

CARINA MARCHIORI CARVALHO

***TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL
CANINO COM ENFOQUE NOS DIVERSOS
TRATAMENTOS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para a obtenção do grau de Médico Veterinário

Preceptor: *Profa. Adj. Sheila Canevese Rahal*

Botucatu

2010

CARINA MARCHIORI CARVALHO

***TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL
CANINO COM ENFOQUE NOS DIVERSOS
TRATAMENTOS***

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para a obtenção do grau de Médico Veterinário

Área de Concentração: Clínica e Cirurgia Animal

Preceptor: *Profa. Adj. Sheila Canevese Rahal*

Coordenador de Estágios: *Profa. Ass. Dra. Vania Maria de Vasconcelos Machado*

Botucatu

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Carvalho, Carina Marchiori.

Tumor venéreo transmissível canino com enfoque nos diversos tratamentos / Carina Marchiori Carvalho. – Botucatu, 2010

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado – Medicina Veterinária)
– Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

Preceptor: Profa. Adj. Sheila Canevese Rahal

Capes: 50501003

Palavras-chave: Cão, tratamento, tumor venéreo transmissível

RESUMO

CARVALHO, M. CARINA. *Tumor Venéreo Transmissível Canino com enfoque nos diversos tratamentos*. Botucatu, 2010. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica e Cirurgia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

O Tumor Venéreo Transmissível canino (TVT) é uma neoplasia de células redondas que afeta, principalmente, a genitália externa de cães de ambos os sexos, com alta casuística. Sua transmissão ocorre pela implantação de células tumorais nas membranas mucosas durante o coito ou em outros locais através de lambedura, arranhadura ou contato direto com o tumor. Os sinais clínicos variam com a localização. Apesar de ser uma neoplasia maligna, seu potencial metastático é baixo. O diagnóstico é baseado nas características macroscópicas, sinais clínicos, citologia e/ou histopatologia, sendo a citologia o método de escolha. Existem vários protocolos de tratamentos para o TVT, entre eles, a excisão cirúrgica, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia. A quimioterapia com sulfato de vincristina o tratamento de eleição, porém, cada vez mais, novas alternativas estão sendo estudadas, como o uso de produtos naturais, homeopatia e ivermectina. Estes podem ser utilizados como tratamento único para a neoplasia ou em associação com a quimioterapia, objetivando diminuir a dose e o número de aplicações do quimioterápico e seus efeitos colaterais.

Palavras chave: Cão, tratamento, tumor venéreo transmissível.

ABSTRACT

CARVALHO, M. CARINA. *Tumor Venéreo Transmissível Canino com enfoque nos diversos tratamentos*. Botucatu, 2010. 19p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica e Cirurgia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

The canine Transmissible Venereal Tumor (TVT) is a neoplasm of round cells that primarily affects the external genitalia of both male and female dogs with high casuistry. Its transmission occurs by the tumor cells' implementation in the mucous membranes during the coitus or in other body parts through licking, scratching or direct contact with the tumor. The clinical manifestations vary according to the location. Despite being a malignant neoplasm, TVT's metastatic potential is low. The diagnosis is based on macroscopic characteristics, clinical signs, cytology and/or histopathology exam, among which cytology is considered the best method. There are several treatment protocols for the TVT, among which, surgical excision, radiotherapy, immunotherapy and chemotherapy. Chemotherapy with vincristine sulfate is the elected treatment. However, more and more new alternatives have been developed, as the usage of natural products, homeopathy and ivermectina. They can be used as a unique treatment to neoplasm or combined to the chemotherapy in order to decrease the dose and the application number of the chemotherapeutic and its side effects.

Key words: Dog, treatment, transmissible venereal tumor.

SUMÁRIO

Resumo.....	3
Abstract.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	6
1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1 Tratamento.....	12
3 CONCLUSÃO.....	15
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – TVT em macho na base do pênis.....	9
Figura 2 – TVT genital em fêmea.....	9
Figura 3 – Aspecto microscópico do TVT.....	10

1 INTRODUÇÃO

A primeira descrição de Tumor Venéreo Transmissível (TVT) em cães na literatura é atribuída a Huzard em 1820. Mas foi somente Sticker, entre 1905-1906, que relatou detalhadamente o tumor e constatou que era transmissível por células transplantáveis. É conhecido também como Tumor de Sticker, condiloma canino, granuloma venéreo, sarcoma infeccioso, linfossarcoma venéreo (SILVA et al., 2007).

Está incluído no grupo das neoplasias denominadas “tumores de células redondas”, juntamente com os mastocitomas, carcinomas de células basais, linfomas e histiocitomas, entre outros (VERMMOTEN, 1987).

Uma característica do tumor venéreo transmissível reside no número e na morfologia de seus cromossomos. O número normal de cromossomos no cão é 78, enquanto que nas células de TVT existem geralmente 58-59 cromossomos, sendo 13-17 metacêntricos e 42-46 acrocêntricos (LORIMIER e FAN, 2007)

Tem distribuição mundial, com maior prevalência nas zonas de clima tropical e subtropical e em grandes cidades, onde há concentração de cães errantes e sexualmente ativos (DAS e DAS, 2000). No Brasil, a frequência do TVT é bastante elevada, no entanto, existem poucos trabalhos mostrando estatisticamente sua incidência (BRANDÃO et al., 2002).

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o TVT e reunir informações sobre os tratamentos mais utilizados e os que ainda estão sendo estudados. Uma vez que o TVT encontra-se entre as principais neoplasias que acometem os cães, além de constar em estatística de um dos motivos mais frequentes de procura ao atendimento veterinário (AMBALI e MOHAMMED, 1994).

2 REVISÃO DA LITERATURA

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é transmitido diretamente de cão para cão através da implantação de células tumorais viáveis na superfície das membranas danificadas, durante o coito ou outros comportamentos sociais como arranhaduras, mordeduras ou pelo ato de cheirar o outro animal (LORIMIER e FAN, 2007). O crescimento da massa ocorre geralmente dentro de dois a seis meses após a primeira cruzada (DAS e DAS, 2000). Geralmente afeta a genitália externa de cães, mas há relatos de TVT extragenital, acometendo pele, períneo, mucosa bucal e nasal, mesmo na ausência de lesões genitais (JOHNSON, 2006).

É uma neoplasia que apresenta potencial metastático baixo. As metástases normalmente ocorrem no linfonodo regional, períneo ou escroto e são encontradas com maior probabilidade em animais com tumores presentes há mais de um mês. Raramente ocorrem metástases em locais como pulmões, órgãos abdominais ou sistema nervoso central (JOHNSON, 2006). E muitos dos casos relatados são na verdade extensões mecânicas do crescimento tumoral ou mesmo auto ou hetero-transplante (DAS e DAS, 2000).

Nos machos, a localização clássica é na base do pênis (Figura 1), necessitando de exposição para identificá-lo. Nas fêmeas, o tumor normalmente se localiza caudalmente na vagina ou no vestíbulo (Figura 2) (LORIMIER e FAN, 2007). Podem apresentar desconforto e descarga serosanguinolenta, protrusão da neoplasia, deformação da genitália externa, lambedura excessiva da genitália e odor desagradável, principalmente se houver infecção bacteriana secundária. Sinais menos comuns incluem disúria, fraqueza, úlceras perineais, anorexia, constipação, parafimose e perda de peso. Por outro lado, há casos, principalmente em machos, que não apresentam manifestações clínicas, e são diagnosticados acidentalmente durante o exame físico (BOSCOS,

2004). Os sinais podem variar nos casos de tumores extragenitais, dependendo de sua localização.



Figura 1 – TVT em macho na base do pênis (Fonte: www.webanimal.com.br)



Figura 2 – TVT genital em fêmea (Fonte: Drumond, 2009)

Macroscopicamente, o TVT se apresenta inicialmente como áreas elevadas que podem crescer, adquirindo aspecto de couve-flor ou nodular, friável, avermelhado e com presença de secreção serosanguinolenta (SILVA et al., 2007).

Microscopicamente o TVT possui aspecto semelhante às demais neoplasias de células redondas, observam-se células grandes, similares a macrófagos, com formatos de redondo a poliédricos, com citoplasma claro e presença de vacúolos (WHITE, 1991). O núcleo, também redondo ou oval, é frequentemente excêntrico, de tamanho variável, com cromatina grosseiramente granular e com um ou dois nucléolos proeminentes. A presença de figuras mitóticas e células inflamatórias é outra característica desta neoplasia (Figura 3). Muitas vezes, o aspecto das células pode variar entre o tumor primário e a metástase ou ser atípico, em casos de tumores com maior tempo de evolução (BOSCOS et al., 1999). Uma característica histológica do tumor é a infiltração de um grande número de linfócitos, muitos dos quais são células T, podendo indicar regressão (VARASCHIN et al., 2001).

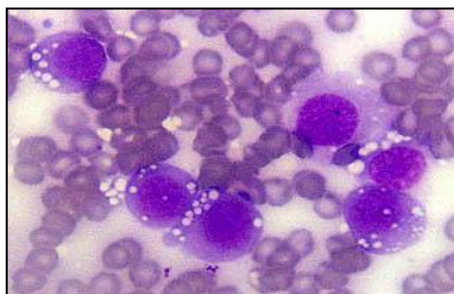


Figura 3 – Aspecto microscópico do TVT (Fonte: www.marvistavet.com)

O TVT pode ser classificado de acordo com a expressão morfológica do tipo celular predominante e o grau de agressividade, sendo classificadas em TVT linfocitóide e TVT plasmocitóide. O padrão plasmocitóide apresenta morfologia ovóide, citoplasma mais abundante com núcleo excêntrico enquanto que o padrão linfocitóide apresenta morfologia arredondada, citoplasma escasso e finamente granular com presença de vacúolos que acompanham a periferia da célula, núcleo central e redondo com cromatina grosseira e presença de um ou dois nucléolos salientes. A diferença significativa de danos no DNA entre os tipos celulares do TVT aponta para a existência de linhagens celulares distintas, na qual o tipo plasmocitóide está associado com maior quantidade de quebras de DNA. Em vista disso, acredita-se que este tipo é mais agressivo, ou seja, tem maior grau de malignidade, quando comparado com os de morfologia linfocitóide ou mista (AMARAL, 2005).

O diagnóstico, para os animais com a apresentação clássica da doença, é baseado na localização geográfica, histórico do animal, sinais clínicos e exame físico. Para o diagnóstico definitivo é necessário a citologia ou histopatologia (LORIMIER e FAN, 2007).

A avaliação citológica é considerada o método de escolha para o diagnóstico de suspeitas de TVT, pois é uma técnica simples, minimamente invasiva e indolor, realizada com rapidez e baixo custo, produzindo menos distorção da morfologia celular. Sua eficácia para o

diagnóstico de neoplasias ou lesões inflamatórias é de 90% (ROCHA, 1998). A histopatologia pode ser usada para confirmar o diagnóstico. Além disso, técnicas de imunoistoquímica podem ser utilizadas para auxiliar no diagnóstico de TVT envolvendo locais incomuns de metástase (LORIMIER e FAN, 2007).

A incidência de disseminação do TVT é baixa (menos de 15%). Porém, a avaliação dos linfonodos regionais através da palpação e citologia é recomendada. Um exame físico completo é importante para excluir outros sítios primários do tumor como cavidade nasal ou oral, olhos, pele e subcutâneo. Os diagnósticos por imagem raramente são requeridos, com exceção de casos invasivos de TVT na cavidade nasal, órbita ou outros locais incomuns (LORIMIER e FAN, 2007).

Os valores no hemograma, bioquímico e urinálise dificilmente têm alterações significativas, a não ser que o tumor se torne necrótico e infectado, ocluir o orifício uretral ou metastatizar. Uma eritrocitose paraneoplásica pode ocorrer em alguns cães com tumores grandes e podem necessitar de terapia sintomática temporária (LORIMIER e FAN, 2007).

2.1 Tratamento

- Quimioterapia

Os TVTs respondem a vários agentes quimioterápicos. Contudo, a vincristina, administrada uma vez por semana, na dose de 0,5 a 0,7 mg/m², como único agente terapêutico, é muito eficaz, apresenta baixa toxicidade e é financeiramente aceitável pela maioria dos proprietários. A vincristina deve ser administrada por mais dois tratamentos após o desaparecimento do tumor. A duração total do tratamento é geralmente de quatro a seis semanas. A completa remissão é atingida em mais de

90% dos cães tratados com a vincristina e eles comumente permanecem livres das doenças. (JOHNSON, 2006).

A vincristina é um alcalóide vegetal, antitumoral que atua inibindo a metáfase da mitose no ciclo celular (LORIMIER e FAN, 2007). Mesmo tendo baixa toxicidade, pode causar alopecia, poliúria, febre, hipertensão, convulsão, disúria e paresia, devido à neuropatia periférica. Além disso, pode ocorrer mielossupressão e distúrbios gastrointestinais resultando em leucopenia e êmese em 5-7% dos casos. Por isso, é recomendado realizar um leucograma antes de cada aplicação. Quando a contagem de leucócitos estiver abaixo de 4000/ mm³, a administração do quimioterápico deve ser adiada por 3-4 dias e a dose de vincristina pode ser reduzida para 25% da dose inicial. A complicação mais frequente da vincristina são lesões no local da aplicação, devido ao extravasamento da droga durante a aplicação intravenosa, resultando em lesões necróticas com crostas (MARTINS et al., 2005).

Em casos de tumores resistentes à vincristina podem ser utilizados outros quimioterápicos, como a doxorubicina na dose de 30mg/m²/IV a cada 21 dias e geralmente dois tratamentos são suficientes para induzir remissão completa da neoplasia (MacCEWEN, 1996); mas sua administração deve ser cuidadosa e reservada aos tumores resistentes, devido a sua grande quantidade de reações adversas, como a cardiotoxicidade (JOHNSON, 2006)

Outros agentes quimioterápicos também são citados no tratamento do TVT como a ciclofosfamida, como única terapia medicamentosa ou associada com a prednisolona, a vimblastina e o metotrexato ou uma combinação destas drogas. No entanto, não existem vantagens aparentes nas combinações de drogas quimioterápicas, quando comparadas ao uso da vincristina como único medicamento (VERMMOTEN, 1987).

- Cirurgia

A excisão cirúrgica pode ser utilizada para a retirada de tumores pequenos e localizados, mas mesmo assim tem alta taxa de recidiva (mais de 50% dos casos). Além disso, durante o procedimento pode haver a transplantação de células neoplásicas no local da cirurgia ou em outros sítios, por meio de luvas e instrumentais cirúrgicos (MARTINS et al., 2005).

A criocirurgia e eletrocauterização podem ser utilizadas para a retirada de lesões remanescentes da quimioterapia (LORIMIER e FAN, 2007).

- Ivermectina

A ivermectina consiste em uma droga alternativa potencial para o tratamento de TVT, em função de sua capacidade de inibir a glicoproteína P com baixa toxicidade (KORYSTOV et al., 2004).

A glicoproteína P é uma proteína da membrana plasmática de 170 kDa codificada pelo gene MDR1; sua função normal não é completamente compreendida, mas sabe-se que ela é expressa nas adrenais, rins, fígado, cólon, cérebro, pulmões, sangue periférico e medula óssea normais. Ela faz parte da família de transportadores ABC, capazes de translocar para o exterior da célula uma série de drogas, reduzindo a sua concentração a níveis pouco letais (THOMAS e COLEY, 2003). GASPAR, 2005 comprovou a expressão de glicoproteína P pelo TVT, sendo superior nos tumores do tipo plasmocitóide, reforçando a maior malignidade desta linhagem e a aparente resistência clínica ao tratamento com quimioterapia que alguns indivíduos apresentam.

LAPA, 2009 mostrou que a ivermectina associada com a vincristina no tratamento de TVT causou a redução da massa tumoral em menor tempo. Portanto, a ivermectina, pode diminuir a quantidade de aplicações

do quimioterápico de eleição para o tratamento, minimizando seus efeitos indesejáveis.

- Regressão espontânea

O TVT, tanto de ocorrência natural quanto experimental, tem, inicialmente, uma fase de crescimento (fase progressiva), é seguido de uma fase estática (em que não há proliferação celular) e, então, pode regredir espontaneamente (fase de regressão) em animais imunocompetentes, fornecendo certo grau de imunidade ao animal, ou disseminar em imunossuprimidos (LORIMIER e FAN, 2007).

A regressão ocorre quando o animal apresenta o tumor de três a seis meses. Está associada com aumento do infiltrado de linfócitos no tumor e caracterizada por aumento de apoptose das células tumorais, fibrose, expressão de antígenos de MHC, imunidade humoral, liberação de citocinas por células inflamatórias e necrose (DRUMOND, et al., 2008). As células T são de primordial importância na regressão espontânea do TVT, pois podem destruir as células tumorais pela ação de linfócitos antígenos-específicos, e pelas citotoxicidade celular anticorpo-dependente. Casos estão sendo relatados, visto que não é comum a regressão espontânea de TVT. (VARASCHIN et al., 2001)

- Radiação

A radiação é citada como uma terapia extremamente efetiva, com prognóstico favorável, inclusive nos casos de TVT resistente à vincristina, podendo utilizar frações múltiplas ou doses solitárias maciças, e também como coadjuvante à cirurgia (VARASCHIN et al., 2001). A radiação de orthovoltagem e a megavolagem derivada do cobalto foram testadas em cães com TVT com boa taxa de sucesso (LORIMIER e FAN, 2007). Porém, o alto custo e a necessidade de um técnico especializado dificultam o seu emprego (THRALL, 1982).

- Imunoterapia

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

A transfusão de sangue total ou sangue de animais curados pode ser usado no tratamento de TVT generalizado agindo como vacina autóctona, mas os resultados são variados (POWERS et al., 1968).

A autohemoterapia foi uma técnica utilizada na primeira metade do século 20 e seus efeitos benéficos são atribuídos ao estímulo do sistema fagocítico mononuclear. Drumond, 2000 testou a autohemoterapia em cães com TVT e promoveu regressão macroscópica parcial da massa tumoral em 50% dos animais submetidos a esse tratamento sem efeitos colaterais, necessitando de mais trabalhos para comprovar sua eficácia, já que os existentes são muito antigos. Hoje, essa prática foi proibida no Brasil para uso em seres humanos, sob a alegação de falta de comprovações científicas.

- Bioterápicos

O *Viscum album* é composto por diversas substâncias já identificadas, dentre elas as viscotoxinas e lectinas. Pesquisas *in vitro* verificaram que o *Viscum album* inibe o crescimento celular de várias linhagens cancerígenas ao produzir um efeito citotóxico, agindo na membrana celular e induzindo a apoptose através da ação das lectinas (LOACEUS et al., 2002). As viscotoxinas são polipeptídeos que induzem a morte celular rápida por necrose, através dos efeitos imunomoduladores ainda pouco explicados (GARDIN, 2003). Estudos realizados em animais verificaram que a combinação do imunoterápico *Viscum álbum* e da

vincristina injetável se mostrou eficaz como terapia antineoplásica em cães portadores de TVT, reduzindo o tempo de terapia quimioterápica, a leucopenia e os efeitos colaterais (LEFEBVRE et al, 2007).

Outro trabalho testou o uso de *Syphonosporinum* no tratamento do TVT por sua atividade imunoestimulante. Foi observado que todos os animais foram sensíveis ao bioterápico, em diferentes graus, e sem provocar efeitos colaterais. Além disso, foi de fácil aceitação, boa tolerância e baixo custo. Porém, mais estudos ainda são necessários para comprovar sua real eficácia (SOARES, 2007).

- Homeopatia

Um experimento utilizou como terapêutica o medicamento homeopático *Thuya occidentalis* 6 CH por via oral e *Thuya occidentalis* 1CH de uso tópico, por sessenta dias, seguido de duas aplicações de vincristina. A homeopatia diminuiu a massa tumoral e a quimioterapia provocou a remissão do restante do tumor sem causar efeitos colaterais (SANTOS, 2006).

- Própolis

Própolis é uma substância de composição complexa produzida pelas abelhas através da secreção de árvores, flores, pólen (BANSKOTA et al., 2001). Possui várias propriedades terapêuticas como antibacteriano, antifúngico, antiinflamatório, imunomodulador, entre outros (SFORCIN, 2007). Vários autores tem descrito sua propriedade antitumoral. A substância artepilin-C foi isolada do própolis brasileiro e tem atividade contra células tumorais *in vitro*. Esta citotoxicidade está relacionada com a fragmentação do DNA, induzindo a apoptose (BANSKOTA et al., 2001). Com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia e considerando que as propriedades antitumorais,

antimetastáticas e imunomoduladoras do própolis, este pode ser uma contribuição no tratamento do TVT (BASSANI-SILVA et al., 2007).

3 CONCLUSÃO

O TVT é a neoplasia mais prevalente que acomete a genitália externa de cães com alta casuística no Brasil devido ao clima tropical e a grande quantidade de cães errantes sexualmente ativos. E está entre as causas de maior procura do atendimento veterinário.

A regressão espontânea do TVT já foi relatada, mas os casos são raros, sendo indicado seu tratamento. A excisão cirúrgica não é indicada como método único, devido sua alta vascularização e taxa de recidivas, e a radioterapia é eficaz, porém seu alto custo e necessidade de técnico e aparelhagem especializados limitam seu uso. Sendo assim, o tratamento mais utilizado é ainda o sulfato de vincristina como agente único na dose de 0,5-0,7 mg/m² em aplicações semanais. Porém, os efeitos colaterais causados pelos quimioterápicos e o aparecimento de casos resistentes à vincristina, têm estimulado cada vez mais a busca por novas modalidades de drogas que possam atuar de forma alternativa à terapêutica já empregada.

Diversos trabalhos mostram que o uso associado da vincristina com drogas como a ivermectina ou com substâncias naturais como bioterápicos, própolis ou imunoestimulantes podem reduzir o número de aplicações do quimioterápico e seus efeitos colaterais. Mais estudos ainda são necessários, mas estas substâncias já são boas opções para serem utilizadas, promovendo a remissão do tumor em menor tempo e preservando a qualidade de vida do animal.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMBALI, A. G.; MOHAMMED, A. **Clinic Accessions to Maiduguri Veterinary Teaching Hospital, 1986 to 1990.** Journal of Small Animal Practice, v.35, n.6, p.317-319, 1994.

BASSANI-SILVA, S.; SFORCIN, J. M.; AMARAL, A. S.; GASPAR, L. F. J.; ROCHA, N. S. **Efeito *in vitro* da Própolis sobre células do Tumor Venéreo Transmissível canino.** Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, n.102, p.261-265, 2007.

BOSCOS, C. M.; TONTIS, D. K.; SAMARTZI, F. C. **Cutaneous involvement of TVT in dogs: a report of two cases.** Canine Practice, v.24, n.4, p.6-11, 1999.

BOSCOS, C. M.; VERVERIDIS, H. N. **Canine TVT: clinical findings, diagnosis and treatment.** In: WSVF-FECAVA-HVMS World Congress, 2004.

BRANDÃO, C. V.; BORGES, A. S., RANZANI, J. J. T. **Tumor Venéreo Transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000).** Revista de Educação Continuada CRMV-SP, São Paulo, v.5, n.1, p.25-31, 2002.

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

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, v. 2, n. 38, ed. 49, art. 36, 2008.

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

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

GASPAR, L. F. J. **Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino correlacionada com danos citogenéticos, taxa de proliferação e resposta clínica à quimioterapia.** Tese (Doutorado - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista), Botucatu, 2005.

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

KORYSTOV, Y. N.; ERMAKOVA, N. V.; KUBLIK, L. N.; LEVITMAN, M. K. H.; SHAPOSHNIKOVA, V. V.; MOSIN, V. A.; DRIYNAEV, V. A.; KRUGLYAK, E. B.; NOVIK, T. S.; STERLINA, T. S. **Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells.** European Journal of Pharmacology, n.493, p.57-64, 2004.

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

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

LOACES, D. L.; LUIS, I. R.; CABRERA, G. S. **La homeopatía em el tratamiento del cáncer. Análisis de información.** Rev. Cubana Plant Med, v.7, v.1, p. 6-13, 2002.

LORIMIER, L. P.; FAN, T. M. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology.** 4 ed. Philadelphia: Elsevier, p.799-804, 2007.

MACEWEN, E. G. Transmissible Venereal Tumor. In: WITHROW, J.S.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology.** Philadelphia, W. B. Saunders. p. 533-537, 1996.

MARTINS, M. I. M.; SOUZA, F. F.; GOBELO, C. **The Canine Transmissible Venereal Tumor: Etiology, Pathology, Diagnosis and Treatment.** In: Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2005.

POWERS, R. D. **Immunologic properties of canine transmissible venereal sarcoma.** American Journal of Veterinary Research, Chicago, v.29, n.8, p. 1637-1645, 1968.

ROCHA, N.S. **Citologia aspirativa por agulha fina em medicina veterinária (I)**. Cães e gatos, n.75, p.15-16, 1998.

SANTOS, M. P.; LADIR, E. C.; MORAES, J. C.; FERREIRA, F. A. **Uso da homeopatia no tratamento de tumor venéreo transmissível em cadela SRD (relato de caso)**. Veterinária Notícia, v.12, n.2, 2006.

SFORCIN, J. M. **Propolis and the immune system: a review**. Journal of Ethnopharmacology, n.113, p.1-14, 2007.

SILVA, M. C. V.; BARBOSA R. R.; SANTOS, R. C.; CHAGAS, S. N.; COSTA, W. P. **Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população atendida no hospital veterinário da UFERSA**. Acta Veterinária Brasília, v.1, n.1, p.28-32, 2007.

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

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

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

TINUCCI-COSTA, M. **Utilização do fator de transferência dialisável (TFd) e RNA imune na imunoterapia de cães portadores naturais do tumor venéreo transmissível canino (TVT)**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Unesp, Botucatu/SP, p.3-5, 11-12, 72-82, 1994.

VARASCHIN, M. S.; WOUFERS, F.; BERNINS, V. M. O.; SOARES, T. M. P.; TOKURA, V. N.; DIAS, M. P. L. **Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, MG: formas de apresentação clinicopatológicas**. Revista Clínica Veterinária, v.6, n.32, p.332-338, 2001.

VERMOOTEN, M. I. **Canine transmissible venereal tumor (TVT): a review**. J. South African Vet. Assoc, v.58, p.147-150, 1987.

WHITE, R.A. **Manual of Small Animal Oncology**. British Small Veterinary Association, London, p. 380, 1991.