

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:3 (2016)

July 2016

Article link:

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=276&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.

**Aspectos clínicos do tumor venéreo transmissível****Clinical aspects of transmissible venereal tumor**A. C. Sá¹, S. F. S. Moraes², M. F. R. Cruz¹, E. S. Marquez¹, C. Calderón¹⁺¹ Universidade Estadual do Norte do Paraná – Campus Luiz Meneghel² Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop**+ Author for correspondence:** celmiracalderon@edu.uenp.br

Resumo. O tumor venéreo transmissível está entre as principais enfermidades que acometem os animais domésticos da família *Canidae*. Animais abandonados são os principais transmissores da doença, que tem caráter altamente contagioso, sendo encontradas lesões mais comumente nos órgãos genitais e face dos animais, por ser um tumor sem qualquer envolvimento de um agente infeccioso, as células tumorais são transferidas de um animal doente para um saudável através da monta natural ou do contato direto das lesões com outras partes do corpo. A doença não apresenta predisposição de raça, sexo e espécie, podendo vir a acometer todos os canídeos, no entanto é mais relatada em animais de errantes. As lesões apresentam aparência de couve-flor, podendo ainda ser pedunculada, papilar ou multilobada, com aspecto hemorrágico e friável. O tumor pode ter potencial maligno ou benigno, sendo o segundo mais comumente relatado, podendo de acordo com o potencial dificultar ou não seu tratamento.

Palavras chaves: Tumor venéreo transmissível. Cães. Neoplasia.

Abstract. The transmissible venereal tumor is among the main diseases that affect domestic animals of the *Canidae* family. Abandoned animals are the main transmitters of the disease, which is highly contagious; most of the injuries are commonly found on animals genital organs and faces. This is a tumor without any involvement with an infectious agent, tumor cells are transferred from a sick animal to a healthy animal through natural breeding or direct contact of the lesions with other body parts. The disease has no predisposition for breeding, sex and species, therefore possibly affecting all canids although there are more reports on stray animals. The TVT lesions have cauliflower appearance and may be pedunculated, papillary or multilobulated, with hemorrhagic and crumbly aspect. The tumor can have benign or malignant potential, being the second most frequently commonly reported, wherein according to its potential raise the difficulty of the treatment or not.

Keywords: Venereal Tumor Transmissible. Dogs. Cancer.

Introdução

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é uma neoplasia benigna de caráter contagioso e cosmopolita sendo mais prevalente em áreas urbanas de regiões tropicais e subtropicais onde há numerosa população de cães errantes sem adequado controle populacional (CANAL et al., 2005; NIELSEN, KENNEDY, 1990; ROGERS, 1997). A ocorrência do TVT já foi descrita nos Estados Unidos, Japão, França, Grã Bretanha, Dinamarca, Nova Guiné, China, Índia, Irlanda e em

toda a América central e do sul assim como na África (Das, Das, 2000).

O TVT pode ser encontrado também em outros membros da família *Canidae* como raposas, lobos, coiotes e chacais (MORALES, GONZÁLEZ, 1995; NIELSEN, KENNEDY, 1990; PASSARELLI, OLIVEIRA, 2002; VON HOLDT, OSTRADER, 2006).

Poucos trabalhos abordam estatisticamente a ocorrência do TVT no Brasil, no entanto sabe-se que a mesma é bastante elevada, sendo estimada como a segunda neoplasia mais diagnosticada em

cães (AMARAL et al., 2007; BRANDÃO et al., 2002; CANAL et al., 2005; FONSECA, 2009).

A primeira citação do TVT foi feita em 1820 por Hüzzard, um pesquisador russo, entretanto somente após a descrição de Sticker em 1904 que o tumor tornou-se reconhecido, e por esse fato, foi denominado como Tumor de Sticker (FERRAZ, 1998; SILVA et al., 2007).

O TVT está classificado no grupo dos Tumores de Células Redondas, juntamente com o mastocitoma, carcinoma de células basais, linfoma e histiocitoma (SILVA et al., 2007).

Uma característica marcante dessa neoplasia se deve a uma diferença significativa no número cromossômico entre as células somáticas normais 25 do cão, 78, e as neoplásicas, que variam de 57 a 59 cromossomos (FONSECA, 2009).

A origem do TVT ainda é incerta e controversa, sabe-se que o TVT é um tumor mesenquimal, e sugere-se que ele seja de provável linhagem histiocítica (CATONE, 2003).

Segundo Catone et al. (2003), a detecção de formas amastigotas de *Leishmania* em células de TVT vem corroborar com a suspeita de origem histiocítica.

Devido à incerteza sobre a sua origem histológica, mas baseando-se na morfologia celular ou em seu comportamento biológico, o TVT foi também denominado de linfoma venéreo, condiloma canino, sarcoma infeccioso e granuloma venéreo (AMARAL et al., 2004; CANAL et al., 2005; RIVERA et al., 2008; ROCHA et al., 2008).

A etiologia do TVT é desconhecida, porém alguns trabalhos defendem uma possível causa viral devido a sua transmissibilidade. Embora nenhuma partícula viral tenha sido detectada ao exame de microscopia eletrônica, a hipótese viral defendida baseava-se numa possível infecção por um retrovírus que poderia incorporar seu DNA retroviral ao genoma celular não produzindo, no entanto, partículas virais (BORGES, 2006; DAS, DAS, 2000; LIAO et al., 2002; MOULTON, 1990).

Em contrapartida, a tese mais aceita atualmente defende o transplante alógeno de células tumorais originadas por uma mutação (MOULTON, 1990; SANTOS et al., 2005). Parece não haver predisposição sexual ou racial para o desenvolvimento da neoplasia, embora os principais animais acometidos sejam os cães jovens errantes e sexualmente ativos (BRANDÃO et al., 2002; RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001; SILVA et al., 2007; SOUSA et al., 2000).

Amaral et al. (2007) observou maior acometimento de fêmeas sem raça definida, de idade entre 2 a 4 anos de vida livre e sem cuidados maiores pelos proprietários.

Alguns estudos sugerem maior ocorrência de TVT nos meses de primavera e verão, em cães machos, idade entre 1 a 18 anos não castrados (FERRAZ, 1998; ROGERS, WALKER, DILLON, 1998; SANTOS et al., 2008; SCARPELLI, VALADÃO, METZE, 2010; SOUSA et al., 2000).

Filhotes podem apresentar o TVT devido o contato direto com as mães portadoras durante o parto (MOULTON, 1990).

Sua transmissão ocorre por meio do transplante de células tumorais através do contato direto com mucosa ou pele com escoriações 137 solução de continuidade, seja durante o coito ou outros hábitos sociais de interação entre um cão portador e um susceptível. Em vista disso, o tumor localiza-se mais comumente na genitália de cães machos e fêmeas (ALVES et al., 2008; CAVALCANTI et al., 2007; SANTOS et al., 2005).

Apesar da principal causa de transmissão ser o momento do coito, uma importante característica do hábito social dos cães, cheirar e lambe, tem sido descrita como grande via para a transmissão da doença, sendo estes hábitos, a principal forma de transmissão do TVT extragenital, devido ao contato direto entre os cães, permitindo a inoculação de células tumorais, por exemplo, para a cavidade nasal resultando no tumor extragenital nasal (CHU et al., 2001; COHEN, 1985; LEFEBVRE; BONAMIM e OLIVEIRA, 2007; PAPAOGLOU et al., 2001; ROGERS, WALKER e DILLON, 1998) (Figura 1 A e B).



Figura 1. TVT genital: A – vulva; e B – glande peniana, observar secreção serossanguinolenta característica. Fonte: arquivo pessoal, 2010.

As células tumorais começam a se multiplicar de duas a três semanas após a implantação, podendo atingir a forma multilobular após um período de dois a quatro meses (GREATTI et al., 2004).

De acordo com Mukaratirwa et al. (2004), o TVT exibe três fases de desenvolvimento consistindo em crescimento ou progressão, êxtase e regressão. Segundo Das, Das (2000) a massa tumoral se evidencia dentro de dois a seis meses após o contágio.

Apresentação clínica

Macroscopicamente o TVT apresenta-se como uma lesão que se assemelha estruturalmente a forma de uma couve-flor, ou pode ainda ser pedunculada, papilar ou multilobada, independente todas as apresentações possuem consistência firme, porém hemorrágicas e friáveis apresentando

comumente ulcerações (AMARAL et al., 2004; ROGERS, 1997; SANTOS et al., 2001).

As lesões neoplásicas se iniciam como pequenas áreas elevadas e hiperêmicas que aumentam de tamanho podendo alcançar até 15 centímetros (cm) de diâmetro. O tumor pode ainda apresentar-se com coloração branca acinzentada a avermelhado devido à intensa vascularização do tecido. Dessa forma episódios de hemorragia também são freqüentemente observados podendo ser justificados pela natureza friável da neoplasia (DAS, DAS, 2000; GREATTI et al., 2004; ROGERS, 1997; SANTOS et al., 2005; SILVA et al., 2007; SOUSA et al., 2000).

Com a cronicidade nota-se um tecido nodular mal delimitado, o qual apresenta comumente ulcerações e pode se desfragmentar pela manipulação do tumor (CASTRO, 2009; SOUSA et al., 2000).

O local mais corriqueiro de localização genital no macho se dá ao longo do pênis podendo ser encontrado na região caudal do mesmo, quanto em sua glande, onde pode se exteriorizar através do orifício prepucial, podendo ainda se localizar na porção caudal do prepúcio restringindo a sua visualização (DAS, DAS, 2000; NAK et al., 2005; SANTOS et al., 2005).

Nas fêmeas, a neoplasia costuma acometer com maior frequência a submucosa da região dorso-caudal da vagina na junção com o vestíbulo exteriorizando-se muitas vezes através da vulva (NAK et al., 2005; SANTOS et al., 2005).

A localização genital leva algumas vezes a obliteração do orifício uretral causando disúria, retenção urinária e conseqüentemente bacteriúria (BATAMUZI e KRISTENSEN, 1996; ROGERS, 1997; VARASCHIN et al., 2001).

Os sinais clínicos da presença dessa neoplasia podem ser variáveis e dependem da localização do tumor, porém a apresentação clínica mais freqüente é a genital e inicia-se com secreção sanguinolenta vaginal ou peniana, hematúria, tumefação genital, lambadura excessiva do local, odor fétido e deformidade da genitália externa; e pode ser confundida com estro, uretrite ou prostatite (BRANDÃO et al., 2002; DAS, DAS, 2000; MACEWEN, 2007; PAPAOGLOU et al., 2001; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SANTOS et al., 2005; SOUSA et al., 2000; VARASCHIN et al., 2001).

Os sinais clínicos podem persistir por um longo período sem comprometer a saúde geral do animal (RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998).

O TVT pode se apresentar sob a forma de lesão única ou múltipla, localizando-se freqüentemente na genitália externa dos cães, contudo, regiões extragenitais podem ser afetadas seja primariamente ou por metástases (CANAL et al., 2005; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SOUSA et al., 2000; VARASCHIN et al., 2001).

A maior parte dos casos extragenitais de TVT ocorre como resultado da heteroimplantação ou autoimplantação. A própria auto-infecção, apresenta-se sob a forma única ou múltipla quando ocorre envolvimento genital. Metástases podem ocorrer por via hematogênica e linfática (DAS, DAS, 2000; RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001; SILVA et al., 2007).

Castro (2009) relata que 53% dos casos de TVT em fêmeas ocorreram na vagina, seguidos de 33% na vulva e 14% dos casos em regiões extragenitais; nos machos os dados observados se assemelham aos das fêmeas onde o prepúcio e o pênis foi acometido em 56% dos casos, seguido de 14% em regiões extragenitais.

Segundo Rogers, Walker e Dillon (1998), 20,6% dos casos de TVT extragenital apresentavam concomitantemente lesão genital. Dentre esses, o local mais acometido foi a cavidade nasal a qual representou 7% das lesões extragenitais correspondendo com o descrito pela literatura como o local mais comum de TVT extragenital (PAPAOGLOU et al., 2001; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998) (Figura 2).

A apresentação macroscópica do tumor nasal parece ser menos pedunculada que o genital, embora lobulado, friável e com hemorragias como o mesmo (VARASCHIN et al., 2001).

Casos de TVT nasal podem demonstrar sinais de dispnéia, corrimento nasal, epistaxe, espirros, deformidade facial, erosão do tecido ósseo, sensibilidade e disfagia devido à disseminação para o palato mole e alvéolos dentários. Normalmente o animal que é levado para o atendimento médico apresenta queixa de secreção hemorrágica discreta e intermitente de odor fétido podendo apresentar deformidades faciais (CANAL et al., 2005; GARCEZ et al., 2010; PAPAOGLOU et al., 2001; ROGERS, 1997; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SILVA et al., 2007; VARASCHIN et al., 2001).

A manifestação oral do TVT não costuma apresentar ulcerações esse assemelha a lesão genital, porém mais dispersa e menos pedunculada (DAS, DAS, 2000; SANTOS et al., 2005) (Figura 2).



Figura 2. TVT em regiões extragenitais: A - Plano nasal; B – Cavidade oral; C e D – Cutâneo; E – Globo ocular. Fonte: Imagens cedidas pela médica veterinária patologista Marcela Marcondes Pinto Rodrigues, 2010.

O TVT extragenital cutâneo se exhibe aparentemente mais circunscrito que as demais apresentações, com cerca de cinco centímetros de diâmetro e o mesmo pode se apresentar em forma de nódulo único ou múltiplo de bordas proeminentes de coloração esbranquiçada, rosada ou cinza, e freqüentes ulcerações que podem estar contaminadas ou apresentar miíase (VARASCHIN et al., 2001) (Figura 2).

É importante destacar a necessidade do diagnóstico diferencial do TVT extragenital quando na forma cutânea, dentre eles pode-se citar as neoplasias cutâneas como o histiocitoma, o linfossarcoma linfoblástico cutâneo e o mastocitoma pouco diferenciado; assim como lesões granulomatosas não neoplásicas (SANTOS et al., 2005).

O acometimento ocular é incomum, no entanto o crescimento do tumor pode levar a cegueira (DAS, DAS, 2000; RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001) (Figura 2).

Os sinais clínicos do TVT extragenital podem ser variáveis de acordo com a localização do tumor, no entanto sinais inespecíficos como linfadenopatia regional ou periférica, tumefação cutânea ou subcutânea, disfagia e deformações faciais podem ocorrer (ROGERS, 1997).

Comportamento biológico

O TVT possui variados graus de agressividade, justificado por diferentes linhagens celulares com comportamento biológico incerto, e de acordo com o Serviço de Patologia Veterinária da FMVZ - UNESP de Botucatu – SP classifica-se em linfocitóide, plasmocitóide e misto. Relaciona-se a forma plasmocitóide com a ocorrência de metástases e devido a esse fato o mesmo é considerado mais maligno ou agressivo que as demais formas (AMARAL, 2005; BASSANI-SILVA, 2005; BASSANI-SILVA et al., 2003; GASPARI, 2005; GASPARI et al., 2008).

A resposta do sistema imune do animal é implicada diretamente no comportamento biológico do TVT, pois inicialmente o mesmo é incapaz de destruir as células tumorais recém-implantadas e assim o crescimento tumoral se sucede (LIAO et al., 2002; PARK et al., 2006).

As células do tumor secretam produtos tóxicos que estimulam a apoptose de linfócitos B reduzindo dessa forma a quantidade de leucócitos circulantes e a resposta humoral do hospedeiro, entretanto anticorpos específicos para TVT foram demonstrados na superfície celular por fixação de complemento e imunofluorescência direta (DAS, DAS, 2000; LIAO et al., 2002).

Segundo Das, Das (2000) e Santos et al. (2005) cães com TVT podem apresentar regressão espontânea quando possuem imunidade ativa com

presença de IgG e linfócitos reativos, e também podem não desenvolver novamente a neoplasia durante a cobertura imunológica.

Sugere-se que a imunidade do animal tenha, portanto, papel imprescindível na ocorrência de regressão espontânea assim como na determinação da doença (MUKARATIRWA et al., 2004).

A regressão espontânea do tumor tem sido descrito em casos experimentais e naturais de TVT, e podem estar associados com apoptose das células neoplásicas, no entanto, relatos de casos naturais crônicos da doença contradizem a teoria de regressão espontânea (BOSCOS et al., 1998; CUNHA et al., 2008; DRUMOND et al., 2008; PARK et al., 2006; SANTOS et al., 2001).

Metástases do TVT não são freqüentes e podem ocorrer em animais onde o tumor permaneceu por meses ou ainda em cães imunossuprimidos e filhotes (FELICIANO et al., 2008; GOMEZ et al., 1994; SOUSA et al., 2000).

Segundo MacEwen (2007) a taxa de metástases no TVT natural ocorre entre 0 a 17% dos casos, e a localização mais frequente das metástases ocorre na região perineal, escroto e nos linfonodos regionais, embora órgãos distantes do sítio primário possam ser também acometidos em cerca de 1% dos casos (CANAL et al., 2005; DAS, DAS, 2000).

As localizações metastáticas já relatadas incluem faringe, útero, linfonodos, região perineal, pele, baço, fígado, mama, pulmões, região de metacarpo, peritônio, músculos, hipófise, meninges e cérebro (ALVES et al., 2008; CASTRO, 2009; FERREIRA et al., 2000; PAPAZOGLU et al., 2001; RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001; ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SANTOS et al., 2005; SILVA et al., 2007).

Diagnóstico

O diagnóstico do TVT é realizado mais comumente através do histórico, exame físico e sinais clínicos, no entanto esse método determina somente o diagnóstico presuntivo, sendo necessária a confirmação através dos exames citopatológico e/ou histopatológico (AMARAL et al., 2004; MAGALHÃES et al., 2001; SILVA et al., 2007; SOUSA et al., 2000).

O diagnóstico microscópico do TVT se faz necessário a fim de identificar corretamente a neoplasia e assim auxiliar na escolha do tratamento antineoplásico, pois o diagnóstico microscópico permite diferenciar de outras neoplasias que também acometem a genitália, e nos casos de manifestação cutânea permite diferenciar de lesões granulomatosas não neoplásicas e de outras neoplasias cutâneas, como histiocitoma, mastocitoma, linfoma, neoplasias essas que necessitam de tratamento distinto do TVT (SANTOS et al., 2005; SOUSA et al., 2000).

O exame histopatológico é altamente confiável, embora necessite do procedimento de

biópsia tornando-o invasivo e oneroso (NIELSEN e KENNEDY, 1990; PÉREZ et al., 1994; SOUSA et al., 2000).

Ao exame histopatológico observam-se septos conjuntivos isolando grupos de células redondas semelhantes a macrófagos dispostas em forma de trabéculas. Não é observada diferença histológica significativa entre os tumores genitais e extragenitais (SANTOS et al., 2005; SOUSA et al., 2000). Não se observa diferenças significativas entre a arquitetura microscópica do TVT genital e extragenital, porém observa-se comumente o padrão citomorfológico plasmocitóide em formas metastáticas do mesmo (AMARAL et al., 2007; CASTANHEIRA et al., 2010).

Conforme a viabilidade do procedimento diagnóstico tem-se optado por métodos que ofereçam menor custo e risco para o animal, porém apresentando os mesmos resultados das técnicas convencionais, dessa forma a citologia tem se mostrado como método de escolha para o diagnóstico do TVT (AMARAL et al., 2004; BASSANI-SILVA et al., 2003).

Brandão et al. (2002) pode observar a alta eficácia do exame citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), onde 100 dos 124 animais foram diagnosticados com TVT através do método supracitado.

Os métodos de impressão sobre lâmina de microscopia (*imprint*) e aCAAF proporcionam praticidade, rapidez, segurança e eficiência, assim como baixo custo para a realização da técnica (AMARAL et al., 2004; RODRIGUES, ALESSI e LAUS, 2001; SOUSA et al., 2000).

Dentre as técnicas para coleta de exame citopatológico, a técnica mais apropriada para o diagnóstico de TVT é o exame citológico por punção, pois evita que contaminantes tais como sangue e seus constituintes dificultem a visualização das células neoplásicas (COWELL, TYLER, 1989, apud SPIN et al., 2010).

Em áreas de difícil exposição do tumor pode-se fazer uso de *swabs* para a realização do exame citológico (GARCEZ et al., 2010).

Citologicamente o TVT é caracterizado por células redondas ou ovais de núcleo grande com cromatina grosseiramente granular, citoplasma apresentando vacúolos distintos e um ou dois nucléolos proeminentes, células inflamatórias, mitoses e apoptoses são comumente visualizadas (AMARAL et al., 2004; ROGERS, 1997; SANTOS et al., 2005; SILVA et al., 2007; SOUSA et al., 2000; VARASCHIN et al., 2001) (Figura 3).

Todavia mudanças na morfologia celular da neoplasia estão sendo observadas com frequência, podendo ser encontradas formas atípicas ou diferenças celulares do sítio primário em relação as suas metástases (AMARAL et al., 2004; BOSCOLO et al., 1998; FERREIRA et al., 2000).

Essas alterações morfológicas podem levar a resultados inconclusivos perante os exames histopatológicos e citopatológico. Dessa forma a

reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser uma alternativa ao diagnóstico do TVT, possibilitando a identificação de rearranjos genéticos como o LINE-1/c-MYC característico das células dessa neoplasia (DAS, DAS, 2000; SPIN et al., 2010).

Segundo a classificação citomorfológica do TVT pelo Serviço de Patologia Veterinária da FMVZ - UNESP de Botucatu – SP, o mesmo pode ser dividido em três grupos denominados de linfocitóide, plasmocitóide e misto. O TVT linfocitóide apresenta ao exame microscópico no mínimo 60% das células neoplásicas em formato arredondado com citoplasma escasso, presença de vacúolos periféricos, alta relação núcleo:citoplasma. Já no tipo plasmocitóide ocorre predominância de 60% ou mais de células ovóides com núcleo excêntrico, citoplasma mais abundante e menor proporção núcleo:citoplasma. A classificação mista requer ambos os tipos celulares em proporção menor que 60% do total de células tumorais (AMARAL et al., 2007) (Figura 4).

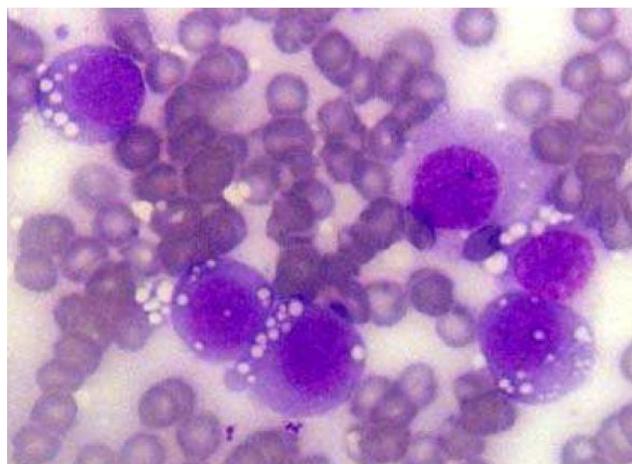


Figura 3. Característica citomorfológica do TVT, observar células redondas ou ovais com múltiplos vacúolos intracitoplasmáticos. Fonte: Imagem cedida pela médica veterinária Marcela M. P. Rodrigues.

Dependendo da localização da massa tumoral, outros métodos diagnósticos demonstram úteis para auxiliar no diagnóstico e estadiamento clínico do TVT, tais como ultrassonografia, radiografia, cintilografia e ressonância magnética (GONÇALEZ et al., 2000; AMARAL et al., 2004; CASTELO-BRANCO et al., 2008; FELICIANO et al., 2008; GARCEZ et al., 2010).

Prognóstico

Apesar de possuir potencial maligno o TVT apresenta-se frequentemente com comportamento benigno e comumente responde de forma satisfatória ao tratamento adequado (ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SANTOS et al., 2005).

Alterações na morfologia celular típica do TVT, como por exemplo, ausência de vacúolos citoplasmáticos e citoplasma abundante, podem indicar comportamento mais agressivo dessa

neoplasia (ROGERS, 1997; VARASCHIN et al., 2001).

A citomorfologia do TVT influencia o prognóstico do mesmo, sendo o padrão plasmocitóide a forma mais agressiva e resistente ao protocolo quimioterápico, além de representar quase que na totalidade os casos de metástases desse tumor, sugerindo, portanto um pior prognóstico (AMARAL et al., 2007; GASPAR et al., 2008).

Danos ao DNA celular foram relatados no tipo citomorfológico plasmocitóide e estas são relacionadas com características de agressividade do TVT (AMARAL, 2005).

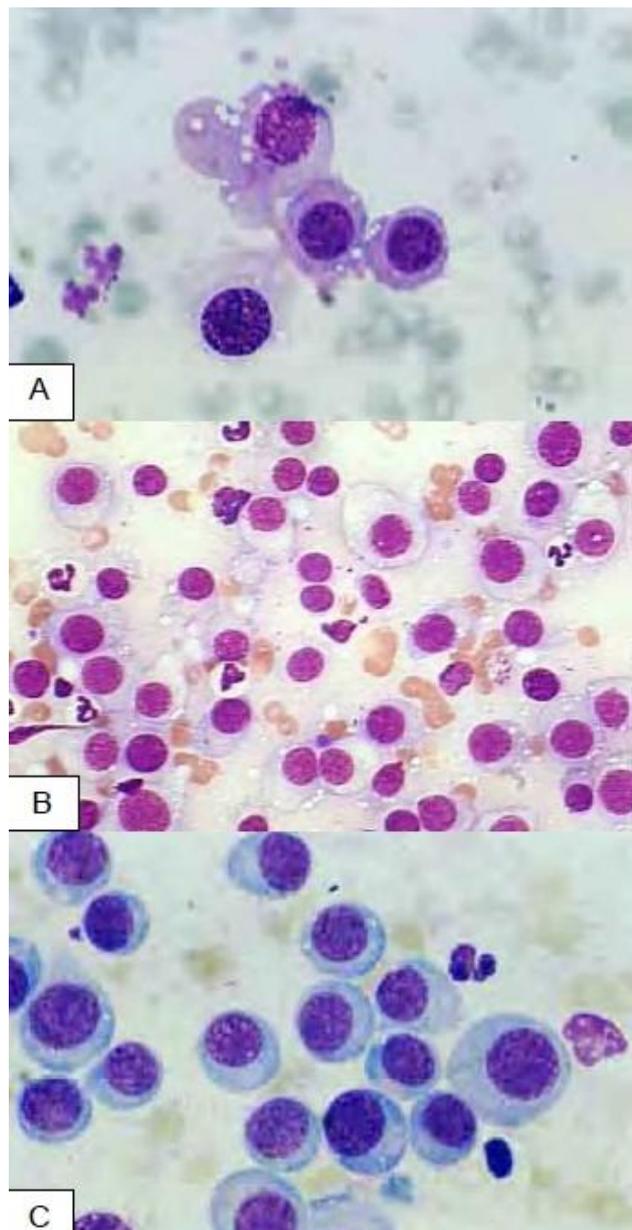


Figura 4. Tipos citomorfológicos de TVT: A - padrão linfocitóide; B - padrão plasmocitóide; C - padrão misto. Fonte: GASPAR, 2005.

A identificação de proliferação celular é um fator prognóstico e pode ser estabelecido através da contagem de células mitóticas e cálculo do índice mitótico, no entanto, essa técnica não é fidedigna

sendo assim outros métodos foram desenvolvidos e dentre eles podem ser citados: avaliação das regiões organizadoras de nucléolos coradas por prata (AgNORs), CEC (concentração eletrolítica cíclica), técnica de imunohistoquímica com marcadores de proliferação celular como o PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e MIB-1 (anticorpo monoclonal) (FONSECA, 2009; GASPAR, 2005; SANTOS et al., 2002; SANTOS et al., 2005).

A utilização de marcadores de crescimento tumoral possibilita avaliar o grau de proliferação celular, que aparentemente tem relação com o comportamento agressivo do tumor (GREATTI et al., 2004; ROCHA et al., 2008).

No TVT a apoptose foi detectada principalmente na ocorrência de regressão tumoral, demonstrando, portanto papel relevante na ocorrência da mesma, e, deste modo pode ser utilizada como outro fator prognóstico, a partir da quantificação do número de células em processo de apoptose celular, pois com a morte celular das células neoplásicas o volume tumoral pode ser regulado (SANTOS et al., 2001; SANTOS et al., 2005; SANTOS et al., 2008).

O proto-oncogene c-MYC está correlacionado a regulação de genes responsáveis pelos processos de proliferação e apoptose celular. Acredita-se que quando mutado, o mesmo codifica proteínas que induzem o descontrole do ciclo mitótico corroborando para o processo carcinogênico (FONSECA, 2009).

A observação de um rearranjo genético não mutacional nas células tumorais, denominado LINE-1/c-MYC, o qual foi relacionado ao crescimento neoplásico, possivelmente sugere um mau prognóstico, pois tais sequências de DNA móveis, podem se inserir nos genes causando alterações do genoma e dessa forma podem resultar na manifestação do TVT (FONSECA, 2009).

Tratamento

Diversos procedimentos terapêuticos foram empregados com eficiência para o tratamento do TVT, tais como a quimioterapia, excisão cirúrgica, radioterapia, crioterapia, imunoterapia, homeopatia e o uso do própolis e da ivermectina (ROGERS; WALKER e DILLON, 1998; SOUSA et al., 2000).

O tratamento cirúrgico foi preconizado por muito tempo, porém pela possibilidade de transplante de células tumorais através da própria manipulação cirúrgica e pela dificuldade de excisão completa da neoplasia, esse método é pouco indicado (BRANDÃO et al., 2002).

Segundo Goloubeff e Oliveira (1999), a reincidência tumoral resultante do emprego da técnica cirúrgica ocorre também em consequência da permanência de células tumorais residuais, as quais não foram removidas pelo procedimento.

No entanto, segundo De Nardiet al. (2002), a conduta terapêutica mais utilizada é a quimioterapia, que consiste na administração de

citostáticos, podendo aliar o sulfato de vincristina, ciclofosfamida e metotrexato.

Apesar da combinação supracitada, na maioria dos casos de TVT é possível utilizar no tratamento o sulfato de vincristina como agente único, pois além de se apresentar como uma droga menos citotóxica, é eficaz e possui baixo custo (De NARDI et al., 2002; GARCEZ et al., 2010; SILVEIRA et al., 2008).

A vincristina possui ação inibitória sobre a proliferação celular e estimula a apoptose das mesmas, além de apresentar 90% de taxa de recuperação e um menor número de casos de recidivas. Contudo, o fármaco pode apresentar efeitos colaterais devido a ação citostática não seletiva, ou seja, atuando também em tecidos sadios que tem ciclo de replicação celular intenso, como, por exemplo, o hematológico, resultando em mielossupressão moderada; assim como os sistemas dermatológico, neurológico e gastrointestinal. Além disso, o uso prolongado e repetitivo do fármaco pode ocasionar resistência frente ao tratamento quimioterápico com vincristina (DAS, DAS, 2000; CANAL et al., 2005; SILVA et al., 2010; SILVEIRA et al., 2008; SOUSA et al., 2000).

A dose preconizada de vincristina sem associações é de 0,5-0,7 mg/m² ou 0,025 mg/kg, podendo alcançar no máximo 1 mg/kg, por via intravenosa a cada sete dias durante quatro a seis semanas, devendo-se continuar com as administrações por até duas semanas após a remissão da massa tumoral (CANAL et al., 2005; SOUSA et al., 2000).

Associações da vincristina com outras drogas, tais como prednisolona (1 mg/kg, via oral a cada 24 horas durante 7 dias, seguido de 0,5 mg/kg a cada 48 horas por mais 7 dias e, posteriormente 0,25 mg/kg a cada 48 horas durante 7 dias) e as drogas já mencionadas ciclofosfamida (5 mg/kg, por via oral durante 10 dias) e metotrexato (0,1 mg/kg, via oral em dias alternados) têm sido utilizadas com sucesso no tratamento da moléstia (FILGUEIRA, 2010; MARTINS, SOUZA, GOBELLO, 2005; ROGERS, 1997).

Amaral et al. (2007) e Gaspar (2005) sugerem que o TVT padrão plasmocitóide pode se apresentar mais resistente a quimioterapia convencional devido a expressão em maior concentração de glicoproteína-p, proteína que realiza o efluxo de substâncias para o exterior celular.

Além disso, outros quimioterápicos como, por exemplo, doxorubicina, clofibrato, ciclofosfamida, metotrexato e sulfato de vimblastina são drogas alternativas para o tratamento do TVT recidivo (SOUSA et al., 2000).

A doxorubicina é normalmente empregada em casos de TVT resistentes a vincristina e a dose recomendada é de 30 mg/m² por via intravenosa a cada 21 dias sendo usualmente necessário duas aplicações, entretanto recomendasse o monitoramento do paciente durante a administração

devido ao potencial cardiotoxíco e imunossupressor da droga (MACEWEN, 2007; SOUSA et al., 2000; STTETNER et al., 2005).

A vimblastina também pode ser utilizada em casos de TVT resistentes sendo administrada na dose de 2 mg/m² à cada 7 dias, durante 2 semanas (GARCEZ et al., 2010).

Ribeiro et al. (2009) afirmam que os protocolos quimioterápicos utilizados para a regressão do TVT são limitados, não pela sua eficácia, mas pela implicação das ações tóxicas ao paciente. Por esta razão, os autores acreditam que a ivermectina pode ser associada com a quimioterapia convencional, pois este fármaco pode diminuir a resistência das células tumorais, uma vez que inibe a ação da glicoproteína-p, ademais, a ivermectina pode aumentar a eficácia do tratamento, reduzindo o número de aplicações quimioterápicas e diminuindo os efeitos colaterais indesejados devido a sua baixa toxicidade.

Quando em associação com o sulfato de vincristina a dose da ivermectina consiste em 400 µL/Kg por via subcutânea uma vez por semana (LAPA, 2009).

Ribeiro et al. (2009) constaram que a utilização da ivermectina sem associações foi mais eficiente nos cães que apresentavam TVT do tipo linfocitóide, reduzindo a massa tumoral e diminuindo os critérios de malignidade na análise citológica do mesmo.

Em estudo de Goloubeff, Oliveira (1999) observou-se que a crioterapia, alternativa de tratamento, só se demonstrou efetiva em casos onde o tumor se apresentava pediculado e de fácil exposição, caso contrário a regressão não era esperada.

Uma nova técnica que demonstrou redução tumoral, diminuição das secreções sanguinolentas, alteração esta característica dessa neoplasia, é a eletroquimioterapia, terapia que consiste na eletroestimulação de baixa intensidade (SOUSA, MENDONÇA, 2009). Sousa, Mendonça (2009) utilizaram a técnica com corrente elétrica de nove volts por oito minutos a cada 48 horas, e em apenas dois dias após a primeira sessão de eletroestimulação puderam observar redução de 30% do volume tumoral.

A radioterapia é um método de excelência para o tratamento do TVT sendo eficiente em casos de tumores resistentes a quimioterapia, porém a necessidade de contenção química do animal assim como equipamentos e profissionais especializados dificulta o seu uso. Para a regressão do TVT utiliza-se a dose de 1000 rads por sessão sendo necessária de uma a três sessões radioterápicas (DAS, DAS, 2000; PAPAOGLOU et al., 2001; ROGERS, WALKER, DILLON, 1998).

A imunoterapia se baseia num tratamento complementar que sugere o envolvimento de anticorpos na regressão tumoral apresentando a vantagem de não induzir efeitos colaterais nocivos

tais como os quimioterápicos o fazem (COHEN, 1985).

Transfusões de sangue ou soro de um animal recuperado de TVT podem ser inoculados no cão portador como imunoterapia, ou ainda pode-se administrar um macerado de células tumorais como forma de vacina autógena, entretanto os resultados se demonstram incertos (DAS, DAS, 2000).

Toxinas bacterianas também são utilizadas para o tratamento imunoterápico do TVT e apresentam melhores resultados que o uso de suspensões de bactérias mortas (DAS, DAS, 2000). Imunoterápicos tais como a vacina humana BCG e o RNA anti-TVT se demonstraram eficazes na redução do volume tumoral (LEFEBVRE, BONAMIM, OLIVEIRA, 2007).

Outras substâncias imunomoduladoras são utilizadas visando-se potencializar determinadas linhagens celulares tais como no caso do Levamisol que age sobre os linfócitos T (DAS, DAS, 2000).

O uso de interferons como imunomoduladores se faz recomendável nos casos de TVT (CANAL et al., 2005).

A homeopatia também constitui em outro recurso terapêutico que tem sido amplamente associado à quimioterapia convencional auxiliando na redução tumoral e diminuindo a quantidade de sessões quimioterápicas. O medicamento indicado para este caso é *Thuyaoccidentalis*6CH na dose de 3 gotas por via oral a cada 12 horas e *Thuyaoccidentalis*1CH por via tópica a cada 12 horas, administrados até remissão total da massa tumoral (SANTOS et al., 2006).

Bassani-Silva et al. (2007) e Sforzin et al. (2000) recomendam o uso da própolis por sua ação antitumoral e bactericida, podendo ser associada com a quimioterapia convencional em casos de TVT com apresentação agressiva, ou seja, a forma plasmocitóide do mesmo, a dose recomendada é de 10, 25, 50 e 100 g/100l por via tópica.

Conclusão

O TVT é uma neoplasia contagiosa de alta prevalência em municípios onde não há controle populacional de cães errantes, como campanhas de castrações, acarretando em prejuízos na qualidade de vida dos animais acometidos. Contudo, a enfermidade responde geralmente de forma satisfatória aos tratamentos empregados, em específico a quimioterapia, sendo assim de fácil controle e baixo custo.

Apesar de alguns estudos relatarem o desenvolvimento de imunidade específica após a regressão do tumor, cirurgias de esterilização devem ser realizadas visando reduzir não só as chances de um novo contágio, mas também diminuir a população de cães errantes.

É importante salientar a necessidade de se realizar o exame citológico do TVT para a escolha correta do tratamento visto os diagnósticos diferenciais e a existência de tipos citomorfológicos

distintos já descritos na literatura que possuem comportamento biológico distinto.

A CAAF consiste numa técnica minimamente invasiva, de baixo custo e tão eficiente quanto à histopatologia, porém não necessitando de procedimento anestésico para sua realização.

A utilização do método diagnóstico *imprint* deve ser realizada com cautela devido ao frequente acometimento de lesões ulceradas por infecção bacteriana, prejudicando dessa forma a visualização das células tumorais.

Conclui-se que por se tratar de uma neoplasia de alta frequência na clínica oncológica, e que apresenta casos de resistência ao tratamento quimioterápico convencional, sugere-se novas pesquisas e estudos a fim de se entender melhor a natureza do TVT, bem como buscar novas alternativas de tratamento.

Referências

ALVES, T. L. R. et al. Frequência de ocorrência do tumor venéreo transmissível na região de São José do Rio Preto. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. n.28, 2008.

AMARAL, A. S. **Tumor venéreo transmissível canino: critérios citológicos de malignidade e caracterização citomorfológica correlacionada a imunocitoquímica e lesões de DNA**. 2005. 225 f. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.

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**, v. 99, n. 551, p. 167-171, 2004.

AMARAL, A. S. et al. Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v. 102, n. 563-564, p. 253- 260, 2007.

BASSANI-SILVA, S. et al. Tumor venéreo transmissível – revisão. **Revista Pet & Food & Health & Care**, n. 2, p. 77-82, 2003.

BASSANI-SILVA, S. **Efeito da própolis sobre a agressividade do tumor venéreo transmissível canino: ensaios in vitro**. 2005. 112 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.

BASSANI-SILVA, S. et al. Propolis effect *in vitro* on canine Transmissible Venereal Tumor cells. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v. 102, n. 563-564, p.261-265, 2007.

- BATAMUZI, E. K.; KRISTENSEN, F. Urinary tract infection: the role of canine transmissible venereal tumor. **Journal of Small Animal Practice**. v. 37, n. 6, p. 276- 279, 1996.
- BORGES, J. C. Tumor transmitido entre cães tem origem num passado recente. **CH Online**. 2006. Disponível em: <http://ich.unito.com.br/55129> Acesso em 29 set. 2010.
- BOSCOS, C. M. et al. Ocular involvement of transmissible venereal tumor in a dog – case report. **American College of Veterinary Ophthalmologists Archives –Journal of Veterinary Ophthalmology**. v. 1, p. 167-170, 1998.
- BRANDÃO, C. V. S. et al. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). **Revista Educação Continua – CRVM**, v. 5, p. 25-31, 2002.
- CANAL, I. H. et al. TVT Nasal – Tumor Venéreo Transmissível – um caso clínico. **Revista A Hora Veterinária**. n. 152, p. 15-19. 2005.
- CASTANHEIRA, T. L. L. et al. Tumor venéreo transmissível em cavidade oronasal em um cão: relato de caso. **Veterinária e Zootecnia**. v. 17, supl. 1, p. 53, 2010.
- CASTELO-BRANCO, P. S. M. et al. Uso da ^{99m}Tc-Timina na identificação de metástases de tumor venéreo transmissível canino com apresentação cutânea. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 28, n. 8, p. 367-370, 2008.
- CATONE, G. et al. Canine transmissible venereal tumor parasitized by *Leishmania infantum*. **Journal Veterinary Research Communications**.v. 27, n. 7, p. 349-553.2003.
- CASTRO, V. S. P. **Diagnóstico de tumor venéreo transmissível cutâneo canino (TVTCC) através do método de punção por agulha fina (PAF) não aspirativa**. 2009, 36 f. Dissertação (Pós graduação). Instituto Qualittas de pós-graduação, Universidade Castelo-Branco. Rio de Janeiro, 2009.
- CAVALCANTI, R. L. et al. Aspectos epidemiológicos do TVT em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 35, supl. 4, p.1343-1344, 2007.
- CHU, R. M. et al. Heat shock proteins in canine transmissible venereal tumor. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. n. 82, p. 9-21, 2001.
- COHEN, D. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. **Advances in Cancer research**.v. 43, p. 75-112, 1985.
- COWELL, R. L.; TYLER, R. D. Cytology of cutaneous lesions. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**. v. 19, n. 4, p. 769-794, 1989.
- CUNHA, A. A. G. et al. Relato de caso: Evolução crônica de tumor venéreo transmissível em cão (TVT). **Veterinária e Zootecnia**. v. 15, n. 2, supl. 1, p. 107, 2008.
- DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. **Journal 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.
- DRUMOND, K. O. et al. Regressão espontânea de tumor venéreo transmissível canino. Relato de caso. **Pubvet**. v. 2, n. 38, p. 57-61, 2008.
- FELICIANO, M. A. R. et al. Detecção ultrassonográfica de metástases de tumor venéreo transmissível em cães: relatos de dois casos. **Nosso Clínico**. n. 66, p. 56-60, 2008.
- FERRAZ, L.N. Tumor de Sticker. **Pet Center News**, n. 12, p. 15, 1998.
- FERREIRA, A. J. A. et al. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p. 165-168, 2000.
- FILGUEIRA, K. D. Tumor venéreo transmissível canino com localização primária e única em cavidade oral. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 38, n. 1, p. 91-94, 2010.
- FONSECA, L. S. **Tumor venéreo transmissível espontâneo canino: a inserção do transposon LINE-1 no gene c-MYC e os critérios de malignidade**. 2009. 81 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2009.
- GARCEZ, T. N. A. et al. Tratamento de tumor venéreo transmissível extragenital resistente à vincristina: quimioterapia antineoplásica e cirurgia reconstrutiva. **Medvep**. v. 8, n. 25, p. 304-307, 2010.
- GASPAR, L. F. J. **Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino correlacionada com danos citogenéticos, taxa de proliferação e resposta clínica à quimioterapia**. 2005. 157 f. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.

- GASPAR, L. F. J. et al. Imunorreatividade à glicoproteína-p nos diferentes tipos citomorfológicos de tumor venéreo transmissível canino. **Veterinária em Foco**. v. 6, n. 2, p. 138-146, 2008.
- GOLOUBEFF, B.; OLIVEIRA, H. P. Tratamento cirúrgico de tumores e fístulas, em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 51, n. 5, 1999.
- GOMEZ, C. et al. Tumor venereotransmissível. **Selecciones Veterinarias**. v. 2, n. 6, p. 374-379, 1994.
- GONZÁLES, C. et al. Respuesta leucocitaria local em tumor venéreo transmissível del canino em fase progressiva y em regresión inducida com vincristina. **Avances em Ciências Veterinárias**. v. 15, n. 1-2, p. 45-53, 2000.
- GREATTI, W. F. P. et al. Índices proliferativos do tumor venéreo canino transmissível pelas técnicas do CEC e KI-67 na citologia aspirativa com agulha fina. **Archives of Veterinary Science**, v. 9, n. 1, p. 53-59, 2004.
- LEFEBVRE; G. N.; BONAMIN, L. V.; OLIVEIRA, C. M. Tratamento de tumor venéreo transmissível (TVT) canino utilizando *Viscum album* em associação à quimioterapia. **Revista Clínica Veterinária**. n. 70, p. 78-86, 2007.
- LAPA, F. A. S. **Estudo comparativo da eficácia de dois protocolos de tratamento do tumor venéreo transmissível em cães**. 2009, 73 f. Dissertação (Mestrado) Universidade do Oeste Paulista. Presidente Prudente, 2009.
- LIAO, K. W. et al. Canine transmissible venereal tumor cell depletion of B lymphocytes: molecule(s) specifically toxic for B cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology Journal**. v. 92, n.3-4, p. 149-162, 2002.
- MACEWEN, E.G. Transmissible Venereal Tumor. In: WITHROW, J.S.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 4.ed., W.B. Saunders; 2007. p. 533- 537.
- MAGALHÃES, A. M. et al. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 21, p. 23-32, 2001.
- MARTINS, M. I.; SOUZA, F. F.; GOBELLO, C. Canine Transmissible Venereal Tumor: Etiology, Pathology, Diagnosis and Treatment. In: Concannon, P. W. et al **Recent Advances in Small Animal Reproduction**. IVIS, 2005. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Concannon/gobello2/chapter.asp?LA=1> acesso em 30 novembro 2010.
- MORALES, S. E.; GONZÁLES, C. G. The prevalence of transmissible venereal tumor in dogs in Mexico City between 1985 and 1993. **Veterinaria Mexico**, v. 26, n. 3, p. 273-275, 1995.
- MOULTON, J. E. Tumor of the genital systems. In: _____. **Tumor in domestic animals**. 3 ed., University of California Press. 1990. p. 498-502.
- MUKARATIRWA, S. et al. Stromal cells and extracellular matrix components in spontaneous canine transmissible venereal tumor at different stages of growth. **Histology and Histopathology – Cellular and Molecular Biology**. v. 19, n. 4, p. 1117-1123, 2004.
- NAK, D. et al. A clinic-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumor in dogs. **Journal of Veterinary Medicine**. v. 52, p. 366-370, 2005.
- NIELSEN, S. W. e KENNEDY, P. C. Tumors of the genital systems. In: Moulton, J. E. **Tumors in domestic animals**. 3 ed., University of California Press, 1990. p. 479-517.
- PAPAZOGLU, L. G. et al. Primary intranasal transmissible venereal tumor in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. **Journal of Veterinary Medicine**. v. A, n. 48, p. 391-400, 2001.
- PARK, M. et al. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, p. 130-133, 2006.
- PASSARELLI, P. M.; OLIVEIRA, S. P. Tumor venereotransmissível (TVT). **Redevet**, São Paulo, 2002.
- PÉREZ, J. et al. Primary extragenital occurrence of transmissible venereal tumors: three case reports. **Canine Practice**. v. 19, n. 1, p. 7-10, 1994.
- RIBEIRO, D. L. S. et al. **Análise do padrão citológico do TVT após o tratamento com ivermectina**. XXI Seminário de Iniciação Científica da UEMA. São Luiz, 2009.
- RIVERA, B. et al. Canine transmissible venereal tumor: a large-animal transplantable tumor model. **American Association for Laboratory Animal Science**. v. 88, n. 4, p. 338-343. 2008.
- ROCHA, T. M. M. et al. Tumor venéreo transmissível nasal em um cão. **Revista Acadêmica de Ciências Agrárias e Ambientais**. v.6, n. 3, p. 349-353. 2008.

- RODRIGUES, G. N.; ALESSI, A. C.; LAUS, J. L. Intraocular transmissible venereal tumor in a dog. **Revista Ciência Rural**. v. 31, n. 1, 2001.
- ROGERS, K. S. Transmissible venereal tumor. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v. 19, n. 9, p. 1036-1045, 1997.
- 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, p. 463-470, 1998.
- SANTOS, F. G. A. et al. Apoptose no tumor venéreo transmissível canino: características morfológicas e evidência bioquímica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 53, n. 5, p. 557-562, 2001.
- SANTOS, F. G. A. **Morfologia, morfometria e imuno-histoquímica das fases de crescimento e regressão espontânea do tumor venéreo transmissível canino**. 2002. 81 f. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.
- SANTOS, F. G. A. et al. O tumor venéreo transmissível canino: aspectos gerais e abordagens moleculares. **Bioscience Journal**. v. 21, n. 3, p. 41-53, 2005.
- SANTOS, M. P. et al. Uso da homeopatia no tratamento do tumor venéreo transmissível em cadela SRD – relato de caso. **Veterinária Notícias**. v. 12, n. 2, p. 149-152, 2006.
- SANTOS, J. P. 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.
- SFORCIN, J. M. et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, p. 243-249, 2000.
- SILVA, M. C. V. et al. Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina no hospital veterinário da UFERSA. **Acta Veterinaria Brasilica**. v. 1, n. 1, p. 28-32, 2007.
- SILVA, D. S. et al. Regressão do tumor venéreo transmissível após tratamento com vincristina. **Veterinária e Zootecnia**. v. 17, s. 1, p. 135, 2010.
- SILVEIRA, J. J. J. et al. **Acompanhamento quimioterápico de dois casos de tumor venéreo transmissível canino**. XVII Congresso de iniciação científica. Pelotas, 2008.
- SOUSA, J. et al. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. **Arquivos de Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná**. v. 5, p. 41-48, 2000.
- SOUZA, C. O.; MENDONÇA, G. B. N. Eletroestimulação de baixa intensidade para redução de tumor em um cão. **Acta Veterinaria Brasilica**. v. 3, n. 3, p. 159-162, 2009.
- SPIN, J. S. et al. Detecção molecular do rearranjo Line-1/c-MYC em tumores venéreos transmissíveis caninos espontâneos. **Clínica Veterinária**. n. 89, p. 64-68, 2010.
- STETTNER, N. et al. Pegylated liposomal doxorubicin as a chemotherapeutic agent for treatment of canine transmissible venereal tumor in murine models. **Journal Veterinary Medicine Science**. v. 67, n. 11, p. 1133-1139, 2005.
- VARASCHIN, M. S. et al. Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, Minas Gerais: formas de apresentação clínico-patológicas. **Revista Clínica Veterinária**. n. 32, p. 32-38, 2001.
- VON HOLDT, B. M.; OSTRANDER, E. A. The singular history of a canine transmissible tumor. **Cell Press**. n. 126, p. 445-447, 2006.