

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 16 (12)

December 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/161220231823>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1823>



Tumor venéreo transmissível nasal em cão - relato de caso

Transmissible nasal venereal tumor in dog - case report

Corresponding author

Janaina Carolina Cabral Dall'agnol

Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Universitário de Sinop
janainacarolina123.jc@gmail.com

Rafael Rocha de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso – Campus Universitário de Sinop

Maiara Aparecida Rodrigues de Godoi

Universidade Federal de Mato Grosso – Campus Universitário de Sinop

Thaís Badini Vieira

Universidade Federal de Mato Grosso – Campus Universitário de Sinop

Resumo. O Tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia de células redondas e indiferenciadas que acomete cães de qualquer raça, idade e sexo. A transmissão do TVT ocorre através da implantação de células tumorais viáveis na superfície das membranas mucosas durante a cópula ou em outros locais do corpo do animal através de arranhaduras, lambeduras ou contato direto com o tumor. Quando o TVT se encontra em cavidade nasal pode ocorrer aumento de volume local, dispneia, epistaxe, secreção purulenta ou serosanguinolenta e deformidade do osso nasal. O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de TVT canino em cavidade nasal, tratado com sulfato de vincristina e ozonioterapia. No exame clínico foram observados: espirros, apatia, secreção nasal serosanguinolenta, dispneia, úlcera em palato mole, enfisema na região de pescoço, aumento de volume na região do osso nasal com presença nódulos circulares de aspecto ulcerativo, friável e sanguinolento, presença de hematomas e escoriações do lado direito da face. Após o exame clínico realizou-se hemograma, raio X de crânio e citologia por punção aspirativa com agulha fina, confirmando o diagnóstico de TVT. Para o tratamento, foram administradas seis aplicações de sulfato de vincristina na dose de 0,5mg/m² de superfície corporal, via intravenosa, em intervalos de 7 dias. Durante os 13 dias de internação foram realizadas seis sessões de ozonioterapia por via subcutânea próxima à lesão do focinho e por via retal. Após a alta, o animal recebeu acompanhamento semanal com quimioterápico e ozonioterapia, observando-se redução total do tumor em 40 dias.

Palavras-chaves. Neoplasia, Ozonioterapia, Sulfato de Vincristina.

Abstract. The Transmissible Venereal Tumor (TVT) is a neoplasm of round and undifferentiated cells that affects dogs of any breed, age, and sex. TVT transmission occurs through the implantation of viable tumor cells on the surface of mucous membranes during mating or at other sites on the animal's body through scratches, licking, or direct contact with the tumor. When TVT is present in the nasal cavity, it may lead to local swelling, dyspnea, epistaxis, purulent or serosanguinous discharge, and nasal bone deformity. The present study aims to report a case of canine TVT in the nasal cavity, treated with vincristine sulfate and ozone therapy. During the clinical examination, the following were observed: sneezing, apathy, serosanguinous nasal discharge, dyspnea, ulcer in the soft palate, emphysema in the neck region, swelling in the nasal bone area with the presence of circular nodules showing an ulcerative, friable, and sanguineous aspect, and the presence of hematomas and abrasions on the right side of the face. Following the clinical examination, a complete blood count, skull X-ray, and fine-needle aspiration cytology were performed, confirming the diagnosis of TVT. For the treatment, six administrations of vincristine sulfate were given at a dose of 0.5 mg/m² of body surface area, intravenously, at 7-day intervals. During the 13-day hospitalization period, six sessions of ozone therapy were performed subcutaneously near the lesion on the muzzle and rectally. After discharge, the animal received weekly follow-ups with chemotherapy and ozone therapy, resulting in a complete reduction of the tumor within 40 days.

Keywords. Neoplasm, Ozonotherapy, Vincristine Sulfate.

Introdução

O Tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia de células redondas e indiferenciadas, possivelmente originária de alterações celulares do sistema mononuclear fagocitário, como macrófagos e monócitos. Essa enfermidade é altamente contagiosa, mas de caráter geralmente benigno, que acomete cães de qualquer raça, idade e sexo (Valençola et al., 2015). Em cães, o primeiro relato descrito na literatura ocorreu em 1820 pelo pesquisador Huzard e em 1905-1906 a enfermidade foi mais elucidada por Sticker, sendo denominada de "Tumor de Sticker" (Daleck & de Nardi, 2016).

A doença possui distribuição mundial, entretanto, ocorre com maior frequência em países de clima tropical e subtropical onde a população de cães errantes é grande (Otter et al. 2015). Nesse contexto, o Brasil destaca-se como um país predisposto a ocorrência de TVT, devido ao baixo controle populacional canino (Fabiano et al., 2017).

A transmissão do TVT ocorre através da implantação de células tumorais viáveis na superfície das membranas mucosas deterioradas durante a cópula ou em outros locais do corpo do animal por meio de arranhaduras, lambeduras ou contato direto com o tumor (Valençola et al., 2015). Esse tumor ocorre principalmente no aparelho reprodutor dos cães, mas também pode acometer outros tecidos através de metástases ou por transplantação. Dessa forma, pode afetar a pele, mucosa oral, mucosa nasal, globo ocular, região anal e perianal, órgãos da cavidade abdominal, cérebro e linfonodos regionais (Filgueira et al., 2010; Romero et al., 2014). As lesões extragenitais podem ser observadas isoladamente ou em associação em órgãos reprodutivos externos (Fabiano et al., 2017).

A apresentação clínica da enfermidade pode variar de acordo com localização do tumor. As fêmeas acometidas podem apresentar aumento de volume da vulva, odor fétido e secreção serosanguinolenta. Já os machos, quando a neoplasia se limita ao pênis ou prepúcio, podem ser observados aumento de volume do local acometido, dificuldade de expor o pênis, descarga prepucial serosanguinolenta, odor forte, fimose ou parafimose, hematúria e disúria (Daleck & de Nardi, 2016).

Quando o TVT se encontra em cavidade nasal pode ocorrer aumento de volume local, dispnéia, epistaxe, secreção purulenta ou serosanguinolenta e deformidade do osso nasal (Huppés et al., 2014). Em cavidade oral, observa-se com frequência ulceração, dificuldade de mastigação e fístula oronasal (Tinucci-Costa, 2009). Na pele, as lesões apresentam-se como formações nodulares, localizadas ou disseminadas, podendo ser ulceradas ou não (Morgan, 2010).

O diagnóstico do TVT é realizado através do histórico e anamnese do animal associados aos sinais clínicos, exame físico e identificação da massa tumoral por meio de exames citopatológico, histopatológico ou imuno-histoquímico (Romero et al., 2014). Em relação ao tratamento, preconiza-se o

uso de drogas anti-neoplásicas, sendo o sulfato de vincristina o fármaco de eleição. Todavia, outros métodos de tratamento também têm sido utilizados como: radioterapia, cirurgia, eletroquimioterapia, terapia fotodinâmica, radiofrequência (Otter et al., 2015) e ozonioterapia (Vaupel et al., 2007).

A ozonioterapia atua como imunomoduladora, antiálgica, anti-inflamatória, bactericida, fungicida, viricida e redutora da agregação plaquetária, auxiliando no processo de cicatrização de feridas (Haddad, 2009). Além disso, essa técnica apresenta propriedades anti-hipóxia contribuindo para o tratamento da neoplasia, uma vez que a isquemia e a hipóxia tumoral são fatores adversos no tratamento dessas enfermidades (Vaupel, 2007).

Assim, devido à escassez de publicações acerca de novas técnicas para o tratamento do TVT associadas a técnicas quimioterápicas convencionais, o presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de tumor venéreo transmissível em cavidade nasal tratado com sulfato de vincristina e ozonioterapia.

Métodos

Foi encaminhada para consulta clínica uma cadela sem raça definida, adulta, não castrada e pesando 7,8 kg e com histórico de vulnerabilidade e abandono. No exame clínico, observou-se que o animal apresentava dispnéia, espirros, apatia, secreção nasal serosanguinolenta, úlcera em palato mole, enfisema na região de pescoço, desidratação moderada, mucosas rosadas e normotérmica. Além disso, identificou-se aumento de volume na região do osso nasal com a presença nódulos circulares de aspecto ulcerativo, friável e sanguinolento, presença de hematomas e escoriações do lado direito da face (Figura 1).

Após o exame clínico, realizou-se a fluidoterapia com solução ringer com lactato e administrou-se metadona (1mg/kg) via subcutânea. Além disso, procedeu-se a limpeza das lesões com solução fisiológica e clorexidina 2%. Posteriormente, foram realizados hemograma, raio X de crânio e citologia da lesão localizada no focinho.

No hemograma constatou-se anemia normocítica normocrônica. No exame radiográfico de crânio foram realizadas duas projeções sendo uma ventrodorsal e uma laterolateral direita, em que se observou moderado aumento de volume de tecidos moles com entremeio de conteúdo gasoso adjacente aos ossos nasal e incisivo. Esses ossos apresentavam-se irregulares com pequenas áreas de descontinuidade e discreta reação proliferativa. Para citologia utilizou-se a técnica de punção aspirativa por agulha fina na lesão nodular presente na região nasal, confirmando o diagnóstico de tumor venéreo transmissível.

O animal permaneceu internado durante 13 dias, sendo administrado: metadona (0,5mg/kg) três vezes ao dia, via intravenosa durante 3 dias e dexametasona na dose de 0,25mg/kg duas vezes ao

dia, via intravenosa, durante 7 dias. Somando ao tratamento, realizou-se antibioticoterapia preventiva com amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 12,5mg/kg duas vezes ao dia, via oral, durante 7 dias da internação. Como o animal estava anêmico, realizou-se suplementação vitamínica com um comprimido de Hemolipet® uma vez ao dia, via oral durante todos os dias de internação. A limpeza das lesões foi realizada duas vezes ao dia com solução fisiológica e clorexidine 2%.



Figura 1. Paciente no dia do primeiro atendimento clínico apresentando em face lesões ulceradas com secreção serosanguinolenta.

Para o tratamento do TVT, utilizou-se seis aplicações do quimioterápico sulfato de vincristina na dose de 0,5mg/m² de superfície corporal, via intravenosa, em intervalos de 7 dias. Durante o tratamento com esse fármaco, foram realizados três hemogramas a fim de acompanhar possíveis alterações hematológicas. No 1º hemograma realizado um dia antes da primeira sessão de quimioterapia, observou-se anemia normocítica normocrômica. O 2º hemograma realizado no dia da segunda quimioterapia evidenciou anemia normocítica normocrômica associada à neutropenia e eosinopenia. O 3º hemograma foi realizado na última sessão de quimioterapia, demonstrando ainda a anemia normocítica normocrômica, porém sem leucopenia.

Além dos protocolos acima, foram realizadas sessões de ozonioterapia via subcutânea próxima à lesão do focinho e via retal. Nos 13 dias em que o animal ficou internado, foram feitas seis sessões de ozonioterapia tanto via subcutânea quanto via retal, sendo uma sessão a cada dois dias. A aplicação de ozônio via subcutânea foi realizada ao redor da lesão com uma seringa de 10 mL preenchida por gás ozônio, distribuindo 2,5mL desse volume em quatro

pontos distintos. Nas duas primeiras aplicações, instituiu-se uma concentração de 67 µg/mL e na terceira aplicação a concentração foi reduzida para 52 µg/mL. Na quarta aplicação de ozônio realizou-se na concentração de 40µg/mL, na quinta e na sexta sessão a aplicação foi realizada na dose de 31 µg/mL. A insuflação retal foi realizada nos mesmos dias da aplicação subcutânea, utilizando-se uma sonda uretral número 8 e o volume de 40 mL de ozônio na concentração de 22 µg /mL.

Após 13 dias de internação o animal recebeu alta médica, sendo recomendado um comprimido de Hemolipet® ao dia via oral por mais 17 dias. O retorno para a consulta ocorreu uma vez na semana, no qual se realizava: exame físico do animal, avaliava-se a regressão do tumor e a melhora clínica dos sintomas, assim como hemograma e tratamento com quimioterapia e ozonioterapia. No retorno, foram realizadas primeiro as sessões de quimioterapia e, em seguida, aplicações de ozônio pela via subcutânea (10mL) na região do focinho e pela via retal (40mL), ambas na concentração de 22 µg /mL. Assim, com 40 dias de tratamento observou-se redução total do tumor.

Resultados e discussão

O tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia de células redondas que acomete especialmente cães errantes de ambos os sexos em que a atividade sexual não é monitorada. Essa doença não apresenta predisposição racial, embora no Brasil os cães sem raça definida sejam os mais acometidos (Souza et al., 2013). O animal descrito no presente relato de caso tinha histórico de abandono, não era castrado e, portanto, apresentava risco de contágio uma vez que transmissão do TVT ocorre principalmente através do coito (Valençola et al., 2015). Entretanto, a paciente atendida apresentava lesão extragenital localizada na região de focinho e cavidade nasal. Nesse caso, essas alterações têm sido atribuídas devido ao hábito dos cães de se identificarem (por meio do olfato, cheirando as regiões genitais, o que pode resultar, nesse momento, em no transplante de células tumorais (Gurel et al., 2002).

A sintomatologia clínica do TVT varia de acordo com a localização da lesão. No aparelho reprodutivo é comum a secreção serosanguinolenta, de odor forte, podendo apresentar necrose, úlceras superficiais ou profundas (Costa, 2008). Quando o tumor está na cavidade nasal, os sintomas incluem dispneia, respiração com a boca aberta, corrimento nasal crônico, epistaxe, espirros, aumento de volume local e sensibilidade (Huppés et al., 2014). Em casos mais graves pode ocorrer comprometimento ósseo, como lise e aumento do tecido ósseo trabecular do osso nasal (Cruz et al., 2009). A paciente em questão apresentava a maior parte dos sintomas citados pela literatura como dispneia, corrimento nasal crônico, espirros, aumento de volume local, sensibilidade e comprometimento ósseo. Além disso, foi identificado enfisema subcutâneo na região de pescoço e

hematomas do lado da face direita que foram associados à trauma.

Macroscopicamente, a neoplasia pode apresentar aspecto de “couve flor”, ser nodular, pedunculada, papilar ou multilobada. Os nódulos podem variar em relação ao tamanho e consistência, podendo ser firme ou friável. Além disso, na superfície da massa tumoral pode haver a presença de áreas hemorrágicas, ulceradas e inflamadas (Daleck & de Nardi, 2016). Conforme o exame clínico realizado no atual relato de caso, a massa presente no osso nasal apresentava-se nodular, friável, ulcerativa, hemorrágica e com processo inflamatório instaurado, corroborando com a literatura. Embora os relatos sejam associados à presença de nódulos na vulva do animal, no caso atual não havia presença dessa lesão característica de TVT nesse local e sim na região nasal.

Para confirmação do diagnóstico de TVT não é possível utilizar somente o aspecto clínico da

lesão, sendo necessário utilizar análise citológica. Nesse contexto, as técnicas mais usadas são por meio de impressão da massa em lâmina ou punção aspirativa com agulha fina, histopatologia ou imunohistoquímica (Romero et al., 2014). No presente relato, optou-se pela punção aspirativa com agulha fina por ser uma técnica barata, não invasiva, indolor e de rápida execução (Costa, 2008). Microscopicamente foram observadas células de caráter hipercelular, monomórficas, com aspecto redondo, individualizadas, com núcleo redondo, levemente excêntrico, citoplasma basofílico, bem delimitado e com pequenos vacúolos. Além disso, foram notadas células binucleadas, anisocitose e anisocariose moderadas e mitoses atípicas (Figura 2). Dessa forma, obteve-se o diagnóstico de tumor venéreo transmissível uma vez que todos os achados citopatológicos correspondem aos descritos na literatura (Valençola et al., 2015).

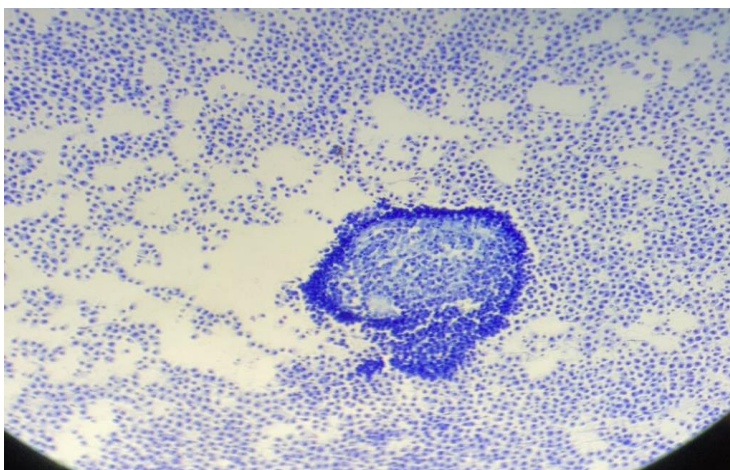


Figura 2. Fotografia de lâmina obtida por citologia aspirativa por agulha fina da massa presente na região nasal, 400x, Panótico rápido.

Para verificar possíveis alterações ósseas ocasionadas pela neoplasia, realizou-se o exame radiográfico do crânio do animal (Figuras 3 e 4). Nesse caso, foram evidenciadas alterações radiográficas contendo processo neoplásico e infeccioso de tecidos moles com acometimento ósseos, havendo reação lítica em ossos etmoturbinados, conchas nasais e osso incisivo. Embora os diagnósticos por imagem raramente sejam requeridos em casos de TVT, nesse caso a técnica foi de suma importância para avaliar a invasão tecidual do tumor na cavidade nasal, órbita ou outros possíveis locais incomuns conforme observado por Lorimier & Fan (2007). Em relação ao hemograma, os resultados esperados para um animal com TVT são anemia normocítica normocrômica, leucopenia absoluta com desvio à esquerda, neutropenia e linfocitose relativa também podem ser detectadas em cães portadores de TVT (Ramos et al., 2019). No atual relato, a paciente anemia normocítica normocrômica sem alteração de

leucograma. A Anemia normocítica normocrômica pode ser causada por diversos fatores citados pela literatura, tais como deficiência da síntese de eritropoietina, inflamações crônicas, insuficiência renal crônica, transtornos endócrinos, neoplasias, leucemia viral felina, aplasia eritróide seletiva, hipoplasia e aplasia medular, hemorragia e hemólises aguda, intoxicação por chumbo e deficiência precoce de ferro (Thrall, 2007). No caso em questão, a neoplasia que acarreta em perda de sangue crônica e as inflamações foram relacionadas à anemia normocítica normocrômica da paciente.

Para o tratamento de TVT existem várias abordagens terapêuticas, como cirurgia, radioterapia, imunoterapia e quimioterapia. Entretanto, a quimioterapia é considerada a escolha terapêutica mais efetiva para esse tipo específico de neoplasia (Hantrakul et al., 2014). Nesse contexto, o fármaco mais utilizado para o tratamento de TVT é o sulfato de vincristina, o qual possui a ação citotóxica que interrompe a formação dos microtúbulos nas

células e, com isso, inibe a replicação celular inclusive das células neoplásicas (Hantrakul et al., 2014). Segundo Daleck & de Nardi (2016) cerca de 90% dos cães respondem ao sulfato de vincristina e uma pequena porcentagem é resistente ao tratamento quimioterápico.

Em relação à administração de sulfato de vincristina, recomenda-se a dosagem de 0,5 a 0,7 mg/m² de superfície de corporal ou 0,025 - 0,5mg/kg por via intravenosa, em aplicações semanais do quimioterápico, com remissão total do tumor de 4 a

16 aplicações (Papazoglou et al., 2001; Jericó et al., 2015; Daleck & de Nardi, 2016). No trabalho atual, para o tratamento do TVT nasal o sulfato de vincristina foi administrado na dose 0,5mg/m² de superfície corporal via intravenosa durante 6 sessões de quimioterapia com intervalo de 7 dias entre as sessões. A remissão do tumor foi observada de acordo com o descrito em literatura que destaca a necessidade de 6 a 8 administrações com intervalos de 7 dias do quimioterápico para o tratamento de TVT extra-genitais (Papazoglou et al., 2001).

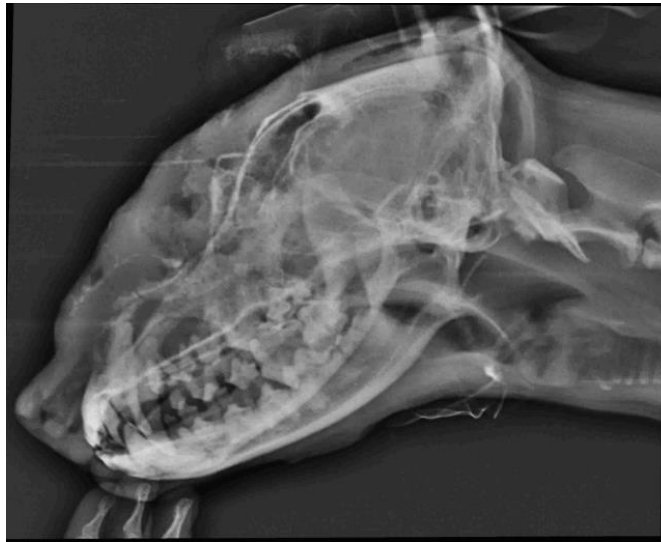


Figura 3. Radiografia de crânio, projeção latero lateral direita.



Figura 4. Radiografia de crânio, projeção ventro dorsal.



Figura 5. Paciente 2 dias após a 1ª sessão de quimioterapia e ozonioterapia.

O Sulfato de vincristina possui baixa toxicidade, porém alguns dos seus efeitos tóxicos são: sintomas gastrintestinais, neuropatia periférica, reações tegumentares e alopecia (Chabner & Calabresi, 2010). Se o fármaco for acidentalmente aplicado no tecido perivascular, pode ocorrer necrose tecidual, devido à vincristina ser vesicante (Daleck & de Nardi, 2016). No caso em questão, a paciente não apresentou nenhum desses efeitos tóxicos após a quimioterapia.

Em animais sob tratamento com sulfato de vincristina foram observadas alterações hematológicas como neutropenia, eosinopenia, linfocitose, monocitose, hemoglobinemia, leucopenia, eritropenia e trombocitopenia (Nak et al., 2004). Para o acompanhamento das alterações hematológicas, foram realizados 3 hemogramas em que se evidenciou anemia normocítica normocrômica, neutropenia e eosinopenia condizentes com a maioria das alterações hematológicas associadas na literatura aos efeitos tóxicos causados pelo uso da vincristina.

No relato atual, realizou-se a ozonioterapia em associação ao tratamento alopático. O gás ozônio, quando usado de forma medicinal, exerce um papel promissor por ser de fácil aplicação e de baixo custo comparado a outros tipos de terapias e fármacos (Penido et al., 2010). Essa terapia adjuvante tem sido utilizada juntamente com a medicina alopática, sendo indicada para doenças isquêmicas avançadas, osteoartrose, osteomielite, abscessos com fístula, feridas infectadas, úlceras de decúbito, úlceras crônicas, queimaduras, fibromialgia, infecções crônicas da cavidade oral, doenças infecciosas agudas e crônicas, hérnia de disco intervertebral, doenças neurodegenerativas, tumores, giardíase e alergias (Bocci et al., 2011).

Em relação às neoplasias, o gás ozônio age como adjuvante do tratamento oncológico, uma vez que exerce um efeito anti-hipóxia nos tumores (Vaupel et al., 2007), atua como ativador imunológico (Bocci et al., 2011), além de promover redução da agregação plaquetária, atuar como antialérgico, antiálgico e anti-inflamatório (Haddad, 2009). Não obstante, o gás ozonizado é capaz de estimular a produção de citocinas, síntese de anticorpos, ativação de linfócitos T, melhora a oxigenação e o metabolismo celular por meio de vasodilatação e aumento da resposta enzimática antioxidativa (Bocci, 1996).

As formas de aplicação do ozônio variam de acordo com a enfermidade, podendo ser administrado de forma subcutânea, intramuscular, intravenosa, retal, intra-vaginal e autohemoterapia ozonizada (Lima & Silva, 2019). A via de utilização empregada irá permitir a ação do gás a nível local, regional e sistêmico. Assim, quando a finalidade desejada for de ação local ou regional, a administração ideal deverá ser por via tópica, subcutânea, muscular, intra ou peri-articular. No entanto, quando o objetivo for de ação sistêmica, a via de eleição é a venosa e retal (Marques & Campebell, 2017). Em relação à via retal, o ozônio é dissolvido diretamente na mucosa intestinal, tendo resposta antioxidante, ação imune estimulante e estabilização da flora intestinal (Chagas et al., 2019).

No relato de caso, optou-se pela utilização da ozonioterapia via subcutânea e retal como tratamento complementar ao tratamento convencional. Embora no presente relato não tenha sido observada diminuição no número de aplicações de sulfato de vincristina no tratamento de TVT quando associado a ozonioterapia (Sousa, 2009), convém ressaltar que após dois dias da primeira sessão (Figura 5), observou-se melhora no quadro da paciente com diminuição da inflamação e do tamanho da massa tumoral, aumento da proliferação de tecido cicatricial, redução dos espirros e da secreção nasal. A associação entre ambas as técnicas promoveu interrupção do sangramento e melhora do quadro respiratório apresentado pelo animal. Isso porque a aplicação de ozônio produz os efeitos benéficos como desinfecção e limpeza da lesão (Marques & Campebell, 2017), ação anti-inflamatória, auxiliando na dor e redução do edema, por meio da neutralização dos mediadores neuroquímicos e pro-inflamatórios (quinina, histamina e bradicina), facilitando a metabolização e excreção, além de inibir a cicloxigenase II (Ferreira et al., 2013). Assim, apesar de o paciente ter permanecido com deformidade no plano nasal, o tratamento instituído promoveu a total regressão tumoral (Figura 6) e cura clínica em 40 dias.



Figura 6. Paciente recuperada após 40 dias de tratamento.

Conclusão

Em relação à localização, o TVT pode ser encontrado exclusivamente extragenital. Para o diagnóstico TVT nasal a técnica citológica por punção aspirativa com agulha fina demonstrou-se eficaz. E, em relação ao tratamento, o sulfato de vincristina associado a ozonioterapia possibilitou uma melhora clínica significativa desde a primeira sessão do tratamento, garantindo uma melhor recuperação do paciente com regressão total do tumor em 40 dias.

Referências

BOCCI, V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses*. Vol. 46, n. 6, p. 150-154, 1996.

BOCCI, V. A.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*. vol. 9, n. 1, p. 66, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-66>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

CHABNER, B. A.; CALABRESI, P. Agentes Antineoplásicos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da Terapêutica. Tradução Carlos Henrique de Araújo Cosendey et al. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. Cap. 51, p. 1185-1218.

CHAGAS, N. T. C.; ROCHA, C.L.R.; SILVA, R.B.T.; SANTOS, K.M.M.; HIRANO, L.Q.L. Tratamento de ferida em *Coendou prehensilis* (Rodentia: Erethizontidae) com laserterapia e ozonioterapia: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. vol. 71, n. 13, p. 953-958, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-10872>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

COSTA, M. T. Tumor venéreo transmissível. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; ODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*. vol. 1, p. 540-555, 2008.

CRUZ, G. D. M.; SANTOS, C. F.; SANTOS, C. R.; RUSCHI, C. S.; ELIAS, T.; XAVIER, J. G.; BONAMIN, L. V. B. Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. *Veterinária e Zootecnia, São Paulo*. vol. 16, n. 3, p. 465-470, 2009.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p. 991-1013, 2016.

FABIANO, C.; FRANGUELI, J. S.; MARQUES, V.; TORRES, A. P. C. Tumor venéreo transmissível. *Revista Conexão Eletrônica*, vol. 14, n. 1, 2017. Disponível em: <http://www.revistaconexao.aems.edu.br>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

FERREIRA, S.; CÉLIO, M. R.; GARCIA JUNIOR, I. R.; PILZA, E. P. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v. 34, n.1, p. 36-38, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/133193>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

FILGUEIRA, K. D. Tumor venéreo transmissível canino com localização primária e única em cavidade oral. *Acta Scientia e Veterinariae*. vol. 38, n. 1, p. 91-94, 2010.

GUREL, A.; KUSKU, B.; GULANBER, E. G.; ARUN, S. S. et al. Transmissible venereal tumor detected in the extragenital organs of dogs. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. vol. 57, n. 2, p. 23-27, 2002. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/279214273>. Acesso em: 24 de julho de 2023.

HADDAD, M. A.; SOUZA, M.V.; HINCAPIE, J.J.; RIBEIRO JUNIOR, J.I.; RIBEIRO FILHO, J.D.; BENJAMIN, L.A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*. vol. 61, n. 3, p. 539-546, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352009000300003>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

HANTRAKUL, S.; KLANGKAEW, N.; KUNAKORNSAWAT, S.; TANSATIT, T.; POAPOLATHEP, A.; KUMAGAI, S.; POAPOLATHEP, S. Clinical Pharmacokinetics and Effects of Vincristine Sulfate in Dogs with Transmissible Venereal Tumor (TVT). *J Vet Med Sci*. vol. 76, n. 12, p. 1549-1553, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0180>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

HUPPES, R.R.; SILVA, C. G.; USCATEGUI, R. A. R.; DE NARDI, A. B.; SOUZA, F. W.; TINUCCI COSTA, M.; AMORIM, R. L.; PAZZINI, J. M.; FARIA, J. L. M. Tumor venéreo transmissível (TVT): estudo retrospectivo de 144 casos. *ARS VETERINARIA, Jaboticabal-SP*. vol. 30, n.1, p. 13-18, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15361/2175-0106.2014v30n1p13-18>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.A.; KOGICA, M.M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. São Paulo: Roca. vol. 2, p. 2394, 2015.

LIMA, H. A. C.; SILVA, P. T. G. Aplicabilidade da ozonioterapia no tratamento de ferida secundária a fratura exposta - Relato de caso. *Anais Do 18° Simpósio de TCC e 15° Seminário de IC do Centro Universitário ICESP*, p. 1663-1668, 2019. Disponível em: http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/docum

entos/artigos/58f95e996dedd62afdc714c0f8a60ea6.pdf. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

LORIMIER, L.P.L.; FAN, T.M. Canine Transmissible Veneral Tumor. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Withrow, S.J.; Vail, D.M., Ed.: Shelly Stringer (ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier. 4 ed., p. 799–803, 2007.

MARQUES, A. S.; CAMPEBELL, R. C. Ozonioterapia em feridas de equinos-revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária do UNICEPLAC*. vol. 4, n. 2, p. 31–45, 2017.

MORGAN, J.D.S. Chemotherapy administration. In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. *Cancer Management in Small Animal Practice*. Canada: Elsevier. p. 101–111, 2010.

NAK, D.; NAK, Y.; CANGUL IT, T. B. A clinico-pathological study of the effect of vincristine on transmissible veneral tumor in dogs. *Journal Veterinary Medicine a Physiology, Pathology, Clinical Medicine*. n. 52, p. 366–370, 2005.

OTTER, W D.; HACK, M.; JACOBS, J.J.; TAN, J.F.; ROZENDAAL, L.; VAN MOORSELAAR, R.J. Effective treatment of transmissible tumor in dogs with vincristine and IL2. *Anticancer Research*. vol. 35, n. 6, p. 3385-3391, 2015.

PAPAZOGLU, L. G.; KOUTINAS, A. F.; PLEVRAKI, A. G.; TONTIS, D. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *Journal of Veterinary Medical. A, Physiology, pathology, clinical Medicine*. vol. 48, n. 7, p. 391–400, 2001.

PENIDO, B.R.; LIMA, C.A.; FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. *PUBVET*, Londrina, v. 4, n. 40, ed. 145, Art. 978, 2010. Disponível em: <https://www.pubvet.com.br/artigo/2573/aplicaccedilotildees-da-ozonioterapia-na-cliacutenica-veterinaacuteria>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.

RAMOS, J. N.; MONTE, A.M.P.; SANTOS, C.R.; QUEIROZ, R.W., SOBRINHO, F.B.S.; LOPES, I.B.L.; GOMES, A.A.D. Tumor venéreo transmissível cutâneo sem envolvimento genital em cão macho. *Vet. e Zootec*. Vol 26, p. 1-6, 2019. Disponível em:

<https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/213/104>. Acesso em 24 de julho de 2023.

ROMERO, F. MARTINS, M. I. M.; GREEN, K. T.; MACHADO, A. Tumor venéreo transmissível com metástase ovariana em cadela – relato de caso. *Rev. Clín. Vet*. vol. 19, n. 111, p. 66–72, 2014.

SOUSA, F. B. Auto-hemoterapia como terapia auxiliar no tratamento de tumor venéreo transmissível. 2009. 27 f. Monografia (Clínica médica e cirúrgica de pequenos animais) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Ucb, Goiânia, 2009.

SOUZA, K. D. S.; SILVA, J. W. A.; GONÇALVES, S. R. F.; CAVALCANTI, A. G. C.; SILVA, M.; SANTOS, G. A. dos; SANTOS, B. M. dos; MARQUES, N. B. Tumor venéreo transmissível em cão –Relato de caso. In: XIII Jornada de ensino, pesquisa e extensão – Jepex 2013. UFRPE. Recife, 09 a 13 de dezembro, 2013. Disponível em: <http://www.eventosufrpe.com.br/2013/cd/resumos/R0361-3.pdf>. Acesso em 24 de julho de 2023.

THRALL, M. A. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo, Roca, p. 582, 2007.

TINUCCI-COSTA, M. T. Tumor venéreo transmissível canino. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, cap. 34, p. 540–551. 2009.

VALENÇOLA, R. A., ANTUNES, T. R.; SORGATTO, S.; OLIVEIRA, B. B.; GODOY, K. C. S.; SOUZA, A. I. Aspectos citomorfológicos e frequência dos subtipos do tumor venéreo transmissível canino no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Acta Veterinária Brasília, Campo Grande*. vol. 9, n. 1, p. 82–86, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufersa.edu.br/acta/article/view/5261/5756>. Acesso em: 24 de julho de 2023.

VAUPEL, P.; HOCKEL, M.; MAYER, A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography. *Antioxidants and Redox Signaling*. vol. 9, n. 8, p. 1221–1235; 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1628>. Acesso em: 25 de agosto de 2021.