



AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS EFEITOS DO SULFATO DE VINCRISTINA EM UM CANINO COM TVT

Laboratory evaluation of the effects of vincristine sulfate in a canine with TVT

Stéfani dos Santos Torres¹, Rúbia Schallenberger da Silva²

Luciana Helena Huff³, Ketina Andréa Müller⁴

Luana Ciotti Oliveira¹, Lara Seffrin Dutra⁵

Resumo: O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é considerado uma neoplasia de células redondas que acomete cães, sem predisposição por raça ou faixa etária. A sua prevalência se dá em populações de cães sexualmente ativos que circulam livremente, o que resulta em transplante das células neoplásicas de um indivíduo para outro através de contato direto. A sua apresentação macroscópica é friável, irregular, pouco delimitado, com aspecto em “couve-flor” e apresenta sangramento com facilidade, que pode levar a ocorrência de anemia em casos crônicos. O objetivo desse trabalho é descrever os achados clínicos e as alterações hematológicas identificadas durante o período de tratamento quimioterápico em um canino, sem raça definida (SRD), de 7 anos, pesando 14kg, com histórico clínico de sangramento peniano e diagnóstico definitivo de TVT. Ao exame clínico físico foi evidenciada lesão característica em região prepucial e após foi realizada a citologia a partir de *imprint* e escovinha cervical onde foi obtido o diagnóstico conclusivo e com isso estipulação terapêutica a base de sulfato de vincristina na dose de 0,025mg/kg, intravenoso, a cada 7 dias, durante 4 semanas. Durante o tratamento quimioterápico foi realizado acompanhamento hematológico a fim de avaliar as alterações hematológicas ocasionadas pelo efeito citotóxico do sulfato de vincristina, que evidenciou achados importantes de anemia, leucopenia, neutropenia e linfopenia. Assim, a avaliação laboratorial se torna imprescindível para estabelecer o diagnóstico, prognóstico e também acompanhamento geral do paciente durante o período de tratamento.

Abstract: The Transmissible Venereal Tumor (TVT) is considered a round cell neoplasm that affects dogs, with no predisposition by race or age group. Its prevalence is in populations of sexually active dogs that roam freely, resulting in transplantation of neoplastic cells from one individual to another through direct contact. Its macroscopic presentation is friable, irregular, poorly delimited, with a “cauliflower” appearance and it bleeds easily, which can lead to anemia in chronic cases. The objective of this study is to describe the clinical findings and hematological alterations identified during the period of chemotherapy treatment in a 7-year-old mixed breed (RDS) canine, weighing 14kg, with a clinical history of penile bleeding and definitive diagnosis of TVT. The clinical physical examination showed a characteristic lesion in the preputial region and after that, cytology was performed using imprint and cervical brush, where the conclusive diagnosis was obtained and with that therapeutic stipulation based on vincristine sulfate at a dose of 0.025mg/kg, intravenous, every 7 days for 4 weeks. During chemotherapy treatment, hematological follow-up was performed in order to assess the hematological changes caused by the cytotoxic effect of vincristine sulfate, which showed important findings of anemia, leukopenia, neutropenia and lymphopenia. Thus, laboratory evaluation becomes essential to establish the diagnosis, prognosis and also general follow-up of the patient during the treatment period.

Keywords: Neoplasm. Cytology. Chemotherapy. Hematology.

Palavras-chave: Neoplasia. Citologia. Quimioterápico. Hematologia.

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária. Universidade de Cruz Alta - Unicruz, Cruz Alta, Brasil.

² Médica Veterinária, residente em Patologia Clínica no Hospital Veterinário da Universidade de Passo Fundo. E-mail: ruschalle@gmail.com

³ Médica Veterinária do Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta - Unicruz, Cruz Alta, Brasil. E-mail: luciana_huff@hotmail.com

⁴ Médica Veterinária responsável pelos Laboratórios de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta - Unicruz, Cruz Alta, Brasil. E-mail: ketina.andrea@hotmail.com

⁵ Docente da Universidade de Cruz Alta. Integrante do Grupo de Pesquisa em Saúde Animal E-mail: ladutra@unicruz.edu.br



1 INTRODUÇÃO

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é uma neoplasia de células redondas, também conhecida como linfossarcoma venéreo, granuloma venéreo, condiloma canino e tumor de Sticker, ocorre principalmente caninos jovens sexualmente ativos, fêmeas em idade reprodutiva são as mais acometidas, não havendo predisposição racial (DALECK; DE NARDI; RODASKY, 2016). Estudos apontam que os diagnósticos são mais frequentes em cães de populações de livre circulação, onde a transmissão ocorre pelo contato entre os animais no momento da cópula e por isso o pênis e o prepúcio são os principais locais de implantação tumoral (TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016). Destaca-se também que o ato de lambar e coçar as áreas atingidas, pode resultar em transplante de células neoplásicas a outros locais, incluindo cavidade oral e nasal (a presença de lesões de continuidade na pele, mucosa genital ou extragenital facilitam a transferência das células neoplásicas) (FOSSUM, 2021).

Dessa forma, os sinais clínicos variam conforme a localização da neoplasia, sendo que na genitália de caninos, o TVT pode permanecer por muitos anos apresentando crescimento lento ou inaparente. A massa tumoral pode ser única ou múltipla, geralmente no momento do diagnóstico é friável e sangra com facilidade, quando encontra-se na região genital apresentam tipicamente aumento de volume, aspecto de “couve-flor”, odor fétido e presença de secreção sanguinolenta na maioria dos casos. Nos machos pode haver descarga prepucial, lambedura da região, disúria, presença de hematúria, fimose ou parafimose (TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016; OLIVEIRA, 2015).

O diagnóstico preciso de TVT é baseado no exame físico e pode ser confirmado com o auxílio de exame citológico a partir de coletas por *imprints*, esfoliação, citologia aspirativa com agulha fina ou *swabs*, que são métodos de coleta considerados simples, seguras, minimamente invasivas e indolor, que podem ser realizadas com rapidez e baixo custo (VENTURA, 2012; OLIVEIRA, 2015). A ocorrência de metástases pulmonares, em vísceras abdominais como baço e fígado e no sistema nervoso central são extremamente raras, sendo o TVT uma neoplasia localizada e com bom prognóstico (SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Diversos tratamentos podem ser aplicados para o TVT, incluindo cirurgia, radioterapia, imunoterapia e protocolos quimioterápicos (HANTRAKUL *et al.*, 2014). No entanto, o tratamento mais efetivo para essa neoplasia tem sido a quimioterapia com sulfato de vincristina, um único agente e sem associações que determina a regressão do tecido tumoral (TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016). No entanto, apesar deste quimioterápico ser considerado um fármaco relativamente bem tolerado nos cães, existem efeitos citostáticos

indesejáveis e não seletivos, principalmente nas células sanguíneas e nas células hematopoiéticas, causando mielossupressão (NAK *et al.*, 2005; CHUN, 2009).

Faz-se então a necessidade de monitoramento laboratorial semanalmente antes da realização do protocolo quimioterápico (FARO, 2008). Sendo assim, o objetivo desse trabalho é relatar um caso de TVT em um canino tratado com sulfato de vincristina, abordando os aspectos clínicos, o diagnóstico e destacando as alterações hematológicas durante o tratamento quimioterápico.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta um canino, sem raça definida (SRD), macho, com 7 anos de idade, pesando 14 kg, com história clínica de sangramento peniano há um dia. No exame clínico físico, foi observada lesão típica de TVT na região prepucial, com aspecto irregular, friável, aparência de “couve-flor”, bem delimitado, não ulcerado e sanguinolento. As mucosas encontravam-se normocoradas, tempo de reperfusão capilar (TPC) 2 segundos e temperatura 38,6° C. Após isso foram solicitados exames laboratoriais para melhor avaliação do paciente citando o hemograma, bioquímicos como a alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia e creatinina. Além disso, foi solicitado exame citológico da lesão prepucial, em que a coleta das amostras foi realizada por método de *imprint* em lâmina e esfoliação através de escovinha citológica. Após a coleta as amostras foram coradas com *Diff-Quik* para posteriormente realizar-se a interpretação e diagnóstico.

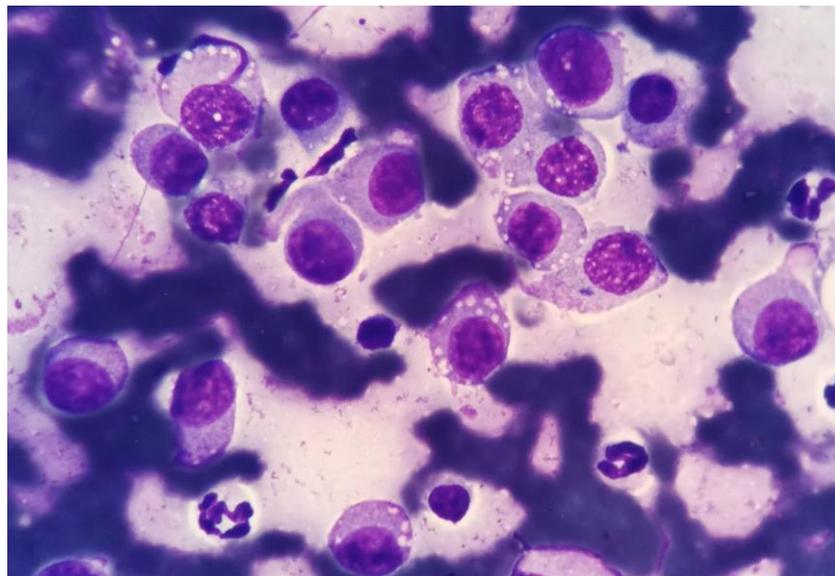
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico confirmatório do TVT geralmente é realizado através de avaliações citológicas (VENTURA, 2012). Microscopicamente essa neoplasia é classificada na categoria de células redondas, juntamente com o linfoma, mastocitoma, plasmocitoma, histiocitoma e melanoma (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016). Segundo estudos como o de Salzedas; Calderaro (2021) a citologia possui eficácia de até 71,43% para diagnosticar neoplasias de células redondas como o TVT, assim como Braz *et al.*, (2016) que encontrou resultados semelhantes em 72,5% dos diagnósticos.

Dessa forma, no exame citológico (Figura 1) da lesão prepucial do canino (Figura 2A), foi observado amostra de adequada celularidade composta por células redondas

individualizadas, apresentando moderada anisocitose, bordas distintas, citoplasma abundante, moderado a intensamente basofílico, com presença de vacúolos regulares intracitoplasmáticos e moderada relação núcleo:citoplasma. Os núcleos eram redondos, excêntricos e por vezes centrais apresentando moderada anisocariose, cromatina grosseira e nucléolos evidentes em número de 1 a 2 com discreta anisonucleoliólise. Ainda, foram visualizadas figuras de mitose (0-3/CGA), emperipolese, moderado infiltrado inflamatório composto predominantemente por neutrófilos íntegros e por vezes degenerados, além de intenso número de eritrócitos. Esses achados citológicos são compatíveis com tumor venéreo transmissível, e para melhor caracterização tumoral recomenda-se avaliação histopatológica.

Figura 1 - Citologia de lesão prepucial de canino apresentando adequada celularidade composta por células redondas individualizadas com moderada anisocitose, presença de múltiplos vacúolos regulares intracitoplasmáticos, moderada anisocariose, cromatina grosseira e nucléolos evidentes, achados compatíveis com TVT. Objetiva de 100x, coloração *Diff Quik*.



Fonte: Acervo dos autores (2021).

A avaliação do hemograma (Tabela 1) antes da primeira aplicação de sulfato de vincristina e previamente as aplicações subsequentes, além da avaliação clínica do paciente são extremamente necessárias pois esse quimioterápico pode provocar necrose perivascular, distúrbios digestivos caracterizados por vômito e diarreia, neuropatia periférica e principalmente, a mielotoxicidade que resulta em leucopenias importantes (OLIVEIRA, 2015). Nesse contexto, com o intuito de avaliar o efeito da quimioterapia, analisou-se aspectos hematológicos nos quatro momentos do tratamento quimioterápico do canino do presente trabalho. No primeiro exame, prévio ao início do tratamento foi observado aumento de proteínas plasmáticas totais (PPT), que pode ser justificado por uma hiperglobulinemia ou

hiperfibrinogenemia devido ao processo inflamatório decorrente da lesão prepucial, tendo em vista que o TPC se encontrava normal e o animal não estava desidratado clinicamente. No eritrograma, os parâmetros encontraram-se dentro do valor de referência para a espécie, no entanto, nas observações foram visualizadas presença de discreta anisocitose e policromasia que podem ser indícios de uma resposta regenerativa levando em consideração que a anemia pode estar mascarada pelo aumento das proteínas (STOCKHAM; SCOTT, 2011; THRALL *et al.*, 2017). Os demais valores e o exame bioquímico encontraram-se normais para a espécie.

Tabela 1 – Hemogramas de canino diagnosticado com tumor venéreo transmissível (TVT) durante as quatro aplicações do tratamento com Sulfato de Vincristina no Hospital Veterinário da Universidade de Cruz Alta.

	Antes do TTO	Após 7 dias	Após 14 dias	Após 21 dias	Valores de referência
RBC	5,57	5.12	5,42	5,33	5,5-8,5 x10 ³ /mm ³
HB	12,4	11,2	11,5	11,7	12 - 18 g/dL
HT	39	37	38	39	37 - 55 %
HCM	22,2	22	21	22	19 - 23 pg
VCM	70	72	70	73	60 - 77 fl
CHCM	31,7	30	30	30	32 - 36%
PPT	10,8	10,6	10,4	9,6	6,0 - 8,0
PLT	256.000	213.000	282.000	305.000	200.000 – 500.000
Leucócitos totais	10.300	2.300	5.800	5.300	6000 - 17000/mm ³
N. bastonetes	0	0	174	0	0 - 300/mm ³
N. segmentados	4.841	1.081	2.784	1.590	3000 - 11500/mm ³
Linfócitos	4.532	897	2.378	3.127	1000 - 4800/mm ³
Monócitos	206	138	116	0	150 - 1350/mm ³
Eosinófilos	721	184	348	583	100 - 1250/mm ³

RBC: eritrócitos; HB: hemoglobina; HT: hematócrito; HCM: hemoglobina corpuscular média; VCM: volume corpuscular médio; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; PPT: proteínas plasmáticas totais; PLT: plaquetas; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; VR: valores de referência. TTO: tratamento; N: neutrófilos.

Fonte: Autores (2021).

Após isso, iniciou-se o tratamento do TVT com sulfato de vincristina, sendo observada uma considerável remissão do tumor e redução do sangramento peniano após uma semana da primeira aplicação. Esses achados corroboram com o estudo de Rocha (2008), em que a aplicação de vincristina mostrou regressão significativa do tumor, logo após a primeira aplicação endovenosa.

No eritrograma, após 7 dias foi evidenciada anemia normocítica hipocrômica, que se manteve presente nos hemogramas subsequentes até a quarta aplicação do quimioterápico. As anemias normocíticas e hipocrômicas podem ocorrer quando a quantidade de macrócitos e micrócitos é insuficiente para alterar o VCM e a hipocromia pode ocorrer devido a presença de células imaturas na corrente sanguínea, como os macrócitos que são provenientes de uma eritropoiese acelerada ou os micrócitos que são hemácias menores que são produzidas devido a uma concentração de hemoglobina celular insuficiente para inibir mais uma mitose (STOCKHAM; SCOTT, 2011; THRALL *et al.*, 2017). De acordo com Tinucci-Costa e Castro (2016), há registros desse tipo de anemia em cães com TVT de ocorrência natural e costuma ser atribuída a vários fatores, como a localização anatômica dos tumores, que favorecem contaminação bacteriana e traumatismos, a perda de sangue crônica, em associação com infestações parasitárias concomitantes e a má nutrição desses cães.

Já no leucograma, observou-se redução de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos durante todo o período de tratamento quimioterápico, caracterizando uma leucopenia por neutropenia e linfopenia. Essas alterações são relatadas como efeitos colaterais do tratamento com sulfato de vincristina (OLIVEIRA, 2015), sendo consideradas toxicidades tardias dos quimioterápicos devido a mielotoxicidade que causa supressão da medula óssea (DE NARDI; FILHO; VIÉRA, 2016). Outros estudos como o de Faro *et al.*, 2008 e Nak *et al.* (2005) também descreveram diminuições significativas nas contagens totais de leucócitos com a utilização do sulfato de vincristina. Nesse contexto, a leucopenia secundária a quimioterapia representa um fator limitante no tratamento (FARO *et al.*, 2008). Ainda, Martins *et al.* (2005) relataram leucopenia e êmese em 5% dos cães tratados com esse fármaco, entretanto, no presente caso o tutor não relatou ocorrência de êmese. Com relação a redução de neutrófilos, Erunal-Maral *et al.* (2000) também encontraram neutropenia em 25% dos casos tratados. Essa alteração pode ser justificada devido as células sanguíneas com menor tempo de vida circulante como os neutrófilos e as plaquetas, serem as mais susceptíveis aos efeitos citotóxicos da vincristina (WITHROW; MACEWEN, 2019).

Neste caso, houve a remissão completa do TVT após as 4 aplicações (Figura 2B). Nesse sentido, a vincristina é extremamente eficaz no controle de tumor venéreo transmissível (DE NARDI; FILHO; VIÉRA, 2016), tem baixo potencial de toxicidade e custo relativamente baixo com ocorrência de remissão completa do tumor em mais de 90% dos cães tratados (SREEKUMAR, 2015).

Figura 2A - Lesão prepucial irregular, bem delimitada, sanguinolenta, friável em aspecto de “couve-flor” em canino diagnosticado com TVT antes do tratamento quimioterápico. 2B: Prepúcio de canino após 4 semanas de tratamento com remissão completa da neoplasia.



Fonte: Acervo dos autores (2021).

4 CONCLUSÃO

O TVT é uma neoplasia que ocorre com frequência na clínica de pequenos animais, que quando diagnosticado e tratado corretamente responde muito bem ao protocolo quimioterápico a base de sulfato de vincristina. Por isso, ressalta-se a importância da citologia para realização de diagnóstico confirmatório e então estipulação de terapêutica mais adequada. Além disso, cabe ressaltar também, a importância do acompanhamento clínico e da avaliação hematológica dos caninos sob terapia quimioterápica.

REFERÊNCIAS

BRAZ, P. H.; BRUM, K. B.; SOUZA, A. I.; ABDO, M. A. G. S. Comparação entre a citopatologia por biópsia com agulha fina e a histopatologia no diagnóstico das neoplasias cutâneas e subcutâneas de cães. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro. v. 36, n. 1, p. 197-203, 2016.

CHUN, R. Lymphoma: which chemotherapy protocol and why? **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 24, n. 3, p. 157-162, 2009.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKY, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. Roca: São Paulo, p. 540-551, 2016.

DE NARDI; FILHO; VIÉRA, Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. Roca: São Paulo, p. 540-551, 2016.

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

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

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021.

HANTRAKUL, S.; *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Effects of Vincristine Sulfate in Dogs with Transmissible Venereal Tumor (TVT). **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 12, p. 1549–1553, 2014.

MARTINS; *et al.* The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. In: Recent advances in small animal reproduction. **International Veterinary Information Service**, 2005.

NAK *et al.* A clinico pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumour in dogs. **Journal Veterinary Medicine a Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 52, p. 366-370, 2005.

OLIVEIRA, C. M. Afecções do Sistema Genital da Fêmea e Glândulas Mamárias. In: JERICÓ, M. J.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**, 2015.

ROCHA *et al.* Tumor venéreo transmissível nasal em um cão. **Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais**. v. 6, n. 3, p. 349-353, 2008.

SALZEDAS, B. A.; CALDERARO, F. F. Estudo retrospectivo comparativo entre as análises citológicas e histopatológicas no diagnóstico de tumores de células redondas em cães. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, Curitiba, v.4, n.1, p. 1119-1133 jan./mar. 2021.

SÁNCHEZ, I.; *et al.* Aparición primaria de tumor venéreo transmisible (TVT) en cavidad nasal de un canino hembra. Reporte de caso clínico. **Revista Eletrocnica de Veterinaria**, 2017.

SCOTT, M. A; STOCKHAM, S. L. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SREEKUMAR, K. S.; *et al.* Case Study of Canine Transmissible Venereal Tumor. **Veterinary Science**, v. 2, n. 2, p. 109-117, 2015.

THRALL, M. A.; *et al.* **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. Rio de Janeiro: ROCA, 2017.

TINUCCI-COSTA M, CASTRO, K. F. Tumor venéreo transmissível canino. In: DALECK, C. R.; DE NARDI A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 Ed. Rio de Janeiro: Rocca. p. 673-688, 2016.

VENTURA, R. F. A.; COLODEL, M. M.; ROCHA, N. S. Exame citológico em medicina veterinária: estudo retrospectivo de 11.468 casos (1994-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 11, p. 1169- 1173, 2012.

WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Withrow and macEwen's small animal clinical oncology**. 4. Ed. Philadelphia: Saunders, 2019.