesmo com baixa toxicidade, pode causar alopecia, poliúria, febre, hipertensão, convulsão, disúria e paresia em consequência da neuropatia periférica (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005). Distúrbios gastrointestinais – náuseas, vômitos e diarreia (HOQUE; SINGH; PAWDE, 1995; MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005; NAK; NAK; CANGUL, 2005). Leucopenia e emese em 5-7% dos casos (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005). Também pode ocorrer perda de peso, anorexia, depressão, paralisia, alopecia ou sintomas neurológicos, bem como alterações quantitativas e qualitativas do sêmen e morte do animal (NAK; NAK; CANGUL, 2005).

A ação antimetabólica da vincristina provoca alterações em diversas linhagens celulares, acarretando efeitos colaterais como hipoplasia linfóide, trombocitopenia, azoospermia,

constipação, necrose da mucosa do trato gastrointestinal, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alopecia, neuropatias periféricas (neurodermatites), dentre outros (DEVITA; YOUNG; CANELLOS, 1975; CRAIG; RICHARDSON; RUDD, 1986; HAMILTON et al., 1991; ALLEMAN; HARVEY, 1993; ROSENTHAL, 1995; KOROLKOVAS, 1997).

White (1991) relatou toxicidade hematológica, neurológica e dermatológica em cães tratados com sulfato de vincristina bem como o discreto efeito colateral hematológico, constatando moderada mielossupressão quando comparado com outros citostáticos (DINIZ et al., 1999). Nos tumores de ocorrência natural, o prognóstico é considerado favorável, uma vez que responde à quimioterapia (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009) e apenas uma pequena porcentagem é resistente ao tratamento quimioterápico (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; SÁNCHEZ-SERVÍN et al., 2009).

Alguns efeitos colaterais do tratamento com sulfato de vincristina têm sido relatados, dentre eles: vômitos em 8% dos casos (CALVERT; LEIFER; MACEWEN, 1982), vômitos e diarreia em 17% dos casos, anorexia (ERUNAL-MARAL; FINDIK; ASLAN, 2000); Dinesh et al. (1993) vômitos e diarreia em 20% dos casos; Singh et al. (1996) vômitos, anorexia, depressão e paralisia em 17% dos casos; Gandotra et al. (1993) vômitos, diarreia, anorexia e elevação da temperatura corporal em 43% dos casos; Amber et al. (1990) anorexia em 20 casos; Rogers, Walker e Dillon (1998) anorexia em um caso; Nak; Nak e Cangul (2005) anorexia em 14% dos casos, diarreia em 8%, perda de peso em 8%, alopecia generalizada em 24% e alopecia localizada em 14% dos casos.

Morales, Popdetti e Roman (1990) observaram dois óbitos por causas indeterminadas antes no fim do tratamento, e Nak; Nak e Cangul (2005) relataram a morte de um cão após a quinta dose do sulfato de vincristina.

Os resultados do trabalho de Nak; Nak e Cangul (2005) sugerem que a vincristina é um agente quimioterapêutico eficaz no tratamento do TVT apesar de seus muitos efeitos colaterais. Pequenas massas, que não são de aparência típica do TVT, ainda podem persistir (às vezes massas tumorais) mesmo após uma combinação terapêutica do sulfato de vincristina e doxorrubicina.

Sousa et al. (2000) relataram que, apesar de o sulfato de vincristina atuar bloqueando a mitose e interrompendo a metáfase tanto em células normais como nas células neoplásicas, não se constataram hematotoxicidade, neurotoxicidade e dermatotoxicidade nos animais tratados com este medicamento.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Local**

Esta pesquisa realizou-se no período de março a agosto de 2015 no Hospital Veterinário, no Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco e no laboratório de Bruno Paiva Patologia Veterinária.

#### **3.2 Animais**

Selecionou-se 10 cães sem distinção de sexo, raça ou idade com suspeita de tumor venéreo transmissível, que tiveram seu diagnóstico confirmado com o exame citológico. Procedeu-se avaliações clínicas antes de iniciar o tratamento e foi realizado o preenchimento de ficha própria (APÊNDICE), contendo dados epidemiológicos, clínicos, locais de apresentação tumoral, localização e tamanho. Os animais foram incluídos após a autorização dos seus tutores com o preenchimento de ficha de livre consentimento e a ausência de outras doenças concomitantes.

Os animais foram reavaliados semanalmente antes de cada administração do quimioterápico para avaliação de remissão tumoral e de possíveis alterações clínicas e/ou laboratoriais que impossibilitasse o tratamento.

Foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais com parecer n.º 23082.024378/2015-26.

#### **3.3 Coleta do sangue**

Foram realizadas coletas de amostra sanguíneas antes e durante o tratamento. Coletou-se 6 ml de sangue, com seringas descartáveis estéreis de 10 ml, por meio de venopunção da cefálica ou da jugular externa, sendo 2 ml colocados em tubo plástico tipo (Vacutainer®) contendo anticoagulante (EDTA- K3) para a realização do hemograma. Foram feitas coletas de sangue antes e após (7, 15, 21, 28 e 35 dias) o tratamento quimioterápico, totalizando seis coletas por animal.

O hemograma foi realizado com o auxílio de analisador hematológico veterinário (pocH-100iV-Diff-Roche®); a morfologia celular e a contagem diferencial das células foram realizadas após a confecção de esfregaços sanguíneos em lâminas de vidro e corados pelo método panótico rápido (Instat-Prov®-Newprov). Os valores de referência utilizados para a análise das variáveis hematológicas foram de acordo com Feldman et al. (2000).

Para as análises bioquímicas, foram transferidos 4 ml de sangue para o tubo plástico tipo (Vacutainer®) sem anticoagulante e posteriormente centrifugadas. Após a formação do coágulo, a amostra foi colocada em centrífuga Excelsa Baby II modelo 206-R (Fanem, São Paulo-Brasil) com a velocidade de 500 G durante dez minutos para a obtenção do soro

As análises bioquímicas foram realizadas em analisador bioquímico automático Labmax 240, com a utilização de Kits comerciais (Labtest Diagnóstica, MG, Brasil), de acordo com as técnicas descritas a seguir: ácido úrico: método enzimático trinder; albumina: método verde de bromocresol (VBC) com tampão citrato; proteína sérica total: método biureto; ALT (alanina aminotransferase): método cinética UV – IFCC; AST (aspartato aminotransferase): método cinética UV – IFCC; colesterol: método precipitação com ácido fosfotungstico e cloreto de magnésio; triglicérides: método enzimático trinder; oxidase; ureia: método enzimático colorimétrico; creatinina: método Labtest – reação de Jaffé; Picrato sem precipitação; FA (fosfatase alcalina): método Bowers e McComb modificado (substrato p-nitrofenilfosfato); cálcio: método arsenazo III; Fósforo: método Labtest (fosfomolibdato, molibdato); Magnésio: método Labtest; magon sulfonado, azul de xilidil e potássio: método enzimático em modo cinético.

### **3.4 Avaliação citopatológica**

Foram coletadas amostras das lesões por meio de Imprint para realização de exame citológico. No caso de TVT nasal e nodulações cutâneas possibilitando a visualização da massa, foram colhidos materiais por citologia aspirativa com agulha fina.

A execução da punção passou pelas seguintes etapas: a agulha, acoplada à seringa, foi inserida na lesão previamente limpa com antisséptico tópico; realizou-se pressão negativa e, sem retirar a agulha de dentro da massa, reposicionou-se o conjunto com movimentos de vaivém, descrevendo um leque e para coleta de uma área significativa do tumor.

Depois, a pressão negativa foi desfeita e a agulha foi retirada de dentro da massa. Em seguida, a agulha foi desconectada da seringa, a qual, cheia de ar foi reconectada à agulha. O

conteúdo da agulha foi empurrado com o ar da seringa para três lâminas histológicas com extremidade fosca e, com o auxílio de uma lâmina extensora, o material foi distendido por meio de compressão suave.

A citologia por Imprint foi realizada por impressão da massa em três lâminas histológicas com extremidade fosca e, com auxílio de uma lâmina extensora, distendido por meio de compressão suave. Os esfregaços da punção aspirativa e do Imprint foram secos ao ar ambiente e o método de coloração foi Diff Quick para avaliação em microscopia de luz.

Utilizou-se microscópio óptico para leitura dos exames citológicos. Para tal, foram seguidos os critérios: observação em aumento de 100X para avaliação de celularidade, distribuição e qualidade da coloração; 200X para as características de esfoliação e avaliação dos tipos celulares e, por último aumento de 400X para análise morfológica individual das células, tais quais as características citoplasmáticas, cromatina nuclear e nucléolos.

### **3.5 Tratamento dos animais**

Os animais foram submetidos a aplicações semanais com o sulfato de vincristina após serem considerados aptos para receber o tratamento na dose de  $0,75\text{mg}/\text{m}^2$  por via endovenosa. Na aplicação do quimioterápico, utilizou-se a solução fisiológica (NaCl a 0,9%), com equipo macrogotas e cateter n.º 21 e n.º 23, escolhidos de acordo com o porte dos pacientes. Utilizou-se seringas descartáveis de 1 ml para aplicação da medicação.

Foram feitas seis aplicações, com intervalos de sete dias. Durante todo o procedimento, os animais foram avaliados clínica e laboratorialmente. Para realização da quimioterapia, foi necessário que os animais apresentassem contagem de leucócitos maior e/ou igual a  $2.000\text{ mm}^3$  no dia 0 e antes de cada sessão. Durante o procedimento de quimioterapia, foram utilizados equipamentos de proteção individual composto por: avental descartável de mangas longas, óculos de plástico descartável, máscara de carvão ativado e luvas descartáveis para biossegurança nas aplicações.

Após cada tratamento, as lesões foram fotografadas e mensuradas com paquímetro para observação da remissão tumoral. Com o desaparecimento do tumor, realizou-se uma nova coleta de material através de swab e a amostra foi encaminhada para o laboratório de Anatomia Patológica para avaliação da ausência das células tumorais, sendo esse o critério para alta médica.

#### 4.6 Análise dos dados

A análise estatística descritiva dos dados realizou-se por meio de tabelas e gráficos, os valores expressos como média  $\pm$  desvio-padrão. As diferenças das médias entre os períodos determinaram-se por meio da Análise de Variância (ANOVA), seguida, quando detectada diferença, pelo teste de comparações múltiplas de Tukey como *post hoc* teste. Para os valores com proporções em percentuais, utilizou-se o teste da Razão de Verossimilhança, e os valores considerados significativos quando  $p < 0.05$ . Para todas as análises, utilizou-se o Programa SPSS versão 20.0.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Aspectos clínicos

Os 10 cães avaliados acometidos pelo TVT, apresentaram o seguinte perfil: 70% (7) eram fêmeas e 30% (3) machos (Figura 1), com média de idade de  $4,8 \pm 1,3$  anos; 60% tinham 5 anos de idade (Figura 2); 50% tinham acesso à rua; 50% tiveram uma ou mais gestações e 90% não eram castrados; 100% dos animais sem raça definida (SDR).

Figura 1 - Distribuição do sexo dos cães portadores do TVT

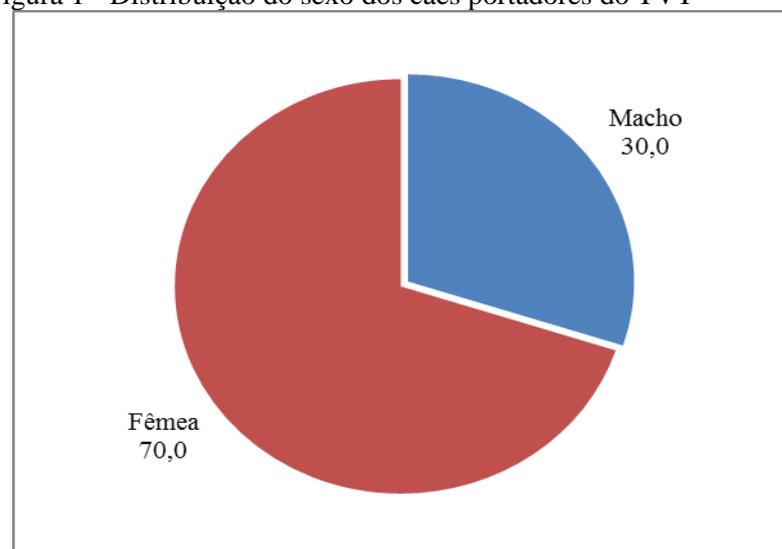
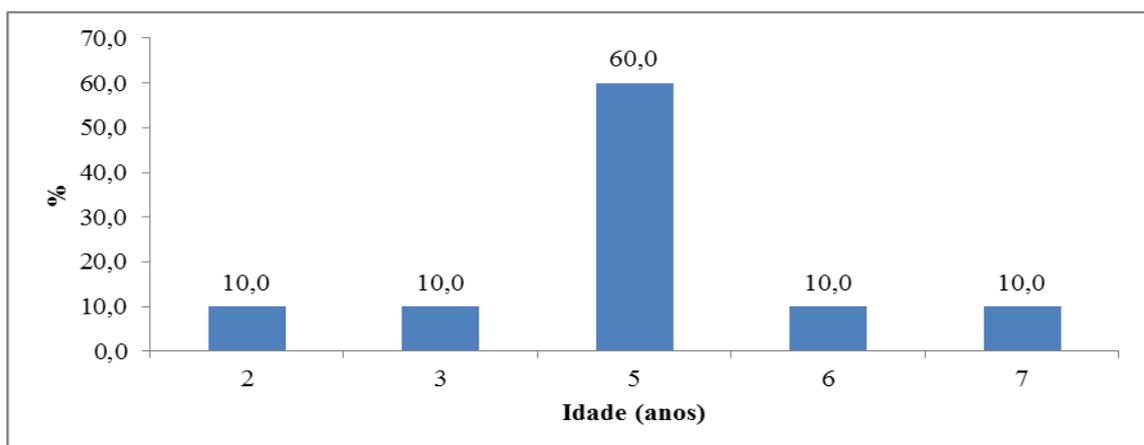


Figura 2 – Distribuição da idade dos cães com TVT



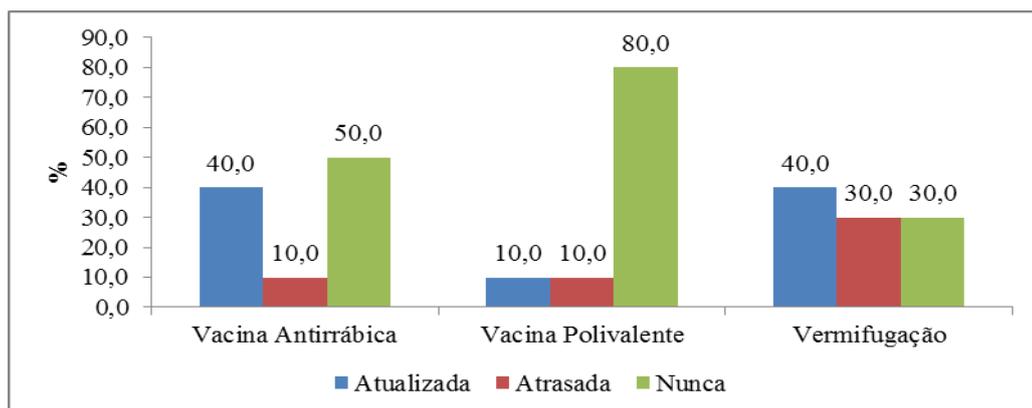
Gandotra et al. (1993) relataram que o TVT apresenta maior frequência em fêmeas e com idade média de 3 anos, diferente apenas na idade média dos animais desta pesquisa. Essa

neoplasia acomete principalmente cães de médio porte com idade de 1-15 anos (média de 7 anos), sendo os machos mais afetados (SOUSA et al., 2000).

Estudos descrevem a incidência de TVT em animais de 3 a 4 anos, de 2 a 7 anos e de 2 a 5 anos (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). Tem sido observado que acomete a espécie canina principalmente animais jovens, errantes e sexualmente ativos (ROGERS et al., 1998; MACEWEN, 2001; VERASCHIN et al., 2001; LIMA et al., 2011). Amaral et al. (2004) relataram que a idade de maior frequência do tumor venéreo transmissível foi de 4 anos. Fazem parte do grupo de risco cães sem raça definida (FLORES et al., 1993; SOUSA et al., 2000). Gandotra et al. (1993) relataram que o TVT apresenta maior frequência entre os animais mestiços e com predomínio na região genital, sugerindo sua transmissão pelo coito, corroborando com os achados observados neste estudo.

Em relação à vermifugação e vacinas, estavam com vermifugação atualizada 40% dos cães, 80% nunca receberam a vacina polivalente e 50% não tiveram a vacina antirrábica aplicada conforme mostra a Figura 3. Demonstrando o desconhecimento dos tutores em relação aos manejos profiláticos recomendados para os cães e também a falta de regularidade na frequência de consultas veterinárias. Fato que reforça a necessidade de divulgação sobre manejos profiláticos e principais cuidados em cães. Diante da escassez desses dados não foi possível uma comparação com outros estudos.

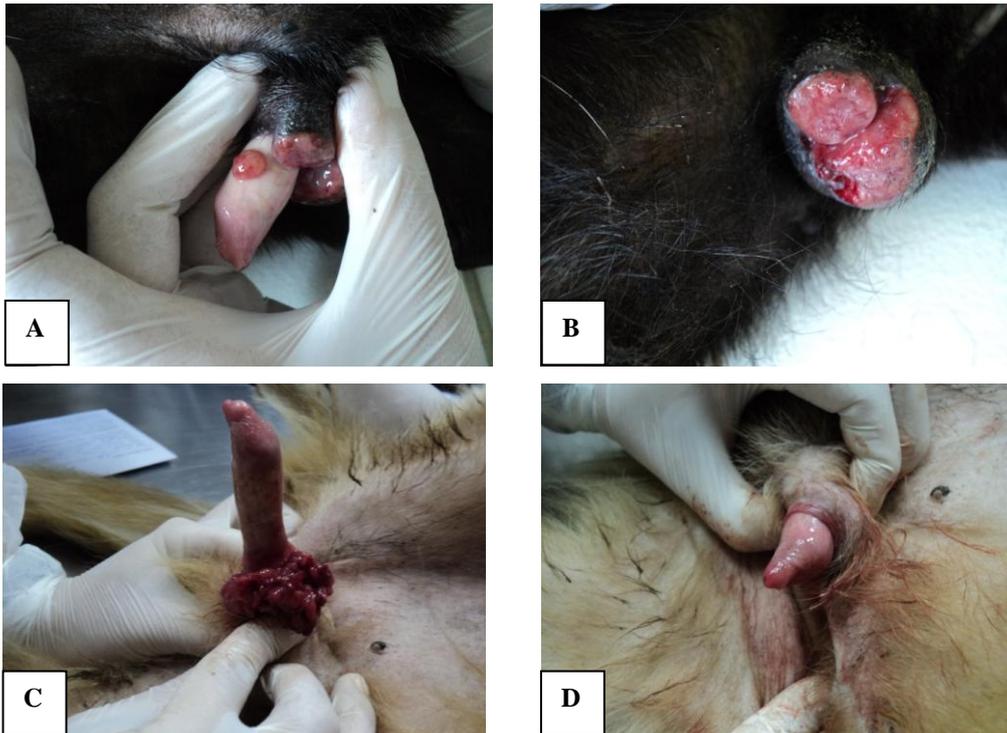
Figura 3 – Situação das vacinas e vermifugação dos cães com TVT



O aspecto do TVT dos animais desta pesquisa está de acordo com os autores, tais como apresentação sólida, hiperêmica, com aumento de volume no local afetado, aspecto de couve-flor, friável e sangrando com facilidade (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009; STOCKMANN et al., 2011b).

Dos quatro machos examinados, dois tiveram a apresentação venérea do tumor, um apresentou a lesão no pênis e prepúcio, outro apresentou no bulbo do pênis (Figura 4), os dois restantes tiveram localização extragenital, um na cavidade nasal (Figura 5) e o outro com nodulações subcutâneas (Figura 6). Das seis fêmeas examinadas, todas as apresentações foram genitais (Figura 7).

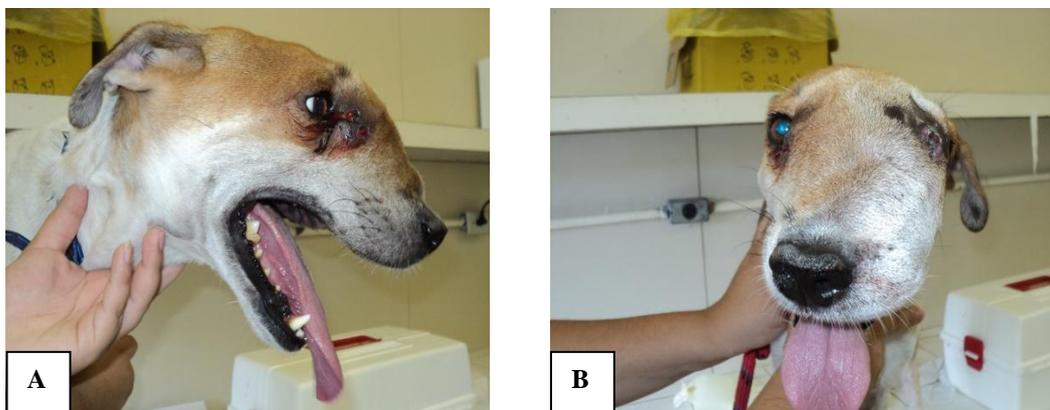
Figura 4 – TVT na genitália do macho



Fonte: A autora.

A: pênis e prepúcio com TVT. B: lesão neoplásica no prepúcio. C: TVT no bulbo do pênis. D: secreção sanguinolenta no pênis.

Figura 5 – TVT na cavidade nasal



Fonte: A autora.

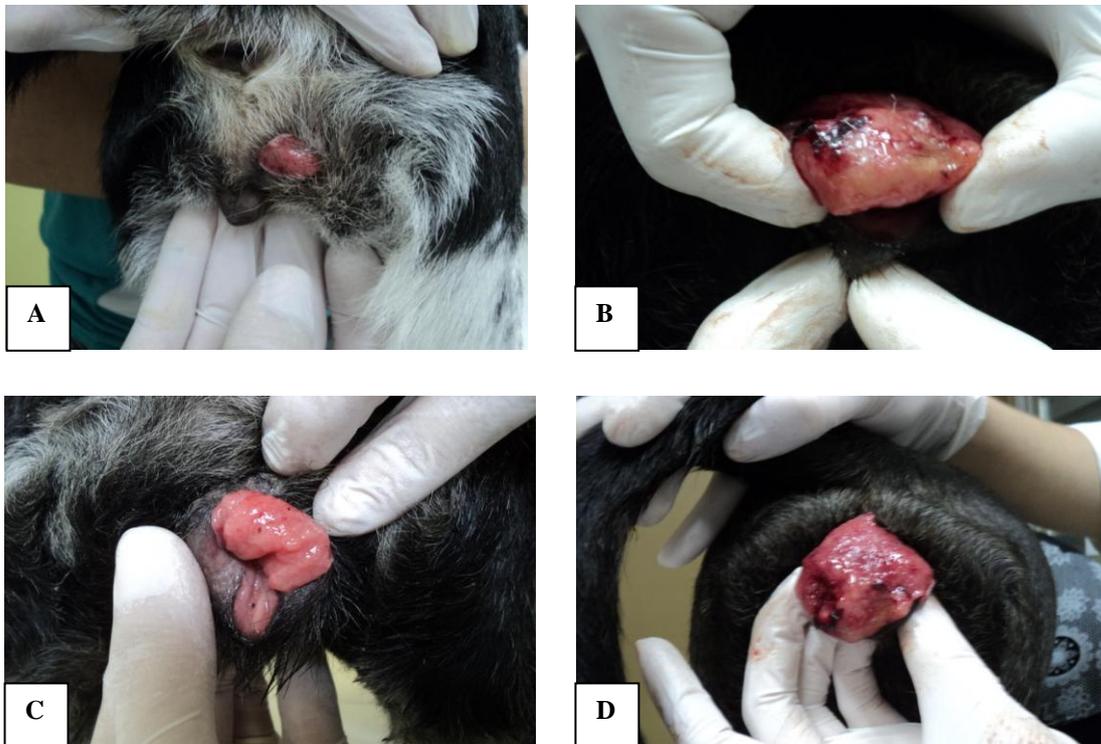
A: vista lateral. B: vista frontal.

Figura 6 – Cão com TVT com nodulações subcutâneas



Fonte: A autora.  
A e B: vista lateral.

Figura 7 – TVT na genitalia da fêmea



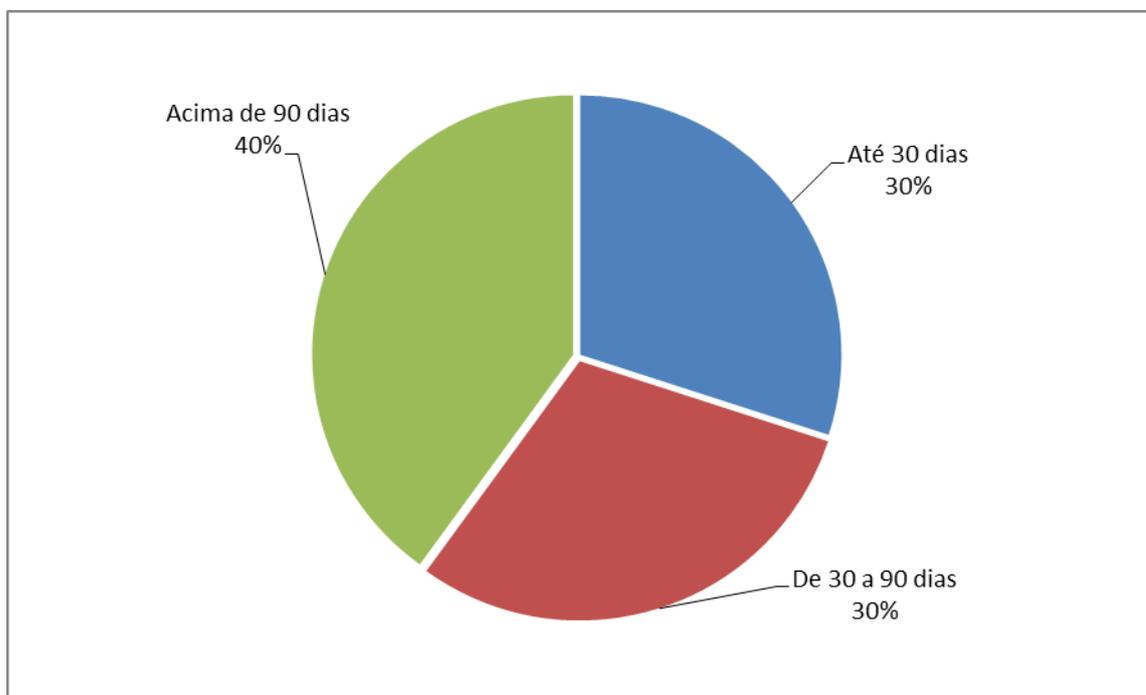
Fonte: A autora.  
A: nodulação lateral à vulva. B, C e D: lesão ulcerada com necrose na vulva.

Os achados deste trabalho corroboram com os autores (CHITI; AMBER, 1992; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; SOUSA et al. 2000; GUREL et al., 2002; FILGUEIRA, 2010; LIMA et al., 2013), quando relatam a sua ocorrência extragenital, nas cavidades oral e nasal. Bem como a ocorrência em regiões anal e perianal; conjuntiva ocular; pele e tonsilas (ROGERS; WALKER; DILLON, 1998).

Na figura 7 observou-se o TVT na genitália da fêmea com necrose, ucleração e deformidade, concordando com as descrições de Daleck; De Nardi; Rodaski. (2009) e Stockmann et al. (2011a).

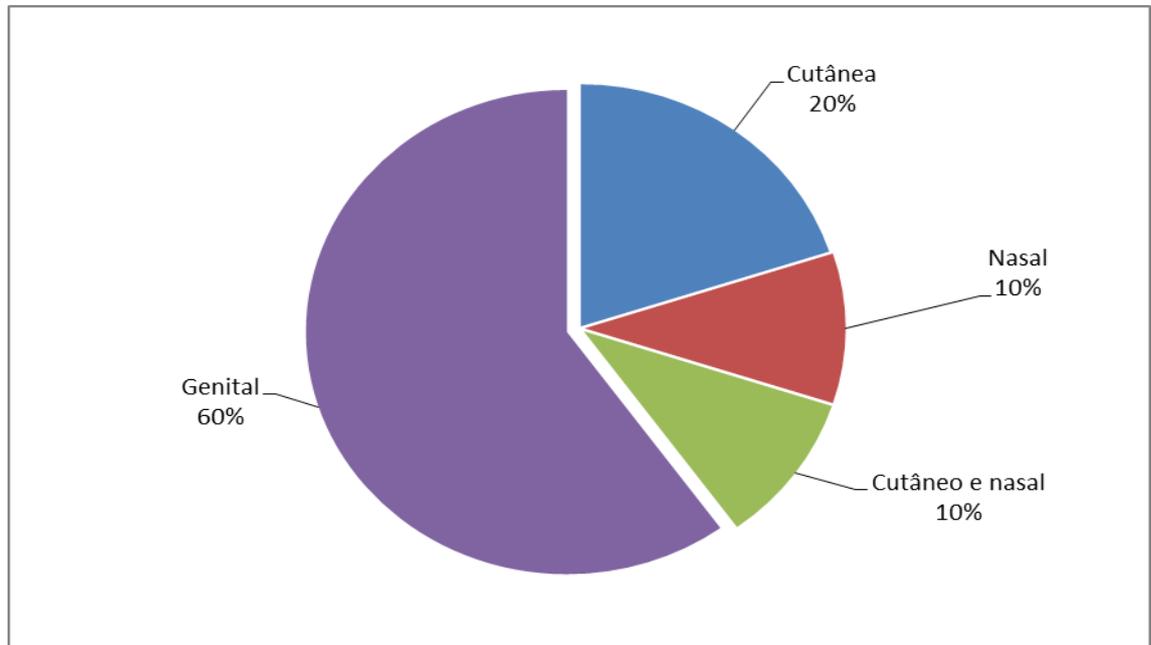
A Figura 8 apresenta a distribuição percentual do tempo de evolução do TVT dos animais, onde se observou que 40% (4) dos animais tinham o tempo de evolução da doença superior a noventa dias no momento do diagnóstico, de trinta dias a noventa dias 30% (3) e, até trinta dias 30% (3).

Figura 8 – Distribuição percentual do tempo de evolução do TVT



A Figura 9 apresenta a distribuição percentual das nodulações do TVT nos animais, em que 60% tinham acometimento genital, nodulações cutâneas 20%, nasal 10%, e acometimento cutâneo e nasal 10%.

Figura 9 – Distribuição percentual das nodulações do TVT de cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE



A principal queixa clínica dos animais examinados foi de secreção sanguinolenta, nasal e/ou genital. Dificuldade respiratória, diarreia, hiporexia e linfadenopatia foram algumas das alterações apresentadas pelos animais antes do tratamento. Os sinais clínicos apresentados pelos cães acometidos pelo TVT são variáveis e dependem da localização tumoral. Em relação às características clínicas apresentadas pelos animais com TVT após a quimioterapia, apenas a variável sangramento vulvar apresentou diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,005$ ) após 21 dias da aplicação do quimioterápico, e todas as cadelas desta pesquisa não apresentaram mais sangramentos, demonstrando assim uma resposta efetiva ao tratamento, conforme apresentado na Tabela 1.

As demais variáveis clínicas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. No entanto, os resultados observados em relação ao sangramento prepucial devem-se possivelmente ao tamanho da amostra, uma vez que 30% (3) eram machos. A dificuldade respiratória foi observada apenas em um animal com o TVT nasal; a linfadenopatia foi constatada em um animal com acometimento nasal, outro com a neoplasia subcutânea generalizada e um terceiro com a apresentação subcutânea e genital.

Tabela 1 – Características clínicas apresentadas pelos cães com TVT antes e após a quimioterapia atendidos no Hospital Veterinário na UFRPE

Características		Antes		Após	Após	Após	Após	Após	p-valor
		N	%	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	35 dias	
			%	%	%	%	%	%	
Desidratação	Sim	0	(0,0%)	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,406 ns
	Não	10	(100,0%)	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0	
Sangramento vulvar	Sim	4	(66,7%)	50,0	16,7	0,0	0,0	0,0	0,005*
	Não	2	(33,3%)	50,0	83,3	100,0	100,0	100,0	
Sangramento prepucial	Sim	2	(50,0%)	50,0	50,0	25,0	0,0	0,0	0,270ns
	Não	2	(50,0%)	50,0	50,0	75,0	100,0	100,0	
Dificuldade respiratória	Sim	1	(10,0%)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	1,000ns
	Não	9	(90,0%)	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	
Diarreia	Sim	1	(10,0%)	20,0	20,0	20,0	10,0	10,0	0,945ns
	Não	9	(90,0%)	80,0	80,0	80,0	90,0	90,0	
Hiporexia	Sim	1	(10,0%)	10,0	10,0	20,0	0,0	0,0	0,427ns
	Não	9	(90,0%)	90,0	90,0	80,0	100,0	100,0	
Linfoadenopatia	Sim	3	(30,0%)	20,0	20,0	10,0	0,0	0,0	0,136ns
	Não	7	(70,0%)	80,0	80,0	90,0	100,0	100,0	
Perda de peso	Sim	0	(0,0%)	10,0	40,0	30,0	30,0	20,0	0,140ns
	Não	10	(100,0%)	90,0	60,0	70,0	70,0	80,0	
Vômito	Sim	0	(0,0%)	10,0	10,0	20,0	10,0	10,0	0,701ns
	Não	10	(100,0%)	90,0	90,0	80,0	90,0	90,0	

Fonte: Elaboração própria

\* Significativo ( $p < 0.05$ )

ns- não significativo

O sulfato de vincristina, apesar da baixa toxicidade, pode causar alopecia, poliúria, febre, hipertensão, convulsão, disúria e paresia, devido à neuropatia periférica (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005), mielossupressão (ROGERS, 1997; MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005; NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005) e distúrbios gastrointestinais – náuseas, vômitos e diarreia (HOQUE; SINGH, G. R.; PAWDE, 1995; MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005; NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005), alopecia, vômito e diarreia (HOQUE; SINGH; PAWDE, 1995). Leucopenia e emese em 5-7% dos casos (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005). Também pode ocorrer perda de peso e anorexia, depressão e paralisia, alopecia ou sintomas neurológicos, bem como alterações quantitativas e qualitativas do sêmen e morte do animal (NAK, D; NAK, Y.; CANGUL, 2005).

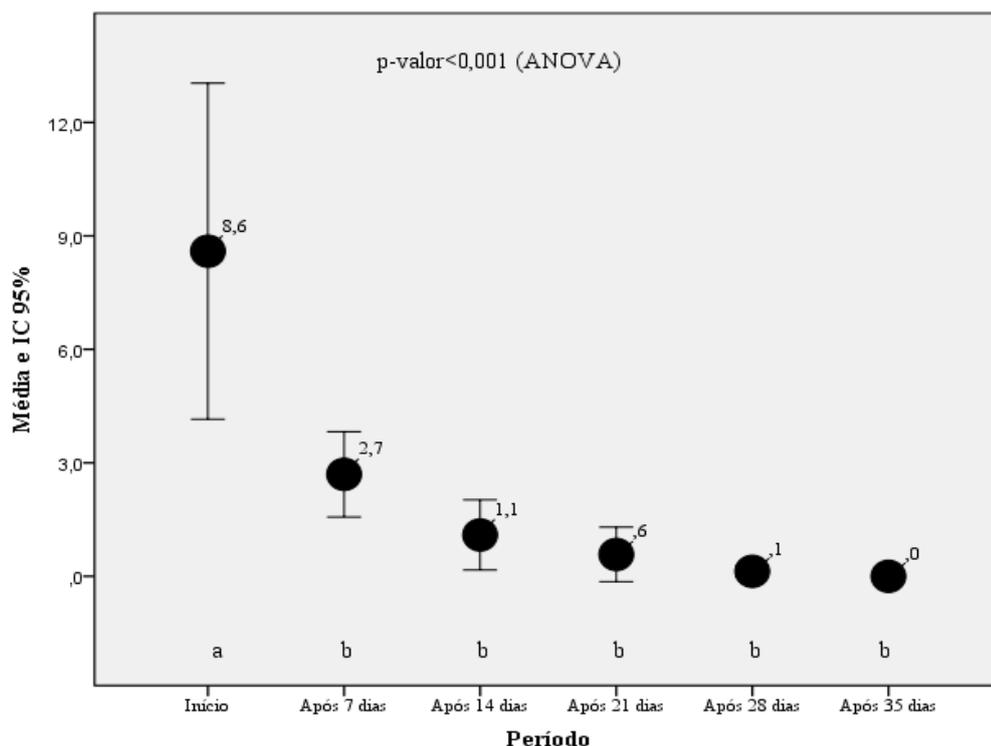
As descrições supracitadas não foram observadas nos animais durante a pesquisa, podendo estar associada ao fator imunidade, idade, ausência de doenças crônicas como

insuficiência renal ou hepática, e ao fato do sulfato de vincristina ser um quimioterápico com menor toxicidade em relação às demais drogas utilizadas para tratamentos de tumores.

A Figura 10 mostra a variação da área média do tumor nos animais antes e após o tratamento quimioterápico. Antes do tratamento, a área média do tumor era de  $8,6 \pm 5,3$ ; após sete dias, a média foi de  $2,7 \pm 1,3$ ; 14 dias foi de  $1,1 \pm 1,1$ ; 21 dias  $0,6 \pm 0,9$ ; 28 dias  $0,1 \pm 0,2$  e após 35 dias, a média foi de  $0,0 \pm 0,0$ . O que demonstra que os cães responderam ao tratamento quimioterápico de forma satisfatória, sendo observada remissão completa do tumor em 100% dos animais e o tempo de tratamento foi de seis semanas conforme descrito por Viana (2007); Daleck; De Nardi; Rodaski (2009) que indicam remissão tumoral de quatro a seis semanas de tratamento.

Na pesquisa, houve dois animais que não foi possível calcular o tamanho do tumor, mas observou-se visualmente sua redução; um animal era portador do TVT com comprometimento nasal, e antes da 6.<sup>a</sup> aplicação, houve o desaparecimento de toda a massa tumoral. O outro animal, com nodulações subcutâneas generalizadas pelo corpo, no qual na 5.<sup>a</sup> aplicação houve o desaparecimento completo do tumor. E a 6.<sup>a</sup> aplicação foi para maior margem de segurança.

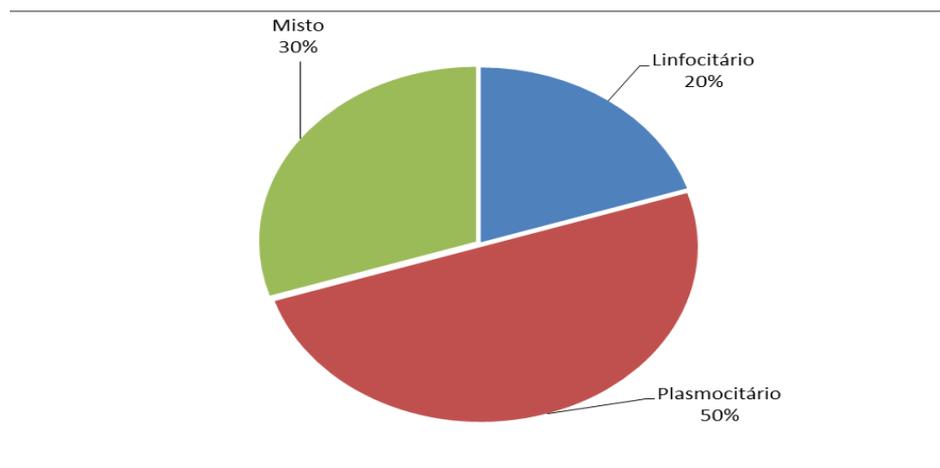
Figura 10 – Média e intervalo de confiança de 95% da área do tumor ( $\text{cm}^2$ ) segundo o período do tratamento do TVT



## 4.2 Aspectos citopatológicos

A incidência do TVT nos aspectos citopatológicos está demonstrada na Figura 11, em que se apresenta a distribuição percentual da classificação do tumor: classificado 50% (5) como plasmocitário; linfocitário 20% (2) e misto 30% (3).

Figura 11 – Distribuição percentual da classificação do TVT



O TVT classifica-se com base nas células predominantes em linfóide, plasmocitoide ou misto (STOCKMANN et al., 2011a; FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al., 2013).

Dos cinco animais portadores do tipo plasmocitário, nenhum apresentou resistência ao quimioterápico. Esse fato contradiz com as afirmações de Flórez et al. (2012) e Lima et al. (2013). O tipo plasmocitário está associado a maior quimiorresistência (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al., 2013), devido ao aumento da expressão de glicoproteína P, que age no efluxo de alguns quimioterápicos como vincristina e doxorrubicina (AMARAL et al., 2004; FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al., 2013).

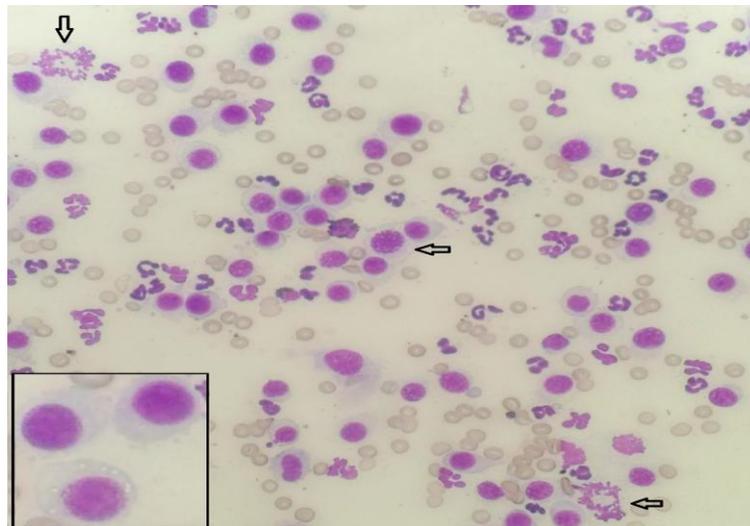
O diagnóstico do TVT confirmou-se por análise de Imprint. A Figura 12 apresenta população neoplásica de células arredondadas individualizadas, com citoplasma moderado, levemente azulado e com numerosos microvacúolos; núcleo arredondado, excêntrico, apresentando cromatina grosseiramente reticular caracterizando o TVT tipo Plasmocitário. As células apresentam acentuada anisocitose, anisocariose e mínimo pleomorfismo nuclear. No fundo da lâmina, observam-se numerosas hemácias e neutrófilos hipersegmentados e raros degenerados.

Conforme descreve Amaral et al. (2004) quando classificaram o tumor plasmocitário quando ao menos 70% das células neoplásicas apresentavam-se ovoides, com menor relação

núcleo: citoplasma e núcleo excêntrico. No tipo plasmocitário, a maioria das células tem uma morfologia ovoide (STOCKMANN et al., 2011a), composta por mais de 60% (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013), uma menor relação núcleo: citoplasma e núcleo excêntrico localizado.

A Figura 13 mostra as características citológicas do TVT tipo linfocitário com células neoplásicas com as mesmas características descritas na Figura 12, predominantemente com citoplasma escasso e vacuolizado, semelhante a Amaral et al. (2004) que relatam o TVT de aspecto linfocitário quando no mínimo 70% das células tumorais assemelhavam-se a linfócitos, ou seja, células arredondadas, com maior relação núcleo: citoplasma e núcleo redondo e central. O tipo linfoide inclui predominantemente células com uma morfologia arredondada (STOCKMANN et al., 2011a), composto por mais de 60% (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al., 2013) de núcleos escassos e citoplasma finamente granular, presença de vacúolos, com cromatina grosseira e de de um ou dois nucléolos evidentes.

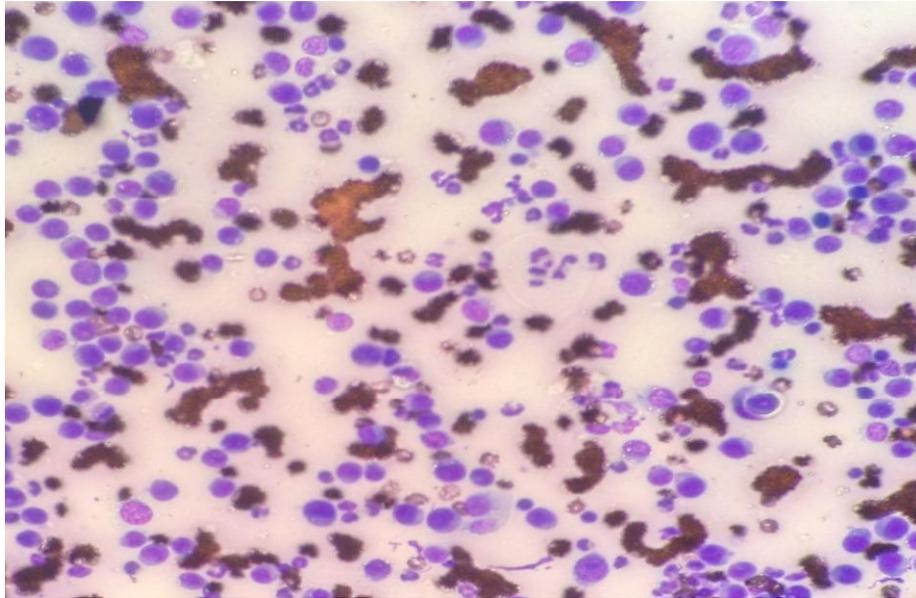
Figura 12 – Tumor venéreo transmissível tipo plasmocitário: citoplasma moderado, contorno ovoide e núcleo arredondado e excêntrico



Fonte: A autora.

Numerosas mitoses típicas (seta central) e atípicas (setas nas extremidades).  
Numerosos microvacúolos (detalhe à esquerda). Diff quick, aumento 400x.

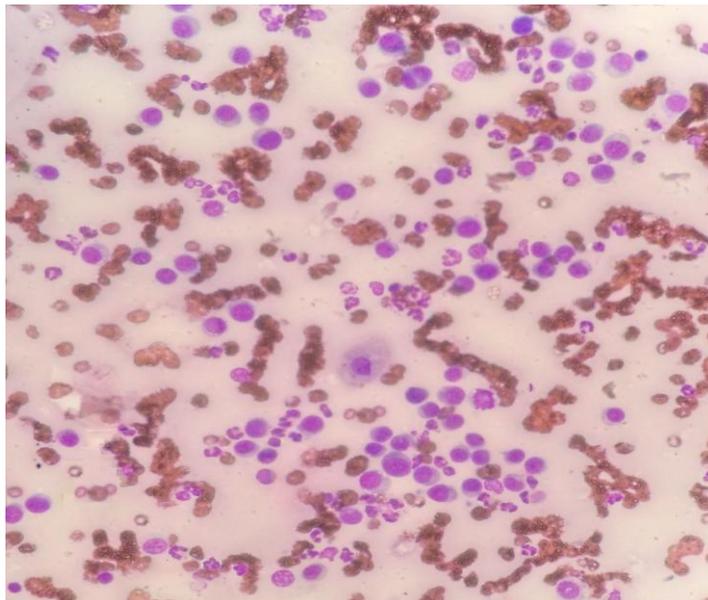
Figura 13 – Tumor venéreo transmissível tipo linfocitário: contorno celular arredondado e núcleo centralizado e menor relação núcleo-citoplasma



Fonte: A autora.  
Coloração Diff quick, objetiva aumento 400x.

A Figura 14 apresenta características citológicas do TVT tipo misto com as mesmas características descritas na Figura 12. Também apresenta numerosas células neoplásicas com citoplasma escasso e vacuolizado. No fundo da lâmina, observam-se inúmeras hemácias, numerosos neutrófilos e raros linfócitos pequenos.

Figura 14 – Tumor venéreo transmissível tipo misto



Fonte: A autora.  
Coloração Diff quick, objetiva aumento 400x.

Amaral et al. (2004) descreveram que, quando ambos os tipos celulares estão presentes em um percentual inferior a 70%, classificam-se como linfoplasmocitário ou misto. O tipo misto tem exposições mistas de celularidade (STOCKMANN et al., 2011a) não ultrapassando de 59% de cada tipo (FLÓREZ et al., 2012; LIMA et al. 2013).

O diagnóstico citológico é simples, rápido, seguro, eficaz, de baixo custo e pode identificar as neoplasias em cães, inclusive o TVT. Por outro lado, quando a neoplasia encontrava-se em sítios extragenitais, principalmente aquela em que havia necessidade de uso de imagens para o diagnóstico diferencial como em dois casos nesta pesquisa, o exame citológico mostrou-se eficiente e conclusivo. O aspecto morfológico predominante das células de TVT foi do tipo plasmocitário independentemente do sexo.

### 4.3 Aspectos hematológicos

Na Tabela 2 encontram-se as médias e desvios padrão das variáveis hematológicas antes e após cada tratamento. Em relação à série eritroide, não foram verificadas alterações em nenhuma variável concordando com os resultados de Mukaratirwa et al. (2006), que não detectaram diferenças significativas entre os valores hematológicos de cães com TVT tanto na progressão como na regressão do tumor. Entretanto, Daleck, De Nardi e Rodaski (2009) relataram policitemia e aumento na eritropoietina em cães, podendo ser atribuídos à síntese desse hormônio pelas células de TVT.

Tabela 2 – Média e desvio-padrão de variáveis hematológicas de cães com TVT em diferentes intervalos de tratamento dos animais com TVT antes e após a quimioterapia

Variáveis Hematológicas	Referência	Antes	Após 7 dias	Após 14 dias	Após 21 dias	Após 28 dias	Após 35 dias	p-valor
Hemácias ( $\times 10^6$ )	5,0-8,5	5,6 $\pm$ 1,4	5,4 $\pm$ 1,1	5,5 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,0	0,998ns
Hemoglobina (g/dl)	12-18	12,6 $\pm$ 2,8	12,4 $\pm$ 2,3	12,0 $\pm$ 2,5	12,0 $\pm$ 2,2	11,6 $\pm$ 2,7	11,6 $\pm$ 2,3	0,915ns
Hematócrito (%)	37-55	37,6 $\pm$ 7,6	36,8 $\pm$ 7,2	34,9 $\pm$ 6,5	35,5 $\pm$ 6,0	34,9 $\pm$ 6,7	34,7 $\pm$ 6,7	0,903ns
VCM (fl)	60-77	68,4 $\pm$ 5,7	68,1 $\pm$ 5,6	64,4 $\pm$ 4,8	63,7 $\pm$ 3,2	64,8 $\pm$ 4,3	62,9 $\pm$ 3,8	0,420ns
CHCM (%)	32-36	33,3 $\pm$ 1,1	33,6 $\pm$ 1,3	34,3 $\pm$ 1,8	33,6 $\pm$ 1,3	32,9 $\pm$ 1,8	33,3 $\pm$ 1,0	0,350ns
Plaquetas ( $\times 10^3$ )	200-500	272,5 $\pm$ 179,5	274,2 $\pm$ 109,1	229,4 $\pm$ 134,4	197,9 $\pm$ 79,1	150,4 $\pm$ 76,9	212,6 $\pm$ 61,4	0,148ns
Bastonetes (%)	0-3	3,3 $\pm$ 5,0	2,7 $\pm$ 6,5	1,3 $\pm$ 1,8	1,5 $\pm$ 1,4	0,8 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 3,4	0,687ns
Bastonetes ( $\mu$ L)	0-300	1.396,2 $\pm$ 1.704,1	3.113,0 $\pm$ 5.933,3	172,6 $\pm$ 125,0	214,4 $\pm$ 142,6	139,3 $\pm$ 74,8	474,0 $\pm$ 753,2	<b>0,042*</b>
		<b>a</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>b</b>	<b>b</b>	<b>b</b>	

<b>Linfócitos (%)</b>	12-30	25,1 ± 9,5	31,1 ± 16,2	23,3 ± 12,2	26,8 ± 5,5	25,0 ± 8,4	27,5 ± 7,9	0,654ns
<b>Linfócitos (µL)</b>	1.000-4.800	4.064,2 ± 1.525,7	3.602,1 ± 3.229,9	2.434,5 ± 1.989,9	2.584,9 ± 964,7	2.307,2 ± 904,9	2.697,7 ± 966,3	0,184ns
<b>Eosinófilos (%)</b>	2-10	6,1 ± 6,0	2,8 ± 2,2	4,5 ± 5,8	5,3 ± 3,0	6,7 ± 8,1	3,7 ± 2,8	0,531ns
<b>Eosinófilos (µL)</b>	150-1250	980,1 ± 968,3	233,5 ± 193,1	403,9 ± 643,5	507,5 ± 337,1	563,7 ± 498,3	379,6 ± 314,5	0,076ns
<b>Monócitos (%)</b>	3,0-10,0	5,4 ± 3,5	8,2 ± 5,7	6,7 ± 5,3	4,9 ± 2,5	3,4 ± 1,6	6,4 ± 3,8	0,151ns
<b>Monócitos (µL)</b>	150-1.350	841,8 ± 484,1	1.062,3 ± 1.159,4	700,1 ± 722,8	462,3 ± 230,5	319,7 ± 180,8	647,9 ± 477,3	0,141ns
<b>Basófilos (µL/%)</b>	raros	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-
<b>Segmentados(%)</b>	60-77	59,8 ± 9,1	54,8 ± 18,7	64,2 ± 14,0	61,5 ± 5,0	66,8 ± 9,4	60,2 ± 7,9	0,295ns
<b>Segmentados(µL)</b>	3.000- 11.400	10.638,3 ± 4.909,3	7.234,3 ± 7.684,3	5.890,7 ± 1.854,1	5.825,2 ± 1.647,1	6.120,8 ± 2.454,2	6.624,2 ± 3.664,6	0,118ns

Fonte: A autora.

\* Significativo (p<0.05)

ns- não significativo.

a, b - letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente pelo Teste de comparações múltiplas de Tukey.

\*\* Feldman 2000

A ausência de alterações hematológicas nesta pesquisa está de acordo com Camacho e Laus (1987), Camacho e Santana (1992) e Santana (2000), que verificaram não haver alteração significativa entre os valores médios eritrocitários medular e periférico em cães portadores de TVT tratados com sulfato vincristina na dose de 0,025mg/kg de peso corpóreo, semanalmente, durante quatro semanas. No entanto, Jain (1993) encontrou na contagem eritrocitária diminuição constante do número de hemácias para valores abaixo daqueles de referência.

Na série leucocitária, apenas os bastonetes sofreram influência dos tratamentos (p=0,042), ou seja, diminuíram no início e após sete dias. Essa alteração inicial dos bastonetes deve-se provavelmente ao processo inflamatório agudo associado à presença do tumor, em que o organismo recrutou mais células de defesas causando um aumento significativo. Após a quimioterapia, houve a regressão do tumor e da inflamação e conseqüentemente ocorreu a diminuição do valor absoluto dessa célula. As demais variáveis leucocitárias não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os períodos de tratamento.

Estudos mostraram ocorrer diminuição significativa nas contagens totais de leucócitos com a utilização do sulfato de vincristina (DALECK, 1986; CAMACHO; LAUS, 1987; PADILHA FILHO et al., 1988; O'KEEFE; HARRYS, 1990; CAMACHO; SANTANA, 1992; DINESH et al. 1993; FARO et al., 2008). Também podem ser encontrados diminuição de neutrófilos segmentados, bastonetes, linfócitos e monócitos, conforme pesquisa realizada por Daleck (1986), Camacho e Laus (1987) e Padilha Filho et al. (1988).

A leucopenia secundária resultante do quimioterápico representa um fator limitante no tratamento (FARO et al., 2008). Fato estes que diante dessas alterações, houve o

acompanhamento hematológico semanal antes da realização de cada tratamento. Calvert, Leifer e Macewen (1982) relataram leucopenia em 5% dos animais tratados com sulfato de vincristina, e Erunal-Maral, Findik e Aslan (2000) encontraram neutropenia em 25% dos casos tratados. Nak; Nak, e Cangul, (2005) encontraram leucopenia, neutropenia, linfocitose, eritropenia, hemoglobinemia, diminuição do hematocrito, e trombocitopenia nos animais tratados com o sulfato de vincristina.

Em relação às plaquetas, não observou resultados estatísticos significativos, entretanto, no período de 21 e 28 dias, detectando-se trombocitopenia. Considerando que essa alteração pode ser causada pelos efeitos quimioterápicos, a contagem total das plaquetas apresentou-se abaixo dos valores médios de referência na quarta e quinta semana de tratamento, porém as variações observadas não foram estatisticamente significativas.

Esses resultados não são compatíveis com os relatados por Diniz et al. (1999). No entanto, estão compatíveis com Olgivie (1996) quando afirma que a trombocitopenia é considerada um achado marcante nos animais com TVT, com ocorrência atribuída à contínua perda de líquido serossanguinolento do tumor ou mesmo por mecanismos relacionados com o consumo ou sequestro de plaquetas, muitas vezes encontrado em portadores de neoplasia.

Faro et al. (2008), utilizando os protocolos COP1 e COP2, observou diminuição de hemácias e plaquetas em ambos os grupos, mas permaneceram dentro dos valores de referência. Houve leucocitose mais acentuada nos animais do grupo COP1 quando comparado com o grupo COP2, devido à queda nos valores de neutrófilos e leucócitos.

É comum ocorrer a supressão da medula óssea provocada pela vincristina. Fazendo-se necessário um acompanhamento do quadro hematológico dos animais sob essa terapia (ROSENTHAL, 1995). Se a contagem de leucócitos estiver abaixo de  $4.000/\text{mm}^3$ , a administração do quimioterápico deve ser adiada por três a quatro dias e a dose de vincristina pode ser reduzida para 25% da dose inicial (MARTINS; SOUZA; GOBELO, 2005).

No perfil hematológico de cães com TVT natural e no transplantado, não existe alterações relevantes, observando apenas diminuição da hemoglobina e de eritrócitos total (DINESH et al., 1993; NAK, 2001) e trombocitopenia (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009). No leucograma com relatos de leucocitose neutrofilica (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), neutropenia, eosinopenia, linfocitose, monocitose, diminuição de leucócitos foram relatadas durante o tratamento com sulfato de vincristina (DINESH et al., 1993; NAK, 2001).

As emergências hematológicas normalmente estão relacionadas com a mielossupressão provocada pela toxicidade dos agentes quimioterápicos utilizados ou pela invasão medular dos tumores de alto grau (mieloftíase). Caracterizam-se por leucopenia, trombocitopenia e anemia. O grau de citopenia é variável e pode ser classificado de acordo com níveis de toxicidade; depende de vários fatores, dentre eles, a idade do paciente (os mais jovens têm maior quantidade de medula óssea e são menos suscetíveis), mecanismo de ação do fármaco utilizado, dose, uso prévio de quimioterapia, estado nutricional do paciente (os mal nutridos são mais sensíveis à quimioterapia) e mieloftíase (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGICA, 2015).

Na Tabela 3, quanto aos resultados das hemácias, não houve diferenças estatisticamente significantes antes e após o tratamento com o quimioterápico. No entanto, destaca-se que, os animais, na maioria, apresentaram normocitose, normocromia e a grande maioria não apresentou macroplaquetas, anisocitose, hipocromia, anemia normocítica, anemia normocítica hipocrômica e linfócitos reativos.

Tabela 3 – Características qualitativas do hemograma dos animais com TVT antes e após a quimioterapia

		Antes		Após	Após	Após	Após	Após	p-valor
		N	%	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	35 dias	
NORMOCITOSE	Sim	9	(90,0%)	90,0	80,0	70,0	70,0	50,0	0,290ns
	Não	1	(10,0%)	10,0	20,0	30,0	30,0	50,0	
NORMOCROMIA	Sim	9	(90,0%)	90,0	80,0	70,0	70,0	50,0	0,290ns
	Não	1	(10,0%)	10,0	20,0	30,0	30,0	50,0	
ANISOCITOSE	Sim	1	(10,0%)	10,0	20,0	20,0	10,0	20,0	0,945ns
	Não	9	(90,0%)	90,0	80,0	80,0	90,0	80,0	
HIPOCROMIA	Sim	1	(10,0%)	0,0	0,0	20,0	10,0	10,0	0,427ns
	Não	9	(90,0%)	100,0	100,0	80,0	90,0	90,0	
MACROPLAQUETAS	Sim	0	(0,0%)	0,0	10,0	20,0	10,0	0,0	0,271ns
	Não	10	(100,0%)	100,0	90,0	80,0	90,0	100,0	
LINFÓCITOS REATIVOS	Sim	1	(10,0%)	10,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,505ns
	Não	9	(90,0%)	90,0	90,0	100,0	100,0	100,0	

Fonte: A autora.

ns- não significativo.

#### 4.4 Aspectos bioquímicos

A Tabela 4 apresenta as médias e desvios padrão das variáveis relacionadas com as bioquímicas séricas antes e após a quimioterapia. Verificou-se que o fósforo foi estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ), sofrendo influência dos tratamentos ( $p = 0,024$ ). No início e após 21 dias, os valores estavam acima do parâmetro de referência e nos demais dias todos os valores estavam dentro da normalidade para os cães. O aumento do fósforo provavelmente deve-se ao efeito nefrotóxico da droga no organismo causando uma redução da excreção renal desse mineral, possivelmente devido à osteólise observada no animal com TVT nasal, não houve alteração dos indicadores de avaliação de função como a ureia e a creatinina.

A hiperfosfatemia encontrada nesta pesquisa pode estar relacionada com a síndrome de lise tumoral principalmente nos casos associados à quimioterapia das neoplasias que acometem os mieloblastos ou linfoblastos (JERICÓ; ANDRADE NETO; KOGICA, 2015). Outra causa de hiperfosfatemia pode estar associada às insuficiências renais, em que ocorre retenção desse elemento (FERREIRA NETO; VIANA; MAGALHÃES, 1978).

Em relação a dosagens séricas da alanina aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase (AST/TGO), verificou-se diminuição de ambas as variáveis, mas permanecendo dentro dos valores de normalidade, o que denota que não houve lesão dos hepatócitos. A dosagem dos eletrólitos como o cálcio, magnésio, potássio e sódio não apresentaram alterações significativas.

Tabela 4– Média e desvio-padrão por período segundo os resultados bioquímicos dos animais com TVT antes e após a quimioterapia

Bioquímica	Referência	Antes	Após 7 dias	Após 14 dias	Após 21 dias	Após 28 dias	Após 35 dias	p-valor
Ácido úrico (mg/dL)	0-2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,645ns
Albumina (g/dL)	2,3-3,8	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4	2,6 ± 0,6	2,5 ± 0,6	0,496ns
Globulinas (UI/L)	2,3-5,2	7,3 ± 2,2	6,5 ± 2,1	6,4 ± 1,6	6,5 ± 1,8	5,7 ± 1,6	5,8 ± 1,4	0,447ns
Proteína Total (Soro)(g/dL)	5,4-7,7	10,1 ± 2,0	9,3 ± 2,0	9,2 ± 1,4	9,4 ± 1,7	8,4 ± 1,6	8,3 ± 1,4	0,166ns
ALT (UI/L)/TGP	10-88	40,6 ± 14,8	47,1 ± 23,5	48,8 ± 21,6	41,9 ± 12,2	35,7 ± 18,3	33,4 ± 16,1	0,358ns
AST (UI/L)/TGO	10-88	42,4 ± 12,2	40,5 ± 11,1	44,1 ± 18,0	33,2 ± 9,3	34,1 ± 14,3	29,9 ± 15,4	0,141ns
Colesterol (mg/dL)	125-270	188,5 ± 37,0	187,0 ± 48,8	187,5 ± 40,1	186,1 ± 50,7	177,1 ± 42,4	169,1 ± 41,6	0,899ns
Triglicerídeos (mg/dL)	20-112	79,2 ± 44,2	67,4 ± 15,1	79,5 ± 26,7	82,2 ± 44,0	65,7 ± 13,6	62,4 ± 16,3	0,540ns
Creatinina (mg/dL)	0,5-1,5	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,745ns
Fosfatase Alcalina (UI/L)	20-150	48,0 ± 23,1	39,7 ± 11,1	49,7 ± 31,9	52,4 ± 24,3	51,6 ± 21,7	43,0 ± 20,1	0,783ns
Ureia (mg/dL)	20-60	42,0 ± 17,9	44,1 ± 17,5	35,8 ± 8,0	45,8 ± 14,5	34,4 ± 13,0	37,0 ± 14,1	0,386ns
Cálcio (mmol/L)	8,0-11,2	8,3 ± 1,1	8,3 ± 0,7	8,3 ± 0,4	8,5 ± 0,8	7,6 ± 2,8	8,6 ± 0,6	0,611ns
Fósforo (mg/dL)	2,2-5,5	5,9 ± 1,3 <b>a</b>	4,7 ± 0,9 <b>b</b>	4,8 ± 0,7 <b>b</b>	5,8 ± 1,4 <b>a</b>	4,9 ± 0,9 <b>b</b>	5,0 ± 0,6 <b>b</b>	<b>0,024*</b>
Magnésio (mg/dL)	1,8-2,4	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,913ns
Potássio (mg/dL)	4,8-5,4	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,3	4,4 ± 0,5	4,7 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,3 ± 0,4	0,399ns
Sódio (mg/dL)	141-152	144,3 ± 3,5	142,9 ± 5,5	140,2 ± 4,0	143,1 ± 5,7	139,5 ± 7,7	143,7 ± 4,1	0,245ns

Fonte: A autora.

\* Significativo (p<0.05)

ns- não significativo.

a,b - letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente pelo Teste de comparações múltiplas de Tukey.

Os resultados obtidos para o ácido úrico apresentaram pouca variação ao contrário do colesterol, em que os valores foram diminuindo gradativamente durante o tratamento. No entanto, os triglicerídeos apresentavam-se alterados em vários momentos, porém mantendo-se dentro dos valores de referência (KANEKO; HARVEY; BRUSS 2008). Quanto ao perfil bioquímico em animais com TVT, as referências são escassas (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009), e comumente não ocorrem alterações bioquímicas (TILLEY; SMITH JR, 2008).

Considerando que a dose utilizada do sulfato de vincristina foi a dose máxima recomendada, observou-se nesta pesquisa, que não houve alterações bioquímicas e esses resultados estão compatíveis com a literatura consultada em afirmar ser uma droga de baixa toxicidade (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009).

## 5 CONCLUSÃO

- O tumor venéreo transmissível apresentou maior frequência entre os animais sem raça definida, fêmeas, com idade média de 5 anos e com predomínio na região genital.
- A citologia aspirativa por agulha fina constituiu-se em um método eficaz, simples e seguro para o diagnóstico e classificação do tumor venéreo transmissível.
- Independente do tipo de TVT houve resposta satisfatória ao tratamento quimioterápico a base de Sulfato de Vincristina com influência na contagem dos bastonetes e dosagem sérica do fósforo.
- Um protocolo a partir de seis aplicações do quimioterápico, com intervalos de sete dias entre as aplicações mostrou-se eficiente para o tratamento do TVT.

## 6 REFERÊNCIAS

- AMARAL, A. S. et al. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil: estudo descritivo 1994-2003. **Revista Portuguesa de Ciência Veterinária**, v. 99, n. 551, p. 167-171, 2004.
- ALLEMAN, A. R.; HARVEY, J. W. The morphologic effects of vincristine sulfate on canine boné marrow cells. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 22, n. 2, p. 36-41, 1993.
- AMBER, E. I. et al. Single-drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumour with cyclophosphamide, methotrexate or vincristine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 4, p. 144-147, 1990.
- ANDRADE, S. F. et al. Estudo do tumor venéreo transmissível. **Clínica Veterinária**, ano 4, n. 18, p. 32-33, 1999.
- ANDRADE, S. M. F. Antineoplásicos. In: \_\_\_\_\_. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008.
- BANSKOTA, A. et al. Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activity. **Journal of Natural Products**, Downers Grove, v. 61, n. 7, p. 896-900, 1998.
- BASSANI-SILVA, S. et al. Efeito *in vitro* da Própolis sobre células do tumor venéreo transmissível canino. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, n. 102, p. 261-265, 2007.
- BATAMUZI, E.K.; KRISTENSEN, F. Urinary tract infection: the role of canine transmissible venereal tumor. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, n. 6, p. 276-279, 1996.
- BAUTISTA-GÓMEZ, L. G. et al. Analysis of canine transmissible venereal tumor genotypes using the D-loop region of mitochondrial DNA. **Genes & Genetic Systems**, v. 86, n. 5, p. 351-355, 2011.
- BEEBE S. P. The growth of lymphosarcoma in dogs-summary of recente observations. **JAMA**, v. 49, n. 18, p. 1492-1493, 1907.
- BEEBE S.P.; EWING, J. A study of the so-called infectious lymphosarcoma of dogs. **Journal of Medical Research**, v. 15, n. 2, p. 209-228, 1906.
- BERGELL, P.; STICKER, A. Ueber Pathogenese und uber den spezifischen Abbau der Krebsgeschwulste. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 2, n. 38, p. 1521-1522, 1907.
- BLAINE D. P. **A domestic treatise on the diseases of horses and dogs**. London: T Boosey, 1810.
- BLOOM, F.; PAFF, G.H.; NOBACK, C. R. The transmissible venereal tumor of the dog; studies indicating that the tumor cells are mature end cells of reticulo-endothelial origin. **American Journal of Pathology**, v. 27, n. 1, p. 119-139, 1951.

BORREL, M. A. Lymphosarcome du chien. **Sem Med**, n. 27, p. 94-95, 1907.

BRANDÃO, C. V. S. et. al. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos 1998-2000. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 5, fasc. 1, p. 25-31, 2002.

BAUTISTA-GOMEZ, L. et al. FTI: high performance fault tolerance interface for hybrid systems. In: INTERNATIONAL CONFERENCE FOR HIGH PERFORMANCE COMPUTING, 2011. **Proceedings...** New York: ACM Press, 2011. p. 32:1-32:32.

BOSCOS, C. M.; VERVERIDIS, H. N. Canine TVT-clinical findings, diagnosis and treatment. In proceedings of the 29th World Small Animal Veterinary Association, Oct 6–9. Rhodes, Greece, 2004.

CALABRESI, P.; CHABNER, B. A. Antineoplastic agents. In: GILMAN, A. G., CHABNER, B. A. **Goodman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics**. 8. ed. New York: Pergamon Press, 1990. p.1140-1141.

CALVERT, C. A.; LEIFER, C. E.; MACEWEN, E. G. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumours in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 181, p. 163-164, 1982.

CAMACHO, A. A.; LAUS, J. L. Estudo sobre a eficiência da vincristina no tratamento de cães com tumor venéreo transmissível. **Ars Veterinária**, v. 3, n. 1, p. 37-42, 1987.

\_\_\_\_\_; SANTANA, A. E. Alterações da medula óssea e do sangue periférico de cães induzidas pela vincristina. **Ciência Veterinária**, v.6, n.2, p.1-11, 1992.

CASTELO-BRANCO, P. S. M. et al. Uso da <sup>99m</sup>Tc-Timina na identificação de metástases de tumor venéreo transmissível canino com apresentação cutânea. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 8, p. 367-370, ago. 2008.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. (Ed.). **Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice**. Philadelphia: Lippincott Williams, 2001.

CHITI, L.; AMBER, E. I. Incidence of tumors seen at the Faculty of Veterinary Medicine, University of Zambia: a four year retrospective study. **Zimbabwe Veterinary Journal**, n. 3, p. 143-147, 1992.

COPPOC, G. L. Chemotherapy of neoplastic diseases. pp. 1205–1231. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. (Riviere J. E. and Papich. M. G. eds.), Willey-Blackwell, Ames, 2009.

COTCHIN, E. Neoplasia in the dog. **Vet Rec**, n. 66, p. 879-885, Dec. 1954.

COUTO, C. G.; NELSON, R.W. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 1994.

CRAIG, J. A.; RICHARDSON, R. C.; RUDD, R. G. A practical guide to clinical oncology - 4: chemotherapy and immunotherapy. **Veterinary Medicine**, v. 80, n. 3, p. 226-241, 1986.

CRUZ, J. C. Canine transmissible venereal tumor in the metropolitan area of Mexico City. **Revista Científica**, v. 20, n. 4, p. 362-366, 2010.

DAGLI, M. L. Z. Agentes antineoplásicos. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAC, S. L., BERNARDI M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 495- 509.

DALECK, C. L. M. **Emprego do sulfato de vincristina no tratamento do tumor venéreo transmissível canino**. Belo Horizonte. 1986. 53 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1986.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009.

DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. **Veterinary Research Communications**, n. 24, p. 545-546, 2000.

DEVITA, V. T.; YOUNG, R. C.; CANELLOS, G. P. Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. **Cancer**, v. 35, n. 1, p. 98-110, 1975.

DINESH, N. M. et al. Effect of vincristine sulphate on canine transmissible venereal tumours - haematological and biochemical studies. **Indian Veterinary Journal**, n. 70, p. 741-744, 1993.

DINIZ, P. P. V. P. et al. Eletrocardiografia e avaliação das enzimas musculares em cães tratados com sulfato de vincristina. **Ars Veterinaria**, v. 15, n. 3, p. 170-176, 1999.

DOBSON, J. M.; HOHENHAUS, A. E.; PEASTON, A. E. Cancer chemotherapy. pp. 330–366. *In*: Small Animal Clinical Pharmacology 2nd ed. (Maddison, J. E.; Page, S. W. and Church, D. B. eds.), Saunders Elsevier, Edinburgh, 2008.

DRUMOND, K. O. **Autohemoterapia, vincristina e associação dos dois tratamentos no tumor venéreo transmissível canino**. 2009. Tese (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2009.

DUARTE, R. et al. Eritrocitose associada a tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1018-1023, 2006.

DUPLAY, S. Tumeurs expérimentales chez les animaux. CONGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE, 11., 1894, Roma. **Atti...** Roma, 1894. v. 2, p. 103-104.

ERUNAL-MARAL, N.; FINDIK, M.; ASLAN, S. Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumour and controlling the recovery period in the bitch. **Dtsch. Tierarztl. Wochenschr**, n. 107, p. 175-180, 2000.

FARO, A. M. et al. Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de Vincristina, Prednisona e Ciclofosfamida: estudo experimental. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, SP, v. 24, n. 1, 001-008, 2008.

FELDMAN, B. F. et al. Validation of veterinary diagnostic tests in hematology laboratories. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. p. 20-28.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1987. p. 475-477.

FERRAZ, L. N. Tumor de Sticker. **Pet Center News**, ano 2, n. 12, p. 15, 1998.

FERREIRA NETO, J. M. F.; VIANA, E. S.; MAGALHÃES, L. M. **Patologia clínica veterinária**. Belo Horizonte: Rabelo e Brasil, 1978.

FILGUEIRA, K. D. Tumor venéreo transmissível canino com localização primária e única em cavidade oral. **Acta Scientiae Veterinariae**, n. 38, p. 91-94, 2010.

FLORES, P. E. et al. Comparison of the neoplasms recorded in two periods (1981- 1985 and 1986-1988) at the surgery section of the Faculty of Veterinary Medicine. **Chile Avances-en-Ciencias-Veterinarias University**, v. 8, n. 1, p. 61-65, 1993.

FLÓREZ, M. M. et al. Cytogogic subtypes of canine transmissible venereal tumor. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 41, n. 1, p. 4-5, Mar. 2012.

GANDOTRA, V. K.; CHAUHAN, F. S.; SHARMA, R. D. Occurrence of canine transmissible venereal tumor and evaluation of two treatments. **Indian Veterinary Journal**, v. 70, n. 9, p. 854-857, 1993.

GANDOTRA, V. K. et al. Incidence of physio-pathological reproductive problems in canines. **Indian Veterinary Journal**, v. 70, n. 5, p. 467, 1993.

GARCEZ, T. N. A. et al. Tratamento de tumor venéreo transmissível extragenital resistente à vincristina: quimioterapia antineoplásica e cirurgia reconstrutiva. **Medvep: Revista de Medicina Veterinária: Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, v. 8, n. 25, p. 304-307, 2010.

GARDIN, N. E. Resposta imunológica ao *Viscum álbium* em dois pacientes com doença de Hodgkin. **Revista Médico-Farmacêutica**, v. 2, n. 6, 2003.

GUREL, A. et al. Transmissible venereal tumors detected in the extragenital organs of dogs. **Israel Journal Veterinary Medicine**, n. 57, p. 23-26, 2002.

HAHN, K. A. Vincristine sulfate as single-agent chemotherapy in a dog and a cat with malignant neoplasms. **Journal American Veterinary of Medicine Association**, v. 197, p. 504-506, 1990.

HAMILTON, T. A. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 198, n. 4, p. 635-638, 1991.

HAMIR, A. N. Primary penile and nasal transmissible venereal tumours in a dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 62, n. 1, p. 430-432, 1985.

\_\_\_\_\_. Neoplasms of dogs in Papua New Guinea. **Australian Veterinary Journal**, v. 63, n. 10, p. 342-343, 1986.

HANTRAKUL, S. et al. Clinical pharmacokinetics and effects of vincristine sulfate in dogs with transmissible venereal tumor (TVT). **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 12, p. 1549-1553, 2014.

HOBDAV, F. Operations on the genital organs. In: \_\_\_\_\_. **Canine and feline surgery**. Edinburgh, W & AK Johnston, 1900. p. 126-127.

\_\_\_\_\_. Observations on contagious venereal tumours in canine patients. **Veterinary Journal**, n. 2, p. 342-346, 1905.

HOBDAV, F. Surgical diseases of the dog and cat and anaesthetics. 2. ed. London: **Bailliere, Tindall and**, 1906.

HOQUE, M.; SINGH, G. R.; PAWDE, A. Electrosurgery versus scalpel surgery in canine transmissible venereal tumor. **The Indian Journal of Veterinary Research**, n. 4, p. 51-54, 1995.

JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

JERICÓ, M. M; ANDRADE NETO, J. P. A.; KOGICA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Vol 2. Editora Roca, 2394p. Rio de Janeiro, 2015.

JOHNSON, C. A. Infecções genitais e tumor venéreo transmissível. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 522- 525.

\_\_\_\_\_. Distúrbios do Sistema Reprodutivo. In: COUTO, C. G.; NELSON, R. W. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 905-906, 2006.

JORDAN, M. A.; THROWER, D.; WILSON, L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. **Cancer Research**, v. 51, n. 15, p. 2212-2222, 1991.

JUBB, K.V. R.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. New York: Academic Press, 1993.

KANEKO J. J.; HARVEY J. W.; BRUSS M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008.

KIRCHOFF, N.; NOHR, B. Spinal metastasis of a canine transmissible venereal tumor. **Kleintierpraxis**, v. 39, n. 11, 797-798, 1994.

KOROLKOVAS, A. Agentes antineoplásicos. In: **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 12.1

KORYSTOV, Y. N. et al. Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells. **European Journal of Pharmacology**, n. 493, p. 57-64, 2004.

LAPA, F. A. S. **Estudo comparativo da eficácia de dois protocolos de tratamento do tumor venéreo transmissível em cães**. Tese (Mestrado) – Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2009.

LEFEBVRE, G. N. F.; BONAMIN, L. B.; OLIVEIRA, C. M. Tratamento do tumor venéreo transmissível (TVT) utilizando Viscum álbum em associação a quimioterapia. **Revista Clínica Veterinária**, n. 70, p. 78-86, 2007.

LIMA, E. R. et al. Frequência, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento de tumor venéreo transmissível (TVT) em cães atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE, **Medicina Veterinária, Recife**, v. 5, n. 1, p. 24-29, jan./mar. 2011.

LIMA, T. B. et al. Apresentação atípica de tumor venéreo transmissível cutâneo em um cão. **Veterinário e Zootecnia**, v. 20, n. 1, p. 57-61, mar. 2013.

LIPPONEN, P. Image analysis of Ag-nor proteins in transitional cell bladder cancer. **Journal of Pathology**, Londres, v. 171, n. 4, p. 279-283, 1993.

LOACES, D. L.; LUIS, I. R.; CABRERA, G. S. La homeopatia em el tratamiento del cáncer. Análisis de información. **Revista Cubana Plantas Medicinales**, v. 7, n. 1, p. 6-13, 2002.

LOMBARD, C. H.; CABANIE, P. Le sarcome de Sticker. **Revue Médecine Vétérinaire**, n. 119, p. 565-586, 1968.

LORIMIER, L. P.; FAN, T. M. Canine transmissible venereal tumor. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. p.799-804.

MACEWEN, E. G. Transmissible venereal tumor. In: WITHROW, J. S.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996.. p. 533-537.

MACEWEN, E. G. Transmissible Venereal Tumor, In: WITHROW, S. J; MACEWEN, E. G. (Ed.) **Small animal clinical oncology**. Philadelphia J.B. Lippincott, p. 651-655, 2001.

MARTINS, M. I. M.; SOUZA, F. F.; GOBELO, C. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. In: **RECENT advances in small animal reproduction**. Ithaca NY: International Veterinary Information Service, 2005.

MATSUI, Y. Uber transplantable-sarcomatige Neubildung des Hundes. **Gann**, n. 4, p. 123, 1909.

MORALES, C.; POPDETTI, M.; ROMAN, T. Treatment of canine transmissible venereal tumour using vincristine sulphate. Report of 16 cases. **Ciencias Veterinarias Heredia**, n. 12, p. 2-3, 1990.

- MORALES, S. E.; GONZALEZ, C. G. The prevalence of transmissible venereal tumor in dogs in Mexico City between 1985 and 1993. **Veterinaria Mexico**, v. 26, n. 3, p. 273-275, 1995.
- MUKARATIRWA, S.; GRUYS, E. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. **A Review Veterinary Q.**, n. 25, p. 101-111, 2003.
- MUKARATIRWA, S. et al. Canine transmissible venereal tumour: assessment of mast cell numbers as indicators of the growth phase. **Veterinary Research Communications**, v. 30, n. 6, p. 613-621, Aug. 2006.
- MURGIA, C. et al. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. **Cell**, v. 126, p. 477-487, 2006.
- NAK, D. Transmissible venereal tumor in bitch. **Y.Y.U. Sagl. Bil. Derg.**, n. 7, p. 152-155, 2001.
- NAK, D. et. al. Transmissible venereal tumor with mammary gland metástase in a bitch. **Veterinary Bilimleri Derg.**, n. 20, p. 99-102, 2004.
- NAK, D.; NAK, Y.; CANGUL IT, T. B. A Clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumour in dogs. **Journal Veterinary Medicine a Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, n. 52, p. 366-370, 2005.
- NIELSEN, S. W.; KENNEDY, P. C. Tumors of the genital systems,. In: MOULTON, J. E. (Ed). **Tumors in domestics animals**. Berkeley: University of California Press, 1990. p.479-517, 1990.
- ODUYE, O. O.; IKEDE, B. O.; ESURUOSO, G. O. Metastatic transmissible venereal tumour in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 14, p. 625-637, 1973.
- O'KEEFE, D. A.; HARRIS, C. L. Toxicology of oncologic drugs. **Veterinary Clinics of North America**, v. 20, n. 2, p. 483-504, 1990.
- OGILVIE, G. K. Chemotherapy. In: WITHROW, J. S, MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
- \_\_\_\_\_; MOORE, A. S. **Managing the veterinary cancer patient**. New Jersey: Veterinary Learning System Company. 541p, 1995.
- ORTEGA-PACHECO, A. et. al. Reproductive patterns and reproductive pathologies of stray bitches in the tropics. **Theriogenology**, v. 67, 2, p. 382-390, 2007.
- PADILHA FILHO, J. G. et al. Estudos das alterações reprodutivas e outros efeitos colaterais após o tratamento com sulfato de vincristina em cães. **Ars Veterinária**, v. 4, n. 1, p. 25-31, 1988.
- PAPAZOGLU, L. G. et al. D. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. **Journal of Veterinary Medicine Series A-physiology Pathology Clinical Medicine**, n. 48, p. 391-400, 2001.

- PAPICH, M. G. **Manual Saunders de terapia veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009.
- RODASKI, S.; NARDI, A.B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. 21<sup>o</sup> ed. Editora Maio, Curitiba, 2004.
- RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Modalidades de quimioterapia. In: RODASKI, S.; NARDI, A. B. D. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. São Paulo: Medvet Livros, 2007.
- ROGERS, K. S. Transmissible venereal tumor. **Compendium Continuing Education Practice Veterinary**, n. 19, p. 1036-1045, 1997.
- \_\_\_\_\_; WALKER, M. A.; DILLON, H. B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. **American Animal Hospital Association**, v. 34, n. 6, p. 463-470, 1998.
- ROSENTHAL, R. C. Clinical applications of vinca alkaloids. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 179, n. 11, p. 1084-1086, 1981.
- ROSENTHAL, R. C. Chemoterapy. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. v. 1, p. 473-484.
- ROTTCHER, D. Clinical features and pathology of transmissible venereal tumours in dogs in Kenya. **Tierarztl Umsch**, n. 27, p. 235-238, 1972.
- SÁNCHEZ-SERVÍN, A. et. al. TP53 Polymorphisms allow for genetic sub-grouping of the canine transmissible venereal tumor. **Journal of Veterinary Science**, v. 10, n. 4, p. 353-355, Dec. 2009.
- SANTANA, A. E. **Efeitos hematotóxicos de dois diferentes níveis de dosagens de sulfato de vincristina (oncovin®) em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758)**. 2000. 106 f.. Tese (Livre-Docência em Patologia Clínica Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.
- SANTOS, M. P. et al. Uso da homeopatia no tratamento de tumor venéreo transmissível em cadela SRD: relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 12, n. 2, 2006.
- SEHNEM, E. et al. **Uso de doxorubicina em cão com tumor venéreo transmissível (TVT) metastático resistente ao sulfato de Vincristina**. [2011]. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/site/38conbravet/resumos/192.pdf>>. Acesso em: 8 nov. 2011.
- SELIGMANN, C. G. On the occurrence of new growths among the natives of British New Guinea. In: BASHFORD, E. F. (Ed.). **Third Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund**. London: Taylor and Francis, 1908. p. 179-211.
- SMITH, G. B.; WASHBOURN, J. W. Pathological society of London: meeting held on 6th April. **Lancet**, n. 10, p. 1025-1026, 1897.
- \_\_\_\_\_. Infective venereal tumours in dogs. **Journal of Pathology and Bacteriology**, n. 5, p. 99-110, 1898.

SILVA, M. C. V. et al. Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no Hospital Veterinário da UFERSA. **Acta Veterinaria Brasília**, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2007.

SINGH, J. et al. Clinico-pathological studies on the effect of different antineoplastic chemotherapy regimens on transmissible venereal tumours in dogs. **Veterinary Research Communications**, n. 20, p. 71-81, 1996.

SOARES, T. M. P. **Efeito do syphonosporinum no tratamento do tumor venéreo transmissível na espécie canina**. 2007. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

SOUSA, J. et al. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. **Archives of Veterinary Science**, v. 5, p. 41-48, 2000.

STICKER, A. Ueber den krebs der thiere. **Arch Klin Chir**, n. 65, p. 1023-1087, 1902.

STICKER, A. Transplantables lymphosarkom des hundes. **Z Krebsforsch**, n. 1, p. 413-444, 1904.

\_\_\_\_\_. Ubertragung von tumoren bei hunden durch den geschlechtsakt. **Berl Tier Woschr**, n. 50, p. 894-995, 1906.

\_\_\_\_\_. Transplantables Rundezellensarkom des hundes Ein beitrag zer Lehre der Krebsubertragbarkeit. **Z. Krebsforsch**, n. 4, p. 227-314, 1906.

\_\_\_\_\_. Endemischer Krebs. **Z. Krebsforsch**, v. 5, n. 2, p. 215-224, 1907.

STOCKMANN, D. et al. Canine transmissible venereal tumors: aspects related to programmed cell death. **Brazilian Journal Veterinary Pathology**, v. 4, n. 1, p. 67-75, 2011a.

STOCKMANN, D. et al. Detection of the tumour suppressor gene TP53 and expression of p53, Bcl-2 and p63 proteins in canine transmissible venereal tumour. **Veterinary and Comparative Oncology**, Dec, v. 9, n. 4, p. 251-259, Dec. 2011b.

STRAKOVA, A.; MURCHISON, E. P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 168, 2014.

TARAFDER, A.; SAMAD, M. A. Prevalence of clinical diseases of pet dogs and risk perception of zoonotic infection by dog owners in Bangladesh. **Bangladesh Journal of Veterinary Medicine**, v. 8, n. 2, p. 163-174, 2010.

THOMAS, H.; COLEY, H. Overcoming multidrug resistance in cancer: An update on the clinical strategy of inhibiting p -glycoprotein. **Cancer Control**, v. 10, p. 159-165, 2003.

THORBURN, M. J. et al. Pathological and cytogenetic observations on the naturally occurring canine venereal tumour in Jamaica (Sticker's tumour). **British Journal on Cancer**, v. 22, n. 4, p. 720-727, 1968.

THRALL, D. E. Orthovoltage radiotherapy of venereal canine tumor. **Journal of Veterinary Radiology and Ultrasound**, Raleigh, v. 23, n. 5, p. 217-219, 1982.

TILLEY, L. P.; SMITH JR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2008.

TINUCCI-COSTA, M. **Utilização do fator de transferência dialisável (TFd) e RNA imune na imunoterapia de cães portadores naturais do tumor venéreo transmissível canino (TVT)**. 1994. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Unesp, Botucatu/SP, 1994.

VERASCHIN, M. S. et al. Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, MG: formas de apresentação clinicopatológicas. **Revista Clínica Veterinária**, v. 6, n. 32, p. 332-338, 2001.

VERMOOTEN, M. I. Canine transmissible venereal tumor (TVT): a review. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 58, p. 147-150, 1987.

VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário**. 2. ed. Lagoa Santa: Gráf. Ed. CEM, 2007.

VON BERGMANN, E. Gelungene Carcinomübertragung beim Hunde. **Centralbl Chir**, n. 27, p. XXIV, 1895.

WHITE, C. P. Contagious growths in dog. **British Medicine Journal**, n. 2, p. 176-177, 1902.

WHITE, R. A. **Manual of small animal oncology**. London: British Small Animal Veterinary Association, 1991.

WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989.

YANG, T. J. Metastatic transmissible venereal sarcoma in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 5, p. 555-556, 1987.

## APÊNDICE – FICHA DE EXAME ONCOLÓGICO

<b>Ficha de Exame Oncológico</b>		Ficha nº
Nome: _____ ( ) M	Idade:	Sexo: ( ) F
Espécie:	Raça:	
Cor:	Peso:	Nasc: / /
Proprietário:		
Endereço:		
Telefones:		E.mail:
1ª Consulta: / /	<b>Anamnese Geral</b>	
Principal queixa:		
História médica anterior:		
Aspecto geral do paciente:		
Escore Corporal: ( )caquético ( )magro ( )normal ( )gordo ( )obeso		
Hidratação:		Mucosas:
TC:	FC:	FR:
Urina:	Fezes:	
Vermifugação:		
Vacinação:		
<b>Exame Clínico:</b>		
Cabeça (Olhos, Cavidade Oral, Nariz, Orelhas, Pele):		
Trono (Pescoço Tórax, Abdômen, Genitália externa, Sistema musculoesquelético, Sistema nervoso, Exame retal):		
Pele (Massas subcutâneas):		
Linfonodos:		
<b>Exames complementares:</b>		
<input type="checkbox"/> Hemograma	<input type="checkbox"/> Bioquímico	
<input type="checkbox"/> Raios-X	<input type="checkbox"/> Ultrassonografia	
<input type="checkbox"/> Citológico	<input type="checkbox"/> Biópsia	
<input type="checkbox"/> Ecocardiograma	<input type="checkbox"/> Eletrocardiograma	
<input type="checkbox"/> Outros exames:		
<b>Suspeita clínica:</b>		
<b>Diagnóstico definitivo:</b>		
Características da Lesão		

Tamanho: _____	
Localização: ( ) Pele	
( ) Cavitária ( ) Subcutânea ( ) Muscular	
( ) Direita ( ) Esquerda ( ) Medial ( ) Lateral	
( ) Dorsal ( ) Ventral ( ) Cranial ( ) Caudal	
Outras: _____	
Consistência: ( ) Firme/Dura ( ) Macia/mole	
Lesão: ( ) Simples/única ( ) Múltipla ( ) Fixa	
( ) Móvel ( ) Pigmentada ( ) Ulcerada ( ) Cística	
Observações Complementares: _____	

Descrição de Procedimento Clínico, Laboratorial e Tratamento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

HT: /	HM: /	HB: /	VCM: /	CHCM: /	PPT: /	Leuc: /	L: /
S: /	M: /	E: /	Plaq: /				
OBS: _____							

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Descrição de Procedimento Clínico, Laboratorial e Tratamento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

HT: /	HM: /	HB: /	VCM: /	CHCM: /	PPT: /	Leuc: /	L: /
S: /	M: /	E: /	Plaq: /				
OBS: _____							

---

---

---

---

---

---

---

---