

## TUMOR VENÉRIO TRANSMISSÍVEL - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### AUTORES

**ARAÚJO, Ana Beatriz Gonçalves**

Discente do curso de Medicina Veterinária, UNILAGO

**GOMES, Deriane Elias**

Docente do curso de Medicina Veterinária, UNILAGO

### RESUMO

O tumor venéreo transmissível é um tumor benigno, de caráter contagioso. Acomete na maioria das vezes a região genital de cães machos e fêmeas, porém há ocorrência do tumor em regiões extragenitais. O sistema imunológico apresenta grande interferência na progressão e inibição do crescimento tumoral, como também no aparecimento de metástases. Os sinais clínicos são divididos em três fases: crescimento, progressão e regressão. A sintomatologia é notada junto a genitália do animal, sendo facilmente vista pelo clínico ou pelo tutor do animal. O diagnóstico é feito através da citologia ou histopatologia. Apesar de o tumor apresentar regressão espontânea na maioria dos casos, o tratamento clínico é indicado, sendo o sulfato de vincristina o tratamento de eleição. O tratamento cirúrgico não é indicado.

### PALAVRAS - CHAVE

Tumor Venéreo Transmissível, Neoplasia, Cão, Vincristina.

## **1. INTRODUÇÃO**

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino é uma neoplasia de caráter benigno (MOSTACHIO et al, 2007). Esse tumor foi descrito pela primeira vez em 1820 por Hüzzard, três anos depois em 1828 o autor Delabere-Blaine retornou a descrevê-lo. A doença seguiu em contínuo estudo, porém só em 1904 que o autor Sticker o descreveu de forma detalhada, classificando-o como uma neoplasia de linforssarcoma, transmissível por células transplantáveis e, em virtude disso, também é conhecido por linforssarcoma de Sticker (SOUSA et al, 2000; CARVALHO, 2010).

O TVT tem distribuição mundial, sendo incomum em países mais desenvolvidos, e sua prevalência consiste em regiões de clima tropical ou subtropical, como o Brasil (MOSTACHIO et al, 2007; RAMADINHA et al, 2016). O maior índice da afecção se encontra na população canina errante. Observa-se um aumento no número de casos nas estações de primavera e verão, representando 57,9% dos casos ocorridos durante o ano (SOUSA et al, 2000).

Nos cães o tumor venéreo transmissível é uma das neoplasias mais frequentes (SOUSA et al, 2000). É uma afecção que tem maior prevalência em cães machos, com menor ocorrência nas fêmeas. A doença é mais frequente em cães de pouca idade, de médio porte, principalmente os sexualmente ativos, com idade de 1 a 15 anos (em média 7 anos), de vida livre e residentes áreas urbanas (MOSTACHIO et al, 2007; FERREIRA, et al 2010).

O TVT é uma neoplasia de caráter contagioso, cuja transmissão ocorre via sexual. A localização do tumor tem maior ocorrência nos órgãos genitais como pênis e a vagina, porém metástases para outras regiões corporais podem ocorrer (SIMERMANN, 2009). De acordo com Ferreira et al. (2010), o TVT, em fêmeas, se localiza principalmente na vagina representando 53% dos casos, vulva 33% e região extra-corporal 14%. Nos machos, maior ocorrência é em cães não castrados, com principal localização do tumor em prepúcio e pênis representando 56% e em localização extra-genital 14%.

O referido tumor tem transmissão de forma natural e com característica contagiosa, na qual a própria célula tumoral que sofreu mutação desempenha o papel de agente causador, atuando no hospedeiro com um parasita. O coito entre a espécie canina tende a ter um contato prolongado, o que auxilia no transplante de células tumorais (TOLEDO, MOREIRA, 2018; FERREIRA et al, 2010).

As chances de metástases por esse tumor são baixas, ocorrendo em apenas 5% dos casos. Os principais órgãos atingidos pela metástase são rins, baço, olhos, cérebro, glândula hipófise, tecido cutâneo, região subcutânea, linfonodos mesentéricos e peritônio. A metástase acontece quando o TVT alcança nos machos os linfonodos inguinais superficiais e lombares, e nas fêmeas, os linfonodos internos (SANTOS et al, 2005).

O objetivo desta revisão bibliográfica foi abordar minuciosamente o tumor venéreo transmissível canino, a fim de contribuir para o conhecimento dessa afecção na clínica de pequenos animais.

## **2. ETIOPATOGENIA**

Há controvérsia sobre a etiologia, muitas vezes caracterizada como incerta. Vários autores afirmam que a etiologia do TVT é viral, entretanto nenhum agente foi isolado. A teoria é defendida pela suposição de uma infecção por um retrovírus, que incorporou seu DNA retroviral aos genomas celulares, não acarretando desse modo partículas virais. Alguns autores defendem que a origem do TVT é uma linhagem histiocítica. A tese mais cabível atualmente é sobre o transplante alógeno de células tumorais provenientes de uma mutação (DRUMOND et al, 2008; SÁ et al, 2016).

A classificação do TVT está enquadrada no grupo de Tumores de Células redondas. Outros tipos de tumores envolvidos nesses grupos são o mastocitoma, carcinoma de células basais, linfoma e histiocitoma. O tumor venéreo transmissível é caracterizado por apresentar uma diferença em relação aos números cromossômicos das células somáticas normais do cão, sendo que as células normais do cão apresentam 78 cromossomos e nas células tumorais os cromossomos variam de 57 a 59 (SÁ et al, 2016).

O sistema imunológico tem grande importância sobre a progressão e inibição do crescimento tumoral, como também no aparecimento de metástases. A princípio, após a transmissão do TVT ocorre uma um rápido e progressivo crescimento do tumor, em geral há regressão espontânea dentro de três a nove meses, porém em cães com idade avançada ou imunossuprimidos a regressão não ocorre (TOLEDO, MOREIRA, 2018).

O TVT pode se agravar de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro. O tumor é desenvolvido a partir de células transplantadas e, a princípio, o organismo do animal não é capaz de desenvolver uma resposta eficaz para destruir os oncócitos, contribuindo para a evolução tumoral. Esse momento é marcado por uma redução da resposta imune causada pela diminuição de linfócitos B circulantes, devido a citotoxicidade proveniente das células tumorais, justificando, como o TVT atua na redução da imunidade humoral e como há a possibilidade dos oncócitos não serem barrados pelo sistema imunológico (SIRMERMANN, 2009).

Os cães conseguem desenvolver a imunidade ativa contra as células oncogênicas, possibilitando a regressão da doença e se tornando refratários a transplantações futuras, quando o sistema imunológico é eficiente. A regressão tumoral acontece devido a formação de IgG no soro do sangue de cães acometidos, isso ocorre 40 dias após a transplantação de células, concomitantemente com o ápice do crescimento tumoral. Conforme a neoplasia vai aumentando, ocorre também um aumento na IgG. Os linfócitos periféricos dos cães que possuem o TVT apresentam uma citotoxicidade para células do TVT, ao contrário dos linfócitos periféricos de cães normais ou daqueles com tumor em evolução (SANTOS et al, 2005).

Há outros fatores que podem contribuir para a regressão do tumor como expressão de antígenos de MHC em células do TVT, fator imunidade humoral, células inflamatórias liberando citocinas e necrose (DRUMOND et al, 2008).

### **3. SINAIS CLÍNICOS**

A sintomatologia começa a aparecer após duas a três semanas da implantação de células, com o surgimento de células tumorais, que dentro de um período de dois a quatro meses pode aderir à forma multilobular. A massa tumoral pode ser vista pelo tutor dentro de dois a seis meses após o contágio. O tumor venéreo transmissível tem seus sinais clínicos caracterizados por três fases, que é o crescimento ou progressão, êxtase e regressão (SÁ et al, 2016).

A sintomatologia é baseada no exame físico, no qual podemos identificar uma neoplasia junto a genitália, com aspecto semelhante a uma couve-flor, a neoplasia assume um aspecto friável, com secreção serosanguinolenta, cor de carne, pode variar para aspecto nodular, tem odor fétido, pode ocorrer infecção bacteriana secundária e pode sangrar facilmente. É caracterizado por ser pouco infiltrativo. Em cães machos é possível localizar os tumores em região do bulbo peniano e em mucosa prepucial. Nas fêmeas é mais frequente encontrada na mucosa vulvar e vaginal. O animal pode ter o hábito de lamber frequentemente (DRUMOND, 2008; MOUTINHO et al, 1995; SANTOS et al, 2005).

Quando o tumor venéreo transmissível é identificado na cavidade nasal, cavidade bucal ou mucosa ocular, os sinais podem variar para espirros, dispneia, epistaxe, hálito fétido, queda de dentes, epífora e deformação no rosto e boca (SANTOS et al, 2005).

A localização do tumor pode variar de acordo com o comportamento do animal, normalmente a implantação de células tumorais acontece em mucosas genitais lesionadas. Porém, em alguns casos pode ocorrer a esfoliação de células tumorais através de contatos sociais eventuais, podemos citar os casos de lambedura, mordedura, ocasionando o tumor venéreo transmissíveis em regiões extragenitais. Contudo, a cavidade oral é um lugar predisposto a formação de TVT, não sendo dependente da presença do tumor em região genital do animal. A presença de TVT em sua forma extragenital na cavidade oral, pode ocorrer em 3 a 3,5% dos casos (FILGUEIRA, 2010).

O tumor venéreo transmissível também pode ocorrer em tecidos cutâneos, acontece quando após um traumatismo há implantação mecânica das células tumorais, as lesões cutâneas podem se desenvolver até chegar a 6cm de diâmetro. O aspecto dessas lesões é de superfície ulcerada e hemorrágica, não tendo envolvimento da epiderme (MOUTINHO et al, 1995).

Outros sintomas não característicos da doença é o animal apresentar prurido, alterações no comportamento, podendo em alguns casos mostra-se agressivos ou apáticos, letárgicos ou anoréticos (BATISTA, 2007).

### 3.1 Metástase

As metástases acontecem principalmente em linfonodos regionais, no períneo e no escroto (DRUMOND, 2008). As metástases são consideradas incomuns, 5% dos casos de TVT são relatados com metástase. A malignidade do TVT tem sido comprovada devido a massas tumorais secundárias na cavidade oral, cavidade nasal, região escrotal, olhos, nervos, cérebro e adenohipófise, lóbulos pulmonares, fígado, baço e linfonodos, tonsilas e pele (MOUTINHO et al, 1995).

Cães juvenis e os imunodeprimidos têm maiores chances de desenvolver metástase. A metástase acomete mais cães machos atingindo 16% dos casos, do que as fêmeas que chegam em 2% dos casos (MOSTACHIO et al, 2007).



**Figura 1.** Tumor venéreo transmissível canino em região escrotal. Fonte: arquivo pessoal.

#### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico na rotina clínica de pequenos animais normalmente é realizado através do exame físico no qual é possível observar o tumor na genitália externa. Há casos nos quais não há identificação do tumor no exame físico, porém há suspeita do T.V.T. em outras regiões do corpo, nesses casos, a impressão sobre a lâmina de microscopia (*"imprint"*) e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) são recomendadas, porém nesses casos, também é possível fazer exame histopatológico (SILVA, 2018).

O diagnóstico pode ser realizado através da microscopia com o exame citológico. O diagnóstico citológico é muito útil na rotina clínica, por ser um método que pode ser realizado com rapidez, facilidade, que possui baixo custo e com risco mínimo do paciente. O tumor venéreo transmissível quando analisado por esse exame é possível identificar as células tumorais com os núcleos com a morfologia arredondada a oval, a localização dos núcleos é central no citoplasma, normalmente se expressam individualmente e esporadicamente em mitose. Algumas células tumorais apresentam várias e diferenciadas vacúolos citoplasmáticos, os quais são frequentemente organizados em cadeias ao longo da membrana. Há dois tipos de classificação para as células do T.V.T, podendo ser classificadas de acordo com sua cromatina ou por sua coloração citoplasmática. Na primeira classificação a cromatina apresenta-se grosseira em forma de cordão ou pode se aparecer em forma de fibra desfiada, nesses casos o citoplasma adota característica de uma leve coloração de branca a acinzentada. Já o segundo tipo de célula apresenta cromatina densa e homogênea e citoplasma intensamente corado, azul-acinzentado (SANTOS, SHIMIZU, 2004; BATISTA et al, 2007).

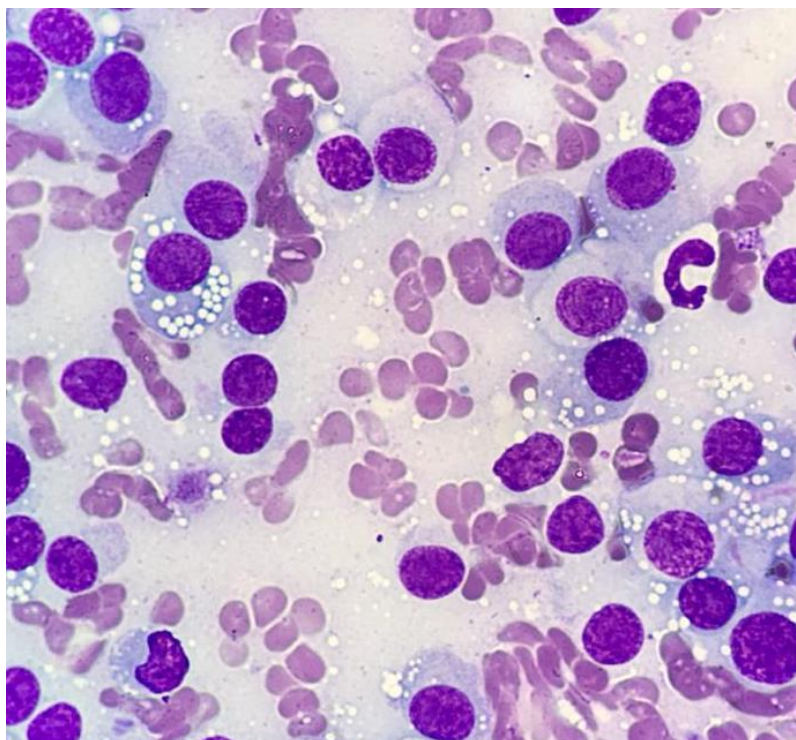
Outro tipo de exame é o exame histopatológico, neste é possível notar um tecido necrótico com núcleo picnótico, cariorrexia e cariólise. Também é possível notar células arredondadas infiltravas, com distribuição ao longo do tecido. Em alguns casos o tumor apresenta um processo de neovascularização associado a um crescimento difuso infiltrante. Esse método é mais comumente usado para confirmação de diagnóstico (SANTOS, SHIMIZU, 2004; CARVALHO, 2010).

A técnica de imunoitoquímica é indicada como método auxiliar no diagnóstico do TVT, quando o tumor acomete locais incomuns de metástase (CARVALHO, 2010).

Quando realizado o exame histológico, a biópsia é o método de diagnóstico mais seguro (BATISTA et al, 2007).

A metástase do TVT normalmente é baixa, acometendo menos de 15% dos casos. No entanto, é recomendada a realização da palpação dos linfonodos regionais, como também a citologia dos mesmos. Também é necessário um exame físico completo, para descartar a possibilidade de implantação celular do tumor em outros sítios primários como cavidade nasal ou oral, olhos, pele e subcutâneo (CARVALHO, 2010).

O diagnóstico diferencial para essa doença incluem os linfomas cutâneos e o carcinoma espinocelular (SANTOS, SHIMIZU, 2004). De acordo com Mostachio et al (2007) o TVT deve ser diferenciado de mastocitomas, histiocitomas ou linfomas malignos.



**Figura 2.** Aspecto microscópico do tumor venéreo transmissível. Fonte: arquivo pessoal.

## 5. TRATAMENTO

O tratamento do tumor venéreo transmissível canino pode ser realizado com quimioterapia. O sulfato de vincristina é o fármaco mais utilizado para este fim, pois desencadeia a regressão da massa tumoral na maioria dos casos, porém existe algumas situações em que ocorre a resistência à quimioterapia. Alguns estudos comprovaram que a administração via oral do fármaco ciclofosfamida e metotrexato isoladamente não causa a remissão completa da neoplasia. Para casos de resistência a vincristina ou até mesmo em associação com o tratamento de eleição, pode-se optar pela administração de doxorrubicina, a ciclofosfamida e o metotrexato, mas existe um alto grau de colateralidade quando realizada essa associação (SIMERMANN, 2009).

De acordo com Echer et al. (2015), o tratamento de eleição para o TVT é a quimioterapia citotóxica utilizando o fármaco sulfato de vincristina, o mesmo defende que esse fármaco apresenta uma boa resposta a regressão tumoral e baixa toxicidade, tendo sua eficácia tanto em tumores primários quanto nas lesões metastáticas. A administração do quimioterápico deve ser feita por via intravenosa semanalmente, a dose a ser utilizada é a de 0,5 a 0,7 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, ou de 0,0125 a 0,025 mg/Kg. É necessário a realização de hemograma antecedendo a cada aplicação, por causa da mielotoxicidade do quimioterápico. O tempo que o tumor leva para ter a regressão completa varia muito, podendo levar de 4 a 16 aplicações, em casos de resistência ao fármaco a regressão tumoral não acontece. É interessante realizar um exame citológico pelo método de *imprint*, mesmo depois da regressão tumoral completa. É necessário ter práticas seguras de trabalho durante as aplicações, as quais podem ser lista-las como: manipular o fármaco em local específico e com roupas protetoras especiais para agentes citotóxicos, luvas de espessura adequada e óculos.

A quimioterapia com o fármaco citotóxico sulfato de vincristina atua 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. Pode gerar efeitos colaterais, assim como inapetência, alopecia discreta, êmese, diarreia, discreta

mielossupressão, toxicidade hematológica, neurológica e dermatológica em cães que tratados com esse fármaco (SOUSA et al, 2000; SÁ et al, 2016).

Sobre o efeito colateral relacionado com a neurotoxicidade, alguns autores observaram neuropatia periférica em cães submetidos ao tratamento com sulfato de vincristina principalmente quando associado a ciclofosfamida e prednisona. Em relação ao dermatotoxicidade, foi relatada discreta alopecia em cães tratados com quimioterápicos. Pode haver lesões dermatológicas mais graves que estão relacionadas com necrose do tecido perivascular quando acontece extravasamento do fármaco (SOUSA et al, 2000).

A radiação é uma alternativa terapêutica que apresenta grande eficácia, e tem prognóstico favorável. É muito utilizada em casos de TVT que apresentam resistência à vincristina, o tratamento pode variar entre frações múltiplas ou doses solitárias maciças, também pode ser associado a cirurgia. O que dificulta a prática desse tratamento é o alto valor de investimento e a necessidade de um técnico especializado. Porém já foi comprovado o sucesso dessa terapêutica quando utilizado a radiação orthovoltagem e a megavoltagem derivada do cobalto (CARVALHO, 2010).

O prognóstico dessa neoplasia é bom em 90% dos casos, mas para isso é necessário o tratamento correto, o número de doses e o tempo entre cada aplicação de sulfato de vincristina (SILVA, 2018).

## **5.1. TRATAMENTO CIRURGICO**

A excisão cirúrgica normalmente é empregada em casos em que os tumores são pequenos e localizados, porém esse procedimento apresenta alta taxa de recidiva (um índice maior que 50% dos casos). Outro ponto importante que deve ser considerado, é que durante a cirurgia para excisão do tumor pode ocorrer a transplantação de células neoplásicas no local da cirurgia ou em outros sítios, através de luvas e instrumentais cirúrgicos. É possível optar pela criocirurgia e eletrocauterização para realizar a retirada das células neoplásicas em casos de lesões remanescentes da quimioterapia (CARVALHO, 2010).

## **6. CONCLUSÃO**

O tumor venéreo transmissível é uma neoplasia benigna com grande casuística na clínica médica de pequenos animais, que acomete principalmente a genitália externa de cães, machos, de meia idade, sexualmente ativos. O TVT tem alta prevalência no Brasil, o que contribui para isso é o clima tropical associado a grande quantidade de cães errantes sexualmente ativos.

Os sinais clínicos normalmente são notados pelos proprietários ou pelo clínico no exame físico. O diagnóstico pode ser realizado com o exame citológico, mas também pode ser feito exame histopatológico e exame de imunohistoquímica.

Quanto ao tratamento a regressão espontânea pode acontecer, porém a indicação é de que se faça o tratamento. A cirurgia não é indicada para esses casos, por ser muito cruenta e ter altas taxas de recidivas, não sendo indicada como tratamento único. O tratamento de eleição é o sulfato de vincristina como agente único, com aplicações semanais. Porém quando o tumor apresentar resistência a sulfato de vincristina, pode-se associar outros tipos de medicamentos.

## 7. REFERÊNCIAS

- CARVALHO, C. M. Tumor Venéreo Transmissível Canino com Enfoque em Diversos Tratamentos. 21 p. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio Mesquita Filho”. Botucatu, 2010.
- BATISTA, J. S; SOARES, H. S; PEREIRA, R. H. M. A; PETRI, A. A; SOUSA, F. D. N; NUNES, F. C. R; Tumor venéreo transmissível canino com localização intra-ocular e metástase no baço. **Acta Veterinaria Brasília**, v.1, n.1, p.45-48, 2007.
- DRUMOND, K. O; QUESSADA, A. M; SILVA, S. M. M. S; COSTA, F. A. L; SILVA, L. S; GONÇALVES, L. M. F; LOPES, R. R. F. B; Regressão espontânea de tumor venéreo transmissível canino. Relato de caso. **PUBVET**, Londrina, V. 2, N. 38, Set4, 2008.
- ECHER, G; BECK, C; FRAGA, D. R; KRUGER, R. M; Tumor venéreo Transmissível em um canino sem raça definida. **UNIJUÍ**, 2015.
- FILGUEIRA, K. D; Tumor venéreo transmissível canino com localização primária e única em cavidade oral. **Acta Scientiae Veterinariae**. 38(1): 91-94, 2010.
- FERREIRA, C. G. T.; ARAÚJO, E. S.; TOMAZ, K. R. L.; REIS, P. F. C. C.; Tumor venéreo transmissível canino (TVTC): Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 14, Ed. 119, Art. 803, 2010.
- MOSTACHIO, G. Q, PIRES- BUTTLER, E. A; APPARÍCIO, M; CARDILLI, D. J; VICENTE, W. R. R; TONIOLLO, G. H. Tumor Venéreo Transmissível (TVT) Canino no Útero: Relato de Caso. **ARS VETERINARIA**, Jaboticabal, SP, Vol. 23, n2, 071-074, 2007.
- MOUTINHO, F. Q; SAMPAIO, G. R; TEIXEIRA, C. R; SIQUEIRA, J. L; LAUFER, R. Tumor venéreo transmissível com metástase cutâneo em um cão. **Ciencia Rural** v.25, n.3, Santa Maria, 1995.
- RAMADINHA, R. R; TEIXEIRA, R. S; BOMFIM, P. C; MASCARENHAS, M. B; FRANÇA, T. N; PEIXOTO, T. C; COSTA, S. Z. R; PEIXOTO, P. V; Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. **Rev. Bras. Med. Vet.**, v.38, p.65-69, jun 2016.
- SÁ, A. C; MORAES, S. F. S; CRUZ, M. F. R; MARQUEZ, E. S; CALDERÓN, C. Aspectos clínicos do tumor venéreo transmissível. **Scientific Electronic Archives**. 2016.
- SANTOS, P. S. G; SHIMIZU, F. A. Aspectos anatomo histopatológico do tumor venéreo transmissível. **Revista Eletrônica de Medicina Veterinária**. n, 3, 2004.
- SANTOS, F. G. A; VASCONCELOS, A. C; NUNES, J. E. S; CASSALI, G. D; PAIXÃO, T. A; MORO, L. O Tumor Venéreo Transmissível Canino – Aspectos Gerais e Abordagens Moleculares – Revisão de Literatura. **Biosci. J.**, Uberlândia, v.21, n.3, p.41-53, 2005.
- SILVA, L. P; Diagnóstico de tumor venéreo transmissível (TVT) em cães (*canis lupus familiaris*) por meio do método de “imprint”. 34 p, Universidade Federal do Rondônia, Rolim de Moura, 2018.



SIMERMANN, N. F. S. Sulfato de vincristina no tratamento do tumor venéreo transmissível frente à caracterização citomorfológica. 64 págs, **Universidade Federal de Goiás**, Goiânia, 2009.

SOUSA, J.; SAITO, V.; NARDI, A. B.; RODASKI, S.; GUÉRIOS, S.D.; BACILA, M. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (tvt) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. **Archives of Veterinary Science** v.5, p.41-48, 2000.

TOLEDO, G. N; MOREIRA, P. R. R; Tumor venéreo transmissível canino. **Investigação**. P, 33-39, 2018.