

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

TESE DE DOUTORADO

CONTRIBUIÇÕES AO ESTUDO DO TUMOR VENÉREO
TRANSMISSÍVEL CANINO

Thiago Souza Costa

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

CONTRIBUIÇÕES AO ESTUDO DO TUMOR VENÉREO
TRANSMISSÍVEL CANINO

THIAGO SOUZA COSTA

Sob a Orientação do Professor

Julio Israel Fernandes

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de **Doutor**
em Medicina Veterinária, no Curso de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária,
Área de Concentração em Ciências Clínicas

Seropédica, RJ
Maio de 2021

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C837c Costa, Thiago Souza, 1982-
Contribuições ao estudo do tumor venéreo
transmissível canino / Thiago Souza Costa. -
Seropédica, 2021.
86 f.: il.

Orientador: Julio Israel Fernandes.
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro, Programa de pós-graduação em Medicina
Veterinária, 2021.

1. Quimioterapia. 2. Neoplasia. 3. Neoplasias
transmissíveis. 4. Cães. I. Fernandes, Julio Israel,
1979-, orient. II Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro. Programa de pós-graduação em Medicina
Veterinária III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PRGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

THIAGO SOUZA COSTA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

Tese aprovada em 28/05/2021

Julio Israel Fernandes . Dr. UFRRJ
(Orientador)

Renata Santiago Alberto Carlos. Dra. UESC

Carolina Frank João. Dra. UFU

Daniel de Almeida Balthazar. Dr. UFRRJ

Regina Ramadinha. Dra. UFRRJ



Emitido em 2023

TERMO Nº 48/2023 - PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 27/01/2023 10:19)

DANIEL DE ALMEIDA BALTHAZAR

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)

Matrícula: ###187#3

(Assinado digitalmente em 24/01/2023 17:58)

JULIO ISRAEL FERNANDES

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

Matrícula: ###634#0

(Assinado digitalmente em 25/01/2023 17:19)

CAROLINA FRANCHI JOÃO CARDILLI

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.796-##

(Assinado digitalmente em 03/02/2023 20:05)

REGINA HELENA RUCKERT RAMADINHA

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.797-##

(Assinado digitalmente em 30/01/2023 09:33)

RENATA SANTIAGO ALBERTO CARLOS

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.197-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: **48**, ano: **2023**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **24/01/2023** e o código de verificação: **133df06702**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir todos os inúmeros momentos de aprendizado ao longo da minha vida.

Ao meu avô “professor” Almir por ter sido meu pai e minha mãe durante a maior parte dessa vida. Serei eternamente grato e dedico a você todas as minhas conquistas.

A minha companheira Bruna por estar presente nos bons e maus momentos e me dar forças para realizar meus sonhos. Obrigado também por toda a colaboração durante a execução do experimento e confecção dos trabalhos.

Ao meu Orientador e amigo Julio pela troca de conhecimentos, e por estar sempre presente quando necessário no trabalho e na vida.

Agradeço imensamente à Felipe Noletto de Paiva pela colaboração em diferentes etapas do processo de elaboração da tese e de diversos trabalhos publicados ao longo dos últimos anos. Sem você seria tudo mais difícil!

Aos inúmeros professores que colaboraram com minha formação acadêmica, em especial aos mestres (no sentido mais amplo da palavra) Regina Ramadinho e Paulo Peixoto, que são das maiores inspirações na Veterinária e na vida. Obrigado por todo o aprendizado compartilhado!

Agradeço à toda equipe de Residentes do Hospital Veterinário que colaboraram ao longo desses anos com a execução do projeto e pelos momentos de troca de aprendizado. Em especial aos amigos Rodolfo Bettio e Daniel Nunes pelo companheirismo e bons momentos vividos.

Por fim, agradeço a UFRRJ pelos últimos 18 anos...foram inúmeros momentos felizes e muitas amizades para a vida toda! Quem sabe um dia eu volto...

O trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

RESUMO

COSTA, Thiago Souza. **CONTRIBUIÇÕES AO ESTUDO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO**. 2021. 86p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2021.

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma das neoplasias mais comuns em cães, e é transmitida predominantemente através do coito. O tratamento de eleição é a quimioterapia com sulfato de vincristina endovenoso, com intervalos semanais e custo elevado, o que muitas vezes dificulta a continuidade do tratamento. A lomustina é um agente quimioterápico administrado por via oral, o que facilita a adesão ao tratamento. O capítulo 1 “Eficácia da lomustina no tratamento do tumor venéreo transmissível canino” teve como objetivo avaliar a eficácia da lomustina administrada em cães acometidos por TVTC. Outro objetivo foi propor uma opção terapêutica nos casos em que o protocolo quimioterápico com sulfato de vincristina não for uma opção viável ao tutor do animal. Foram selecionados 12 cães com diagnóstico citopatológico de TVTC genital, que foram submetidos ao protocolo experimental com administração de lomustina na dose de 70 a 85 mg/m² por via oral, a cada 21 dias, totalizando no máximo dois ciclos de administrações. Os animais foram reavaliados a cada 7 dias até no máximo o dia +49 após a primeira dose da lomustina, para acompanhamento da regressão das lesões neoplásicas através de mensurações e para monitoramento hematológico e bioquímico sérico para detectar possíveis efeitos adversos. Entre os cães submetidos ao protocolo de tratamento, 66,6% alcançaram remissão completa da neoplasia, 8,33% resposta parcial ao tratamento e 25% apresentaram doença estável. Efeitos adversos importantes como intensa leucopenia neutrofílica foram detectados em 25% dos cães. O estudo permite concluir que a lomustina pode ser opção de tratamento para o TVTC, nos casos em que os custos do tratamento convencional sejam determinantes na escolha do protocolo terapêutico, contudo são necessárias avaliações hematológicas seriadas para identificar possível mielotoxicidade. O capítulo 2 “Aspectos epidemiológicos, clínicos, e terapêuticos do tumor venéreo transmissível na região do Rio de Janeiro, Brasil (2015 a 2020)” teve como objetivo apresentar dados epidemiológicos e clínicos de animais diagnosticados com TVTC na cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana. O estudo concluiu que o TVTC apresenta elevada ocorrência na região, com apresentações clínicas mais frequentes em genitália, contudo foi observada elevada casuística de tumores extragenitais. O sulfato de vincristina foi o principal tratamento utilizado e é eficaz em induzir remissão da neoplasia, porém foi observado que 40% dos cães acometidos não são tratados por opção dos tutores. O capítulo 3 “Aspectos clínicos e citopatológicos da remissão espontânea de tumor venéreo transmissível canino – relato de caso” descreve um caso de remissão espontânea de TVTC e teve como objetivo enfatizar os aspectos clínicos e citopatológicos observados durante o curso da regressão. O relato permitiu observar um raro caso de remissão espontânea de TVTC de ocorrência natural e verificar as nuances citopatológicas associadas ao processo de regressão. O capítulo 4 “Tumor venéreo transmissível canino laríngeo com metástases pulmonares – relato de caso” teve como objetivo descrever um caso raro de TVTC em laringe com desenvolvimento de metástases pulmonares. O capítulo permite concluir que o TVTC pode se manifestar de formas atípicas, inclusive em cães impúberes e localizações anatômicas inusitadas.

Palavras-chave: Quimioterapia; neoplasia; neoplasias transmissíveis; cães.

ABSTRACT

COSTA, Thiago Souza. **CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF CANINE TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR.** 2021. 86p. Thesis (Doctorate in Veterinary Medicine). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2021.

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) is one of the most common neoplasms in dogs, and it is transmitted predominantly through coitus. The choice treatment is intravenous vincristine sulfate, with weekly intervals and high cost, which often makes it difficult to continue the treatment. Lomustine is an orally administered chemotherapeutic agent, which facilitates treatment adherence. The chapter 1 "Lomustine efficacy in the treatment of canine transmissible venereal tumor" aimed to evaluate the efficacy of lomustine administered to dogs affected by TVTC. Another objective was to propose other therapeutic option in cases where the chemotherapeutic protocol with vincristine sulfate is not a viable option for the animal's guardian. For this study, 12 dogs with cytopathological diagnosis of genital TVTC were selected, who were submitted to the experimental protocol with administration of lomustine at a dose of 70 to 85 mg / m² orally, every 21 days, totaling a maximum of two administration cycles. The animals were reassessed every 7 days until a maximum of +49 day after the first dose of lomustine, to monitor the regression of neoplastic lesions through measurements and to monitor serum hematology and biochemistry to detect possible adverse effects. Among the dogs submitted to the treatment protocol, 66,6% achieved complete remission of the neoplasia, 8,33% had partial response to treatment and 25% had stable disease. Important adverse effects such as intense neutrophilic leukopenia were detected through examinations in 25% of dogs. The study concludes that lomustine may be a treatment option for TVTC, in cases where the values of conventional treatment are a determining factor in the therapeutic choice protocol, however serial hematological evaluations are necessary to identify myelotoxicity. Chapter 2 "Epidemiological, clinical, and therapeutic aspects of the transmissible venereal tumor in the region of Rio de Janeiro, Brazil (2015 to 2020)" aimed to present epidemiological and clinical data of animals diagnosed with TVTC in the city of Rio de Janeiro and the metropolitan region. The study concluded that TVTC has a high occurrence in the region, with more frequent clinical presentations in genitalia, however a high number of extragenital tumors was observed. Vincristine sulfate was the main treatment used and is effective in inducing remission of the neoplasm, however it was observed that 40% of the affected dogs are not treated at the guardians' option. Chapter 3 "Clinical and cytopathological aspects of spontaneous remission of a canine transmissible venereal tumor - case report" provides a case description of spontaneous remission of TVTC and aimed to emphasize the clinical and cytopathological aspects observed during the regression course. The report made it possible to observe a rare case of spontaneous remission of naturally occurring TVTC and to verify the cytopathological nuances associated with the regression process. Chapter 4 "Canine laryngeal transmissible venereal tumor with pulmonary metastases - case report" aimed to describe a rare case of TVTC in the larynx with development of lung metastasis. The chapter allows us to conclude that TVTC can manifest in atypical ways, including in impudent dogs and unusual anatomical locations.

Keywords: Chemotherapy; neoplasia; transmissible neoplasms; dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Fotografias das lesões tumorais em cães acometidos por TVTC genital, tratados com o protocolo experimental utilizando lomustina.	21
Figura 3.1: Evolução do quadro clínico do TVTC.	47
Figura 3.2: Fotomicrografias dos exames citopatológicos nas diferentes fases de evolução clínica do TVTC com regressão espontânea.	48
Figura 4.1: Exame radiográfico realizado durante o atendimento inicial.	58
Figura 4.2: Fotomicrografia de amostra citopatológica oriunda de nódulo pulmonar. Amostra hipercelular monomórfica composta por células redondas, com núcleo redondo a oval, nucléolo proeminente e citoplasma vacuolizado. Figura de mitose no centro do campo (seta preta). Coloração panótico rápido. Aumento 40x.	58
Figura 4.3: Massa tumoral eritematosa de superfície lisa e regular, com aproximadamente 2,5 cm localizada na laringe. Imagem obtida durante exame de endoscopia.	59
Figura 4.4: Acompanhamento da resposta terapêutica através de exames radiográficos da região torácica em paciente canina, fêmea, SRD, com diagnóstico de TVTC laríngeo com desenvolvimento de focos metastáticos pulmonares.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Características epidemiológicas e clínicas dos cães diagnosticados com tumor venéreo transmissível canino submetidos ao protocolo experimental de tratamento com lomustina.	18
Tabela 1.2: Avaliação da regressão da área de superfície tumoral (cm ²) em relação ao tempo para obtenção de cura clínica e citológica dos animais acometidos por tumor venéreo transmissível canino tratados com lomustina.	20
Tabela 2.1: Localização anatômica do tumor venéreo transmissível canino expresso em valor absoluto e porcentagem (em valores aproximados).	32
Tabela 2.2: Aspecto clínico associado a localização anatômica do tumor venéreo transmissível canino, expressos em valor absoluto e porcentual.	33
Tabela 2.3: Animais acometidos por tumor venéreo transmissível canino tratados com sulfato de vincristina e com remissão completa, relacionados a localização anatômica e número de sessões de quimioterapia, expresso em valor absoluto e porcentual.	34

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DE LITERATURA.....	2
1 Etiologia.....	2
2 Epidemiologia.....	2
3 Patogenia	3
4 Sinais clínicos	4
5 Diagnóstico.....	5
6 Tratamento.....	6
7 Lomustina	6
8 Manejo da toxicidade medular em quimioterapia antineoplásica	7
9 Referências	8
 CAPÍTULO I: EFICÁCIA DA LOMUSTINA NO TRATAMENTO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO	13
Introdução	15
Metodologia.....	16
Resultados.....	18
Discussão	21
Conclusão	24
Agradecimentos	24
Referências	24
 CAPÍTULO II: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL NA REGIÃO DO RIO DE JANEIRO, BRASIL (2015 - 2020).....	27
Introdução	29
Metodologia.....	30
Resultados.....	31
Discussão	34
Conclusão	38
Agradecimentos	38
Referências	39

CAPÍTULO III: ASPECTOS CLÍNICOS E CITOPATOLÓGICOS DA REMISSÃO ESPONTÂNEA DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO – RELATO DE CASO	42
Introdução	44
Relato de caso	45
Discussão	49
Conclusão	50
Agradecimentos	51
Referências	51
 CAPÍTULO IV: PRIMEIRO RELATO DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO LARÍNGEO E METÁSTASE PULMONAR – RELATO DE CASO	54
Introdução	56
Relato de caso	57
Discussão	61
Conclusão	62
Agradecimentos	62
Referências	63
 CONCLUSÃO	66
 REFERÊNCIAS	67

INTRODUÇÃO

O Brasil é um país com grandes particularidades, isso inclui também a casuística das neoplasias nas diferentes regiões geográficas do país. Por falta de políticas públicas que englobem a posse responsável de animais e programas de controle de natalidade, cada vez mais se observa o aumento de animais errantes, ou ainda animais semi-domiciliados que frequentam as vias públicas das grandes cidades. O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma das neoplasias mais comuns em cães, acometendo principalmente os animais com livre acesso à rua, uma vez que é transmitido predominantemente através do coito.

O TVTC é uma das neoplasias de maior ocorrência no Setor de Oncologia Veterinária do HV-UFRRJ. Apesar de responder bem ao tratamento de eleição através de quimioterapia antineoplásica com sulfato de vincristina, este protocolo apresenta alguns fatores que limitam a adesão ao tratamento por parte dos tutores dos animais acometidos e podem inviabilizar financeiramente o tratamento em clínicas e hospitais veterinários no Brasil.

Animais tratados com sulfato de vincristina necessitam em média de quatro a seis aplicações endovenosas, com intervalos semanais, além de monitoração hematológica semanal, o que muitas vezes dificulta a continuidade do tratamento. Atualmente, no HV-UFRRJ, cada aplicação semanal do medicamento gera um custo estimado três a quatro vezes menor que em clínicas particulares e apesar disso é observado elevados índices de desistência durante o tratamento. Nos últimos meses, estes valores sofreram aumento significativo devido às exigências impostas pelos órgãos de fiscalização da Vigilância Sanitária, segundo os quais os estabelecimentos Médico Veterinários que disponibilizarem a opção de tratamento quimioterápico devem seguir as normas contidas na Resolução-RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, que discorre sobre o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Este fator impacta sobremaneira o custo final do tratamento, já que os gastos com equipamentos de proteção individual e coletiva são repassados aos clientes tutores de animais. Além dos custos, este protocolo exige cuidados durante a administração endovenosa do fármaco, já que o mesmo é vesicante e, portanto, capaz de causar flebite e necrose tecidual se extravasar para o meio extravascular durante a aplicação.

Outro fator que justifica o estudo proposto são os relatos cada vez mais frequentes de resistência tumoral ao tratamento convencional com sulfato de vincristina, bem como à doxorubicina, considerada o tratamento de maior eficácia nos casos de resistência, apesar de possuir efeitos adversos importantes como mielossupressão e cardiotoxicidade, além de apresentar as mesmas limitações de custo e legais para a manipulação e aplicação em estabelecimentos Médico Veterinários.

O protocolo utilizado foi administração de lomustina por via oral, a cada 21 dias, fato que facilita a rotina dos clientes tutores dos animais acometidos, e reduz o número de visitas para acompanhamento durante o tratamento. Como a via de administração da lomustina é oral, e está disponível em apresentações comerciais e em farmácias de manipulação, sua utilização em estabelecimentos Médico Veterinários obedece à legislação vigente. Fato que reduz o custo final do tratamento para os tutores dos animais acometidos, que em sua maioria são pessoas de baixo poder aquisitivo e “protetores de animais”.

O objetivo do estudo foi avaliar a resposta terapêutica à lomustina em cães com TVTC de ocorrência natural, além de elaborar estudo clínico-epidemiológico, e relatos de casos clínicos atípicos observados durante o período experimental, para publicações em periódicos.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Etiologia

As neoplasias são um grupo heterogêneo e, portanto, não são uma simples doença. Os termos câncer ou neoplasia, são aplicados a diferentes enfermidades que apresentam como similaridade o crescimento e proliferação celular desordenados. São alterações genéticas e nem sempre hereditárias, que podem se desenvolver nos mais variados tecidos e apresentam causas multifatoriais que culminam em danos ao genoma celular (MODIANO; KIM, 2020).

Estudos sobre as bases genéticas do câncer estimam que são necessárias pelo menos cinco a sete mutações para desenvolver uma transformação somática maligna. Estes eventos podem ter causas em fatores hereditários, ambientais, tais como agentes carcinogênicos físicos e químicos, além de vírus, e, também em danos durante a replicação do DNA (HANAHA; WEINBERG, 2011; MODIANO; KIM, 2020).

Neoplasias transmissíveis de ocorrência natural são raras na natureza, e recentemente tem crescido o número de estudos voltados para a compreensão dos mecanismos de desenvolvimento e disseminação dessas doenças, seja para a criação de medidas de prevenção e controle, ou mesmo para o entendimento dos mecanismos imunológicos que determinam a interação entre a neoplasia e o hospedeiro (MURCHISON *et al.*, 2014; FRAMPTON *et al.*, 2018). Os principais exemplos desse grupo de neoplasias transmissíveis de ocorrência natural são o tumor venéreo transmissível canino (TVTC), doença com distribuição global, e o sarcoma facial dos diabos da Tasmânia, que tem se destacado como um fator de risco para a extinção da espécie, por causar a morte de muitos animais nos últimos anos (KOSACK *et al.*, 2019).

O TVTC é a linhagem de células somáticas mais antiga que se tem notícia. Murchison *et al.* (2014) através de estudos genômicos estimam que a neoplasia teve origem através de mutações somáticas em um cão ancestral por volta de 11.000 anos atrás, e sua disseminação através dos continentes foi acelerada a cerca de 500 anos, período que coincide com a migração maciça de seres humanos entre os continentes. De acordo com as informações trazidas por este estudo o TVTC possivelmente é a neoplasia mais antiga e mais disseminada existente na natureza.

O TVTC se comporta como uma doença infecciosa, na qual o agente infectante é a célula somática tumoral em si (MURCHISON *et al.*, 2014). Ocorre a transplantação de células clonais viáveis entre hospedeiros como em um enxerto, através de rompimento das barreiras do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), não havendo transformação maligna no hospedeiro afetado (OSTRANDER *et al.*, 2016). Assim como em uma interação entre parasita e hospedeiro, o sucesso na transmissão do TVTC depende de vários fatores inerentes ao tumor e ao novo hospedeiro, como fatores ambientais e comportamentais que facilitem a transmissão, liberação maciça de células pelo tumor, capacidade de sobreviver a transplantação e se desenvolver no novo hospedeiro, além de um tecido hospedeiro permissivo à instalação e desenvolvimento do microambiente tumoral (UJVARI *et al.*, 2016).

2. Epidemiologia

O TVTC acomete principalmente a genitália de cães de ambos os sexos. Trabalho realizado por Sticker (1905-1906) afirmou que a neoplasia era transmissível por células transplantáveis, o que o tornou conhecido, por muitos anos, como tumor de Sticker. A transmissão ocorre de forma horizontal pela implantação alogênica de células viáveis, e falhas no reconhecimento por parte do MHC entre cães e até mesmo entre outras espécies de canídeos selvagens (ABEKA, 2019; WOODS, 2020).

O TVTC pode ser transmitido de forma natural, por meio do coito, ou por transplante experimental. A essa forma de transmissão natural se deve a maior ocorrência do tumor em região genital de machos, em pênis e prepúcio, e fêmeas, principalmente em vulva e vagina (BRANDÃO *et al.*, 2002). A maioria dos animais afetados encontra-se em idade adulta e sexualmente ativo, principalmente entre 1 a 5 anos de idade, conforme observado por SOUZA *et al.* (2000), contudo, cães de qualquer raça, sexo ou idade são susceptíveis (DAS & DAS, 2000). O acometimento de fêmeas é mais frequente, devido ao comportamento reprodutivo da espécie canina, e estima-se que um único macho possa transmitir a doença para cerca de dez a doze fêmeas (ABEKA, 2019).

O acometimento de outros sítios anatômicos como a pele e cavidades oral e nasal, ocorrem através de transmissão mecânica por lambedura, mordedura, arranhadura e inalação (MURCHISON, 2014; WOODS, 2020). Quando na transmissão mecânica pela pele é necessária a presença de escoriações, pois não há relatos de desenvolvimento tumoral em pele íntegra (SANTOS, 2005, GANGULY, 2013). O número de células transplantadas é considerado relevante, sendo estimado que apenas 13% das células transplantadas permanece viável e sobrevive no hospedeiro (HOLMES, 1981).

A neoplasia tem distribuição global, contudo, é incomum em grande parte da Europa e nos Estados Unidos (WOODS, 2020), diferentemente do que ocorre em boa parte dos países de áreas tropicais e subtropicais, e países em desenvolvimento como o Brasil, em que o TVTC é uma das neoplasias mais comuns. Apresenta elevada incidência no Brasil com ampla distribuição em todo o território, relacionada a elevada população de caninos errantes, somada a ineficácia dos programas de controle epidemiológicos (SOUSA, 2000; BRANDÃO, 2002; SILVA, 2007; HUPPES, 2014; ARAUJO, 2016; PEIXOTO, 2016).

3. Patogenia

Reconhecido como uma neoplasia de células redondas, o TVTC possui provavelmente origem em células histiocíticas, já que sua expressão imuno-histoquímica é positiva para vimentina, lisozima, alfa-1 antitripsina e ACM1 macrófago-específica, além de ser negativa para outros anticorpos que caracterizam a imunomarcagem de outras células de origem mesenquimal hematopoéticas (MOZOS *et al.*, 1996; MASCARENHAS *et al.*, 2014; AGNEW & MacLACHLAN, 2017; AJAYI *et al.*, 2018). Outros estudos sugerem a origem histiocítica do TVTC, através de achados clínico patológicos, como a presença de formas amastigotas de *Leishmania* spp. em células tumorais de cães que apresentavam as duas comorbidades (MARINO *et al.*, 2012; KEGLER *et al.*, 2013).

O surgimento das lesões clínicas em genitália ou extragenital, geralmente se fazem presentes em um período de dois a seis meses após a transmissão. O crescimento pode ocorrer de forma lenta e progressiva durante meses a anos, ou mesmo de forma mais agressiva e invasiva, e ocasionar focos metastáticos regionais ou à distância. As lesões extragenitais podem ser únicas ou múltiplas e por vezes não estão relacionadas a um tumor primário em genitália (GANGULY *et al.*, 2013; BIRHAN & CHANIE, 2015; AGNEW & MacLACHLAN, 2017).

O desenvolvimento de focos metastáticos ocorre em 5 a 17% dos animais acometidos, para linfonodos regionais, pele e tecido subcutâneo, fígado, baço, mucosas ocular e oral e medula óssea (PARK *et al.*, 2006; FACCINI *et al.*, 2019; WOODS, 2020). Muitos casos descritos como metástase de TVTC, na verdade podem ser apenas oriundos de extensão mecânica, autotransplantação ou heterotransplantação, por lambidas, mordidas ou inalação (WOODS, 2020).

A doença possui três fases bem definidas em seu curso biológico: a fase de progressão (P), a fase estacionária (E) e a fase de remissão (R). A fase P, na qual o tumor apresenta um crescimento progressivo, dura entre 3 a 6 meses, seguida pela fase E que pode ser mantida por

meses a anos, até o desenvolvimento da fase R. A fase R em geral ocorre após três meses do desenvolvimento das lesões clínicas. Por ser um tumor imunogênico, o comportamento biológico da doença está relacionado ao estado imunológico do hospedeiro. Animais adultos, imunocompetentes, tendem a passar pelas três fases da doença e desenvolver imunidade contra novas exposições. No entanto cães idosos, com condições gerais debilitadas ou imunocomprometidos por diversas causas, tendem a apresentar progressão e disseminação da doença e maior risco para o desenvolvimento de metástases regionais e à distância (PEREZ *et al.*, 1998; HSIAO *et al.*, 2004; GANGULY *et al.*, 2013; SIDDLE & KAUFMANN, 2015; WOODS, 2020).

A resposta imunológica do hospedeiro possui importante papel na manifestação do comportamento biológico do TVTC. Por serem antigênicas, as células tumorais provocam resposta imune celular e humoral. O comportamento de crescimento rápido inicial e posterior regressão das lesões clínicas, podem ser explicados pela capacidade inicial da neoplasia de regular a resposta imune do hospedeiro através dos mecanismos da regulação da expressão de moléculas do MHC de classes 1 e 2, que permitem a evasão da resposta linfocitária T-citotóxica, além de inibirem a função e danificarem células dendríticas (HSIAO *et al.*, 2004; LIU *et al.*, 2008; ABEKA, 2019; WOODS, 2020).

Posteriormente, após alguns meses na fase P, ocorre a reversão do mecanismo imunoinibitório, com a infiltração maciça de células inflamatórias no microambiente tumoral e a produção linfocitária de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina-6, que juntamente com IFN- γ do hospedeiro, restauram a expressão do MHC de classes 1 e 2, e a atividade citotóxica por células NK (HSIAO *et al.*, 2008; BALLESTERO *et al.*, 2018). Assim, após três a quatro meses o tumor tende a entrar na fase R e iniciar uma regressão clínica mediada pela regulação positiva de expressão de antígenos do MHC.

O TVTC também estimula a resposta imune humoral e animais acometidos desenvolvem anticorpos contra antígenos das células tumorais. Estudos mostram que filhotes que nasceram de cadelas previamente expostas são menos susceptíveis à neoplasia, assim como animais que se recuperaram apresentam níveis séricos de anticorpos contra antígenos do TVTC (YANG *et al.*, 1991; WOODS, 2020).

4. Sinais clínicos

Os sinais clínicos variam de acordo com a localização das lesões. Quando genitais frequentemente manifestam desconforto crônico e descarga hemorrágica durante semanas ou meses, o que pode resultar em anemia (WOODS, 2020). Em cadelas o tumor começa como um nódulo na mucosa genital, com frequência na porção dorsal da vagina. Nos machos a neoplasia está localizada na porção caudal do pênis e prepúcio e frequentemente a exposição da lesão clínica requer a retração caudal do prepúcio para a visualização (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

As massas podem ter aspecto de “couve-flor”, solitárias ou múltiplas e de consistência friável. Podem predispor a infecções bacterianas de trato urinário inferior, porém raramente dificultam a micção (BATAMUZI & KRISTENSEN, 1996). Outras localizações anatômicas frequentemente acometidas incluem a cavidade nasal, cavidade oral, pele e olhos. Na cavidade nasal é frequente a apresentação clínica de epistaxe uni ou bilateral, além de deformação facial em topografia de osso nasal. Já na mucosa da cavidade oral, é possível observar massa tumoral eritematosa, com invasão em tecidos adjacentes, que podem determinar lesões ósseas e alveolares, e comprometer elementos dentários, além de causar halitose. A localização cutânea do TVTC apresenta nódulos únicos ou múltiplos, que podem ser exofíticos ou com localização em derme profunda e tecido subcutâneo, de tamanhos e consistência variáveis (HUPPES *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; ABEKA, 2019). Lesões oculares

podem acarretar epífora, exoftalmia e outros sinais clínicos. Em casos mais avançados da apresentação genital, pode-se observar a presença de metástase regionais, caracterizadas clinicamente por linfadenomegalia inguinal (WOODS, 2020).

Metástases em localizações extracutâneas são raras e acometem cerca de 1% dos animais afetados. Esses focos metastáticos relatados de forma esporádica incluem mucosas labial e oral, esqueleto, fígado, baço, pleura, mesentério, rins e cérebro. As manifestações clínicas oriundas dos focos metastáticos atípicos variam de acordo com os órgãos acometidos (COSTA & CASTRO, 2016; ABEKA, 2019).

As alterações laboratoriais mais verificadas em pacientes com TVTC são anemia normocítica normocrômica, leucocitose neutrofílica e trombocitopenia variada, contudo, devem ser investigadas quanto ao estado geral de saúde do paciente e presença de comorbidades como parasitismo, infecções por doenças transmitidas por vetores artrópodes e má nutrição, antes de serem implicadas a uma causa paraneoplásica (BIRHAN & CHANIE, 2015; COSTA & CASTRO, 2016).

5. Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo é baseado no histórico e nos sinais clínicos como a presença de secreção hemorrágica na genitália de machos e fêmeas, deformação na região e massa friável geralmente com aspecto de “couve-flor”. O diagnóstico definitivo das formas genitais e extragenitais requer exame citológico e/ou histopatológico (BRANDÃO *et al.*, 2002; WOODS, 2020).

Macroscopicamente as lesões podem ser únicas ou múltiplas, de aspecto multilobulado, eritematoso e por vezes com ulceração superficial e áreas de necrose tecidual (ARAÚJO *et al.*, 2016; COSTA & CASTRO, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016).

O exame citológico em geral permite o diagnóstico conclusivo e pode ser feito por punção aspirativa com agulha fina ou impressão em lâmina. É um exame rápido, de fácil execução e baixo custo. À microscopia o tumor se apresenta como células redondas, com núcleos grandes redondos a ovalados e central, com cromatina agregada e nucléolos excêntricos, com citoplasma abundante e normalmente vacuolizado (AMARAL *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2013; COSTA & CASTRO, 2016).

Alguns autores aplicam classificações citomorfológicas ao TVTC, esses estudos apontam para uma diferença quanto ao comportamento biológico e resposta ao tratamento, indicando que há uma diferença quanto ao prognóstico. Os subtipos citomorfológicos são os TVTCs linfocíticos, plasmocíticos ou mistos. Essa classificação leva em consideração a semelhança morfológica das células tumorais com linfócitos, plasmócitos ou uma mescla de ambos. No geral, o subtipo linfocítico compreende a grande maioria dos casos de TVTC, enquanto o subtipo plasmocítico é relacionado com comportamento clínico mais agressivo, com manifestações extragenitais e menor resposta ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina. Embora o subtipo plasmocítico apresente maior expressão de glicoproteína P (gp-P), estudos demonstraram que não há uma correlação direta aparente entre a superexpressão da gp-P e o desenvolvimento de resistência a múltiplos fármacos, incluindo o sulfato de vincristina (AMARAL *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2013; COSTA & CASTRO, 2016).

A histopatologia é de grande importância no diagnóstico diferencial de outros tumores de células redondas (BRANDÃO *et al.*, 2002). Microscopicamente a neoplasia revela massas compactas de células redondas, com núcleo excêntrico e proeminente, citoplasma vacuolizado, discretamente granular e eosinofílico, em geral com numerosas figuras mitóticas, e sustentadas por finas trabéculas fibrovasculares (WOODS, 2020).

A diferenciação diagnóstica entre os casos de TVTC extragenitais e atípicos e de outras neoplasias de células redondas como os linfomas e plasmocitomas por exemplo, pode exigir

estudos imunohistoquímicos (COSTA & CASTRO, 2016). As células expressam vimentina, lisozima, alfa-1 antitripsina e ACM1 macrófago-específica, e não expressam marcadores de origem linfocitária (CD3, CD4, CD8, CD1a, CD79- α) e, portanto, sua origem histológica aponta para uma neoplasia imunogênica de histiócitos (AGNEW & MacLACHLAN, 2017; WOODS, 2020).

6. Tratamento

As modalidades de tratamento para o TVTC incluem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia convencional, a eletroquimioterapia e a imunoterapia (GANGULY *et al.*, 2013; ABEKA, 2019). A cirurgia é uma opção em desuso, já que é um procedimento considerado pouco eficaz pelo alto índice de recidivas devido à natureza infiltrativa do tumor que dificulta sua completa ressecção além do risco de contaminação dos materiais utilizados (GANGULY *et al.*, 2013).

Apesar de ser uma neoplasia radiosensível, os custos do emprego da radioterapia inviabilizam sua aplicação na rotina clínica (GANGULY *et al.*, 2013).

A quimioterapia com sulfato de vincristina é o tratamento de eleição para o TVTC e tem se mostrado bastante eficaz (GANGULY *et al.*, 2013; RAMADINHA *et al.*, 2016; ABEKA, 2019; SETTHAWONGSIN, 2019). O sulfato de vincristina é um alcalóide extraído da planta pervinca (*Catharanthus roseus*). É um agente específico do ciclo celular e atua como inibidor da mitose, pois tem a capacidade de se ligar à tubulina e bloquear a competência da proteína se polimerizar em microtúbulos (DE NARDI *et al.*, 2016).

O quimioterápico é aplicado na dose de 0,025mg/kg, podendo a dose variar entre 0,5mg/m² e 0,75mg/m², a cada sete dias, por um período de quatro a seis semanas de duração (SILVA *et al.*, 2007; RODASKI & DE NARDI, 2008).

Em estudo realizado por SILVA *et al.* (2007) observou-se remissão completa em 80% dos cães tratados seguindo um protocolo de cinco aplicações. Em animais que necessitaram de um número maior de aplicações atribuiu-se a variação de resposta individual dos pacientes à droga. Em outro estudo, Ramadinha (2016) verificou remissão completa na ordem de 89% em cães submetidos ao mesmo protocolo com até seis aplicações.

A toxicidade da vincristina nos cães é dose-dependente. Os principais efeitos adversos são mielossupressão, manifestada por moderada a acentuada leucopenia, além de efeitos gastrintestinais como êmese, disfagia e diarreia (RAMADINHA *et al.*, 2016).

Nos casos de resistência à vincristina, são descritos outros protocolos quimioterápicos que podem ser usados em substituição, como a doxorrubicina na dose de 30mg/m² a cada 21 dias (RODASKI & DE NARDI, 2008), porém este medicamento pode causar efeitos adversos importantes devido a sua capacidade cardiotoxica, nefrotóxica e mielossupressiva.

Alguns estudos apresentam resultados positivos para o tratamento de TVTC resistente à vincristina com a utilização de aplicações de eletroquimioterapia (SPUGNINI *et al.*, 2008). A técnica consiste na combinação de quimioterapia com aplicações locais de pulsos elétricos específicos que permitem a abertura transitória de poros de maneira reversível na membrana plasmática das células aumentando o influxo de agentes quimioterápicos no citoplasma e potencializando seus efeitos citotóxicos (RANGEL *et al.*, 2019).

7. Lomustina

A lomustina (ciclohexilcloroetilnitrosuréia) é um agente quimioterápico do grupo dos alquilantes que são drogas antitumorais cujo mecanismo de ação envolve ligações covalentes entre seu grupamento alquil e macromoléculas celulares (GUSTAFSON & PAGE, 2013),

inibem a síntese do DNA e RNA e são ciclo celular inespecífico (RODASKI & DE NARDI, 2008).

A passagem pelas membranas biológicas acontece rapidamente devido a sua elevada lipossolubilidade e ocorre por difusão passiva, inclusive pela barreira hematoencefálica (GUSTAFSON & PAGE, 2013). A droga é metabolizada extensivamente pelo fígado e seus metabólitos tem ação alquilante semelhante e desempenham importante atividade citotóxica (CHAKKATH *et al.*, 2014). A dose recomendada para cães é de 60 a 80mg/m², administrada por via oral e com intervalo de 21 dias entre as sessões (GUSTAFSON & PAGE, 2013).

Em medicina humana a lomustina é utilizada clinicamente no tratamento de grande variedade de malignidades, principalmente neoplasias cerebrais e linfomas (MITCHEL & SCHEIN, 1986; GERSON *et al.*, 2011). Já na medicina veterinária, a lomustina é empregada com sucesso em algumas neoplasias hematopoiéticas citologicamente agrupadas como neoplasias de células redondas, como o linfoma (MOORE *et al.*, 1999), linfoma epiteliotrópico (RISBON *et al.*, 2006), mastocitoma (HOSOYA *et al.*, 2009) e sarcoma histiocítico (CANNON *et al.* 2015). Apesar dos estudos imunohistoquímicos apontarem para uma origem linfocítica ou histiocítica do TVTC (MOZOS *et al.*, 1996; MARCHAL *et al.*, 1997; MASCARENHAS *et al.*, 2014), apenas recentemente Barboza e colaboradores (2021) utilizaram a lomustina no tratamento de um caso de TVTC resistente à vincristina e não responsivo à doxorrubicina.

O principal efeito adverso é a mielossupressão dose-dependente, que se manifesta por neutropenia aguda e trombocitopenia (HEADING *et al.*, 2011). A administração crônica da droga pode provocar disfunção hepática, avaliada laboratorialmente pela elevação sérica da alanina aminotransferase (ALT) e acarretar a descontinuidade temporária ou permanente da terapia (HOSOYA *et al.*, 2009). Toxicidade gastrointestinal é descrita em aproximadamente 40% dos pacientes, e o mais comum são episódios transitórios de êmese que podem durar até 24 horas (RODASKI & DE NARDI, 2008; HEADING *et al.*, 2011).

A neutropenia induzida pela lomustina possui nadir (momento no qual a contagem de determinada linhagem celular hematopoiética alcança seu número mais baixo, após uma sessão de quimioterapia) entre cinco e sete dias. A trombocitopenia pode ocorrer com nadir entre sete a quatorze dias, porém em geral sua contagem retorna ao normal antes da próxima sessão de tratamento (RODASKI & DE NARDI, 2008).

8. Manejo da toxicidade medular em quimioterapia antineoplásica

Fármacos antineoplásicos podem afetar a dinâmica e o funcionamento da medula óssea em graus variados e em sua maioria, apresentam mielotoxicidade dose dependente (RODASKI & DE NARDI, 2008; GUSTAFSON & BAILEY, 2020). Para a segurança dos pacientes que necessitam da administração de protocolos de tratamento com agentes antineoplásicos, é necessário o monitoramento através de exames hematológicos de hemograma para verificar a ocorrência e a duração de possível mielossupressão (DE NARDI *et al.*, 2016; GUSTAFSON & BAILEY, 2020).

Após o período de nadir, inicia-se o período de recuperação medular até que os parâmetros hematológicos retornem aos valores normais ou próximos ao verificado pré-tratamento. O conhecimento do tempo de nadir dos diferentes fármacos antineoplásicos é importante para diagnosticar a mielossupressão, e determinar sua intensidade e duração (RODASKI & DE NARDI, 2008; DE NARDI *et al.*, 2016).

A primeira alteração perceptível no hemograma quando ocorre mielossupressão é a leucopenia neutrofílica devido ao curto período de meia vida dos neutrófilos (4 a 6 horas na circulação), seguida da trombocitopenia (4 a 6 dias na circulação). As alterações em linhagem eritróide ocorrem em casos de tratamentos prolongados ou muito severos, já que a meia vida

eritrocitária no cão é de aproximadamente 120 dias e 60 dias na espécie felina (LUCIDI & TAKAHIRA, 2007).

Quando há desenvolvimento de toxicidade medular durante o tratamento quimioterápico com agentes antineoplásicos, as alterações sanguíneas podem trazer complicações sérias e até fatais ao paciente. Portanto, algumas medidas podem ser adotadas para evitá-las, como interromper transitória ou permanentemente o protocolo, reduzir a dose do citostático, administrar antibióticos de forma profilática para impedir infecções e sepse, além da utilização de fatores de crescimento hematopoiético empregados para reduzir a incidência e a gravidade da duração da neutropenia pós-quimioterapia (LUCIDI & TAKAHIRA, 2007; RODASKI & DE NARDI, 2008).

Como existe a necessidade de recuperação medular completa ou parcial antes de novas sessões de quimioterapia, é comum o uso de fatores estimuladores de colônia granulocítica como filgrastim (RODASKI & DE NARDI, 2008), carbonato de lítio (HAMMOND & DALE, 1982), ou até mesmo timomodulina.

Os fatores estimuladores de unidade de colônia granulocítica recombinante humano (rhG-CSF) são empregados com frequência em medicina veterinária com sucesso, principalmente para reduzir a duração e a intensidade das neutropenias, relacionadas à mielotoxicidade e mielossupressão causadas por quimioterápicos antineoplásicos em altas doses. Como são linhagem específico, atuam sobre precursores medulares de granulócitos, aumentando o número e a função dos neutrófilos. É possível verificar aumentos da contagem neutrofílica no sangue periférico duas horas após a administração, e da produção medular em um a três dias. O retorno aos parâmetros de normalidade ocorre por volta do quinto dia após as administrações, contudo a magnitude da resposta irá depender da duração do tratamento e do número de células tronco viáveis no tecido medular (LUCIDI & TAKAHIRA, 2007).

Referências

ABEKA, Y. T. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). Cancer therapy and Oncology International Journal, v.14, n.4, p.1-9, 2019.

AGNEW, D. W.; MacLACHLAN, N. J. Tumors of genital system. In: Meuten D.J. Tumors in domestic animals. 5 ed. Ames: Willey Blackwell, p.689-722, 2017.

AJAYI, O. L. et al. Cytomorphological, histopathological and immunohistochemical observations on the histiocytic origin of canine transmissible venereal tumour. Sokoto Journal of Veterinary Sciences, v. 16, n. 2, p. 10-20, 2018.

AMARAL, A. S. et al. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003). Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, Portugal, v. 99, n. 551, p. 167-171, 2004.

AMARAL, A. S. et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. Revista Portuguesa de ciências veterinárias, v. 102, n. 563-564, p.253-260, 2007.

ARAÚJO, D. C. C. et al. Ocurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the University Federal Rural of Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v.38, n.3, 2016.

BALLESTERO F. H. et al. Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs? Veterinary and comparative oncology, v. 16, n. 3, p. 370-378, 2018.

BARBOZA, A. D. et al. Lomustine therapy for vincristine-resistant canine transmissible venereal tumor: a case report. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 43, n. 1, p. e001320-e001320, 2021.

BATAMUZI, E. K.; KRISTENSEN, F. Urinary tract infection: The role of canine transmissible venereal tumour. *Journal of Small Animal Practice*, v. 37, n. 6, p. 276-279, 1996.

BIRHAN, G.; CHANIE, M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Academic Journal of Animal Diseases*, v. 4, n. 3, p. 185-195, 2015.

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

CANNON, C. et al. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, v.56, n. 7, p.425-429, 2015.

CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. 2ª ed. Editora ArtMed, Porto Alegre, 1998.

CHAKKATH, T. et al. Preliminary metabolism of lomustine in dogs and comparative cytotoxicity of lomustine and its major metabolites in canine cells. *Veterinary Sciences*, v.1, p.159-173, 2014.

COSTA, M. T.; CASTRO, K. F. Tumor venéreo transmissível. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.

DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Veterinary Research Communications*, v.24, n.8, p.545-556, 2000.

DE NARDI, A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

DE NARDI, A. B.; REIS, N. P.; VIÉRA, R. B. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.

FACCINI, L. S. et al. Multiple metastases of a transmissible venereal tumor in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 47, 2019.

FRAMPTON, D. et al. Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. *Cancer Cell*. V.33, p. 620-633, 2018.

GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. *Veterinary Comparative Oncology*, v.14, n.1, p.1-12, 2013.

GERSON, S. L. et al. Alkylating agents. In: CHABNER, B.A., LONGO, D.L. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 5th Ed., Lippincott-Raven:Philadelphia, p. 267, 2011.

GUSTAFSON, D. L.; BAILEY, D. B. Cancer Chemoteryapy. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

GUSTAFSON, D. L.; PAGE, R. Cancer Chemotherapy. In: WITROW, S.J.; MACWEWEN, E.G. Small Animal Clinical Oncology. 5th Ed, Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, p. 171, 2013.

HAMMOND, W. P.; DALE, D. C. Cyclic Hematopoiesis: Effects of Lithium on Colony-Forming Cells and Colony-Stimulating Activity in Grey Collie Dogs. *Blood*, v.59, n.1, p. 179-184, 1982.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation *Cell*, v.144, n.5, p. 646-674, 2011.

HEADING, K. L.; BROCKLEY, L. K.; BENNETT, P. F. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–07). *Australian Veterinary Journal*, v. 89, n. 4, p. 109-116, 2011.

HOLMES, J. M. Measurement of the rate of death of canine transmissible venereal tumour cells transplanted into dogs and nude mice. *Research in Veterinary Science*, v.30, p.248-250, 1981.

HOSOYA, K. et al. Adjuvant CCNU (Lomustine) and Prednisone Chemotherapy for Dogs With Incompletely Excised Grade 2 Mast Cell Tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.45, n.1, p.14-18, 2009.

HOSOYA, K. et al. Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (Lomustine). *Veterinary and Comparative Oncology*, v.7, n.4, p.244-255, 2009.

HSIAO, Y. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- β 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *The Journal of Immunology*, v. 172, n. 3, p. 1508-1514, 2004.

HSIAO, Y. W. et al. Interactions of host IL-6 and IFN- γ and cancer-derived TGF- β 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 7, p. 1091-1104, 2008.

HUPPES, R. R. et al. Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. *Ars Veterinaria*. V.30, n.1, p.13-18, 2014.

KEGLER, K. et al. Vaginal canine transmissible venereal tumour associated with intra-tumoural leishmania spp. amastigotes in an asymptomatic female dog. *Journal of comparative pathology*, v. 149, n. 2-3, p. 156-161, 2013.

KOSACK, L. et al. The ERBB-STAT3 Axis Drives Tasmanian Devil Facial Tumor Disease. *Cancer Cell*, v.35, n.1, p.125-139, 2019.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Quimioterapia anticancerígena. Editora Roca, São Paulo, p. 105-116, 2004.

LIMA, C.R.O. et al. Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.50, n.3, p.238-246, 2013.

LIU, C. et al. Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 4, p. 479-491, 2008.

LUCIDI, C.A.; TAKAHIRA, R.K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. *Ciência Rural*, v. 37, n. 3, p. 915-920, 2007.

- MARCHAL, T. et al. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.57, n.1/2, p.1-11, 1997.
- MARINO, G.; GAGLIO, G.; ZANGHÌ, A. Clinicopathological study of canine transmissible venereal tumour in leishmaniotic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 53, n. 6, p. 323-327, 2012.
- MARISCAL, I. et al. Acute neutrophil response to short term stimulation with G-CSF and Thymomodulin (TMM) in Kostmann's Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, v.18, n.4, p.465, 1996.
- MASCARENHAS, M.B. et al. Immunohistochemical study of genital and extragenital forms of canine transmissible venereal tumor in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p.250-254, 2014.
- MITCHEL, E.; SCHEIN, P. Contributions of nitrosoureas to cancer-treatment. *Cancer Treatment Reports*, v.70, n.1, p.31-41, 1986.
- MODIANO, J. F.; KIM, J. H. The Etiology of Cancer. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.1-13, 2020.
- MOORE, A. et al. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.13, n.5, p.395-398, 1999.
- MOZOS, E. et al. Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Pathology*, v.33, p. 257-263, 1996.
- MURCHISON, E. P. et al. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- OSTRANDER, A.; DAVIS, B. W.; OSTRANDER, G. K. Transmissible tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, v.32, n.1, p.1-15, 2016.
- PARK, M. et al. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 18, n. 1, p. 130-133, 2006.
- PEIXOTO, P.V. et al. Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, Supl.2, p.101-107, 2016.
- PÉREZ, J.; DAY, M.J.; MOZOS E. Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Veterinary immunology and immunopathology*, v. 64, n. 2, p. 133-147, 1998.
- RAMADINHA, R. R. et al. Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, supl.1, p.65-69, 2016.
- RANGEL, M. M. M. et al. Aspectos gerais sobre os principais antineoplásicos utilizados na clínica veterinária de cães e gatos - revisão. *Revista Clínica Veterinária*, ano XIV, n.81, p. 38-52, 2009.
- RANGEL, M. M. M. et al. Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. *Australian journal of veterinary sciences*, v. 51, n. 2, p. 45-51, 2019.

RISBON, R. E. et al. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): A Retrospective Study of 46 Cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.20, n.6, p. 1389-1397, 2006.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. Editora MedVet, São Paulo, p. 67-76, 2008.

RODASKI, S.; NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*. Editora Roca, São Paulo, 2009.

SANTOS, F. C. A. et al. O Tumor Venéreo Transmissível Canino – Aspectos Gerais e Abordagens Moleculares (Revisão de Literatura). *Bioscience. Journal*, v.21, n.3, p.41-53, 2005.

SETTHAWONGSIN, C. et al. Conventional-Vincristine Sulphate vs. Modified Protocol of Vincristine Sulphate and L-asparaginase in Canine Transmissible Venereal Tumor. *Frontiers in veterinary science*, v. 6, p. 300, 2019.

SIDDLE, H. V.; KAUFMAN, J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*, v. 144, n. 1, p. 11-20, 2015.

SILVA, M. C. V. et al. Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no Hospital Veterinário da UFRSA. *Acta Veterinária Brasília*, Rio Grande do Norte, v. 1, n. 1, p. 28-32, 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*, Paraná, vol. 5, p. 41-48, 2000.

SPUGNINI, E. P. et al. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: Sticker sarcoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 1, p. 58, 2008.

UJVARI, B.; GATENBY, R. A.; THOMAS, F. The evolutionary ecology of transmissible cancers. *Infection, Genetics and Evolution*, v.39, p. 293-303, 2016.

YANG, T.; PALKER, T. J.; HARDING, M. W. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 33, n. 4, p. 255-262, 1991.

WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

CAPÍTULO I

EFICÁCIA DA LOMUSTINA NO TRATAMENTO DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO

**EFICÁCIA DA LOMUSTINA NO TRATAMENTO DO TUMOR VENÉREO
TRANSMISSÍVEL CANINO**

**LOMUSTINE EFFICACY IN TREATMENT OF CANINE TRANSMISSIBLE
VENEREAL TUMOR**

Autores: Thiago Souza Costa¹; Felipe Noleto de Paiva²; Bruna Sampaio Martins Land Manier¹; Cecília Lopes da Conceição³; Andressa Aparecida de Lima Reis³; Fabio Barbour Scott⁴; Julio Israel Fernandes⁵

1)Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGMV-UFRRJ

2)Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” Campus Jaboticabal – PPGCV -UNESP

3)Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGCV-UFRRJ

4)Professor Associado do Departamento de Parasitologia Animal da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

5)Professor Associado do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

RESUMO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma neoplasia transmissível de elevada casuística no Brasil. A quimioterapia com sulfato de vincristina é considerada o tratamento de eleição, contudo a necessidade de aplicações e monitoramento hematológico semanal, além dos custos, são obstáculo à adesão de parte dos tutores ao tratamento. A lomustina é um agente antineoplásico da classe dos alquilantes e por ser administrada por via oral, se torna uma opção de tratamento mais prática e menos onerosa para os tutores de animais portadores de neoplasias sensíveis ao fármaco. O objetivo do trabalho foi avaliar a eficácia terapêutica da lomustina em cães acometidos por TVTC. Foram selecionados 12 cães com diagnóstico citopatológico de TVTC genital. Os cães foram submetidos ao protocolo experimental com administração de lomustina na dose de 70 a 85 mg/m² por via oral, a cada 21 dias, totalizando no máximo dois ciclos de administrações. Os animais foram reavaliados a cada 7 dias até no máximo o dia +49 após a primeira dose da lomustina, para o acompanhamento da regressão das lesões neoplásicas através de mensurações. Entre os 12 cães submetidos ao protocolo com lomustina, 8/12 alcançaram remissão completa da neoplasia e foram considerados curados (66,6%), 1/12 apresentou resposta parcial ao tratamento (8,33%) e 3/12 apresentaram doença estável (25%). Efeitos adversos importantes como a leucopenia neutrofílica severa foram detectados em 3/12 cães (25%). O estudo clínico permite concluir que a lomustina pode ser uma opção de tratamento para o TVTC.

Palavras-chave: *neoplasia; quimioterapia; alquilantes; cães.*

ABSTRACT

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) is a highly casuistic transmissible neoplasm in Brazil. Chemotherapy with vincristine sulfate is considered the treatment of choice, however the need for weekly applications and hematological monitoring, in addition to costs, are obstacles to tutors adhesion to the treatment. Lomustine is an alkylating class antineoplastic agent, and because it is administered orally, it becomes a more practical and less costly treatment option for the tutors of animals with neoplasias sensitive to the drug. The objective of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of lomustine in dogs affected by TVTC. Twelve dogs with cytopathological diagnosis of genital TVTC were selected. The dogs were submitted to the experimental protocol with lomustine administration in the dose of 70 to 85 mg / m² orally, every 21 days, totaling a maximum of two administration cycles. The animals were reevaluated every 7 days until a maximum of +49 day after the first dose of lomustine, to monitor the regression of neoplastic lesions through measurements. Among the 12 dogs submitted to the lomustine protocol, 8/12 achieved complete remission of the neoplasia and were considered cured (66.6%), 1/12 had partial response to treatment (8.33%) and 3/12 had stable disease (25%). Important adverse effects such as severe neutrophilic leukopenia were detected in 3/12 dogs (25%). The clinical study concludes that lomustine may be a treatment option for TVTC.

Keywords: *neoplasia; chemotherapy; alkylants; dogs.*

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma neoplasia com distribuição mundial, que ocorre de forma mais frequente em países de zonas tropicais e subtropicais e países em desenvolvimento como o Brasil. A dinâmica de distribuição geográfica da doença está relacionada a população de cães errantes e ausência de programas de controle de natalidade na população canina das grandes cidades (MURCHISON *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; ARCILA-VILLA *et al.*, 2018).

As lesões clínicas características ocorrem em região genital de machos (pênis e prepúcio) e fêmeas (vulva e vagina), como massas eritematosas, multilobuladas e friáveis, única ou múltiplas, com aspecto de couve-flor, principalmente quando em região peniana. A presença de secreção sanguinolenta é frequente em lesões genitais de ambos os sexos. Quando em localizações anatômicas extragenitais, os sinais clínicos irão depender dos órgãos acometidos, e podem se manifestar como nódulos cutâneos e subcutâneos, deformação facial, epistaxe, exoftalmia, halitose e massas orais com comprometimento de elementos dentários, entre outros sintomas (HUPPES *et al.*, 2014; COSTA & CASTRO, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; ABEKA, 2019).

O diagnóstico pode ser obtido de forma presuntiva através da observação de lesões clínicas características na genitália de cães, contudo a confirmação requer a realização de exames citopatológicos e ou histopatológicos (WOODS, 2020). Quando em apresentações extragenitais, é importante fazer o diagnóstico diferencial para outras neoplasias como o mastocitoma, linfomas e o plasmocitoma (COSTA & CASTRO, 2016).

O TVTC é uma neoplasia que tende a responder satisfatoriamente aos protocolos de tratamento (GANGULY *et al.*, 2013). A abordagem cirúrgica outrora muito executada, está em desuso atualmente, devido ao considerável risco de recidivas locais (GANGULY *et al.*, 2013; ABEKA, 2019). Outras opções de tratamento como a radioterapia e a eletroquimioterapia

apresentam boa resposta, contudo, são mais utilizadas em casos de resistência ao tratamento convencional (SPUGNINI *et al.*, 2008; GANGULY *et al.*, 2013). O tratamento de eleição é a quimioterapia com sulfato de vincristina em doses que variam entre 0,5 a 0,75 mg/m², em aplicações endovenosas a cada 7 dias. Em média são necessários 4 a 6 ciclos de quimioterapia para obtenção da cura clínica (SILVA *et al.*, 2007; RODASKI & DE NARDI, 2008; RAMADINHA *et al.*, 2016).

No Brasil a legislação que rege a prática de biossegurança em estabelecimentos que possuem Serviços de Terapia Antineoplásica especifica diversos itens de segurança para a manipulação e aplicação de fármacos e descarte de resíduos utilizados em terapias antineoplásicas (ANVISA, RDC-2020, 2004). A adequação das clínicas e hospitais veterinários a legislação vigente faz com que os custos com equipamentos e materiais de biossegurança, sejam repassados ao consumidor final tutor dos animais acometidos por neoplasias. Os elevados custos com o tratamento fazem com que muitos animais acometidos pelo TVTC não consigam ser tratados nas grandes cidades.

A lomustina é um agente quimioterápico da classe dos alquilantes e grupo das nitrosureias, altamente lipossolúvel, propriedade que lhe confere grande capacidade de difusão tecidual e penetração nas células por difusão passiva (HEADING *et al.*, 2011; DE NARDI *et al.*, 2016). Seu mecanismo de ação necessita da replicação do DNA celular para agir, contudo, sua ativação pode ocorrer em diferentes fases do ciclo celular. A morte celular ocorre principalmente durante a fase S do ciclo celular, na qual seus metabólitos ativos atuam sobre a replicação do DNA (DE NARDI *et al.*, 2016; GUSTAFSON & BAILEY, 2020).

A indução de resistência tumoral aos quimioterápicos ocorrem através de muitos mecanismos possíveis. Os mecanismos envolvidos na resistência à lomustina estão mais relacionados ao aumento de reparo do DNA por parte do tumor, mas também podem estar relacionados ao fenômeno de resistência à múltiplas drogas (WICK & PLATTEN, 2014; DE NARDI *et al.*, 2016).

A lomustina é empregada no tratamento de neoplasias em cães e gatos, como alguns tipos de linfomas (MOORE *et al.*, 1999; RISBON *et al.*, 2006), mastocitomas (HOSOYA *et al.*, 2009) e sarcomas histiocíticos (CANNON *et al.* 2015). Apesar de ter eficácia relatada em protocolos de tratamentos de linfomas e sarcomas histiocíticos, somente recentemente a lomustina foi descrita como opção para o tratamento do TVTC em um caso resistente a vincristina (BARBOZA *et al.*, 2021). Atualmente, é necessária a busca por novas opções de tratamento na oncologia, isso inclui a utilização de agentes quimioterápicos mais seguros e eficazes, mas também deve-se ter o foco na praticidade e redução dos custos de tratamento. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da lomustina no tratamento do TVTC de ocorrência natural.

METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pela comissão de ética e uso de animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA nº 1768060819). Foram selecionados 12 cães atendidos entre os anos de 2017 e 2020 no Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, independente de raça, sexo ou idade para serem submetidos ao protocolo experimental. Os pacientes foram incluídos no estudo clínico mediante autorização dos tutores responsáveis. Foram incluídos no estudo

apenas cães que apresentavam tumores genitais passíveis de acompanhamento através de mensuração. Foram incluídos cães que não apresentavam comorbidades no ato do diagnóstico do TVTC ou nos quais foram identificadas comorbidades passíveis de tratamento antes do início do protocolo experimental.

Os diagnósticos de TVTC foram obtidos através de exames citopatológicos das lesões tumorais genitais e de linfonodos inguinais através da técnica de coleta por punção com agulha fina (PAF).

Foram realizadas avaliações e registros fotográficos no dia 0 e a cada 7 dias, até no máximo o dia +49. Para a inspeção das neoplasias, as lesões foram expostas através de retração prepucial em machos e com auxílio de espéculo vaginal em fêmeas. Em seguida, foram realizadas as mensurações em centímetros dos dois maiores diâmetros perpendiculares da neoplasia com auxílio de paquímetro digital. A área de superfície tumoral (ST) foi calculada através da fórmula $ST = \text{maior diâmetro} \times \text{menor diâmetro}$. A mensuração dos linfonodos inguinais dos animais acometidos por metástase regional seguiu a mesma metodologia. As fotografias foram feitas sempre em decúbito lateral, mantendo o posicionamento para cada paciente.

O protocolo experimental foi realizado através da administração oral de lomustina em apresentação farmacêutica de cápsulas de 10 e 40 mg em doses que variaram entre 70 e 85 mg/m² com intervalo de 21 dias, totalizando no máximo dois ciclos de administrações. As dosagens administradas para cada animal não puderam ser homogêneas devido a apresentação comercial disponível e a opção por não utilizar o fármaco em apresentações oriundas de farmácias de manipulação.

Os cães foram acompanhados com intervalos de 7 dias para a realização das revisões clínico-laboratoriais, nas quais foram submetidos a exame físico, inspeção e mensuração das lesões tumorais.

A resposta terapêutica ao protocolo experimental foi classificada seguindo o descrito por Rodaski & De Nardi (2008), em remissão completa (quando ocorreu a total involução das lesões clínicas), resposta parcial (quando ocorreu redução igual ou maior que 50% do tecido tumoral total mensurável) e doença estável (quando nenhuma alteração no tecido tumoral ou redução inferior a resposta parcial foi detectada). Para diagnosticar a remissão total e a cura clínica dos pacientes foram observados os parâmetros de involução completa das lesões clínicas e exames citológicos da região do leito tumoral. A ausência de células tumorais de TVTC nas amostras foi o parâmetro para diagnosticar a remissão completa da neoplasia.

Foram realizados hemogramas para avaliar o nadir para a lomustina (5 a 7 dias após a administração oral do fármaco) e bioquímica sérica (ALT, FA, ureia e creatinina) de forma seriada durante todo o período experimental, com intervalo de 7 dias. Os exames laboratoriais seriados foram realizados a fim de detectar possíveis mielotoxicidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Os efeitos correlacionados a mielotoxicidade foram classificados em discretos, moderados, severos e risco de vida, segundo o consenso publicado em 2011 pelo do “Veterinary cooperative oncology group” (VCOG, 2011).

Os pacientes que não apresentaram cura clínica com a utilização do protocolo experimental, foram posteriormente tratados através de protocolo quimioterápico convencional utilizando o sulfato de vincristina na dose de 0,75mg/m², administrado por via endovenosa, com intervalos de 7 dias entre aplicações, até a obtenção da cura clínica e citológica da neoplasia.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os dados epidemiológicos e clínicos dos cães selecionados para serem submetidos ao protocolo experimental. A idade dos pacientes variou entre 1 a 11 anos de idade. A ausência de conhecimento, por parte dos tutores responsáveis, sobre a idade real de alguns indivíduos, impossibilitou a observação da idade média entre os animais. Com relação a raça dos cães, onze eram sem raça definida e apenas um era da raça Pinscher.

Entre os animais selecionados, dez cães apresentavam lesões exclusivamente em região genital e dois tinham tumores genitais e metástases bilaterais em linfonodos inguinais diagnosticadas através de exame citopatológico.

O histórico de vida de todos os cães sugeria fortes indícios de risco para o desenvolvimento de TVTC. Cinco dos cães haviam sido resgatados da rua e adotados nos meses anteriores ao diagnóstico, quatro cães tinham histórico de fugas recentes e três tinham hábitos semi-domiciliares, ou seja, tinham tutores responsáveis, contudo, ficavam parte do dia livre e vagando nas ruas.

Tabela 1.1 Características epidemiológicas e clínicas dos cães diagnosticados com tumor venéreo transmissível canino submetidos ao protocolo experimental de tratamento com lomustina.

Animais	Raça	Sexo	Idade	S.T. no dia 0 (cm ²)	M.L.R.	Histórico
I	SRD	M	8 anos	2,96	Não	Semi-domiciliado
II	SRD	F	2 anos	16,50	Não	Resgatado da rua
III	SRD	F	5 anos	14,40	Não	Histórico de fuga
IV	SRD	M	7 anos	31,18	Sim	Resgatado da rua
V	SRD	F	adulta	8,59	Não	Histórico de fuga
VI	SRD	M	adulto	65,71	Não	Semi-domiciliado
VII	Pinscher	F	1 ano	5,14	Não	Resgatado da rua
VIII	SRD	F	adulta	18,40	Sim	Resgatado da rua
IX	SRD	M	3 anos	13,87	Não	Histórico de fuga
X	SRD	M	6 anos	9,51	Não	Resgatado da rua
XI	SRD	F	11 anos	31,61	Não	Semi-domiciliado
XII	SRD	M	7 anos	13,88	Não	Histórico de fuga

Legenda: S.T. – superfície tumoral; M.L.R. – metástase em linfonodo regional; SRD – sem raça definida.

Os dados referentes à resposta clínica ao tratamento experimental estão descritos na Tabela 2. As avaliações realizadas com intervalo de sete dias até a cura clínica ou com duração máxima até o dia +49 após a primeira administração do fármaco, permitiram observar que oito cães (8/12 – 66,6%) apresentaram remissão completa das lesões tumorais e foram considerados

curados da neoplasia. Um cão (1/12 - 8,33%) apresentou resposta parcial ao tratamento (ocorreu redução maior que 50% do tecido tumoral total mensurável) e três cães (3/12 - 25%) apresentaram doença estável (foram detectadas reduções inferiores a resposta parcial).

Foram necessários dois ciclos de administração de lomustina para obter a remissão completa em seis animais e apenas um ciclo de administração em dois dos animais. Os cães que apresentavam lesões vestigiais semelhantes à processo cicatricial no dia +42, não foram submetidos a um terceiro ciclo de administração da lomustina e foram acompanhados até o dia +49 para a realização de exame citopatológico e verificar a cura dos pacientes. Apesar da observação de remissão parcial da massa tumoral em genitália, o animal 8 não recebeu o segundo ciclo de administração da lomustina, por apresentar discreto aumento na área de superfície das metástases inguinais. As lesões tumorais antes e depois do tratamento com o protocolo experimental dos pacientes 2 e 9 estão ilustradas na Figura 1.

Os cães que inicialmente apresentavam focos metastáticos em linfonodos inguinais (animais 4 e 8) apresentaram respostas clínicas distintas. O animal 4 apresentou remissão completa das lesões genitais e metastáticas no dia +35, enquanto o animal 8 apresentou resposta parcial nas lesões genitais e doença estável, porém com discreto aumento de área de superfície com relação às metástases nodais.

Tabela 1.2: Avaliação da regressão da área de superfície tumoral (cm²) em relação ao tempo para obtenção de cura clínica e citológica dos animais acometidos por tumor venéreo transmissível canino tratados com lomustina.

	Dia 0	Dia +7	Dia +14	Dia +21	Dia +28	Dia +35	Dia +42	Dia +49
Animal 1	2,96	1,16	0,94	0,0				
Animal 2	16,50	12,04	6,35	4,56	2,37	0,17	0,0	
Animal 3	14,40	13,94	9,18	8,06	TP			
Animal 4	31,18	22,13	20,99	19,31	18,72	0,00		
Animal 5	8,59	8,38	5,68	7,86	7,88	7,01	6,97	TP
Animal 6	65,71	64,60	62,48	50,40	40,70	50,80	33,98	TP
Animal 7	5,14	2,49	1,12	0,81	0,00			
Animal 8	18,40	7,80	11,65	6,63	TP			
Animal 9	13,87	12,00	18,09	F	8,55	3,08	1,84	0,00
Animal 10	9,51	6,96	3,45	2,68	2,52	2,29	0,57	0,00
Animal 11	31,61	30,00	12,33	3,89	1,67	F	0,15	0,00
Animal 12	13,88	12,00	2,60	2,15	0,62	0,61	0,00	

Legenda: F – faltou à avaliação; TP – troca de protocolo para a administração do sulfato de vincristina.

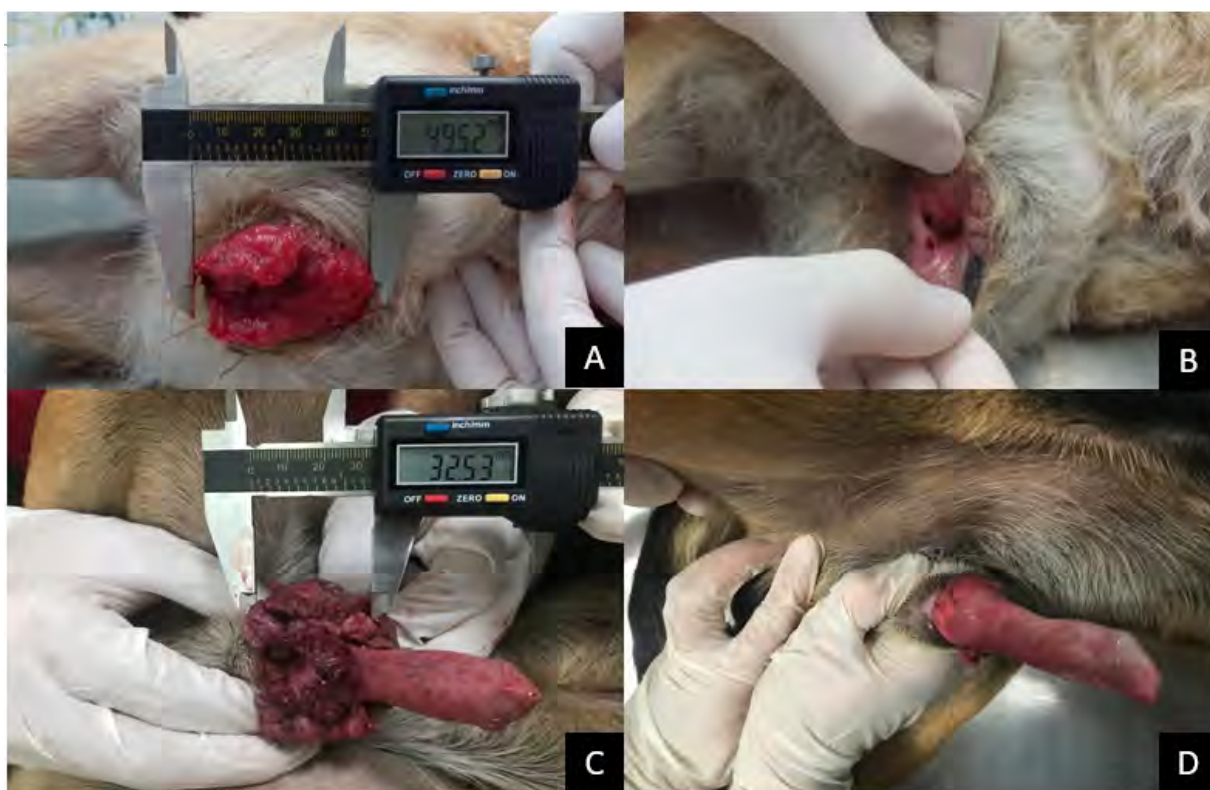


Figura 1.1: Fotografias das lesões tumorais em cães acometidos por TVTC genital, tratados com o protocolo experimental utilizando lomustina. A) Animal 2. Lesão tumoral eritematosa de superfície irregular, localizada em região vaginal de uma cadela no dia 0. B) Animal 2. Remissão completa das lesões tumorais no dia +42. C) Animal 9. Mensuração das lesões tumorais no dia 0. Retração prepucial e exposição de grande massa multilobulada eritematosa em região de base peniana. D) Animal 9. Dia +42. Retração prepucial e observação de pequenas alterações vestigiais resultantes de processo cicatricial.

Os efeitos adversos relacionados a mielotoxicidade da lomustina foram avaliados quanto à presença e intensidade. O efeito adverso mais frequente foi a leucopenia neutrofílica e esta variou de forma discreta até elevado risco de vida para o paciente. Trombocitopenias leves também foram observadas em alguns pacientes. Três cães (3/12 - 25%) desenvolveram neutropenia severa (≤ 999 neutrófilos/ μL^{-1}) verificada no período de nadir do fármaco. Estes foram tratados com fator estimulante de colônia granulocítica recombinante humano (rhG-CSF). A dose utilizada foi de $5\mu\text{g/Kg}$, através de aplicações por via subcutânea durante três dias consecutivos e ocorreu o retorno aos parâmetros hematológicos normais ou valores próximos disso. Em nenhum caso foi necessária a interrupção do tratamento devido à ausência de recuperação medular.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novas modalidades de tratamento eficazes, que reduzam os custos e aumentem a praticidade para os tutores, é necessária atualmente. O índice de abandono de tratamento, ou até mesmo de não tratamento, em cães diagnosticados com TVTC atendidos no

local do estudo é de aproximadamente 40% (Paiva, F.N. – dados do Serviço de Oncologia Veterinária da UFRRJ), e geralmente estão relacionados aos custos do tratamento e/ou a necessidade de acompanhamento semanal dos pacientes. Situação semelhante foi observada por Huppés e colaboradores (2014) em estudo realizado em outra universidade no Brasil.

É amplamente descrito na literatura que o TVTC é transmitido principalmente através da transplantação de células tumorais durante o coito, portanto cães errantes ou com livre acesso à rua são mais susceptíveis a doença (BRANDÃO *et al.*, 2002; MURCHISON *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; ABEKA, 2019). Os dados epidemiológicos do estudo referentes ao histórico dos animais demonstrou que todos apresentavam risco ao desenvolvimento da doença, já que tinham histórico recente de vida livre ou fugas do domicílio.

Com relação a outros dados epidemiológicos como raça, sexo e idade, os resultados encontrados estão em concordância com os descritos em literatura (CRUZ *et al.*, 2010; HUPPES *et al.*, 2014; PEIXOTO *et al.*, 2016; ARCILA-VILLA *et al.*, 2018). A marcada prevalência de cães sem raça definida é frequentemente observada na região do estudo (SILVA *et al.*, 2013; PAULINO *et al.*, 2018), quando os levantamentos realizados dizem respeito às enfermidades que não apresentam caráter racial destacado (ARAÚJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; TOLEDO & MOREIRA, 2018). Além disso, é notória a maioria de cães sem raça definida livres nas ruas em muitos municípios do Brasil. Quanto a idade, ressalta-se que apenas uma paciente era geriatra, enquanto os demais eram cães jovens ou adultos em idade reprodutiva. Não houve diferença de prevalência sexual entre os acometidos. A literatura é discordante quanto a esse tópico, e parte dos estudos apontam para uma maior prevalência entre fêmeas, e se baseiam no fato que um único macho pode transmitir a doença para muitas fêmeas (HUPPES *et al.*, 2014; ABEKA, 2019), contudo estudo global realizado por Strakova e Murchison (2014) não observou essa diferença.

Além da genitália, o TVTC pode acometer diferentes regiões anatômicas como cavidades oral e nasal, pele e outras (PEIXOTO *et al.*, 2016; WOODS, 2020). Foram selecionados cães que apresentaram lesões genitais e/ou metástases em linfonodos inguinais para possibilitar a mensuração das lesões neoplásicas e a resposta ao tratamento.

O critério de mensuração das lesões foi adotado para padronizar as avaliações, já que as lesões neoplásicas nos diferentes animais apresentaram particularidades que impossibilitaram a obtenção de medidas suficientes para calcular o volume de cada massa tumoral. Entre as particularidades mencionadas destacam-se tumores intravaginais imensuráveis quanto à profundidade da massa neoplásica, e tumores em pênis e prepúcio com dimensões que impossibilitaram a exposição do pênis e por consequência das lesões tumorais em sua totalidade.

Foram realizadas no máximo duas administrações de lomustina em cada paciente. Este protocolo foi idealizado para observar a resposta ao fármaco em um período semelhante ao necessário para a obtenção de remissão completa descrita com a vincristina (HUPPES *et al.*, 2014; RAMADINHA *et al.*, 2016).

Dos 8 cães que foram curados com o tratamento, dois alcançaram remissão completa da neoplasia com apenas uma administração da lomustina. Este resultado pode ser explicado pelo tamanho inicial da neoplasia nestes indivíduos, os quais eram significativamente menores (2,96 e 5,14 cm²) que a média das demais (22,36 cm²).

Os outros 6 cães curados com o tratamento após duas administrações de lomustina apresentavam lesões iniciais de tamanhos bastante variados (13,87 a 31,61 cm²). Este resultado mostra que em alguns casos, a lomustina pode ser eficaz no controle do TVTC independente do tamanho das lesões iniciais.

O tempo necessário para obtenção da remissão completa nos 8 cães curados com a lomustina foi de 5 a 6 semanas. Este resultado é um pouco mais demorado quando comparado a

estudos realizados com o sulfato de vincristina para o tratamento do TVTC, que mostram uma média de 4 a 6 semanas de duração (HUPPES *et al.*, 2014; RAMADINHA *et al.*, 2016; SETTHAWONGSIN *et al.*, 2019).

Apesar da diferença na duração do tratamento, a lomustina apresenta algumas vantagens. A praticidade de administração, que pode ser realizada no domicílio pelo tutor, além de facilitar o tratamento de cães agitados e/ou agressivos, comportamentos que complicam a administração endovenosa da vincristina. Este último destaca-se pelo fato do fármaco ser vesicante e poder causar lesões nos casos de extravasamento vascular (BILLER *et al.*, 2016).

Doença estável foi observada em três cães, dois deles mesmo após a segunda administração de lomustina. Nestes casos a ausência de resposta clínica pode ter sido causada por mecanismos intrínsecos de resistência tumoral ao fármaco. Existem múltiplas vias envolvidas em mecanismos de resistência quimioterápica (FLOREZ *et al.*, 2014; GERARDI *et al.*, 2014; WICK & PLATTEN, 2014; KLOPFLEISCH *et al.*, 2016; GUSTAFSON & BAILEY, 2020). A lomustina pertence ao grupo dos alquilantes e os principais mecanismos de resistência tumoral aos fármacos desse grupo são relacionados ao aumento de atividade de enzimas que maximizam a excreção ou a inativação de fármacos como a glutatona s-transferase (GERARDI *et al.*, 2014; KLOPFLEISCH *et al.*, 2016). Outro mecanismo de resistência aos alquilantes é a alta expressão de O⁶-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) que resultam na proteção ao DNA contra a adição do grupamento alquil realizada por esses agentes antineoplásicos (WICK & PLATTEN, 2014; KAMBAYASHI *et al.*, 2015; KLOPFLEISCH *et al.*, 2016). A avaliação preditiva desses mecanismos pode ser importante para direcionar a escolha do tratamento de forma individualizada.

Dois cães tinham metástases nodais e apenas um apresentou a remissão completa das lesões genital e metastática. O outro paciente apresentou doença estável e teve seu protocolo modificado no dia +28 para a administração de sulfato de vincristina. A opção pela troca de tratamento antes da segunda administração da lomustina foi decorrente do discreto aumento das lesões metastáticas e a prioridade pelo bem-estar do paciente.

Não foi possível avaliar resposta a lomustina em TVTC resistentes ao sulfato de vincristina devido à ausência de casos durante o período do estudo. Contudo, como a resistência aos antineoplásicos ocorrem por diferentes vias e os principais mecanismos conhecidos podem ser distintos entre os fármacos alquilantes e os agentes antimicrotubulares (KLOPFLEISCH *et al.*, 2016; GUSTAFSON & BAILEY, 2020), é possível que a lomustina seja eficaz em parte desses casos, como descrito recentemente por Barboza e colaboradores (2021) em um relato de caso.

A mielotoxicidade é frequentemente observada em pacientes submetidos a quimioterapia com lomustina (HEADING *et al.*, 2011; BILLER *et al.*, 2016). Os três cães que apresentaram leucopenia neutrofílica severa (25% dos casos) foram submetidos a tratamento com rhG-CSF. Sua utilização é uma das opções terapêuticas recomendadas nos casos de neutropenia severa pós-tratamento quimioterápico (LUCIDI & TAKAHIRA, 2007). A utilização nos casos observados no estudo foi importante para evitar quadros graves relacionados a infecções e sepse.

Outra alteração observada foi a elevação sérica de ALT na paciente 3, que apesar de apresentar redução significativa da neoplasia, teve seu tratamento experimental suspenso antes da segunda administração de lomustina. Segundo parte da literatura (RODASKI & DE NARDI, 2008) a hepatotoxicidade é considerada rara, contudo, outros pesquisadores descreveram elevada frequência de desse efeito adverso (HEADING *et al.*, 2011; GUSTAFSON & BAILEY, 2020). As alterações laboratoriais de elevação de ALT, e menos frequentemente de AST e fosfatase alcalina, são mais observadas no uso crônico e devem ser monitoradas devido ao risco de hepatite medicamentosa grave e progressiva (HEADING *et al.*, 2011; DE NARDI *et al.*, 2016; GUSTAFSON & BAILEY, 2020).

CONCLUSÃO

A lomustina foi eficaz no tratamento da maioria dos cães acometidos pelo TVTC, independentemente do tamanho das lesões iniciais, e pode ser opção à vincristina em algumas situações. São necessários mais estudos para elucidar os mecanismos envolvidos nos casos de resistência intrínseca a lomustina nos casos de TVTC.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- ABEKA, Y. T. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). **Cancer therapy and Oncology International Journal**, v.14, n.4, p.1-9, 2019.
- ARAÚJO, D. C. C. *et al.* Occurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the University Federal Rural of Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.3, 2016.
- ARCILA-VILLA, A.; DUSSÁN-LUBERT, C.; PEDRAZA-ORDOÑEZ, F. Distribution and prevalence of transmissible venereal tumor in the Colombian canine population. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, v. 31, n. 3, p. 180-187, 2018.
- BARBOZA, A. D. *et al.* Lomustine therapy for vincristine-resistant canine transmissible venereal tumor: a case report. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 43, n. 1, p. e001320-e001320, 2021.
- BILLER, B. *et al.* 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016
- BRANDÃO, C. V .S. *et al.* Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia*, São Paulo, n. 1, v. 5, p. 25-31, 2002.
- CANNON, C. *et al.* Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, v.56, n. 7, p.425-429, 2015.
- COSTA, M. T.; CASTRO, K. F. Tumor venéreo transmissível. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.
- CRUZ, J. P.; *et al.* Tumor venéreo transmissible en caninos del área metropolitana de la ciudad de México. *Revista Científica*, v. 20, n. 4, p. 362-366, 2010.
- DE NARDI, A. B.; REIS, N. P.; VIÉRA, R. B. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.

- FLÓREZ, M. M.; FEO, H. B.; ROCHA, N. S. Tumor venéreo transmissível canino: expressão dos genes MDR-1, TP53 e da família Bcl-2 e suas implicações no comportamento biológico e terapêutico. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, p. 277-278, 2014.
- GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. *Veterinary Comparative Oncology*, v.14, n.1, p.1-12, 2013.
- GERARDI, D. G. et al. Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein, glutathione-S-transferase pi and p53 in canine transmissible venereal tumor. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 34, n. 1, p. 71-78, 2014.
- GUSTAFSON, D. L.; BAILEY, D. B. Cancer Chemotherapy. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.
- HEADING, K. L.; BROCKLEY, L. K.; BENNETT, P. F. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–07). *Australian Veterinary Journal*, v. 89, n. 4, p. 109-116, 2011.
- HOSOYA, K. et al. Adjuvant CCNU (Lomustine) and Prednisone Chemotherapy for Dogs With Incompletely Excised Grade 2 Mast Cell Tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.45, n.1, p.14-18, 2009.
- HUPPES, R. R. et al. Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. *Ars Veterinaria*. V.30, n.1, p.13-18, 2014.
- KAMBAYASHI, S. et al. Expression of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase causes lomustine resistance in canine lymphoma cells. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 79, n. 3, p. 201-209, 2015.
- KLOPFLEISCH, R.; KOHN, B.; GRUBER, A. D. Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. *The Veterinary Journal*, v. 207, p. 63-72, 2016.
- LUCIDI, C. A.; TAKAHIRA, R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. *Ciência Rural*, v. 37, n. 3, p. 915-920, 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RDC Nº 220, DE 21 DE SETEMBRO DE 2004. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004.html
- MOORE, A. et al. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.13, n.5, p.395-398, 1999.
- MURCHISON, E. P. et al. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- PAULINO, P. G. et al. Epidemiology of Ehrlichia canis in healthy dogs from the Southeastern region of the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Preventive veterinary medicine*, v. 159, p. 135-142, 2018.
- PEIXOTO, P. V. et al. Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, Supl.2, p.101-107, 2016.

RAMADINHA, R. R. et al. Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, supl.1, p.65-69, 2016.

RISBON, R. E. et al. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): A Retrospective Study of 46 Cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.20, n.6, p. 1389-1397, 2006.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. Editora MedVet, São Paulo, p. 67-76, 2008.

SETTHAWONGSIN, C. et al. Conventional-vincristine sulfate vs. modified protocol of vincristine sulfate and l-asparaginase in canine transmissible venereal tumor. *Frontiers in veterinary science*, v. 6, p. 300, 2019.

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 Veterinária Brasília*, Rio Grande do Norte, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2007.

SILVA, C. B. et al. Seroepidemiological aspects of *Leishmania* spp. in dogs in the Itaguaí micro-region, Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 22, n. 1, p. 39-45, 2013.

SPUGNINI, E. P. et al. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: Sticker sarcoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 1, p. 58, 2008.

STRAKOVA, A.; MURCHISON, E. P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC veterinary research*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2014.

TOLEDO, G. N.; MOREIRA, P. R. R. Tumor venéreo transmissível canino. *Investigação*. Franca, v. 17, n. 3, p. 33-39, 2018.

VCOG. Veterinary cooperative oncology group-common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. 1. *Veterinary Comparative Oncology*, v. 14, n. 4, p. 417-446, 2011.

WICK, W.; PLATTEN, M. Understanding and targeting alkylator resistance in glioblastoma. *Cancer discovery*, v. 4, n. 10, p. 1120-1122, 2014.

WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 20

CAPÍTULO II

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DO TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL NA REGIÃO DO RIO DE JANEIRO, BRASIL (2015 - 2020)

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DO TUMOR
VENÉREO TRANSMISSÍVEL NA REGIÃO DO RIO DE JANEIRO, BRASIL (2015 -
2020)**

**EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, AND THERAPEUTICS ASPECTS OF CANINE
TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR IN THE REGION OF RIO DE JANEIRO,
BRAZIL (2015 – 2020)**

Autores: Thiago Souza Costa¹; Felipe Noleto de Paiva²; Bruna Sampaio Martins Land Manier¹; Dayane Collares Araújo³; Gabriel Brito Ribeiro⁴; Julio Israel Fernandes⁵

1)Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGMV-UFRRJ

2)Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” Campus Jaboticabal – PPGCV -UNESP

3)Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGCV-UFRRJ

4)Discente de graduação em Biomedicina – Universidade Estácio de Sá

5)Professor Associado do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

RESUMO

O tumor venéreo transmissível (TVT) apresenta elevada incidência no Brasil, relacionada a elevada população de caninos errantes e a ineficácia dos programas de controle epidemiológicos. O objetivo do estudo foi descrever dados epidemiológicos, manifestação clínica e o tratamento empregado em cães acometidos pelo TVT no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro entre os anos de 2015 e 2020. Foram diagnosticados 252 cães com TVT durante o período do estudo, sendo 81,3% cães sem raça definida, 50,4% machos e 49,6% fêmeas, e com 88,9% animais jovens ou adultos. A região genital foi acometida em 77,3% dos casos. Lesões exclusivamente extragenitais foram observadas em 22,6% dos casos. Quanto ao tratamento, 40,1% dos cães não receberam tratamento. Entre os animais tratados, 99,3% utilizaram protocolo com sulfato de vincristina e em 77,2% o tratamento resultou em remissão total da neoplasia, com a realização de 4 a 6 sessões do quimioterápico. Conclui-se que o TVT é uma neoplasia frequentemente relacionada a cães sem raça definida, localizados na região genital, com secreção hemorrágica sendo o principal sinal clínico reportado pelos proprietários. O sulfato de vincristina é a terapia mais empregada, com alta eficácia. Entretanto, apesar de ser uma neoplasia com bom prognóstico, o alto índice de não adesão ou abandono ao tratamento representa um importante fator a ser considerado e trabalhado pelos médicos veterinários.

Palavras-chave: cães; neoplasias transmissíveis; quimioterapia; TVT.

ABSTRACT

The transmissible venereal tumor (TVT) has a high incidence in Brazil, related to the high population of stray dogs and the ineffectiveness of epidemiological control programs. The aim of this study was to describe the epidemiological data, clinical manifestations and the treatment used in dogs affected by TVT at the Veterinary Hospital of the Federal Rural University of Rio de Janeiro, between 2015 and 2020. A total of 252 dogs with TVT were diagnosed during the study period. The epidemiological data indicated 81.3% mixed-breed dogs, 50.4% males and 49.6% females, and 88.9% young or adult animals. The genital region was affected in 77.3% of cases. Exclusively extragenital lesions were observed in 22.6% of cases. Regarding treatment, 40.1% of the dogs received no treatment. Among the treated animals, 99.3% used a protocol with vincristine sulfate and in 77.2% the treatment resulted in total remission of the neoplasm, with 4 to 6 chemotherapy sessions. It is concluded that TVT is a neoplasm often related to mixed breed dogs, located in the genital region, with hemorrhagic secretion being the main clinical sign reported by owners. Vincristine sulfate is the most used therapy, with high efficacy. However, despite being a neoplasm with a good prognosis, the high rate of non-adherence or abandonment to treatment represents an important factor to be considered and worked on by veterinarians.

Keywords: *dogs; transmissible neoplasms; chemotherapy; TVT.*

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível canino (TVT), também denominado sarcoma de Sticker, sarcoma venéreo transmissível, granuloma venéreo, sarcoma infeccioso, linfossarcoma transmissível, condiloma canino ou tumor venéreo contagioso dos cães (Ganguly et al. 2013, Woods 2020), é um tumor transmissível, disseminado principalmente por via sexual, de acometimento em caninos domésticos e canídeos selvagens (Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020).

Sua transmissão ocorre através da transferência alogênica de células cancerígenas vivas, sem a ocorrência de transformação celular maligna no hospedeiro afetado (Santos et al. 2005, Agnew & MacLachlan 2017). Mecanicamente, se tem a transmissão pela cópula, além da lambedura, mordedura e arranhadura, para mucosas ou pele (Agnew & MacLachlan 2017). Quando na transmissão mecânica pela pele é necessária a presença de escoriações, não havendo relatos de desenvolvimento tumoral em pele íntegra (Santos et al. 2005, Ganguly et al. 2013). O número de células transplantadas é considerado relevante, sendo estimado que apenas 13% das células transplantadas permanece viável e sobrevive no hospedeiro (Holmes 1981, Murchison et al. 2014).

A distribuição da doença é considerada mundial, com exceção da Antártida (Ganguly et al. 2013), e a prevalência é mais elevada em países de clima tropical e subtropical, e nos países em desenvolvimento, onde a população canina errante é maior, e as políticas de castração precoce e controle populacional são menos difundidas (Murchison et al. 2014, Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020).

No Brasil, o TVT apresenta elevada incidência e ampla distribuição territorial, presente em pelo menos 19 estados além do distrito federal (Pimentel et al. 2021), justificado pela elevada população de caninos errantes somada a ineficácia dos programas de controle epidemiológico (Sousa et al. 2000, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016). O perfil epidemiológico de maior acometimento é observado em fêmeas, sem raça definida, em idade sexualmente ativa, com lesões presentes predominantemente na região genital (Sousa et al. 2000, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016, Pimentel et al. 2021).

O objetivo do presente trabalho foi descrever o perfil epidemiológico do TVT, associado a manifestação clínica mais comumente observada, aos sítios de maior acometimento, à macroscopia das lesões clínicas; às modalidades de tratamento empregadas, e à resposta clínica observada. O levantamento visa estabelecer dados que ilustrem a realidade brasileira acerca da doença.

METODOLOGIA

Foram analisados os prontuários de atendimentos do serviço de oncologia do hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), referente ao período de janeiro de 2015 a janeiro de 2020, totalizando um retrospecto de cinco anos. O hospital veterinário alocado na UFRRJ se localiza no município de Seropédica, estado do Rio de Janeiro, região Sudeste do Brasil. Os pacientes atendidos foram provenientes da cidade de Seropédica, bem como da cidade do Rio de Janeiro e região metropolitana.

Os prontuários avaliados continham dados sobre resenha, anamnese, exame clínico, diagnóstico e tratamento realizado. Os dados referentes aos atendimentos dos animais diagnosticados com tumor venéreo transmissível foram avaliados individualmente, sendo incluídos no estudo apenas os pacientes que tiveram seu diagnóstico concluído por avaliação citopatológica ou histopatológica. Para a confirmação do diagnóstico foram utilizados critérios estabelecidos em literatura (Ganguly et al. 2013, Woods 2020). A porcentagem de diagnósticos obtido por cada método não foi incluída no levantamento.

Os dados epidemiológicos abordados foram: sexo, idade, raça e porte dos animais acometidos. O parâmetro da idade foi dividido em quatro grupos referentes a quatro faixas etárias, adaptadas de Creevy et al. (2019), determinando como ‘filhote’ os animais com até 1 ano de idade; ‘jovem’ os animais entre 2 e 4 anos de idade; ‘adulto’ os animais entre 4 e 10 anos de idade e ‘idoso’ os animais acima de 10 anos de idade.

Os demais dados epidemiológicos analisados incluíram: manifestação clínica da doença e localização anatômica, conforme descrição presente na ficha de atendimento, preenchida pelo médico veterinário responsável nos diferentes anos incluídos no estudo. O parâmetro de tratamento foi avaliado inicialmente de acordo com a modalidade terapêutica escolhida. Nos casos da modalidade quimioterápica, foi avaliado o protocolo empregado, o número de sessões e resposta ao tratamento. A resposta ao tratamento foi avaliada seguindo os critérios descritos por Ferreira & De Nardi (2022). Para confirmação nos casos considerados curados, foi executado procedimento padrão do hospital veterinário, com realização de exame de citologia para verificação da ausência de células neoplásicas remanescentes.

Foi realizada análise estatística simples descritiva dos dados coletados. Os valores percentuais descritos no trabalho foram aproximados quando necessário. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não houve qualquer interferência nas decisões clínicas e terapêuticas dos casos, incluindo autorização do Comitê de Ética no Uso de Animais, do Instituto de Veterinária, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA-IV-UFRRJ).

RESULTADOS

Foram obtidos um total de 252 prontuários referentes a animais que preenchiam todos os critérios de inclusão, atingindo uma média de aproximadamente 50 casos por ano.

Os dados de perfil epidemiológico foram avaliados de acordo com o perfil racial, etário e sexual. Em relação às raças, 205/252 (81,3%) animais foram considerados sem raça definida (SRD); 8/252 (3,2%) animais da raça Poodle; 8/252 (3,2%) animais da raça Labrador; 5/252 (2,0%) animais da raça Chow Chow; 5/252 (2,0%) animais da raça Pinscher; 4/252 (1,6%) animais da raça Pitbull; com as demais raças somando menos que 1,5% dos casos.

Quanto ao sexo, 127/252 (50,4%) animais eram do sexo masculino e 125/252 (49,6%) eram do sexo feminino. Em relação a faixa etária, 12/252 (4,8%) animais foram classificados como filhotes; 85/252 (33,7%) animais foram classificados como jovens, 139/252 (55,2%) animais foram classificados como adultos e 16/252 (6,3%) animais foram classificados como idosos. A variação etária foi de 4 meses até 17 anos de idade, e a média foi de 5,4 anos.

Em relação ao acometimento, foram observados 232/252 (92,1%) casos acometendo um único sítio anatômico; 19/252 (7,5%) casos acometendo dois sítios anatômicos diferentes; e 1/252 (0,4%) caso acometendo três sítios anatômicos diferentes. A localização genital em sítio único foi a mais frequente e representou 179/252 (71%) casos, seguido pela localização nasal em sítio único com 25/252 (9,9%) casos e a localização cutânea em sítio único com 13/252 (5,2%) casos. Os casos extragenitais em acometimento único ou múltiplo somaram 57/252 (22,6%) casos, e os casos de acometimento em múltiplos sítios com envolvimento da região genital somaram 16/252 (6,3%) casos. As localizações específicas de acometimento foram descritas na tabela 1.

Tabela 2.1: Localização anatômica do tumor venéreo transmissível canino expresso em valor absoluto e porcentagem (em valores aproximados).

Acometimento	Localização anatômica	N=	%
Sítio anatômico único	Genital	179	71,0%
	Nasal	25	9,9%
	Cutâneo	13	5,1%
	Ocular	4	1,6%
	Oral	4	1,6%
	Linfonodo	3	1,2%
	Perianal	2	0,8%
	Faringe	1	0,4%
	Uterino	1	0,4%
Sítio anatômico múltiplo	Genital + Cutâneo	7	2,8%
	Genital + Nasal	3	1,2%
	Genital + Linfonodo	2	0,8%
	Genital + Mama	1	0,4%
	Genital + Ocular	1	0,4%
	Genital + Perianal	1	0,4%
	Nasal + Oral	1	0,4%
	Cutâneo + Ocular	1	0,4%
	Cutâneo + Oral	1	0,4%
	Cutâneo + Perianal	1	0,4%
	Genital + Cutâneo + Nasal	1	0,4%

Quanto ao aspecto macroscópico, 162/252 (64%) casos foram descritos como lesões hemorrágicas; 89/252 (35%) casos foram descritos como lesões friáveis; 41/252 (16%) casos foram descritos como lesões ulcerados; 34/252 (13%) casos foram descritos como lesões irregulares e 17/252 (7%) casos foram descritos como lesões hiperêmicas. O aspecto foi descrito conforme constava nos prontuários. Nessa avaliação os critérios não foram considerados excludentes, mas sim somatórios, de modo que diferentes características foram atribuídas a um mesmo tumor. Para avaliação da manifestação clínica de acordo com a localização anatômica, foram considerados os casos de manifestação em um único sítio somados aos casos de manifestação em múltiplos sítios, com resultados descritos no quadro 2.

Tabela 2.2: Aspecto clínico associado a localização anatômica do tumor venéreo transmissível canino, expressos em valor absoluto e porcentual (em valores aproximados).

Localização anatômica	Hemorrágico	Friável	Hiperêmico	Ulcerado	Irregular
Genital (N=195)	137/195 (70%)	84/195 (43%)	16/195 (8%)	19/195 (10%)	26/195 (13%)
Nasal (N=30)	19/30 (63%)	8/30 (27%)	0	2/30 (7%)	2/30 (7%)
Cutâneo (N=24)	7/24 (29%)	4/24 (17%)	1/24 (4%)	10/24 (42%)	2/24 (8%)
Ocular (N=6)	1/6 (17%)	1/6 (17%)	0	5/6 (83%)	2/6 (33%)
Oral (N=6)	2/6 (33%)	3/6 (50%)	1/6 (17%)	2/6 (33%)	0
Linfonodos (N=5)	0	0	0	0	0
Perianal (N=4)	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0	2/4 (50%)	0
Uterino (N=1)	0	0	0	1/1 (100%)	0
Mama (N=1)	0	0	0	0	0
Faringe (N=1)	0	0	0	0	0

Em relação ao tratamento, foram tratados com quimioterapia como modalidade única 150/252 (59,5%) casos, com 1/252 (0,4%) caso tratado com cirurgia como modalidade única, e 101/252 (40,1%) casos não recebendo nenhuma forma de tratamento. O caso tratado com a modalidade cirúrgica única teve recomendação posterior de tratamento quimioterápico adjuvante, que não foi realizado pelo tutor.

Dentre os pacientes tratados com a quimioterapia como modalidade única, 149/150 (99,33%) receberam o protocolo de sulfato de vincristina como agente único, na dose de 0,7 a 0,75mg/m², semanalmente; e em 1/150 (0,66%) caso iniciou-se com protocolo utilizando a vincristina, com posterior alteração para protocolo de doxorrubicina como agente único, na dose de 30mg/m², a cada 21 dias.

Dentre os pacientes que receberam o protocolo com sulfato de vincristina, 115/149 (77,2%) casos manifestaram remissão completa ao fim do tratamento e 34/149 (22,8%) casos tiveram o protocolo interrompido antes do final. A razão para interrupção do protocolo foi atribuída a decisão do tutor em todos os casos. O paciente que recebeu doxorrubicina apresentou remissão completa das lesões.

Os 115 pacientes que receberam tratamento com sulfato de vincristina e manifestaram remissão completa da neoplasia foram descritos com relação à localização anatômica e número de sessões realizadas, na tabela 3. Os casos de localização múltipla foram considerados como um grupo único, não havendo distinção na localização.

Tabela 2.3: Animais acometidos por tumor venéreo transmissível canino tratados com sulfato de vincristina e com remissão completa, relacionados a localização anatômica e número de sessões de quimioterapia, expresso em valor absoluto e porcentual (em valores aproximados).

Localização anatômica	Até 4 sessões	Entre 5 e 6 sessões	Mais de 6 sessões
Genital (N=77)	47/77 (61%)	27/77 (35%)	3/77 (4%)
Nasal (N=12)	3/12 (25%)	9/12 (75%)	0
Cutâneo (N=6)	4/6 (67%)	2/6 (33%)	0
Ocular (N=3)	3/3 (100%)	0	0
Oral (N=4)	1/4 (25%)	3/4 (75%)	0
Linfonodo (N=1)	0	1/1 (100%)	0
Perianal (N=1)	1/1 (100%)	0	0
Faringe (N=1)	0	1/1 (100%)	0
Sítios anatômicos múltiplos (N=11)	3/11 (27%)	8/11 (73%)	0

DISCUSSÃO

Todos os animais incluídos no estudo possuíam confirmação diagnóstica por exame de citopatologia ou histopatologia. Ambas as ferramentas são consideradas eficazes para a obtenção diagnóstica (Das & Das 2000, Woods 2020), com a avaliação citopatológica amplamente empregada devido as características citomorfológicas marcantes das células, a facilidade e menor invasividade do exame (Lima et al. 2011, Ganguly et al. 2013, Birhan & Chanie 2015).

No presente estudo foi observada uma maior prevalência em animais considerados sem raça definida, mesmo quando comparado ao somatório de todos os animais de raça, em proporção próxima a 4/1. O número encontrado é semelhante ao observado em estudos realizados em diferentes estados brasileiros (Sousa et al. 2000, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Hupples et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016) bem como estudos estrangeiros (Rogers et al. 1998, Papazoglou et al. 2001, Chikweto et al. 2013, Woods 2020). Esse dado é justificado pela associação do TVT ao padrão de animais errantes, semi-domiciliados e/ou com acesso irrestrito à rua, geralmente relacionado a tutores com condições socioeconômicas de baixa renda e a animais de baixo valor zootécnico, sem raça definida (Rogers et al. 1998, Papazoglou et al. 2001, Brandão et al. 2002, Lima et al. 2011, Strakova & Murchison 2014, Araújo et al. 2016).

Dentre os animais com raça definida, foi observado maior acometimento nas raças Poodle, Labrador, Chow Chow e Pinscher, porém esse dado foi relacionado a população racial presente na região analisada (Araújo et al. 2016), não havendo predisposição racial clara, conforme afirmam

alguns autores (Rogers et al. 1998, Sousa et al. 2000, Papazoglou et al. 2001, Brandão et al. 2002, Lima et al. 2011, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016, Woods 2020).

O padrão sexual evidenciou uma diferença de incidência, inferior a 1%. Embora alguns autores afirmem não existir predisposição sexual (Rogers et al. 1998, Chikweto et al. 2013, Strakova & Murchison 2014, Woods 2020) grande parte dos estudos descreve um maior acometimento em fêmeas (Sousa et al. 2000, Silva et al. 2007, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016). Hipóteses para justificar o achado incluem o comportamento sexual canino, pela aceitação de uma fêmea por múltiplos machos, e a ação hormonal durante o período fértil da fêmea que garante um maior aporte sanguíneo para a região genital (Sousa et al. 2000, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016). Um menor número de estudos registrou maior acometimento em machos (Rogers et al. 1998, Papazoglou et al. 2001, Amaral et al. 2004). A discordância de dados observada reforça a inexistência de uma predisposição sexual clara.

Em relação ao perfil etário, foi observada uma maior prevalência nos animais classificados como adultos, seguidos pelos jovens, ambas consideradas idades sexualmente ativas. O dado é corroborado por outros estudos semelhantes (Sousa et al. 2000, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Chikweto et al. 2013, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016, Woods 2020) que relacionam o achado ao período correspondente a maturidade e maior atividade sexual. A variação de idade descrita na literatura se estende, em média, entre 1 e 10 anos. No presente trabalho foram registrados dois animais com idade inferior a 1 ano de idade, tendo o mais jovem, idade de 4 meses, ambos com manifestação extragenital. A contaminação de animais impúberes pode estar relacionada a transmissão materna nesses casos (Ganguly et al. 2013, Costa et al. 2022).

Foram descritos 7,9% de casos de acometimento em mais de uma região anatômica. Casos de acometimento em múltiplos sítios são pouco descritos, e ocorrem mais comumente em relatos isolados, ou são considerados lesões metastáticas em sua maioria (Mostachio et al. 2007, Filgueira et al. 2013, Horta et al. 2014, Komnenou et al. 2015, Nalubamba, 2015, Araújo et al. 2016, Faccini et al. 2019). No presente trabalho, devido a insuficiência de dados, não foi considerada a distinção entre lesões primárias e metastáticas, e os casos múltiplos foram considerados como acometimento simultâneo. Os casos metastáticos são pouco comuns, e ocorrem com incidência de 1% a 15% (Rogers et al. 1998, Woods 2020), e ainda mais raros com disseminação a distância (Agnew & MacLachlan 2017), por esse motivo são dificilmente diferenciados de casos de implantação tumoral em sítio secundário (Das & Das 2000, Birhan & Chanie 2015).

Quanto a localização das lesões, ao considerar os casos de acometimento a presença de lesões genitais foi observada em 179/232 casos de sítio anatômico único e 16/20 casos de sítios múltiplos. Os órgãos genitais representam a região de predileção para o desenvolvimento do TVT, devido a sua transmissão majoritariamente pela cópula (Rogers et al. 1998, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Huppés et al. 2014, Araújo et al. 2016, Peixoto et al. 2016, Woods 2020), o que explica os resultados observados no trabalho.

As taxas de acometimento extragenital em sítio único e múltiplo somaram 22,6% dos casos. Esta ocorrência é considerada alta em comparação aos estudos semelhantes, que evidenciam taxas entre 3,4% a 10,4% dos casos (Rogers et al. 1998, Silva et al. 2007, Lima et al. 2011, Huppés et al. 2014). Contudo, em outros levantamentos brasileiros foram observadas taxas mais elevadas, entre 21,9% a 31,4% (Brandão et al. 2002, Araújo et al. 2016), e mais próximas do demonstrado no presente trabalho. A manifestação extragenital do TVT está relacionada ao comportamento social de lambedura, mordedura e farejamento do cão, o que leva à transmissão para cavidade nasal, oral,

região ocular, perianal e cutânea (Silva et al. 2007, Ganguly et al. 2013, Hupples et al. 2014, Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020).

A localização extragenital de maior frequência foi em região nasal, representando 9,9% dos casos em sítio único e 2,0% dos casos de envolvimento de múltiplos sítios. A manifestação está relacionada ao ato de farejar a região genital dos cães (Peixoto et al. 2016, Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020). Dessa forma, o acometimento em região nasal pode ser observado como resultado de implantação primária, bem como em casos de metástase (Woods 2020). A sua incidência foi considerada elevada em estudos semelhantes (Rogers et al. 1998, Brandão et al. 2002, Amaral et al. 2004, Kabuusu et al. 2010, Grandez et al. 2011, Filgueira et al. 2013, Hupples et al. 2014, Birhan & Chanie 2015, Rezaei et al. 2016, Veloso et al. 2018), sendo considerada a forma extragenital mais comum (Papazoglou et al. 2001).

A manifestação cutânea apresentou incidência de 5,1% em sítio único, e 4,8% quando associado a outros sítios. A localização em pele é comumente descrita no acometimento extragenital (Rogers et al. 1998, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Kabuusu et al. 2010, Lima et al. 2011, Birhan & Chanie 2015, Uma & Pazhanivel 2015, Araújo et al. 2016, Fathi et al. 2018, Faccini et al. 2019). Seu desenvolvimento também está relacionado ao ato da lambedura, arranhadura e mordedura, com a possibilidade de carreamento de células neoplásicas para áreas de pele lesionadas (Das & Das 2000, Lima et al. 2011), além de figurar entre as possibilidades de desenvolvimento metastático (Rogers et al. 1998, Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020).

O acometimento oral foi observado em 1,6% dos casos de sítio único e em 0,8% dos casos de sítios múltiplos, de modo semelhante ao descrito na literatura, com variações entre de 0,7% a 2,9% (Brandão et al. 2002, Hupples et al. 2014), e considerada localização de baixa incidência (Kabuusu et al. 2010, Birhan & Chanie 2015, Nalubamba, 2015, Rezaei et al. 2016). O acometimento nessa região é explicado pelo contato direto de mucosas entre cães, levando a implantação de células neoplásicas em mucosa oral (Peixoto et al. 2016, Woods 2020).

A forma ocular foi observada em 1,6% dos casos de sítio único e em 0,8% dos casos de sítios múltiplos. É relatada com baixa frequência em outros estudos (Brandão et al. 2002, Veloso et al. 2018), representada majoritariamente por casos isolados de acometimento múltiplo envolvendo os olhos (Grandez et al. 2011, Filgueira et al. 2013, Rezaei et al. 2016, Faccini et al. 2019). Quando na forma primária, a manifestação é justificada pelo contato acidental de mucosas acometidas com a mucosa ocular do animal alvo, em momentos de interação social (Komnenou et al. 2015, Woods 2020).

A forma extragenital em linfonodos representou 1,2% dos casos de acometimento único, e 0,8% dos casos de acometimento múltiplo, associado ao sítio genital. De modo semelhante aos baixos índices observados, os relatos em literatura ainda são escassos (Rogers et al. 1998, Brandão et al. 2002, Amaral et al. 2004), embora o acometimento de linfonodos seja descrito como a principal forma de metástase do TVT (Rogers et al. 1998, Das & Das 2000, Agnew & MacLachlan 2017, Woods 2020). Os casos de acometimento em linfonodos com ausência de lesão genital ou em outros sítios foram atribuídos a casos de resistência a tratamentos anteriores, em que a lesão primária pode ter sofrido regressão clínica, permanecendo unicamente em linfonodo.

O acometimento em localização perianal foi descrito em 0,8% dos casos de sítio único e 0,8% dos casos de sítios múltiplos, considerado incomum, em concordância com a literatura (Brandão et al. 2002, Grandez et al. 2011, Nalubamba, 2015). O seu desenvolvimento está

geralmente associado a implantação incidental de células durante o coito, por lambedura da região genital com lesões, ou em comportamentos hierárquicos de monta entre machos (Peixoto et al. 2016).

O caso único de acometimento em útero, representou 0,4% dos casos, e ocorreu como sítio único. Essa forma representa uma forma anatômica de baixa incidência, semelhante ao descrito por Grandez et al. (2011) e por Kabuusu et al. (2010) que relataram um único caso, porém em um menor número de casos totais. Um caso semelhante de acometimento uterino único foi descrito por Mostachio et al. (2007). O único caso de acometimento mamário ocorreu associado a manifestação genital e representou 0,4% da incidência. Apesar de se tratar de uma forma de apresentação rara, esta já foi descrita em literatura, de forma isolada (Uma & Pazhanivel 2015) e associada a outros sítios (Horta et al. 2014).

O caso de acometimento em faringe, ocorreu como sítio único, e representou 0,4% da incidência observada no trabalho. Os casos de localização em faringe são escassos na literatura, como o relato de Filgueira et al. (2013), que descreve um caso de acometimento múltiplo envolvendo faringe, cavidade oral e nasal dentre outros sítios.

Quanto ao aspecto clínico da lesão, a característica mais frequentemente verificada foi o aspecto hemorrágico, resultado também observado por outros estudos, que descrevem essa como a característica clínica mais comum (Rogers et al. 1998, Brandão et al. 2002, Santos et al. 2005, Silva et al. 2007, Lima et al. 2011, Huppés et al. 2014, Peixoto et al. 2016). As características macroscópicas de aspecto friável, ulcerado, irregular e hiperêmico, também são frequentemente relacionadas a esse tipo neoplásico (Rogers et al. 1998, Das & Das 2000, Santos et al. 2005, Lima et al. 2011, Huppés et al. 2014, Peixoto et al. 2016, Fathi et al. 2018).

A maior parte dos animais que recebeu tratamento para o TVT teve a quimioterapia como modalidade utilizada. Esta é considerada a ferramenta de escolha descrita em literatura e empregada na maior parte dos casos (Rogers et al. 1998, Das & Das 2000, Silva et al. 2007, Ganguly et al. 2013, Woods 2020). A cirurgia como modalidade terapêutica atualmente é considerada pouco eficaz nos casos de TVT (Sousa et al. 2000, Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Lima et al. 2011, Ganguly et al. 2013), tendo a sua indicação em casos específicos (Sousa et al. 2000, Woods 2020), geralmente associada ao tratamento quimioterápico adjuvante (Das & Das 2000, Fathi et al. 2018, Woods 2020). No único caso descrito no trabalho, de localização anatômica em útero, houve a recomendação da quimioterapia posterior à excisão cirúrgica, porém não foi realizada por decisão dos tutores.

O protocolo quimioterápico mais utilizado consiste na aplicação semanal de sulfato de vincristina (Strakova & Murchison 2014), necessitando de monitoramento clínico e hematológico constante para evitar efeitos adversos potencialmente graves (Biller et al. 2016). Esse compromisso semanal pode configurar dificuldades para os tutores dos animais acometidos, justificando a elevada porcentagem de animais que não receberam o tratamento na instituição (40,1%), não havendo informações sobre a realização do tratamento em outros locais. Conforme sugerido por Huppés et al. (2014) a não adesão e/ou desistência do tratamento por decisão dos tutores, por vezes está relacionada a limitações financeiras, limitações de deslocamento, dificuldade relacionada a assiduidade necessária ao tratamento, e em menos casos, a fatores culturais e relutância relacionada a necessidade, toxicidade e a eficácia do tratamento.

Considerando os pacientes que receberam tratamento quimioterápico, a maior parte (99%) foi submetido ao protocolo com sulfato de vincristina. A doxorubicina também é descrita como possibilidade de tratamento em casos de TVTC, principalmente nos casos resistentes ao tratamento com sulfato de vincristina (Ganguly et al. 2013, Hupples et al. 2014, Woods 2020). A maioria dos casos tratados com sulfato de vincristina atingiram remissão completa (77,2%). Os casos de remissão parcial foram associados a interrupção do tratamento por decisão do tutor, de forma semelhante ao descrito por Hupples et al. (2014).

Os casos tratados com sulfato de vincristina que obtiveram resposta total foram observados quanto a quantidade de sessões e a localização anatômica. Dentre esses, nos casos de acometimento genital, foram necessárias apenas quatro sessões de quimioterapia na maior parte dos casos (61%). Estes resultados estão em concordância com o descrito em estudos semelhantes (Brandão et al. 2002, Silva et al. 2007, Lima et al. 2011, Hupples et al. 2014). A diferença verificada no número de sessões pode estar relacionada a variações individuais existentes, como tamanho inicial da neoplasia, estado geral e imunológico do hospedeiro.

Os casos extragenitais associados às localizações cutânea, ocular e perianal tiveram, em sua maioria, resolução com apenas quatro sessões de quimioterapia. A maioria dos casos extragenitais associados às localizações nasal, oral, linfonodal e laringeal apresentaram remissão com mais de quatro sessões. O mesmo foi observado nos casos de envolvimento de múltiplos sítios que foram analisados como um grupo isolado. De modo geral nos casos extragenitais são recomendadas de quatro a seis sessões de quimioterapia com sulfato de vincristina (Komnenou et al. 2015, Nalubamba, 2015, Uma & Pazhanivel 2015, Veloso et al. 2018,).

CONCLUSÃO

O TVT representa importante casuística na rotina clínica veterinária, relacionada principalmente relacionado aos animais sem raça definida e em idade de maturidade sexual, com lesões majoritariamente concentradas nos órgãos genitais. As apresentações extragenitais são consideradas atípicas, entretanto também possuem importante incidência, tornando o TVT importante diagnóstico diferencial em casos de neoplasias em diferentes localizações anatômicas.

O tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina é eficaz na resolução da maioria dos casos de TVT, contudo é preocupante o elevado percentual de tutores que recusam ou abandonam o tratamento.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- AGNEW, D. W.; MacLACHLAN, N. J. Tumors of genital system. In: **Meuten D.J. Tumors in domestic animals**. 5 ed. Ames: Willey Blackwell, p.689-722, 2017.
- AMARAL, A. S. *et al.* Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003) Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil (descriptive study: 1994-2003). **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.99, n.551, p.167-171, 2004.
- ARAÚJO, D. C. C. *et al.* Occurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the University Federal Rural of Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.3, 2016.
- BILLER, B. *et al.* 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016.
- BRANDÃO, C. V. S. *et al.* Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, n. 1, v. 5, p. 25-31, 2002.
- BIRHAN, G.; CHANIE, M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. **Academic Journal of Animal Diseases**, v.4, n.3, p.185-195, 2015.
- CHIKWETO, A. *et al.* Genital and extragenital canine transmissible venereal tumor in dogs in Grenada, West Indies. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v.3, n.2, 2013.
- CREEVY, K. E. *et al.* 2019 AAHA canine life stage guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 6, p. 267-290, 2019.
- DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. **Veterinary research communications**, v. 24, n. 8, p. 545-556, 2000.
- FACCINI, L. S. *et al.* Multiple metastases of a transmissible venereal tumor in a dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, 2019.
- FATHI, M. *et al.* Clinico-Pathological Evaluation and Treatment Outcomes of Canine Transmissible Venereal Tumor Using Three Different Protocols. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 38, n. 2, 2018.
- FILGUEIRA, K. D. *et al.* Tumor venéreo transmissível canino com múltiplas localizações extragenitais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-6, 2013.
- GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. **Veterinary Comparative Oncology**, v.14, n.1, p.1-12, 2013.
- GRANDEZ, R. R. *et al.* Extragenital transmissible venereal tumor: retrospective study of 11 cases. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, v. 22, n. 4, p. 342-350, 2011
- GUREL, A. *et al.* Transmissible venereal tumors detected in the extragenital organs of dogs. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 57, n. 1, p. 23-27, 2002.

- HOLMES, J. M. Measurement of the rate of death of canine transmissible venereal tumour cells transplanted into dogs and nude mice. **Research in Veterinary Science**, v.30, p.248-250, 1981.
- HORTA, R. S. *et al.* Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástase para a glândula mamária. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, p. 1-6, 2014.
- HUPPES, R. R. *et al.* Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. **Ars Veterinaria**, V.30, n.1, p.13-18, 2014.
- KABUUSU, R. M.; STROUP, D. F.; FERNANDEZ, C. Risk factors and characteristics of canine transmissible venereal tumours in Grenada, West Indies. **Veterinary and comparative oncology**, v. 8, n. 1, p. 50-55, 2010.
- KOMNENOU, A. T. *et al.* Ocular manifestations of canine transmissible venereal tumour: a retrospective study of 25 cases in Greece. **Veterinary Record**, v. 176, n. 20, p. 523-523, 2015.
- 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 (UFRPE)**, v. 5, n. 1, p. 24-29, 2011.
- MOSTACHIO, G. Q. *et al.* Tumor venéreo transmissível (TVT) canino no útero: relato de caso. **Ars Veterinária**, v. 23, n. 2, p. 71-74, 2007.
- MURCHISON, E. P. *et al.* Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. **Science**, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- NALUBAMBA, K. S. Unusual Presentation of Extra-Genital Canine Transmissible Venereal Tumor in an Adult Cross-Breed Dog—Palatine and Rectal Lesions without Primary Genital Lesions. **Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis**, v.1, p.2, 2015.
- PAPAZOGLU, L. G. *et al.* Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. **Journal of Veterinary Medical**, v.48, n.7, p.391-400, 2001.
- PEIXOTO, P. V. *et al.* Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, Supl.2, p.101-107, 2016.
- REZAEI, M. *et al.* Primary oral and nasal transmissible venereal tumor in a mix-breed dog. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 5, p. 443-445, 2016.
- ROGERS, K. S.; WALKER, M. A.; DILLON, H. B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 34, n. 6, p. 463-470, 1998.
- SANTOS, F. C. A. *et al.* O Tumor Venéreo Transmissível Canino – Aspectos Gerais e Abordagens Moleculares (Revisão de Literatura). **Bioscience. Journal**, v.21, n.3, p.41-53, 2005.
- SILVA, M. C. V. *et al.* Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no Hospital Veterinário da UFRPE. **Acta Veterinária Brasileira**, Rio Grande do Norte, v. 1, n. 1, p. 28-32, 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**, Paraná, vol. 5, p. 41-48, 2000.

SRIVASTAVA, A. K. *et al.* Canine transmissible venereal tumours (CTVT): a study on occurrence and distribution pattern. **Indian Journal of Canine Practice**, v.5, n.1, p.65-71, 2013.

STRAKOVA, A.; MURCHISON, E. P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. **BMC veterinary research**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2014.

UMA RANI, R.; PAZHANIVEL, N. Rare cases of primary canine extragenital transmissible venereal tumours. **International Journal of Advanced Veterinary Science and Technology**, v.4, n.1, p. 149-152, 2015.

VELOSO, J. F. *et al.* Three cases of exclusively extragenital canine transmissible venereal tumor (cTVT). **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, p. 8, 2018.

WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: **VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

CAPÍTULO III

ASPECTOS CLÍNICOS E CITOPATOLÓGICOS DA REMISSÃO ESPONTÂNEA DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO – RELATO DE CASO

ASPECTOS CLÍNICOS E CITOPATOLÓGICOS DA REMISSÃO ESPONTÂNEA DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO – RELATO DE CASO

CLINICAL AND CITOPATHOLOGICAL ASPECTS OF SPONTANEOUS REGRESSION OF CANINE TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR – CASE REPORT

Autores: Thiago Souza Costa¹; Felipe Noleto de Paiva²; Bruna Sampaio Martins Land Manier¹; Manuela Silva Gomes de Souza³; Ciro Eugênio da Silva de Oliveira⁴; Julio Israel Fernandes⁵

1)Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGMV-UFRRJ

2)Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” Campus Jaboticabal – PPGCV -UNESP

3)Residente em Dermatologia de Animais de Companhia do Programa de Residência em Área Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

4)Discente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

5)Professor Associado do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

RESUMO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma neoplasia transmitida principalmente através da cópula e de elevada incidência em cães errantes no Brasil. Durante a evolução clínica são reconhecidas as fases de progressão, estacionária e de regressão. O estado imunológico do hospedeiro está relacionado ao comportamento biológico da doença, contudo a observação de regressão espontânea em casos de TVTC de ocorrência natural são incomuns. O objetivo do estudo foi descrever os aspectos clínicos e citopatológicos da regressão espontânea em um caso de TVTC. Foi atendida uma paciente canina no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro que foi resgatada da rua por apresentar massa ulcerada em genitália externa, infestação por carrapatos e sinais clínicos inespecíficos. Foram realizados exame citopatológico, que diagnosticou TVTC, e exames laboratoriais que evidenciaram anemia discreta e grave trombocitopenia. Diante da impossibilidade de realizar outros exames foi feito o diagnóstico presuntivo de ehrlichiose monocítica canina (EMC) e instituído tratamento. Durante o acompanhamento foi observada rápida melhora dos sinais clínicos e das alterações laboratoriais, bem como a redução da massa tumoral. Foi realizada nova avaliação citopatológica e verificado o aumento quantitativo de linfócitos maduros e plasmócitos, em meio as células tumorais. Este achado é compatível com o descrito em avaliações histopatológicas da fase estacionária da doença. A partir desse momento, optou-se por realizar apenas acompanhamento clínico e citopatológico. Nas avaliações seguintes foi observada a contínua remissão clínica e achados citopatológicos compatíveis com os descritos na fase de regressão, até a cura da paciente. É possível que a melhora na saúde geral da paciente após o tratamento da EMC esteja relacionada à regressão espontânea da neoplasia. O estudo do caso clínico sugeriu que talvez seja possível realizar o acompanhamento

simultâneo através de exames clínicos e citopatológicos para determinar a fase de evolução do TVTC na rotina clínica.

Palavras-chave: *neoplasia; ehrlichiose; citopatologia; cães.*

ABSTRACT

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) is a neoplasm transmitted mainly through copulation and with a high incidence in stray dogs in Brazil. During the clinical evolution, the progression, stationary and regression phases are recognized. The host immunity is related to the disease's biological behavior, however, spontaneous regression observation in cases of naturally occurring TVTC is uncommon. The aim of the study was to describe the clinical and cytopathological aspects of a spontaneous regression case of TVTC. A canine patient was attended at the Veterinary Hospital of the Federal Rural University of Rio de Janeiro. The dog was rescued from the street due to an ulcerated mass in the external genitalia, tick infestation and nonspecific clinical signs. Cytopathological examination, which diagnosed TVTC, and laboratory tests that showed mild anemia and severe thrombocytopenia were performed. In view of the impossibility of carrying out other exams, it was made the presumptive diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis (EMC), and treatment was instituted. During follow-up it was observed quick improvement in clinical signs and laboratory changes, as well as a reduction in tumor mass. A new cytopathological evaluation was carried out, and was verified increase in mature lymphocytes and plasmocytes in the midst of the tumor cells. This finding is compatible with that described in histopathological assessments of the stationary phase of the disease. From that moment on, it was decided to perform only clinical and cytopathological follow-up. In the following evaluations, continuous clinical remission and cytopathological findings compatible with those described in the regression phase were observed, until the patient was cured. It is possible that the improvement in the patient's general health after treatment of CME is related to the neoplasia spontaneous regression. The clinical case study demonstrated that it may be possible to carry out simultaneous follow-up through clinical and cytopathological exams to determine the stage of evolution of TVTC in the clinical routine.

Keywords: *neoplasia; ehrlichiosis; cytopatology; dogs.*

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma das raras neoplasias transmissíveis de origem clonal e ocorrência natural na natureza. Sua transmissão ocorre através do transplante de células tumorais viáveis principalmente através do acasalamento (MURCHISON *et al.*, 2014; ABEKA, 2019; WOODS, 2020). Esse transplante celular ocorre como um aloenxerto e as células somáticas tumorais inicialmente ativam mecanismos de evasão de barreiras de reconhecimento pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do novo hospedeiro (OSTRANDER *et al.*, 2016). O desenvolvimento tumoral, bem como seu comportamento biológico no novo hospedeiro depende de fatores como número de células viáveis transplantadas, evasão do sistema imune, tecido receptor permissivo à transplantação, estado imunológico do animal acometido, entre outros (UJVARI *et al.*, 2016).

São reconhecidas três fases distintas durante a evolução da doença. Estas são clinicamente bem estabelecidas em TVTCs transplantados experimentalmente, contudo, acredita-se que

evolução semelhante possa acontecer em casos de ocorrência natural (GANGULY, 2013; ABEKA, 2019). Após a instalação e replicação celular inicial no tecido, inicia-se a fase de progressão (P), na qual ocorre uma rápida multiplicação celular e crescimento do tumor. O rápido crescimento inicial das lesões está relacionado aos mecanismos de evasão de reconhecimento imunológico através da regulação da expressão de moléculas do MHC de classes I e II, reduzindo a ação de células dendríticas e da resposta T-citotóxica. Esta fase tende a durar entre 3 a 6 meses em cães adultos e imunocompetentes (HSIAO *et al.*, 2004; LIU *et al.*, 2008; ABEKA, 2019; WOODS, 2020). Em cães idosos, filhotes ou imunossuprimidos, a neoplasia pode apresentar comportamento biológico mais agressivo e manifestar quadros progressivos ou disseminados da doença, com focos metastáticos regionais ou à distância, e não evoluir para as próximas fases observadas em cães com boa resposta imunológica (GANGULY *et al.*, 2013; SIDDLE & KAUFMANN, 2015; WOODS, 2020).

A fase estacionária (E), pode durar alguns meses ou anos, e é caracterizada pela redução na velocidade de crescimento das lesões, devido a menor taxa replicativa das células tumorais. O exame histopatológico quando realizado nesta fase da doença evidencia uma menor quantificação das células em fase de mitose e um aumento de infiltrado celular inflamatório, principalmente linfocítico (COSTA & CASTRO, 2016).

Após o período na fase E, ocorre a fase de regressão (R) que em geral tende a iniciar após três meses do início das lesões clínicas em animais adultos. A fase R é imunologicamente caracterizada pela reversão dos mecanismos imunoinibitórios que ocorreram na fase P. Não são bem estabelecidos os mecanismos pelos quais se inicia a regulação positiva da expressão de antígenos do MHC de classes I e II, restaurando a atividade citotóxica das células NK. Assim, histologicamente é verificada a infiltração maciça de células inflamatórias e colapso do estroma tumoral com deposição de colágeno (HSIAO *et al.*, 2008; AGNEW & MacLACHLAN, 2017; BALLESTERO *et al.*, 2018).

O exame citopatológico é utilizado rotineiramente para estabelecer o diagnóstico do TVTC, principalmente nos casos em região genital, por ser um exame rápido e de fácil execução. Os achados são caracterizados por amostras hipercelulares, compostas de células redondas com núcleo arredondado a ovalado, cromatina agregada e citoplasma vacuolizado (AMARAL *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2013; COSTA & CASTRO, 2016).

Apesar das diferentes fases da doença serem bem caracterizadas clínica e histologicamente, em animais com TVTC induzidos de forma experimental, os casos de regressão espontânea de TVTC são incomuns em animais com ocorrência natural da neoplasia (BIRHAN & CHANIE, 2015; ARCILA-VILLA, 2018; FRAMPTON *et al.*, 2018; ABEKA, 2019). Existe escassez na literatura sobre a avaliação das fases de evolução do TVTC através de avaliações citopatológicas e sua aplicabilidade na rotina clínica.

O objetivo do trabalho é relatar um caso de remissão espontânea de TVTC, enfatizando os aspectos clínicos e citopatológicos observados durante o curso da regressão.

RELATO DE CASO

Foi atendida um canino, fêmea, sem raça definida, de idade adulta, no Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, que havia sido recolhida da rua há dois meses por apresentar secreção sanguinolenta vaginal. Na anamnese foram relatadas apatia e inapetência, e durante o exame físico da paciente foi observada lesão tumoral ulcerada em região de genitália externa com aproximadamente 4 cm de diâmetro que cursava com formação de secreção sanguinolenta. Além da tumoração, foram observadas

alterações como mucosas oral e oculares discretamente pálidas, esplenomegalia moderada à palpação abdominal e presença de pulgas e carrapatos. O dia da primeira consulta foi considerado o dia 0, quanto à evolução do quadro clínico. Foram realizados exames laboratoriais de hemograma e avaliação de bioquímica sérica de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), proteína totais e frações, além ser submetida a coleta de amostra para análise citopatológica da lesão tumoral através da técnica de punção por agulha fina.

No hemograma foram observadas discreta anemia normocítica normocrômica arregenerativa (hematócrito 26%, hemoglobina 8,2 g/dL; hemácias $4,0 \times 10^6$ células/ μ L) e trombocitopenia grave (20.000 células/ μ L) e a análise de bioquímica sérica evidenciou aumento em proteínas totais (9,0 g/dL), com diminuição da concentração de albumina (1,6 g/dL) e elevação de globulinas (7,4 g/dL), as demais análises bioquímicas não apresentaram alterações laboratoriais. Diante dos achados clínico laboratoriais foram solicitados exames de sorologia para pesquisa de anticorpos reagentes anti *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* e PCR para pesquisa de *Ehrlichia canis*, contudo o tutor responsável optou por não realizar tais exames. A análise citopatológica da lesão tumoral verificou população monomórfica de células arredondadas, com núcleos centrais, grandes e redondos, presença de cromatina agregada e nucléolos excêntricos, com citoplasma abundante e vacuolizado, compatível com o diagnóstico de TVTC.

Diante dos resultados obtidos nas análises clínico-laboratoriais foi estabelecido o diagnóstico de TVTC genital e diagnóstico presuntivo de ehrlichiose monocítica canina (EMC) como comorbidade. Foi iniciado tratamento para a infecção através do uso oral de doxiciclina na dose de 5 mg/Kg, a cada 12 horas durante 28 dias, além do uso mensal de afoxolaner como tratamento e prevenção de reinfestações por ectoparasitos. Devido a impossibilidade de tratamento concomitante das comorbidades, foi recomendado o acompanhamento semanal do caso clínico através de realização de novos exames laboratoriais para que fosse possível iniciar o tratamento do TVTC, assim que a paciente estivesse apta a realizar tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina.

Decorridos 15 dias do início da antibioticoterapia (dia +15), a paciente apresentava significativa melhora clínica, e os parâmetros hematológicos retornaram à normalidade, com exceção do nível sérico de globulinas que se manteve elevado (6,0 g/dL). Ao realizar a inspeção da lesão vaginal, foi verificada redução parcial da massa tumoral e dos sinais de inflamação como eritema, bem como ausência de secreção sanguinolenta. Nova análise citopatológica da neoplasia mostrou que além das células características do TVTC havia grande quantidade de linfócitos maduros no peritúlo das células tumorais. Após 28 dias e o término da antibioticoterapia, a paciente foi reavaliada para iniciar o tratamento do TVTC, contudo a tumoração ficou restrita a uma lesão puntiforme eritematosa no centro de uma cicatriz (dia +30). O possível tratamento foi suspenso e uma nova avaliação foi realizada depois de 15 dias, e apenas uma área cicatricial no local da lesão inicial foi encontrada (dia +45). Foi realizada nova análise citológica através de esfoliação local e foram observadas apenas células epiteliais de descamação. Com a ausência das lesões clínicas e de células tumorais foi diagnosticado um caso de regressão espontânea de TVTC, e a paciente recebeu alta clínica. As figuras 1 e 2 mostram respectivamente a evolução clínica da neoplasia em região genital e dos aspectos citopatológicos observados durante o curso do quadro clínico.

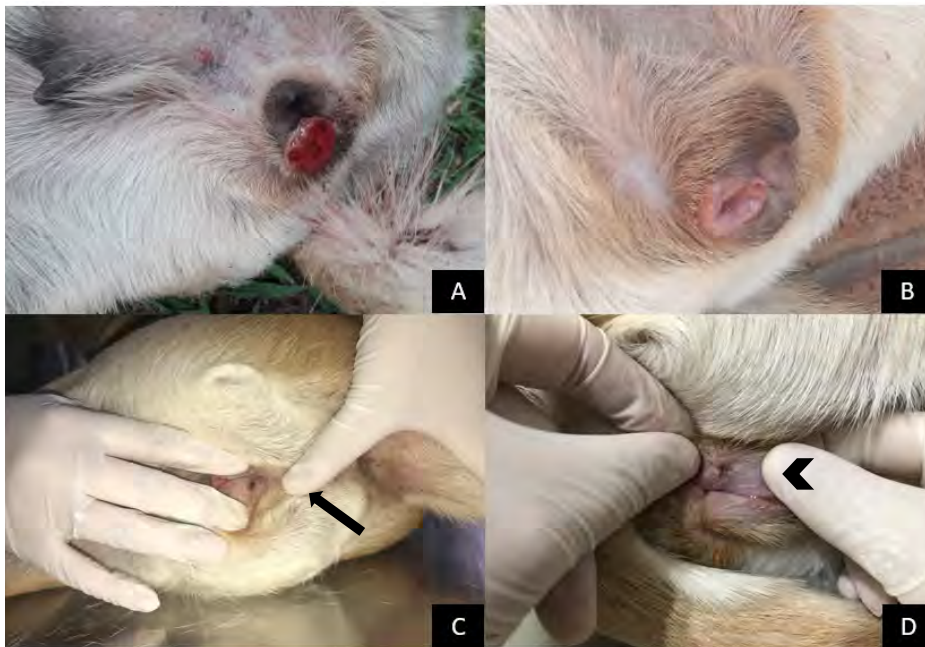


Figura 3.1: Evolução do quadro clínico do TVTC. A) Dia 0. Massa tumoral eritematosa e de superfície ulcerada com cerca de 3,5 cm de diâmetro em região de genitália externa. B) Dia +15. Massa tumoral de superfície irregular em região de genitália externa. Notar redução de volume da neoplasia e redução de sinais de inflamação e secreção. C) Dia +30. Pequena lesão puntiforme eritematosa em genitália externa (seta preta). D) Dia +45. Cicatriz em região de leito tumoral na genitália externa (ponta de seta).

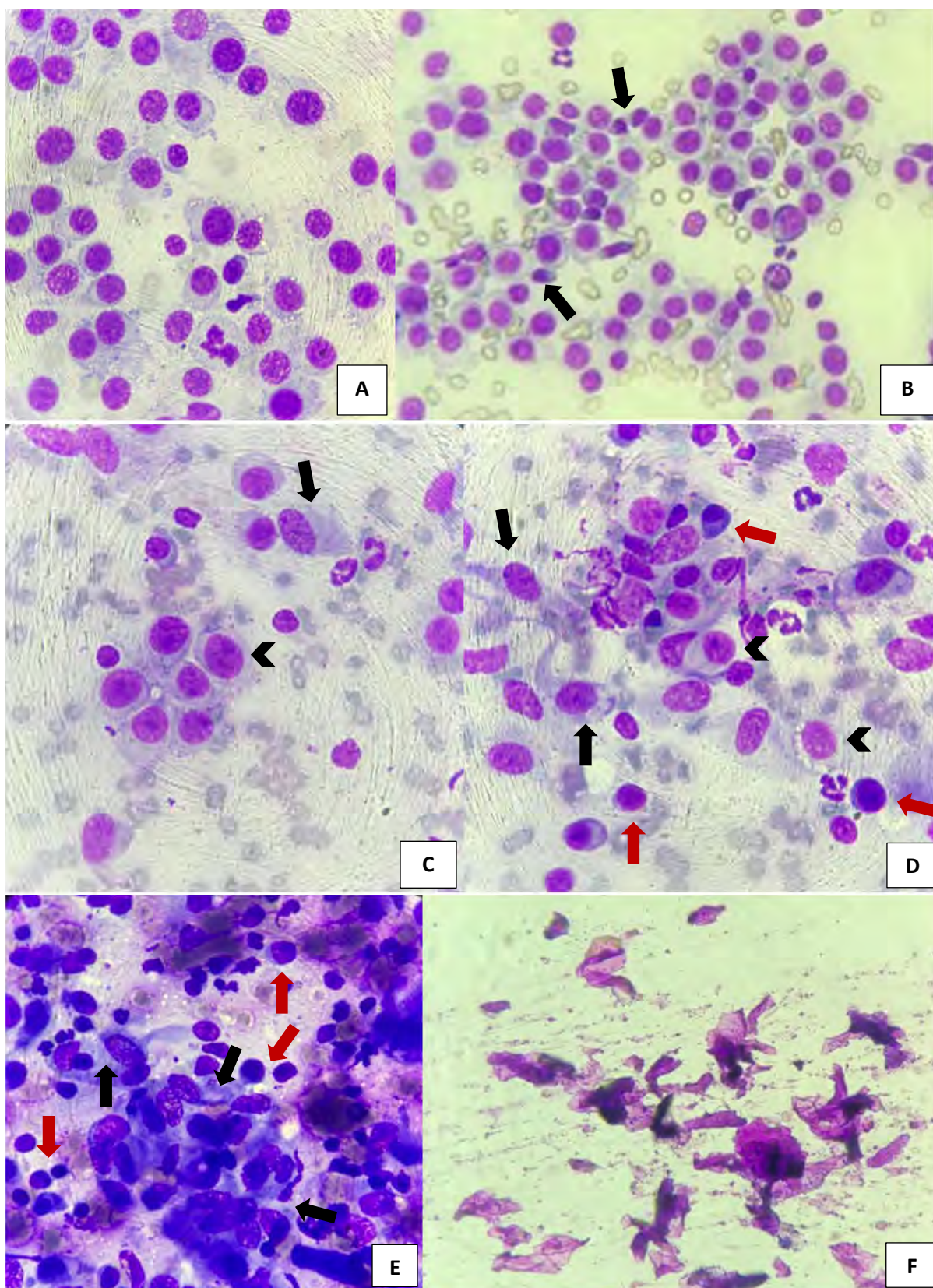


Figura 3.2: Fotomicrografias dos exames citopatológicos nas diferentes fases de evolução clínica do TVTC com regressão espontânea. A) Dia 0. População monomórfica de células redondas

com núcleos centrais, grandes e redondos, presença de cromatina agregada e nucléolos excêntricos, com citoplasma abundante e vacuolizado, compatível com o diagnóstico de TVTC. Aumento de 40x. B) Dia 0. Notar a presença de alguns linfócitos maduros (seta preta) em meio às células características do TVTC. Aumento de 40x. C e D) Dia +15. Redução quantitativa de células tumorais (ponta de seta), presença de linfócitos e plasmócitos (seta vermelha) e de algumas células mesenquimais fibroblásticas (seta preta). Aumento de 40x. E) Dia +30. Significativo aumento quantitativo de células linfóides (seta vermelha) e fibroblastos (seta preta). Notar a ausência de células características de TVTC no campo. Aumento de 100x. F) Dia +45. Folhetos de queratina provenientes de descamação cutânea. Ausência de células tumorais e inflamatórias. Aumento de 40x.

DISCUSSÃO

O TVTC é uma neoplasia transmissível através da transplantação de células tumorais principalmente através da cópula. Por esse motivo, cães errantes ou com livre acesso à rua são mais predispostos ao desenvolvimento da doença (HUPPES *et al.*, 2014; MURCHISON *et al.*, 2014; ABEKA, 2019). A paciente avaliada no estudo foi resgatada da rua poucos meses antes do diagnóstico.

A avaliação clínica minuciosa dos pacientes oncológicos é necessária para o conhecimento da saúde geral e estabelecer a conduta diagnóstica e terapêutica adequada em cada caso (BILLER *et al.*, 2016). Nos casos de animais errantes, sem histórico clínico prévio, essa avaliação detalhada é ainda mais importante para diagnosticar e tratar possíveis comorbidades e estabelecer prioridades no tratamento. Estudo realizado em escala global por Strakova & Murchison (2014), apontou que cerca de 17% dos cães acometidos por TVTC apresentavam alguma comorbidade.

No dia 0, foi observada na paciente uma massa eritematosa e ulcerada localizada em genitália externa, além de palidez de mucosas oral e oculares, esplenomegalia moderada à palpação abdominal e presença de pulgas e carrapatos. A apresentação macroscópica da massa genital e o histórico de vida livre favorece o diagnóstico presuntivo de TVTC (COSTA & CASTRO, 2016; WOODS, 2020). Contudo, os demais sinais clínicos observados são genéricos e estão associados a diversas doenças, sobretudo de natureza infecciosa e ou neoplásica.

As alterações laboratoriais de anemia normocítica normocrômica arregenerativa e trombocitopenia grave estão frequentemente associadas a presença de doenças infecciosas (SOLANO-GALLEGO, 2011; SAINZ *et al.*, 2015) e são também observadas como síndromes paraneoplásicas, inclusive nos casos de TVTC (BIRHAN & CHANIE, 2015; COSTA & CASTRO, 2016). A presença de infestação por carrapatos somada a hiperglobulinemia e a esplenomegalia, no entanto, são fortes indícios de doenças transmitidas por esse vetor (SAINZ *et al.*, 2015).

A EMC é uma doença causada pela bactéria *Ehrlichia canis*, transmitida por vetores carrapatos, e considerada endêmica na região do estudo (SILVA *et al.*, 2011). O diagnóstico presuntivo é obtido através da observação de sinais clínicos e alterações laboratoriais relacionadas a presença do agente etiológico e a reações imunomediadas (SOUSA, 2010; NEVES, *et al.*, 2014; VILLAESCUSA *et al.*, 2015). Para a confirmação do diagnóstico são necessárias a observação de mórulas do agente em células infectadas, ou a realização de exames específicos para detecção de anticorpos e/ou do antígeno (SAINZ *et al.*, 2015). No presente caso foi solicitada a realização de exames de sorologia para pesquisa de anticorpos reagentes anti *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* e PCR para pesquisa de *Ehrlichia canis*, mas devido a restrições financeiras o tutor optou pelo diagnóstico presuntivo.

A realização concomitante de tratamentos para doenças de naturezas distintas pode ser desafiador e deve-se levar em consideração fatores como gravidade das doenças, possíveis efeitos adversos dos fármacos, e as condições gerais do paciente. No presente caso optou-se por tratar inicialmente a EMC, visto que as alterações clínicas e laboratoriais relacionadas a esta doença eram mais significativas que as desencadeadas pelo TVTC, que estava apenas localizado em genitália. A realização de quimioterapia antineoplásica para tratar o TVTC em um primeiro momento poderia induzir mielotoxicidade e causar imunossupressão, o que poderia prejudicar a resposta ao tratamento da EMC.

Após o início do tratamento para EMC houve rápida melhora nos sinais clínicos e parâmetros hematológicos, bem como redução parcial do TVTC. Segundo Villaescusa e colaboradores (2015), a doxíciclina possui efeitos imunomodulatório e antiinflamatório sobre a proliferação e função de leucócitos circulantes e síntese de interleucinas. Especificamente, ela inibe a proliferação de linfócitos e induz apoptose em células T. Apesar do conhecimento de que o TVTC pode apresentar regressão espontânea, em casos de ocorrência natural, esse comportamento é considerado incomum e não é completamente elucidado (BIRHAN & CHANIE, 2015; ARCILA-VILLA, 2018; FRAMPTON *et al.*, 2018; ALZATE *et al.*, 2019). Pela experiência dos autores no manejo de pacientes portadores de EMC e TVTC como comorbidades, o uso da doxíciclina não interfere na evolução clínica da neoplasia.

A realização de novo exame citopatológico da lesão permitiu a observação do aumento da população de linfócitos maduros e plasmócitos em meio as células neoplásicas. Este achado corresponde a fase estacionária segundo avaliações histopatológicas (STOCKMANN *et al.*, 2011).

A realização sequencial de exames citológicos permitiu a observação da substituição gradual das células neoplásicas por células linfocíticas e fibroblastos, achados que caracterizam histologicamente a fase de regressão (SANTOS *et al.*, 2008; STOCKMANN *et al.*, 2011; FRAMPTON *et al.*, 2018). O último exame citopatológico realizado após a regressão clínica completa evidenciou apenas restos de células ceratinizadas, o que permite determinar a cura da paciente.

A análise citopatológica é considerada o exame de eleição para o diagnóstico das formas genitais do TVTC (AMARAL *et al.*, 2007; WOODS, 2020). O conhecimento das nuances microscópicas relacionadas a cada fase da evolução clínica da doença, pode ajudar o clínico na tomada de decisão sobre instituir ou não o tratamento em cada paciente. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar se através da citopatologia seria possível determinar se o paciente está em fase estacionária ou de regressão da doença, visto que não é viável na rotina clínica realizar biópsias e exames histopatológicos seriados.

O comportamento biológico do TVTC, bem como o curso das fases relacionadas, parece estar ligado ao estado imunológico do hospedeiro (ALZATE *et al.*, 2019; WOODS, 2020). Assim, animais muito jovens, idosos ou imunocomprometidos tendem a apresentar manifestações clínicas mais agressivas, enquanto cães adultos e em bom estado de saúde podem apresentar evolução clínica favorável (GANGULY *et al.*, 2013; SIDDLE & KAUFMANN, 2015; WOODS, 2020). O tratamento da EMC e o controle da infestação por ectoparasitos, bem como o fato do animal ter sido recolhido da rua, possivelmente influenciaram positivamente no processo de regressão espontânea da neoplasia.

CONCLUSÃO

O estudo permitiu a observação de um caso incomum de regressão espontânea de TVTC de ocorrência natural, através de exames clínicos e citopatológicos seriados.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- ABEKA, Y. T. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). *Cancer therapy and Oncology International Journal*, v.14, n.4, p.1-9, 2019.
- AGNEW, D. W.; MacLACHLAN, N. J. Tumors of genital system. In: Meuten D.J. *Tumors in domestic animals*. 5 ed. Ames: Willey Blackwell, p.689-722, 2017.
- ALZATE, J. M. et al. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Veterinary clinical pathology*, v. 48, n. 4, p. 730-739, 2019.
- AMARAL, A. S. et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Revista Portuguesa de ciências veterinárias*, v. 102, n. 563-564, p.253-260, 2007.
- ARCILA-VILLA, A.; DUSSÁN-LUBERT, C.; PEDRAZA-ORDOÑEZ, F. Distribution and prevalence of transmissible venereal tumor in the Colombian canine population. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, v. 31, n. 3, p. 180-187, 2018.
- BALLESTERO F. H. et al. Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs? *Veterinary and comparative oncology*, v. 16, n. 3, p. 370-378, 2018.
- BILLER, B. et al. 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016.
- BIRHAN, G.; CHANIE, M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Academic Journal of Animal Diseases*, v.4, n.3, p.185-195, 2015.
- COSTA, M. T.; CASTRO, K. F. Tumor venéreo transmissível. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.
- FRAMPTON, D. et al. Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. *Cancer Cell*. V.33, p. 620-633, 2018.
- GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. *Veterinary Comparative Oncology*, v.14, n.1, p.1-12, 2013.
- HSIAO, Y. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- β 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *The Journal of Immunology*, v. 172, n. 3, p. 1508-1514, 2004.
- HSIAO, Y. W. et al. Interactions of host IL-6 and IFN- γ and cancer-derived TGF- β 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 7, p. 1091-1104, 2008.

- HUPPES, R. R. et al. Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. *Ars Veterinaria*. V.30, n.1, p.13-18, 2014.
- LIMA, C. R. O. et al. Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.50, n.3, p.238-246, 2013.
- LIU, C. et al. Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 4, p. 479-491, 2008.
- MURCHISON, E. P. et al. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- NEVES, E. C. et al. Erliquiose Monocítica Canina: Uma zoonose em ascensão e suas limitações diagnósticas no Brasil. *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v.12, n.40, p.1-7, 2014.
- OSTRANDER, A.; DAVIS, B. W.; OSTRANDER, G. K. Transmissible tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, v.32, n.1, p.1-15, 2016.
- SAINZ, Á. et al. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & vectors*, v. 8, n. 1, p. 1-20, 2015.
- SANTOS, F. G. A. et al. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, n. 3, p. 607-612, 2008.
- SIDDLE, H. V.; KAUFMAN, J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*, v. 144, n. 1, p. 11-20, 2015.
- SILVA, M. V. M et al. Erliquiose canina: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, v. 14, n. 2, 2011.
- SOLANO-GALLEGO, L. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & vectors*, v. 4, n. 1, p. 1-16, 2011.
- SOUSA, V. R. F. et al. Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. *Ciência Rural*, v. 40, n. 6, p. 1309-1313, 2010.
- STOCKMANN, D. et al. Canine transmissible venereal tumors: aspects related to programmed cell death. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 4, n. 1, p. 67-75, 2011.
- STRAKOVA, A.; MURCHISON, E. P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC veterinary research*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2014.
- UJVARI, B.; GATENBY, R. A.; THOMAS, F. The evolutionary ecology of transmissible cancers. *Infection, Genetics and Evolution*, v.39, p. 293-303, 2016.
- VILLAESCUSA, A. et al. Effects of doxycycline on haematology, blood chemistry and peripheral blood lymphocyte subsets of healthy dogs and dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*. *The Veterinary Journal*, v. 204, n. 3, p. 263-268, 2015.

WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

CAPÍTULO IV

PRIMEIRO RELATO DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO LARÍNGEO E METÁSTASE PULMONAR – RELATO DE CASO

PRIMEIRO RELATO DE TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO LARÍNGEO E METÁSTASE PULMONAR – RELATO DE CASO

FIRST REPORT OF LARINGEAL TRANSMISSIBLE CANINE VENEROUS TUMOR WITH PULMONARY METASTASIS – CASE REPORT

Autores: Thiago Souza Costa¹, Felipe Noleto de Paiva², Gabriel Marchiori Gonzaga³, Bruna Martins dos Santos³, Bárbara Rodrigues Senra Passos³, Cristiano Chaves Pessoa da Veiga⁴, Bruno Ferreira Spíndola⁴, Luciano da Silva Alonso⁵, Julio Israel Fernandes⁶.

1)Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – PPGMV-UFRRJ

2)Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” Campus Jaboticabal – PPGCV -UNESP

3)Residente do Programa de Residência em Área Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

4)Médico Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

5)Professor Associado do Departamento de Anatomia Animal e Humana da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

6)Professor Associado do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

RESUMO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é um tumor de extrema importância na oncologia veterinária, com maior incidência relatada nos países em desenvolvimento, sendo frequentemente relacionado a população canina adulta, em idade sexualmente ativa e a presença de animais errantes. As lesões se desenvolvem principalmente no tecido genital, com menor frequência de tumores extragenitais, e o desenvolvimento de metástases é raro, com a progressão da doença dependente do status imunológico do paciente. O presente trabalho descreve um caso de TVTC em um canino, fêmea, impúbere, de quatro meses de idade, com acometimento extragenital em laringe e metástase pulmonar. O diagnóstico se deu mediante exames de citologia guiada e endoscopia, com acompanhamento radiográfico durante todo o tratamento, que foi realizado com sulfato de vincristina. Foi obtida remissão total e sobrevida superior a um ano. O objetivo do trabalho é relatar o primeiro caso de TVTC em acometimento laríngeo e metástase pulmonar, descrevendo o desenvolvimento do caso, do diagnóstico até o tratamento.

Palavras-chave: canino, neoplasia, células redondas, extragenital.

ABSTRACT

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) has extreme importance in veterinary oncology, with a higher incidence reported in developing countries, being frequently related to adult canine population, in sexually active age and to the presence of stray animals. The lesions develop mainly in the genital tissue, with less frequency of extragenital tumors, and the development of metastases is rare. The progression of the disease depends on the patient's immune status. The present study describes a case of TVTC in a canine, female, impubre, four months old, with extragenital involvement in the larynx with pulmonary metastasis. The diagnosis was made through guided cytology and endoscopy, with radiographic monitoring throughout the entire treatment, which was performed with vincristine sulfate. Total remission was achieved with survival superior to one year. The objective of the study is to report the first case of TVTC with laryngeal involvement and pulmonary metastasis, describing the development of the case, from diagnosis to treatment.

Keywords: canine, neoplasia, round cell, extragenital.

INTRODUÇÃO

Tumores transmissíveis de ocorrência natural são raros na natureza e entre os poucos exemplos desta categoria de doenças, o tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é o maior foco de estudos (MURCHISON *et al.*, 2014; ABEKA, 2019; WOODS, 2020). Suas particularidades quanto a forma de transmissão, imunologia e patogênese, fazem do TVTC um modelo único para o entendimento das interações entre as neoplasias e o sistema imunológico do hospedeiro (FRAMPTON *et al.*, 2018).

Por ser um tumor imunogênico, o comportamento biológico do TVTC está estreitamente relacionado ao estado imunológico do hospedeiro. Animais adultos e em bom estado geral de saúde, quando acometidos, tendem a desenvolver uma forma mais branda da doença e apresentar remissão espontânea e desenvolvimento de resposta humoral com anticorpos protetores contra reinfecção (YANG *et al.*, 1991; WOODS, 2020). Já animais muito jovens, idosos ou imunossuprimidos, tendem a desenvolver uma forma mais disseminada e grave, com possível desenvolvimento de focos metastáticos regionais e à distância (GANGULY *et al.*, 2013; SIDDLE & KAUFMANN, 2015).

A principal forma de transmissão ocorre através de transplante de células tumorais através do coito, motivo que explica a distribuição dessa neoplasia e uma maior prevalência nos países em desenvolvimento, relacionado a uma maior população de cães errantes (HUPPES *et al.*, 2014; MURCHISON *et al.*, 2014). Outras formas de transmissão celular como mordidas, lambeduras e inalação também tem papel importante nas formas extragenitais da doença (GANGULY *et al.*, 2013; PEIXOTO *et al.*, 2016).

A observação de neoplasias intratorácicas pode ser verificada através de exames de imagem como radiografias, ultrassonografia e tomografia computadorizada (CULP & REBHUN, 2020). O exame radiográfico do tórax é a técnica mais comumente utilizada na rotina para a visualização das

massas em parênquima pulmonar. Contudo, o diagnóstico preciso dessas alterações necessita de exames complementares como a citologia aspirativa ou mesmo biópsia seguida de exame histopatológico (CULP & REBHUN, 2020). A ultrassonografia torácica é ferramenta importante para acessar nódulos pulmonares e possibilitar a realização de coletas de amostras para os exames de citopatologia e histopatologia, o que permite uma abordagem diagnóstica menos invasiva quando comparada a toracoscopia e um planejamento terapêutico mais adequado (WOOD *et al.*, 1998; LARSON, 2009).

O objetivo do trabalho é relatar o caso de TVTC em laringe com desenvolvimento de focos metastáticos pulmonares. Enfatizar o acompanhamento clínico e radiográfico durante o tratamento neoplásico, além da raridade do caso relacionada à idade do paciente e a forma de acometimento.

RELATO DE CASO

Foi atendido um canino, sem raça definida (SRD), fêmea, com aproximadamente quatro meses de idade, manifestando sinais clínicos respiratórios de evolução aguda. Em anamnese foi constatado que o animal foi recém resgatado da rua e, foi encaminhado para atendimento. Foi relatada manifestação de tosse, dispneia e secreção nasal sanguinolenta, além de prostração e hiporexia. Em exame físico foram observadas mucosas hipocoradas, crepitação à ausculta pulmonar, além da confirmação da taquipneia e dispneia. Não foram observadas alterações em linfonodos, lesões cutâneas ou genitais.

Foi realizado exame de radiografia torácica em três projeções (ventro-dorsal, latero-lateral esquerda e latero-lateral direita) que evidenciou múltiplos nódulos dispersos em todo o parênquima pulmonar (Figura 1), com acometimento difuso. Em seguida foi realizado exame citopatológico das lesões pulmonares através de punção por agulha fina guiada por ultrassonografia torácica, mediante realização de procedimento anestésico. A análise das amostras citológicas possibilitou a identificação de população monomórfica de células redondas, com núcleo arredondado, nucléolos proeminentes e excêntricos, além de citoplasma vacuolizado, sugerindo o diagnóstico de TVTC (Figura 2).

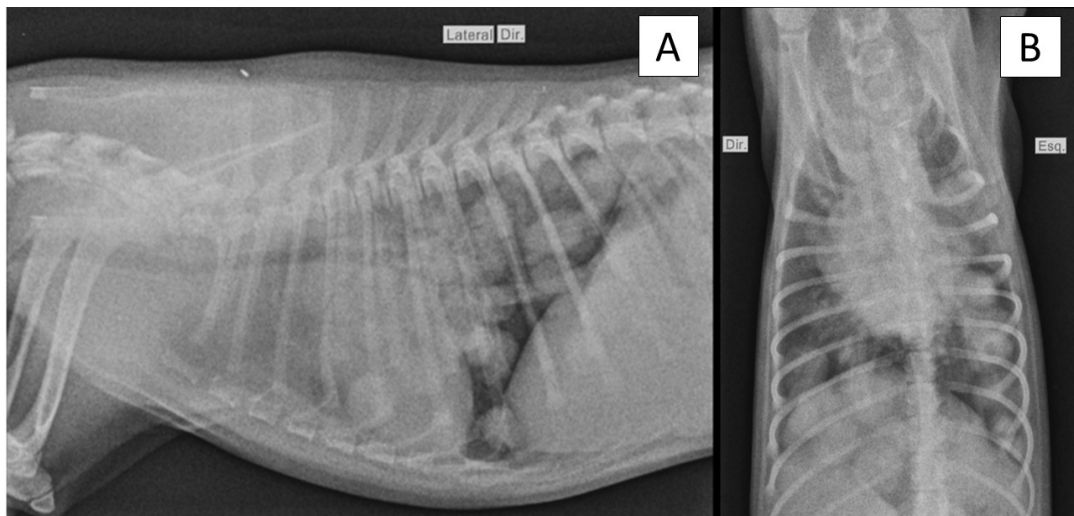


Figura 4.1: Exame radiográfico realizado durante o atendimento inicial. A e B) Projeções latero-lateral direita e ventro-dorsal respectivamente, evidenciando a presença de múltiplos nódulos de tamanhos variados, distribuídos pelo parênquima pulmonar.

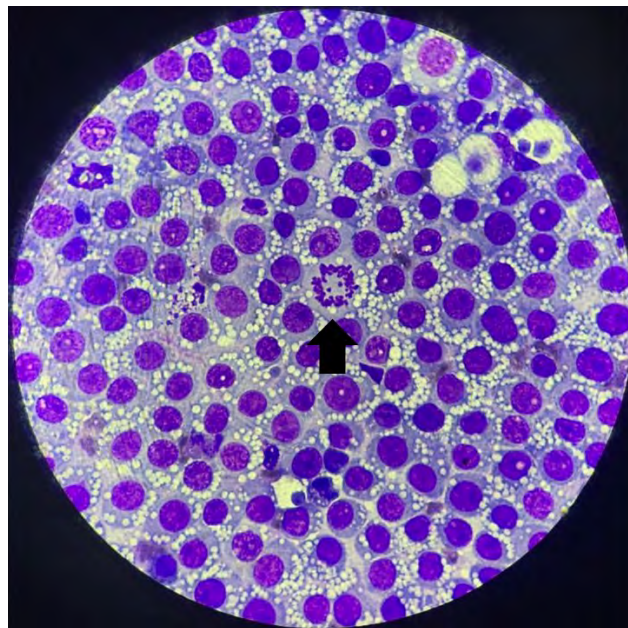


Figura 4.2: Fotomicrografia de amostra citopatológica oriunda de nódulo pulmonar. Amostra hipercelular monomórfica composta por células redondas, com núcleo redondo a oval, nucléolo proeminente e citoplasma vacuolizado. Figura de mitose no centro do campo (seta preta). Coloração panótico rápido. Aumento 40x.

Diante da suspeita de TVTC e na ausência de lesões tumorais em regiões genital, oral, cutânea ou deformação nasal, foi realizado exame de endoscopia que possibilitou a visualização de uma pequena tumoração eritematosa de superfície lisa e regular, com aproximadamente 2,5 cm localizada na laringe, entre as cartilagens aritenóides (Figura 3). Para a avaliação do estado geral do animal foi realizado exame de hemograma, sendo evidenciada trombocitopenia severa (valor

observado: 20.000 células/ μ l – valores de normalidade: 180.000 a 500.000 – LABVET UFRRJ), com todos os demais parâmetros dentro da normalidade.

Devido ao histórico prévio de exposição a carrapatos e diante do observado no hemograma, instituiu-se protocolo de tratamento para agentes infecciosos transmitidos por carrapatos como *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys*, através de antibioticoterapia com doxiciclina 5mg/Kg, a cada 12 horas, durante 28 dias; além de prednisolona 1 mg/Kg a cada 24 horas e omeprazol 1 mg/Kg a cada 12 horas, durante 10 dias.

O animal foi encaminhado para atendimento oncológico especializado, sendo repetidos os exames de radiografia torácica e hemograma após 10 dias. Em parênquima pulmonar foi observada melhora no aspecto geral, porém sem alteração quanto ao número ou tamanho dos nódulos. Não houve melhora na contagem plaquetária no hemograma (20.000 células/ μ l). Devido à ausência de resposta ao tratamento para as primeiras suspeitas diagnósticas da trombocitopenia, esta foi atribuída a uma provável síndrome paraneoplásica, e optou-se por iniciar o tratamento quimioterápico.



Figura 4.3: Massa tumoral eritematosa de superfície lisa e regular, com aproximadamente 2,5 cm localizada na laringe. Imagem obtida durante exame de endoscopia.

Foi iniciado protocolo quimioterápico utilizando o sulfato de vincristina como agente único, na dose de 0,7mg/m², a cada 7 dias. Uma semana após a aplicação o animal apresentou melhora dos sinais clínicos respiratórios, sem manifestação de efeitos adversos. Foi realizado novo exame de hemograma seis dias após o primeiro ciclo de quimioterapia, e foi observada normalização da contagem plaquetária. Após o segundo ciclo do tratamento quimioterápico, os sinais respiratórios cessaram por completo e o animal permaneceu assintomático até o final do protocolo, totalizando seis ciclos de administrações. Durante todo período de tratamento foi realizado acompanhamento radiográfico evidenciando a melhora gradual no parênquima pulmonar (Figura 4).

Ao final do protocolo foi repetido exame de endoscopia que evidenciou ausência de lesão em laringe. O animal permaneceu em acompanhamento e foi submetido a exames de radiografia torácica e hemograma mensais até três meses após o final do protocolo terapêutico, permanecendo

em remissão completa das lesões. O paciente já apresenta sobrevida superior a um ano, sem evidências de recidiva da lesão.

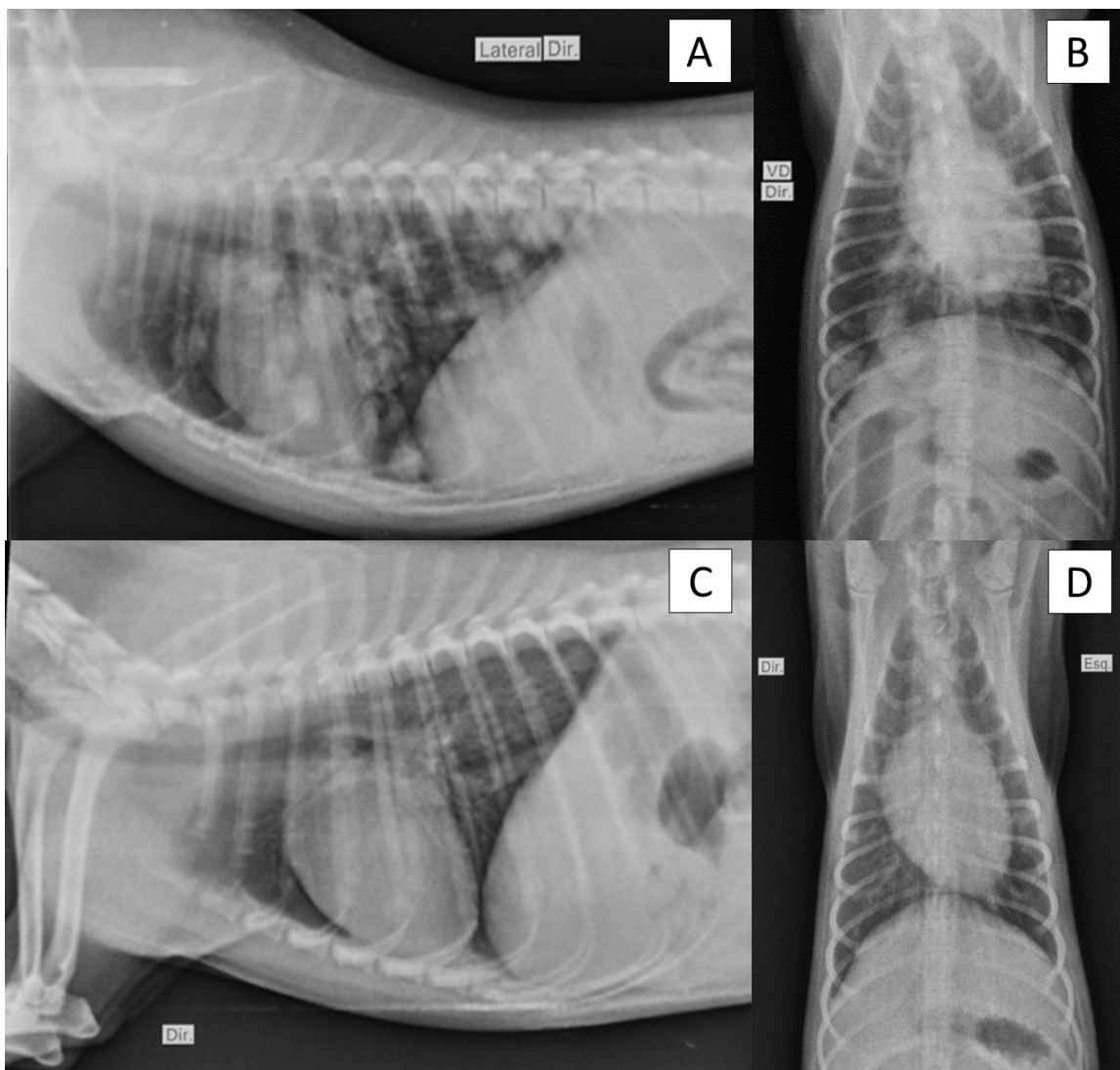


Figura 4.4: Acompanhamento da resposta terapêutica através de exames radiográficos da região torácica em paciente canina, fêmea, SRD, com diagnóstico de TVTC laríngeo com desenvolvimento de focos metastáticos pulmonares. A e B) Exame realizado após o segundo ciclo de tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina. Projeções latero-lateral direita e ventro-dorsal respectivamente. Notar a significativa redução em tamanho e quantidade das lesões pulmonares observadas. C e D) Exame realizado após seis ciclos de tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina. Projeções latero-lateral direita e ventro-dorsal respectivamente. Ausência de lesões nodulares perceptíveis no exame radiográfico.

DISCUSSÃO

Em relação a faixa etária, os animais mais acometidos são aqueles em idade reprodutiva, geralmente entre 2 e 8 anos de idade (AMARAL *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2011; GANGULY, 2013; SRIVASTAVA *et al.*, 2013; HUPPES *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2021), sendo considerado raro o acometimento em animais abaixo de um ano de idade (SRIVASTAVA *et al.*, 2013; ARAUJO *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2021). A idade descrita no caso, de aproximadamente quatro meses no momento do diagnóstico, é inferior aos relatos semelhantes de acometimento em pacientes juvenis (MARCOS *et al.*, 2006; GRANDEZ *et al.*, 2011; VARELA *et al.*, 2013; HORTA *et al.*, 2014; FACCINI *et al.*, 2019; LIZARDO *et al.*, 2020).

Na apresentação macroscópica, as lesões extragenitais se manifestam únicas ou múltiplas, e podem ou não estar relacionadas a um tumor primário genital (GANGULY *et al.*, 2013; BIRHAN & CHANIE, 2015; AGNEW & MacLACHLAN, 2017). No caso descrito se observou uma lesão em laringe com acometimento pulmonar associado sem lesão em genitália. O surgimento das lesões clínicas geralmente se faz presente após um período de dois a seis meses após a transmissão (GANGULY *et al.*, 2013; BIRHAN & CHANIE, 2015; AGNEW & MacLACHLAN, 2017), cursando com um desenvolvimento mais rápido e agressivo no caso relatado.

Quando no acometimento de animais jovens e impúberes, são descritos em literatura casos semelhantes que cursam com formas de acometimento extragenital associadas a comportamentos mais agressivos (MARCOS *et al.*, 2006; GRANDEZ *et al.*, 2011; VARELA *et al.*, 2013; HORTA *et al.*, 2014; UMA RANI & PAZHANIVEL, 2015; FACCINI *et al.*, 2019; LIZARDO *et al.*, 2020), como observado neste caso. Esses achados podem estar relacionados ao status imunológico de tais pacientes, que ainda não tem o seu sistema imune bem desenvolvido, o que facilita o desenvolvimento e progressão da doença. Sugere-se ainda, que a transmissão possa ocorrer pela mãe, uma vez que em alguns casos esses pacientes não tiveram contato com outros animais, com exceção da mesma. A transmissão materna favorece ainda o desenvolvimento da neoplasia em áreas extragenitais, mais comumente em cavidade oral, vias respiratórias e região ocular, uma vez que o contágio ocorre pelos hábitos de lambedura, lactação e contato direto, e não pela transmissão sexual, comum a maioria dos casos (GANGULY, *et al.*, 2013). Tal hipótese corrobora com a manifestação observada no caso clínico acompanhado no estudo.

O TVTC em região extragenital é considerado pouco frequente, e quando presente ocorre principalmente na forma cutânea, ocular, em cavidade oral e plano nasal (DAS & DAS, 2000; BRANDÃO *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2005; AMARAL *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2007; GRANDEZ *et al.*, 2011; LIMA *et al.*, 2011; HUPPES *et al.*, 2014; ARAUJO *et al.*, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2020). Não foi encontrada, na base de dados consultada pelos autores, caso semelhante de desenvolvimento do TVTC em região de laringe em forma primária ou metastática. No trabalho realizado por MacPhail (2020) o TVTC não é relacionado entre os possíveis tumores de acometimento na região.

O desenvolvimento pulmonar, já foi relatado como acometimento metastático (BRANDÃO *et al.*, 2002; AMARAL *et al.*, 2007; SALAMANCA *et al.*, 2008; CRUZ *et al.*, 2009; FERNANDES *et al.*, 2013; FACCINI *et al.*, 2019) e primário (LIZARDO *et al.*, 2020), não sendo possível realizar tal diferenciação no presente trabalho. Sugere-se nesse caso que a transmissão ocorreu por inalação

(MURCHISON *et al.*, 2014; WOODS, 2020) resultando na implantação de células tumorais em vias aéreas.

O diagnóstico presuntivo nos casos de TVTC é baseado no histórico e sinais clínicos, geralmente característicos. No entanto, principalmente nos casos de acometimento extragenital, o diagnóstico definitivo pode ser mais desafiador, sendo necessários exames citológico ou histopatológico (BRANDÃO *et al.*, 2002; WOODS, 2020). No presente caso, optou-se pela citologia guiada devido à localização de difícil acesso da neoplasia. O exame citológico em geral permite o diagnóstico conclusivo (AMARAL *et al.*, 2007; LIMA *et al.*, 2013; COSTA & CASTRO, 2016).

Múltiplas modalidades terapêuticas são descritas com eficácia reconhecida para o tratamento do TVTC, como a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia convencional, a eletroquimioterapia e a imunoterapia (GANGULY *et al.*, 2013; ABEKA, 2019), no entanto a quimioterapia com sulfato de vincristina permanece como tratamento de eleição, mesmo nos casos extragenitais e metastáticos como observado no caso reportado (GANGULY *et al.*, 2013; RAMADINHA *et al.*, 2016; ABEKA, 2019; SETTHAWONGSIN, 2019).

O prognóstico do TVTC é favorável na maior parte dos casos, contudo, apresentações mais agressivas com presença de metástases a distância, podem ter desfecho complicado (GANGULY *et al.*, 2013; WOODS, 2020). No caso descrito, apesar da presença de focos metastáticos pulmonares, foi obtida remissão completa da doença e o animal permanece livre da doença um ano após o tratamento e continua em seguimento.

CONCLUSÃO

O estudo descreveu um caso de manifestação atípica do TVTC em uma cadela impúbere, com acometimento de laringe e pulmões. A transmissão ocorreu provavelmente por via materna e o desenvolvimento de forma agressiva da doença provavelmente foi relacionado ao debilitado estado imunológico da paciente. Ressalta-se ainda que a resposta terapêutica ao sulfato de vincristina foi eficaz em induzir a remissão completa da neoplasia.

O desenvolvimento do tumor em laringe representa uma forma rara, sendo possivelmente a primeira descrição de tal acometimento, ressaltando a importância da investigação completa do paciente, e do TVTC como diagnóstico diferencial também nessa localização.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- ABEKA, Y. T. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). **Cancer therapy and Oncology International Journal**, v.14, n.4, p.1-9, 2019.
- AGNEW, D. W.; MacLACHLAN, N. J. Tumors of genital system. In: **Meuten D.J. Tumors in domestic animals**. 5 ed. Ames: Willey Blackwell, p.689-722, 2017.
- AMARAL, A. S. *et al.* Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. **Revista Portuguesa de ciências veterinárias**, v. 102, n. 563-564, p.253-260, 2007.
- ARAÚJO, D. C. C. *et al.* Ocurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the University Federal Rural of Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.3, 2016.
- BIRHAN, G.; CHANIE, M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. **Academic Journal of Animal Diseases**, v. 4, n. 3, p. 185-195, 2015.
- BRANDÃO, C. V. S. *et al.* Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, n. 1, v. 5, p. 25-31, 2002.
- COSTA, M. T.; CASTRO, K. F. Tumor venéreo transmissível. In: **DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. Oncologia em cães e gatos**. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.
- CRUZ, G. D. *et al.* Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. **Veterinária e zootecnia**, v. 16, n. 3, p. 465-470, 2009.
- CULP, W. T. N.; REBHUN, R. B. Pulmonary Neoplasia. In: **VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.507-523, 2020.
- DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. **Veterinary Research Communications**, v.24, n.8, p.545-556, 2000.
- FACCINI, L. S. *et al.* Multiple metastases of a transmissible venereal tumor in a dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, 2019.
- FERNANDES, C. P. M. *et al.* Tumor venéreo transmissível canino com metástase encefálica. **Semina: Ciências Agrárias**. v. 34, n. 6, s.2, p. 3929-3934, 2013.
- FRAMPTON, D. *et al.* Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. **Cancer Cell**, V.33, p. 620-633, 2018.
- GANGULY, B.; DAS, U; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. **Veterinary Comparative Oncology**, v.14, n.1, p.1-12, 2013.
- GRANDEZ, R. R. *et al.* Extragenital transmissible venereal tumor: retrospective study of 11 cases. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, v. 22, n. 4, p. 342-350, 2011.

- HORTA, R. S. *et al.* Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástase para a glândula mamária. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, p. 1-6, 2014.
- HUPPES, R. R. *et al.* Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. **Ars Veterinaria**, V.30, n.1, p.13-18, 2014.
- LARSON, M. M. Ultrasound of the thorax (noncardiac). **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.39, p.733-745, 2009.
- 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 (UFRPE)**, v. 5, n. 1, p. 24-29, 2011.
- LIMA, C. R. O. *et al.* Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.50, n.3, p.238-246, 2013.
- LIZARDO, D. H. S.; GIRODO, G. S.; COELHO, D. M. Tumor venéreo transmissível canino em campos pulmonares-relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**, v. 27, p. 1-4, 2020.
- MacPHAIL, C. M. Laryngeal disease in dogs and cats: an update. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 50, n. 2, p. 295-310, 2020.
- MARCOS, R. *et al.* Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. **Veterinary clinical pathology**, v. 35, n. 1, p. 106-109, 2006.
- MURCHISON, E. P. *et al.* Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. **Science**, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- PEIXOTO, P. V. *et al.* Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, Supl.2, p.101-107, 2016.
- RAMADINHA, R. R. *et al.* Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, supl.1, p.65-69, 2016.
- SALAMANCA, S. *et al.* Tumor venéreo transmissível (TVT) con metástasis pulmonar: reporte de caso. **Orinoquia**, v. 12, n. 2, p. 162-170, 2008.
- SANTOS, F. C. A. *et al.* O Tumor Venéreo Transmissível Canino – Aspectos Gerais e Abordagens Moleculares (Revisão de Literatura). **Bioscience. Journal**, v.21, n.3, p.41-53, 2005.
- SANTOS, I. F. C. *et al.* Estudo retrospectivo de tumor venéreo transmissível em cães (*Canis lupus familiaris*) na região de Garça, São Paulo, Brasil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 15, n. 1, p. 7-14, 2021.
- SIDDLE, H. V.; KAUFMAN, J. Immunology of naturally transmissible tumours. **Immunology**, v. 144, n. 1, p. 11-20, 2015.
- 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 Veterinária Brasilica**, Rio Grande do Norte, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2007.

SILVA, R. S. *et al.* Diagnósticos citológicos de tumor venéreo transmissível (TVT) na região de Cruz Alta/RS: estudo retrospectivo/Cytological diagnoses of transmissible venereal tumor (TVT) in the Cruz Alta/RS region: a retrospective study. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 94205-94215, 2020.

SETTHAWONGSIN, C. *et al.* Conventional-Vincristine Sulphate vs. Modified Protocol of Vincristine Sulphate and L-asparaginase in Canine Transmissible Venereal Tumor. **Frontiers in veterinary science**, v. 6, p. 300, 2019.

SRIVASTAVA, A. K. *et al.* Canine transmissible venereal tumours (ctvt): a study on occurrence and distribution pattern. **Indian Journal of Canine Practice**, v. 5, n. 1, p. 65-71, 2013.

UMA RANI, R.; PAZHANIVEL, N. Rare cases of primary canine extragenital transmissible venereal tumours. **International Journal of Advanced Veterinary Science and Technology**, v.4, n.1, p. 149-152, 2015.

VARELA, Y. D. M. *et al.* Transmissible extragenital venereal tumor in impuberal canine. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 6, n. 3, p. 123-127, 2013.

WOOD, E. F.; O'BRIEN, R. T.; YOUNG, K. M. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of focal parenchymal lesions of the lung in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 12, n. 5, p. 338-342, 1998.

WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: **VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

YANG, T.; PALKER, T. J.; HARDING, M. W. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 33, n. 4, p. 255-262, 1991.

CONCLUSÃO FINAL

A tese foi elaborada com o intuito de trazer novas contribuições ao estudo do tumor venéreo transmissível canino. No primeiro capítulo “Eficácia da Lomustina no Tratamento do Tumor Venéreo Transmissível Canino”, foi possível concluir que a lomustina foi eficaz no tratamento da maioria dos cães acometidos pelo TVTC, independentemente do tamanho das lesões iniciais, e pode ser opção à vincristina em algumas situações. No segundo capítulo “Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Terapêuticos do Tumor Venéreo Transmissível na Região do Rio de Janeiro, Brasil (2015-2020)”, foi possível concluir como é elevada a casuística na região do estudo, e que geralmente o TVTC é observado através da presença de nódulo ou massa tumoral com secreção hemorrágica em genitália dos cães acometidos. As lesões extragenitais foram verificadas com elevada frequência, e, portanto, o TVTC deve ser considerado entre os diagnósticos diferenciais em casos de neoplasias de diferentes localizações anatômicas. Também foi possível concluir que, ainda que a quimioterapia com 4 a 6 sessões de sulfato de vincristina seja eficaz na resolução da maioria dos casos de TVTC, é preocupante o elevado percentual de tutores que abandonam ou não submetem seus cães ao tratamento. No terceiro capítulo dessa tese, “Aspectos Clínicos e Citopatológicos da Remissão Espontânea de Tumor Venéreo Transmissível Canino – Relato de Caso”, foi feito um estudo no qual se observou um caso incomum de regressão espontânea de TVTC de ocorrência natural, através de exames clínicos e citopatológicos seriados. E no último capítulo da tese, intitulado “Primeiro Relato de Tumor Venéreo Transmissível Canino Laríngeo e Metástase Pulmonar – Relato de Caso”, foi descrito um caso de manifestação atípica do TVTC em uma cadela impúbere, com acometimento de laringe e pulmões. A transmissão ocorreu provavelmente por via materna e o desenvolvimento de forma agressiva da doença provavelmente foi relacionado ao debilitado estado imunológico da paciente. Nesse caso, foi possível concluir como a resposta terapêutica ao sulfato de vincristina foi eficaz ao induzir a remissão completa da neoplasia. Sendo o tumor em laringe um desenvolvimento raro da doença, essa possivelmente foi a primeira descrição de tal acometimento, ressaltando a importância da investigação completa do paciente e do TVTC como diagnóstico diferencial também nessa localização.

REFERÊNCIAS

- ABEKA, Y. T. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). *Cancer therapy and Oncology International Journal*, v.14, n.4, p.1-9, 2019.
- AGNEW, D. W.; MacLACHLAN, N. J. Tumors of genital system. In: Meuten D.J. *Tumors in domestic animals*. 5 ed. Ames: Willey Blackwell, p.689-722, 2017.
- AJAYI, O. L. et al. Cytomorphological, histopathological and immunohistochemical observations on the histiocytic origin of canine transmissible venereal tumour. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, v. 16, n. 2, p. 10-20, 2018.
- ALZATE, J. M. et al. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Veterinary clinical pathology*, v. 48, n. 4, p. 730-739, 2019.
- AMARAL, A. S. et al. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003) Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil (descriptive study: 1994-2003). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.99, n.551, p.167-171, 2004.
- ARAÚJO, D. C. C. et al. Occurrence and location of Transmissible Venereal Tumors in Dogs seen at the University Federal Rural of Rio de Janeiro Veterinary Hospital: Oncology Sector between 2010 and 2014. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, n.3, 2016.
- ARCILA-VILLA, A.; DUSSÁN-LUBERT, C.; PEDRAZA-ORDOÑEZ, F. Distribution and prevalence of transmissible venereal tumor in the Colombian canine population. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, v. 31, n. 3, p. 180-187, 2018.
- BALLESTERO F.H. et al. Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs? *Veterinary and comparative oncology*, v. 16, n. 3, p. 370-378, 2018.
- BARBOZA, A. D. et al. Lomustine therapy for vincristine-resistant canine transmissible venereal tumor: a case report. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, v. 43, n. 1, p. e001320-e001320, 2021.
- BATAMUZI, E. K.; KRISTENSEN, F. Urinary tract infection: The role of canine transmissible venereal tumour. *Journal of Small Animal Practice*, v. 37, n. 6, p. 276-279, 1996.
- BILLER, B.; BERG, J.; GARRETT, L.; et al. 2016 AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 52, n. 4, p. 181-204, 2016.
- BIRHAN, G.; CHANIE, M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Academic Journal of Animal Diseases*, v. 4, n. 3, p. 185-195, 2015.
- BRANDÃO, C. V. S. et al. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia*, São Paulo, n. 1, v. 5, p. 25-31, 2002.

CANNON, C. et al. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, v.56, n. 7, p.425-429, 2015.

CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. 2ª ed. Editora ArtMed, Porto Alegre, 1998.

CHAKKATH, T. et al. Preliminary metabolism of lomustine in dogs and comparative cytotoxicity of lomustine and its major metabolites in canine cells. *Veterinary Sciences*, v.1, p.159-173, 2014.

CHIKWETO, A. et al. Genital and extragenital canine transmissible venereal tumor in dogs in Grenada, West Indies. *Open Journal of Veterinary Medicine*, v.3, n.2, 2013.

COSTA, M.T.; CASTRO, K.F. Tumor venéreo transmissível. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.

CREEVY, K. E. et al. 2019 AAHA canine life stage guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 55, n. 6, p. 267-290, 2019.

CRUZ, G. D. et al. Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. *Veterinária e zootecnia*, v. 16, n. 3, p. 465-470, 2009.

CRUZ, J. P. et al. Tumor venéreo transmissível en caninos del área metropolitana de la ciudad de México. *Revista Científica*, v. 20, n. 4, p. 362-366, 2010.

CULP, W. T. N.; REBHUN, R. B. Pulmonary Neoplasia. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.507-523, 2020.

DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Veterinary Research Communications*, v.24, n.8, p.545-556, 2000.

DE NARDI, A. B.; REIS, N. P.; VIÉRA, R. B. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2 ed, Editora Roca, São Paulo, 2016.

DE NARDI, A.B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

FACCINI, L. S. et al. Multiple metastases of a transmissible venereal tumor in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 47, 2019.

FATHI, M. et al. Clinico-Pathological Evaluation and Treatment Outcomes of Canine Transmissible Venereal Tumor Using Three Different Protocols. *Pakistan Veterinary Journal*, v. 38, n. 2, 2018.

FERNANDES, C. P. M. et al. Tumor venéreo transmissível canino com metástase encefálica. *Semina: Ciências Agrárias*. v. 34, n. 6, s.2, p. 3929-3934, 2013.

FILGUEIRA, K. D. et al. Tumor venéreo transmissível canino com múltiplas localizações extragenitais. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 41, n. 1, p. 1-6, 2013.

FLÓREZ, M. M.; FEO, H. B.; ROCHA, N. S. Tumor venéreo transmissível canino: expressão dos genes MDR-1, TP53 e da família Bcl-2 e suas implicações no comportamento biológico e terapêutico. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, p. 277-278, 2014.

FRAMPTON, D. et al. Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. *Cancer Cell*, V.33, p. 620-633, 2018.

GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. *Veterinary Comparative Oncology*, v.14, n.1, p.1-12, 2013.

GERARDI, D. G. et al. Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein, glutathione-S-transferase pi and p53 in canine transmissible venereal tumor. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 34, n. 1, p. 71-78, 2014.

GERSON, S. L. et al. Alkylating agents. In: CHABNER, B.A., LONGO, D.L. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. 5th Ed., Lippincott-Raven:Philadelphia, p. 267, 2011.

GRANDEZ, R. R. et al. Extragenital transmissible venereal tumor: retrospective study of 11 cases. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, v. 22, n. 4, p. 342-350, 2011.

GUREL, A. et al. Transmissible venereal tumors detected in the extragenital organs of dogs. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, v. 57, n. 1, p. 23-27, 2002.

GUSTAFSON, D. L.; BAILEY, D. B. Cancer Chemotherapy. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.

GUSTAFSON, D. L.; PAGE, R. Cancer Chemotherapy. In: WITROW, S.J.; MACWEWEN, E.G. *Small Animal Clinical Oncology*. 5th Ed, Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, p. 171, 2013.

HAMMOND, W. P.; DALE, D. C. Cyclic Hematopoiesis: Effects of Lithium on Colony-Forming Cells and Colony-Stimulating Activity in Grey Collie Dogs. *Blood*, v.59, n.1, p. 179-184, 1982.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation *Cell*, v.144, n.5, p. 646-674, 2011.

HEADING, K.L.; BROCKLEY, L. K.; BENNETT, P. F. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–07). *Australian Veterinary Journal*, v. 89, n. 4, p. 109-116, 2011.

HOLMES, J. M. Measurement of the rate of death of canine transmissible venereal tumour cells transplanted into dogs and nude mice. *Research in Veterinary Science*, v.30, p.248-250, 1981.

HORTA, R. S. et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástase para a glândula mamária. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 42, p. 1-6, 2014.

HOSOYA, K. et al. Adjuvant CCNU (Lomustine) and Prednisone Chemotherapy for Dogs With Incompletely Excised Grade 2 Mast Cell Tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.45, n.1, p.14-18, 2009.

HOSOYA, K. et al. Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (Lomustine). *Veterinary and Comparative Oncology*, v.7, n.4, p.244-255, 2009.

- HSIAO, Y. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- β 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *The Journal of Immunology*, v. 172, n. 3, p. 1508-1514, 2004.
- HSIAO, Y. W. et al. Interactions of host IL-6 and IFN- γ and cancer-derived TGF- β 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 7, p. 1091-1104, 2008.
- HUPPES, R. R. et al. Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. *Ars Veterinaria*, V.30, n.1, p.13-18, 2014.
- KABUUSU, R. M.; STROUP, D. F.; FERNANDEZ, C. Risk factors and characteristics of canine transmissible venereal tumours in Grenada, West Indies. *Veterinary and comparative oncology*, v. 8, n. 1, p. 50-55, 2010.
- KAMBAYASHI, S. et al. Expression of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase causes lomustine resistance in canine lymphoma cells. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 79, n. 3, p. 201-209, 2015.
- KEGLER, K. et al. Vaginal canine transmissible venereal tumour associated with intra-tumoural leishmania spp. amastigotes in an asymptomatic female dog. *Journal of comparative pathology*, v. 149, n. 2-3, p. 156-161, 2013.
- KLOPFLEISCH, R.; KOHN, B.; GRUBER, A. D. Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. *The Veterinary Journal*, v. 207, p. 63-72, 2016.
- KOMNENOU, A. T. et al. Ocular manifestations of canine transmissible venereal tumour: a retrospective study of 25 cases in Greece. *Veterinary Record*, v. 176, n. 20, p. 523-523, 2015.
- KOSACK, L. et al. The ERBB-STAT3 Axis Drives Tasmanian Devil Facial Tumor Disease. *Cancer Cell*, v.35, n.1, p.125-139, 2019.
- LANORE, D.; DELPRAT, C. Quimioterapia anticancerígena. Editora Roca, São Paulo, p. 105-116, 2004.
- LARSON, M. M. Ultrasound of the thorax (noncardiac). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.39, p.733-745, 2009.
- LIMA, C. R. O. et al. Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.50, n.3, p.238-246, 2013.
- 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 (UFRPE)*, v. 5, n. 1, p. 24-29, 2011.
- LIU, C. et al. Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 57, n. 4, p. 479-491, 2008.
- LIZARDO, D. H. S.; GIRODO, G. S.; COELHO, D. M. Tumor venéreo transmissível canino em campos pulmonares-relato de caso. *Veterinária e Zootecnia*, v. 27, p. 1-4, 2020.

- LUCIDI, C. A.; TAKAHIRA, R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. *Ciência Rural*, v. 37, n. 3, p. 915-920, 2007.
- MacPHAIL, C. M. Laryngeal disease in dogs and cats: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 50, n. 2, p. 295-310, 2020.
- MARCHAL, T. et al. Immunophenotype of the canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.57, n.1/2, p.1-11, 1997.
- MARCOS, R. et al. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Veterinary clinical pathology*, v. 35, n. 1, p. 106-109, 2006.
- MARINO, G.; GAGLIO, G.; ZANGHÌ, A. Clinicopathological study of canine transmissible venereal tumour in leishmaniotic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 53, n. 6, p. 323-327, 2012.
- MARISCAL, I. et al. Acute neutrophil response to short term stimulation with G-CSF and Thymomodulin (TMM) in Kostmann's Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, v.18, n.4, p.465, 1996.
- MASCARENHAS, M. B. et al. Immunohistochemical study of genital and extragenital forms of canine transmissible venereal tumor in Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p.250-254, 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RDC Nº 220, DE 21 DE SETEMBRO DE 2004. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004.html
- MITCHEL, E.; SCHEIN, P. Contributions of nitrosoureas to cancer-treatment. *Cancer Treatment Reports*, v.70, n.1, p.31-41, 1986.
- MODIANO, J. F.; KIM, J. H. The Etiology of Cancer. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.1-13, 2020.
- MOORE, A. et al. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.13, n.5, p.395-398, 1999.
- MOSTACHIO, G. Q. et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) canino no útero: relato de caso. *Ars Veterinária*, v. 23, n. 2, p. 71-74, 2007.
- MOZOS, E. et al. Immunohistochemical characterization of canine transmissible venereal tumor. *VeterinaryPathology*, v.33, p. 257-263, 1996.
- MURCHISON, E. P. et al. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*, v.343, n.6169, p.437-440, 2014.
- NALUBAMBA, K. S. Unusual Presentation of Extra-Genital Canine Transmissible Venereal Tumor in an Adult Cross-Breed Dog—Palatine and Rectal Lesions without Primary Genital Lesions. *Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis*, v.1, p.2, 2015.

NEVES, E. C. et al. Erliquiose Monocítica Canina: Uma zoonose em ascensão e suas limitações diagnósticas no Brasil. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v.12, n.40, p.1-7, 2014.

OSTRANDER, A.; DAVIS, B. W.; OSTRANDER, G. K. Transmissible tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, v.32, n.1, p.1-15, 2016.

PAPAZOGLU, L. G. et al. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *Journal of Veterinary Medical*, v.48, n.7, p.391-400, 2001.

PARK, M. et al. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 18, n. 1, p. 130-133, 2006.

PAULINO, P. G. et al. Epidemiology of Ehrlichia canis in healthy dogs from the Southeastern region of the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Preventive veterinary medicine*, v. 159, p. 135-142, 2018.

PEIXOTO, P. V. et al. Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, Supl.2, p.101-107, 2016.

PÉREZ, J.; DAY, M. J.; MOZOS, E. Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Veterinary immunology and immunopathology*, v. 64, n. 2, p. 133-147, 1998.

RAMADINHA, R. R. et al. Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, supl.1, p.65-69, 2016.

RANGEL, M. M. M. et al. Aspectos gerais sobre os principais antineoplásicos utilizados na clínica veterinária de cães e gatos - revisão. *Revista Clínica Veterinária*, ano XIV, n.81, p. 38-52, 2009.

RANGEL, M. M. M. et al. Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. *Australian journal of veterinary sciences*, v. 51, n. 2, p. 45-51, 2019.

REZAEI, M. et al. Primary oral and nasal transmissible venereal tumor in a mix-breed dog. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 6, n. 5, p. 443-445, 2016.

RISBON, R. E. et al. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): A Retrospective Study of 46 Cases (1999–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.20, n.6, p. 1389-1397, 2006.

RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. Editora MedVet, São Paulo, p. 67-76, 2008.

RODASKI, S.; NARDI, A. B.; PIEKARZ, C.H. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. Editora Roca, São Paulo, 2009.

ROGERS, K. S.; WALKER, M. A.; DILLON, H. B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 34, n. 6, p. 463-470, 1998.

- SAINZ, Á. et al. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & vectors*, v. 8, n. 1, p. 1-20, 2015.
- SALAMANCA, S; et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) con metástasis pulmonar: reporte de caso. *Orinoquia*, v. 12, n. 2, p. 162-170, 2008.
- SANTOS, F. G. A. et al. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, n. 3, p. 607-612, 2008.
- SANTOS, F. C. A. et al. O Tumor Venéreo Transmissível Canino – Aspectos Gerais e Abordagens Moleculares (Revisão de Literatura). *Bioscience. Journal*, v.21, n.3, p.41-53, 2005.
- SANTOS, I. F. C. et al. Estudo retrospectivo de tumor venéreo transmissível em cães (*Canis lupus familiaris*) na região de Garça, São Paulo, Brasil. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, v. 15, n. 1, p. 7-14, 2021.
- SETTHAWONGSIN, C. et al. Conventional-Vincristine Sulphate vs. Modified Protocol of Vincristine Sulphate and L-asparaginase in Canine Transmissible Venereal Tumor. *Frontiers in veterinary science*, v. 6, p. 300, 2019.
- SIDDLE, H. V.; KAUFMAN, J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*, v. 144, n. 1, p. 11-20, 2015.
- SILVA, C. B. et al. Seroepidemiological aspects of *Leishmania* spp. in dogs in the Itaguaí micro-region, Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 22, n. 1, p. 39-45, 2013.
- 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 Veterinária Brasília, Rio Grande do Norte*, v. 1, n. 1, p. 28-32, 2007.
- SILVA, M. V. M. et al. Erliquiose canina: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, v. 14, n. 2, 2011.
- SILVA, R. S. et al. Diagnósticos citológicos de tumor venéreo transmissível (TVT) na região de Cruz Alta/RS: estudo retrospectivo/Cytological diagnoses of transmissible venereal tumor (TVT) in the Cruz Alta/RS region: a retrospective study. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 94205-94215, 2020.
- SOLANO-GALLEGO, L. et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & vectors*, v. 4, n. 1, p. 1-16, 2011.
- 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, Paraná*, vol. 5, p. 41-48, 2000.
- SOUSA, V. R. F. et al. Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. *Ciência Rural*, v. 40, n. 6, p. 1309-1313, 2010.
- SPUGNINI, E. P. et al. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: Sticker sarcoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 1, p. 58, 2008.

- SRIVASTAVA, A. K. et al. Canine transmissible venereal tumours (ctvt): a study on occurrence and distribution pattern. *Indian Journal of Canine Practice*, v. 5, n. 1, p. 65-71, 2013.
- STOCKMANN, D. et al. Canine transmissible venereal tumors: aspects related to programmed cell death. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 4, n. 1, p. 67-75, 2011.
- STRAKOVA, A.; MURCHISON, E. P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC veterinary research*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2014.
- TOLEDO, G. N.; MOREIRA, P. R. R. Tumor venéreo transmissível canino. *Investigação. Franca*, v. 17, n. 3, p. 33-39, 2018.
- UJVARI, B.; GATENBY, R. A.; THOMAS, F. The evolutionary ecology of transmissible cancers. *Infection, Genetics and Evolution*, v.39, p. 293-303, 2016.
- UMA RANI, R.; PAZHANIVEL, N. Rare cases of primary canine extragenital transmissible venereal tumours. *International Journal of Advanced Veterinary Science and Technology*, v.4, n.1, p. 149-152, 2015.
- VARELA, Y. D. M. *et al.* Transmissible extragenital venereal tumor in impuberal canine. ***Brazilian Journal of Veterinary Pathology***, v. 6, n. 3, p. 123-127, 2013.
- VCOG. Veterinary cooperative oncology group-common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. 1. ***Veterinary Comparative Oncology***, v. 14, n. 4, p. 417-446, 2011.
- VELOSO, J.F. et al. Three cases of exclusively extragenital canine transmissible venereal tumor (cTVT). *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 46, p. 8, 2018.
- VILLAESCUSA, A. et al. Effects of doxycycline on haematology, blood chemistry and peripheral blood lymphocyte subsets of healthy dogs and dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*. *The Veterinary Journal*, v. 204, n. 3, p. 263-268, 2015.
- WICK, W.; PLATTEN, M. Understanding and targeting alkylator resistance in glioblastoma. *Cancer discovery*, v. 4, n. 10, p. 1120-1122, 2014.
- WOOD, E. F.; O'BRIEN, R. T.; YOUNG, K. M. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of focal parenchymal lesions of the lung in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 12, n. 5, p. 338-342, 1998.
- WOODS, J. P. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: VAIL, D.; Thamm, D.H.; Liptak, J.M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, p.781-784, 2020.
- YANG, T.; PALKER, T. J.; HARDING, M. W. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 33, n. 4, p. 255-262, 1991.