

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. 9:4 (2016)

September 2016

Article link:

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=274&path%5B%5D=pdf>

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



Aspectos anatomopatológicos do tumor venéreo transmissível canino

Anatomic pathological aspects of canine transmissible venereal tumor

C. Calderon, R. R. Oliveira, E. S. Marquez, M. F. R. Cruz

Universidade Estadual do Norte do Paraná – Campus Luiz Meneghel

Author for correspondence: celmiracalderon@uenp.edu.br

Resumo. O tumor venéreo transmissível, o TVT, é uma neoplasia agressiva muito comum, e os animais mais acometidos são os cães, além de outros canídeos também poderem ser acometidos. As formas de transmissão são as mais diversas, e essa ocorre naturalmente entre os portadores, sendo o coito a forma mais comum, e muito associada a animais vadios de áreas urbanas, podendo estes serem machos ou fêmeas. O TVT pode aparecer clinicamente de forma macroscópica, com nódulos de diversos tamanhos, ulcerados, necrosados ou não, e seu desenvolvimento normalmente está nos órgãos genitais com problemas secundários associados, como por exemplo, retenção urinária, entre outros diversos conforme a sua área de ocorrência. O seu diagnóstico, além da anamnese dever ser associado ao uso indispensável da microscopia para se fechar um diagnóstico de maneira correta. Deve-se realizar o exame histopatológico ou a citologia, cada um com sua particularidade de análise e uso analisados nesse trabalho. Diversas são as técnicas utilizadas para a coleta de amostras para a análise em microscopia, onde a melhor técnica a ser empregada no diagnóstico do TVT é a citologia aspirativa. O tratamento de eleição mais indicado para o tratamento é a quimioterapia com o fármaco sulfato de vincristina.

Palavras chave: TVT. Tumor venéreo transmissível. Exame histopatológico. Citologia aspirativa. Sulfato de vincristina.

Abstract. Canine transmissible venereal tumor, TVT, is a very common aggressive neoplasm, and the most affected animals are dogs, and other canids may also be affected. There are many forms of transmission, and this naturally occurs between the carriers, sexual intercourse is considered a major route of transmission, it is usually found in urban areas with an environment with a large population of free-roaming dogs and affect dogs and bitches. The TVT can clinically appear macroscopic form with lumps of various sizes, ulcerated, necrotic or not, and its development is usually in the genitals with associated secondary problems, such as urinary retention and others. The tumor diagnosis, in addition to anamnesis should be associated with the cytological or histological analysis. Several techniques are used to collect samples for analysis in microscopy, where the best technique to be used in the diagnosis of TVT is the aspiration cytology. The chemotherapy is considered the most effective method for TVT treatment, and vincristine sulfate is the drug of choice.

Keywords: TVT. Transmissible venereal tumor. histopathology. Cytology aspiration. vincristine sulfate.

Introdução

O tumor venéreo transmissível (TVT) canino também chamado de Tumor de Sticker ou sarcoma de Sticker, Granuloma Venéreo e Sarcoma Infecioso, é uma neoplasia de distribuição mundial, sendo as regiões tropicais e subtropicais as áreas de maior incidência (SANTOS et al., 2005).

O TVT é uma neoplasia classificada como sendo de células redondas e de origem mesenquimal, determinada pela técnica de imunoistoquímica com marcação positiva para vimentina. Em estudos imunoistoquímicos, as células dessa neoplasia apresentam positividade para CD45 e CD45RA, alfa-1-

antitripsina e lisozima, o que indica origem leucocítica, mais especificamente, linhagem histiocítica (CRUZ et al., 2009; GROSS et al., 2005; MEUTEN, 2002; SANTOS et al., 2005; SANTOS; SHIMIZU, 2004).

Outros resultados, porém, contrariam a hipótese de uma possível origem histiocítica devido a negatividade das células neoplásicas em testes de imunorreatividade para queratina, proteína S100, imunoglobulinas lâmbda, IgG, IgM e antígeno CD3. A avaliação de tecidos submetidos à congelação rápida e citometria de fluxo, também demonstra que nessas células não há a expressão de glicoproteínas características de histiócitos, como CD11b, CD11c, CD1 e MHCII (CRUZ et al., 2009; GROSS et al., 2005; MEUTEN, 2002; SANTOS et al., 2005; SANTOS; SHIMIZU, 2004).

O cão é a espécie mais acometida por essa neoplasia, contudo, outros animais podem, ocasionalmente, contrair a doença, dentre eles, os coiotes, os chacais e as raposas. (JUBB;

KENNEDY; PALMER, 2007; WITHROW; VAIL, 2007).

A transmissão dessa neoplasia ocorre naturalmente entre animais portadores e suscetíveis através da implantação de células viáveis em tecidos com algum grau de perda de integridade de sua superfície (GREATTI et al., 2004; SANTOS et al., 2005; BATISTA et al., 2007).

O principal modo de transmissão ocorre através do coito, porém, em casos de lambadura, arranhadura, mordedura ou pelo hábito de cheirar outros animais ou a si próprio, as células neoplásicas podem tanto ser autoimplantadas no cão portador, como podem ser transplantadas mecanicamente para a pele (figura 1), para a conjuntiva ocular (figura 2), para a cavidade oral e para a cavidade nasal (figura 3), caracterizando assim, a forma de apresentação clínica extragenital (RODRIGUES; ALESI; LAUS, 2001; BATISTA et al., 2007; ROCHA et al., 2008).



Figura 1. Neoformação cutânea do TVT. Notar superfície e bordas irregulares, hemorrágicas, com áreas de necrose e secreção serosanguinolenta. Fonte: <http://translate.google.com.br/translate?js=n&prev=t&hl=pt-BR&ie=UTF-8&layout=2&eotf=1&sl=auto&tl=pt&u=http://yaboy.maotou.idv.tw/default.asp%3Ftag%3D%25E8%258F%259C%25E8%258A%25B1>.

Predisposições quanto a raça, idade ou sexo não são observadas, todavia, sugere-se que cães errantes, em período de maior atividade sexual e mal nutridos, sejam os animais mais acometidos (CRUZ et al., 2009).

Os animais que vivem em criatórios, em bandos ou em áreas urbanas, os cães vadios, tanto machos quanto fêmeas, sexualmente intactos e de idade avançada, são o grupo de maior risco para adquirir essa neoplasia devido ao contato recorrente com grande número de cães (GROSS, 2005; MOSTACHIO et al., 2007; WITHROW e McEWEN, 2007; SANTOS et al., 2008).

Estudos epidemiológicos tem relatado maior incidência em cães adultos, com idades entre

2 e 6 anos (GROSS et al., 2005; MOSTACHIO et al., 2007; SANTOS et al., 2008; WITHROW; VAIL, 2007).

Nessa neoplasia, as metástases podem ocorrer e são mais frequentemente observadas em linfonodos inguinais, conjuntiva ocular, cavidades oral e nasal e pele. Porém, outros locais como lábios, tonsilas, conchas nasais, pleura, ossos, mesentério, cavidade abdominal, sistema nervoso central, rins, baço (figura 4) e fígado também podem ser afetados (ADAMS; SLAUGHTER, 1970; AMARAL et al., 2004; RUIZ; SOTO; ZUCCARI, 2004; SANTOS et al., 2008; CRUZ et al., 2009).



Figura 2. Globos oculares afetados por massa neoplásica do TVT. Atentar para superfície ulcerada, hemorrágica, exudativa e hiperêmica. FONTE: BATISTA et al., 2007.



Figura 3. Cavidade nasal afetada por crescimento neoplásico do TVT. As células tumorais se implantaram na cavidade nasal e o crescimento da massa provocou a destruição da estrutura óssea no local. Tumor ulcerado, hiperêmico e com bordas necróticas (BRANDÃO et al., 2002).



Figura 4. Múltiplos nódulos metastáticos do TVT em baço. Apresentam formato arredondado, superfície lisa, coloração hiperêmica. FONTE: BATISTA et al., 2007.

Manifestações clínicas

O TVT apresenta-se macroscopicamente como nódulos de tamanhos variados, medindo de poucos centímetros até aproximadamente 15 cm. Essas neoformações podem apresentar ulcerações, áreas de necrose, superfície irregular e formato de couve-flor. Podem ser pedunculados,

friáveis, de consistência firme, hemorrágicos e geralmente drenam secreção sanguinolenta (SILVA et al., 2007).

O tumor venéreo transmissível desenvolve-se principalmente em órgãos genitais (figuras 5 e 6) devido a transmissão de células neoplásicas durante o coito, mas pode também acometer pele,

cavidade nasal e outras mucosas como a ocular e a oral (SILVA et al., 2007).



Figura 5. Neoformação de TVT em pênis de cão, apresentando superfície irregular, multilobulada, hiperêmica e exudativa. Fonte: <http://www.carefordogs.org/tvt-an-std-dogs-dont-wear-contraceptives/>.



Figura 6. Massa tumoral de TVT em vulva de cadela. Notar a irregularidade de sua superfície; áreas de necrose, ulcerações, secreção serosanguinolenta. Fonte: <http://www.carefordogs.org/tvt-an-std-dogs-dont-wear-contraceptives/>.

Nos casos em que o órgão acometido é a pele, as lesões tumorais podem ser tanto únicas quanto múltiplas e podem apresentar variados tamanhos (MOUTINHO et al., 1995).

Os sinais clínicos podem variar de acordo com a localização tumoral. Citam-se, como exemplos, retenção urinária causada por obstrução uretral, em casos avançados onde o tumor se estende para a região perineal, ou por formação de tumores na junção vestibulovaginal; espirros, dispnéia, epistaxe, halitose, queda de dentes, epífora e deformação oral ou facial, em casos onde os locais acometidos são a cavidade oral, a cavidade nasal ou a mucosa ocular (MOSTACHIO et al., 2007; SILVA et al., 2007; SANTOS, et al., 2008).

Diagnóstico

Mesmo que a anamnese e o exame clínico sejam etapas importantes na investigação da doença, é indispensável a utilização da microscopia para se fechar um diagnóstico completo e preciso. Para isso, existem duas técnicas utilizadas: a citologia e a histopatologia (SANTOS et al., 2005).

O Tumor Venéreo Transmissível é caracterizado, na histopatologia, como massas tumorais pobremente demarcadas, compostas de células redondas ou poliédricas, com os limites citoplasmáticos indistinguíveis, com células neoplásicas sustentadas por um estroma fibrovascular delicado e fino (Figura 7), e índice mitótico alto, podendo ser observadas de 6 a 8 mitoses na objetiva de 40 (GROSS, 2005; MEUTEN, 2002; RUIZ; SOTO; ZUCCARI, 2004).

Áreas de necrose são observadas com frequência na massa tumoral e podem ser vistos infiltrados mononucleares e polimorfonucleares (GROSS, 2005; MEUTEN, 2002).

As células tumorais do TVT, em cortes histológicos, são de difícil diferenciação de outros tumores de células redondas, como histiocitomas, linfomas de células grandes não epiteliotrópicos, mastocitomas e plasmocitomas (GROSS, 2005; SILVA et al., 2007).

Embora na histopatologia seja possível visualizar a arquitetura celular, a citologia é o método mais confiável de diagnóstico do TVT, pois características celulares como vacuolização citoplasmática e formatos celulares e nucleares são mais bem preservadas. Além disso, o exame citológico é um método mais rápido, prático, minimamente invasivo e mais barato que a histopatologia. Portanto, a citologia deve ser usada preferencialmente à histopatologia para confirmar

diagnósticos dessa neoplasia (COWELL et al., 2009; MEUTEN, 2002).

A citologia envolve a deposição das células sobre lâmina de vidro, coloração de Panótico® ou Giemsa ou outra coloração desejada e, finalmente, observação ao microscópio (COWELL et al., 2009).

A coleta de células para a realização do estudo citológico pode ser realizada através de imprint, esfoliação com escova ginecológica, por capilaridade com agulha fina ou com auxílio de citoaspirador, e também através de imagens de ultrassom, em casos de aspiração em órgãos cavitários (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

Para se realizar a técnica da biópsia aspirativa por agulha fina, introduz-se e retira-se parcialmente uma agulha no nódulo, repetidamente, em movimentos que lembram o desenho de um leque aberto.

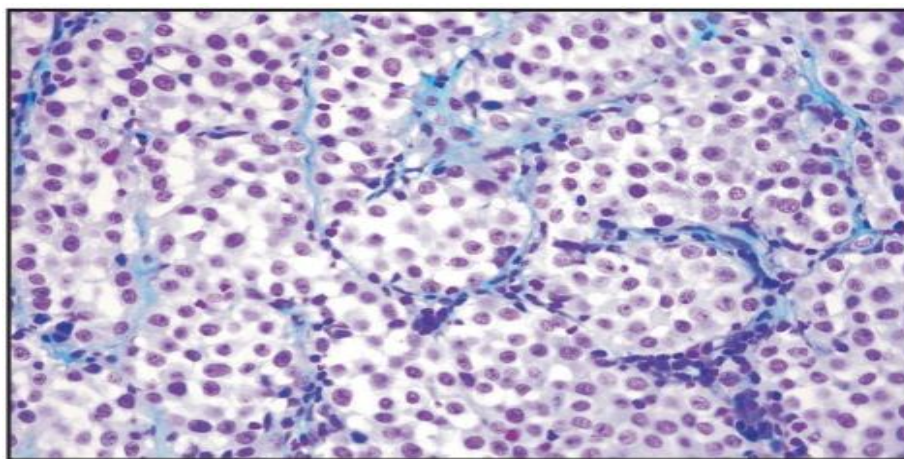


Figura 7. Lâmina histológica de TVT destacando o estroma fibrovascular fino e delicado (seta). Fonte: Comparative Oncology, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=componc&part=ch12>.

Em seguida, retira-se a agulha do tumor, acopla-se esta a uma seringa com êmbolo puxado e pressiona-se o êmbolo com o bisel da agulha voltado para uma lâmina de vidro de microscopia. O conteúdo celular presente no interior da agulha deverá ser depositado sobre a lâmina. Logo depois,

encosta-se outra lâmina sobre a amostra depositada na primeira lâmina e realiza-se a técnica de Squash (Figura 8). Em seguida, encaminha-se o material para coloração (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

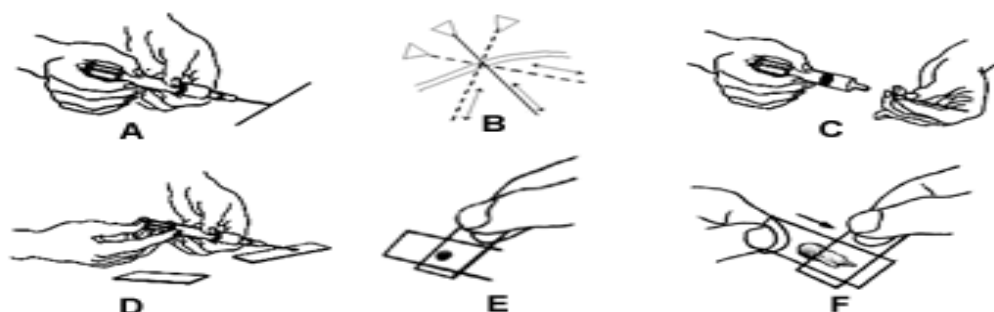


Figura 8. (A) Introduzindo a agulha no nódulo. (B) Movimentos de "leque aberto". (C) Acoplando a agulha na seringa com o êmbolo puxado. (D) Empurrando o êmbolo e depositando a amostra numa lâmina de vidro. (E) Encosta-se uma segunda lâmina na primeira, sobre a amostra. (F) Técnica de Squash. Fonte: Saúde Animal, <http://www.saudeanimal.com/hvvb/caninos/tostes.htm>.

O mesmo procedimento pode ser realizado com a ajuda de um citoaspirador (Figuras 9 e 10), sendo que esse instrumento deve ser utilizado em casos onde não se obtém material celular suficiente, usando-se apenas a agulha isoladamente, ou em casos onde a massa tumoral é de consistência muito firme (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

Para contornar esses problemas, acopla-se a seringa com agulha e encaixa-se o êmbolo na peça móvel do instrumento, perfurando o nódulo com o êmbolo totalmente empurrado e, após introduzir a agulha, puxa-se a peça móvel em sentido oposto, trazendo consigo o êmbolo (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

Esta manobra gera pressão negativa no interior da seringa, trazendo com mais força o material celular para dentro da agulha. Para se retirar a agulha do tumor é obrigatório que se volte o êmbolo na posição original (empurrado), para que as células extraídas do nódulo não sejam sugadas para dentro da seringa por força da pressão negativa (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

Após tomados esses cuidados, desconectar a agulha da seringa, puxar o êmbolo, reconectar a agulha e empurrar o êmbolo, assim as células poderão ser depositadas sobre uma lâmina de microscopia (COWELL et al., 2009; GREATTI et al., 2004).

A escova ginecológica é utilizada quando o tumor encontra-se localizado em porção profunda da cavidade vaginal, o que torna difícil o acesso para a realização das outras técnicas. Do mesmo modo, fricciona-se a escova umedecida com solução salina estéril sobre a lesão tumoral e, em seguida, depositam-se as células sobre uma lâmina de microscopia para realização de coloração das células (COWELL et al., 2009).

Na técnica de imprint, encosta-se uma lâmina de microscopia sobre a massa tumoral ulcerada, tumores com lesões exudativas, amostras de tecidos de necropsias, de biópsias ou peças cirúrgicas. No entanto, no imprint é comum que aconteça a contaminação do material citológico com sujidades, células necróticas e sangue presentes na superfície do nódulo tumoral. Considerando-se, portanto, esse revés, deve-se preferir a técnica de coleta por aspiração, que não apresenta tais problemas (COWELL et al., 2009).

A citologia aspirativa guiada por ultrassom (Figura 11) é uma técnica utilizada quando se deseja puncionar órgãos internos, como baço, fígado ou estômago, ou neoformações internas. Para este procedimento utiliza-se uma agulha mais longa que a convencional. Faz-se a tricotomia e antisepsia no local onde se introduzirá a agulha e, ao mesmo tempo, fazendo uso do ultrassom para produzir imagens do tecido desejado, introduz-se a agulha até alcançar o órgão ou neoformação (COWELL, 2009; GREATTI et al., 2004).



Figura 9. Agulha, seringa e citoaspirador de Valeri. Fonte: acervo pessoal.

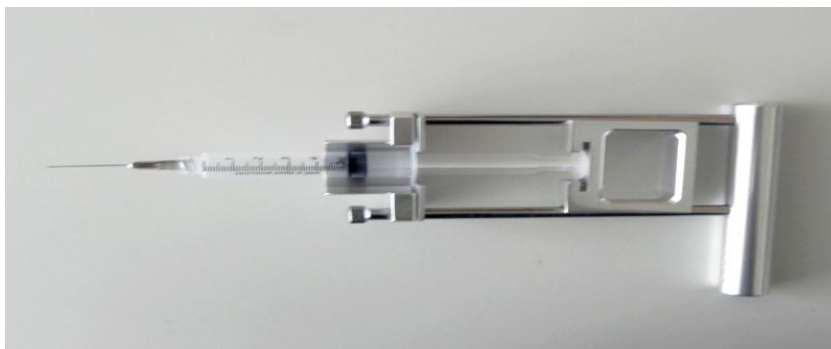


Figura 10. Agulha e seringa acopladas ao Citoaspirador. Fonte: acervo pessoal.

Microscopicamente, o exame citopatológico do TVT revela células neoplásicas grandes, com citoplasma abundante e com vacuolizações. Os núcleos apresentam hipercromasia e cromatina frouxa, nucléolos evidentes e grandes (Figura 12), podendo ser únicos ou em pares. Também podem ser observadas anisocitose, anisocariose, várias figuras de mitoses e, algumas vezes, neutrófilos (DUNCAN; PRASSE, 1979; GREATTI, et al., 2004; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; SÁNCHEZ-SEVERIN, et al., 2009).

Como diagnóstico diferencial dessa neoplasia, outros tumores de células redondas devem ser considerados, tais como histiocitoma, linfoma, plasmocitoma, mastocitomas e melanomas amelanocíticos (DUNCAN; PRASSE, 1979; GREATTI, et al., 2004; RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001; MEUTEN, 2002; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; SÁNCHEZ-SEVERIN, et al., 2009; SANTOS et al., 2008).



Figura 11. Agulha longa (mão esquerda) sendo introduzida no abdômen. A imagem do ultrassom guia a agulha até o órgão desejado (probe, mão direita). Fonte: Portal UNESP Botucatu, http://www.fmvz.unesp.br/uspequenosanimais/int_conteudo_sem_img.php?conteudo=25.

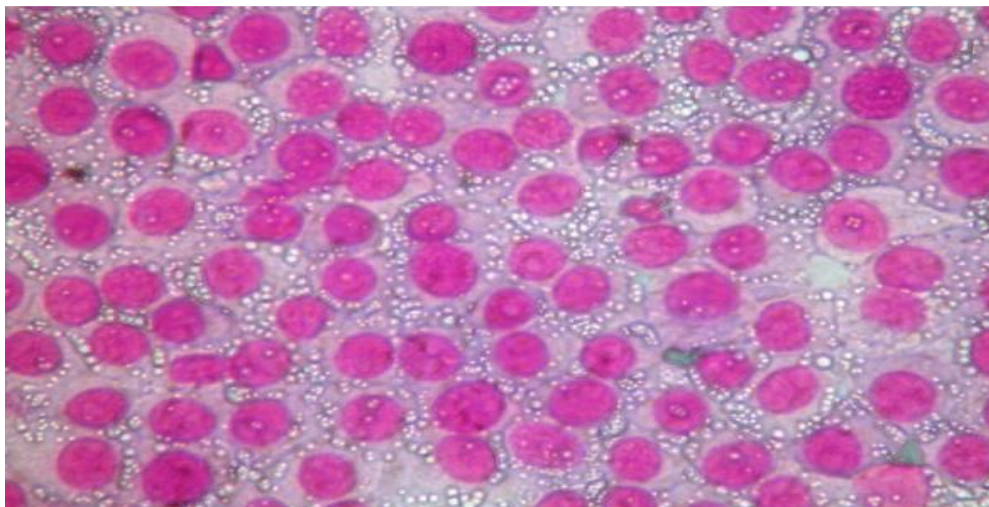


Figura 12. Notar os núcleos grandes e hipercromáticos (seta pontilhada), as vacuolizações citoplasmáticas (seta cheia) e nucléolos evidentes (cabeça da seta). Coloração de Rosenfeld, objetiva de 40x. Fonte: DUARTE et al., 2006.

Relatos descrevem células do tumor primário com aspecto diferente das células presentes nas metástases. Nesses casos, pode ocorrer atipia celular quando a neoplasia apresenta longos períodos de evolução (DUNCAN; PRASSE, 1979; GREATTI, et al., 2004; RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; MEUTEN, 2002; SANTOS et al., 2008; SÁNCHEZSEVERIN, et al., 2009).

Acredita-se que esta neoplasia tenha tido origem em um passado distante, e estudos sobre polimorfismos da proteína TP53, sugerem que após seu surgimento, o tumor venéreo transmissível se dividiu em vários e diferentes clones, cada um podendo ser dividido em um subgrupo geneticamente diferente (DUNCAN; PRASSE, 1979; GREATTI, et al., 2004; RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001; ROGERS; WALKER; DILLON,

1998; MEUTEN, 2002; SÁNCHEZ-SEVERIN, et al., 2009; SANTOS et al., 2008).

Algumas diferenças nas características morfológicas têm sido observadas com frequência nessa neoplasia, como citoplasmas não vacuolizados e células maiores e com formatos mais próximos do oval (DUNCAN; PRASSE, 1979; GREATTI, et al., 2004; RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998; MEUTEN, 2002; SÁNCHEZ-SEVERIN, et al., 2009; SANTOS et al., 2008).

Segundo AMARAL et al., (2004), existem três tipos de aspectos para caracterização celular no tumor venéreo transmissível: linfocitóide (figura 13), quando as células são arredondadas e se parecem com linfócitos, com maior relação núcleo-citoplasma e núcleo redondo e central; plasmocitóide (figura 14), quando as células têm aparência ovóide e assemelham-se a plasmócitos, com menor relação núcleo-citoplasma e com núcleo excêntrico; e padrão misto (figura 15), quando os dois tipos celulares, plasmocitóide e linfocitóide, estão presentes.

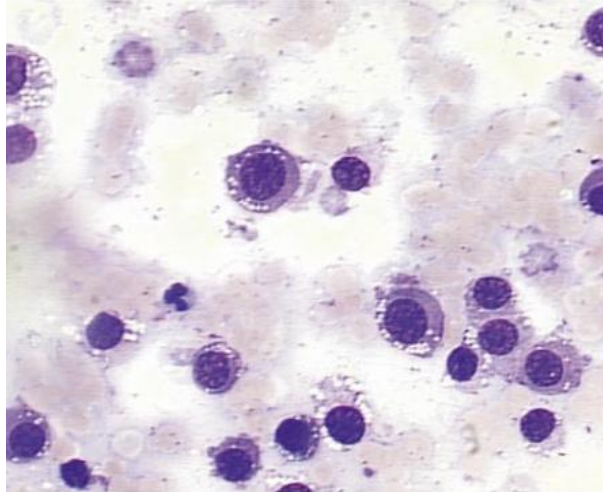


Figura 13. TVT do tipo linfocitóide. Notar citoplasmas arredondados (seta pontilhada), núcleos centrais (seta cheia) e baixa relação núcleo-citoplasma. Giemsa, objetiva de 64x. Fonte: AMARAL et al., 2004.

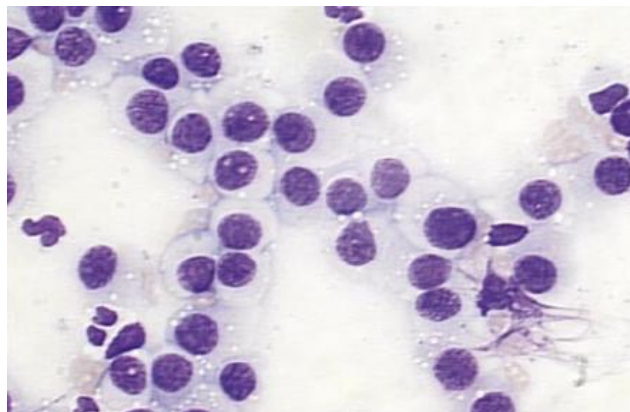


Figura 14. Tumor venéreo transmissível classificado como plasmocitóide. Observar citoplasma amplo e ovóide (seta pontilhada), núcleos excêntricos (seta cheia). Giemsa, objetiva de 40x. Fonte: AMARAL et al., 2004.

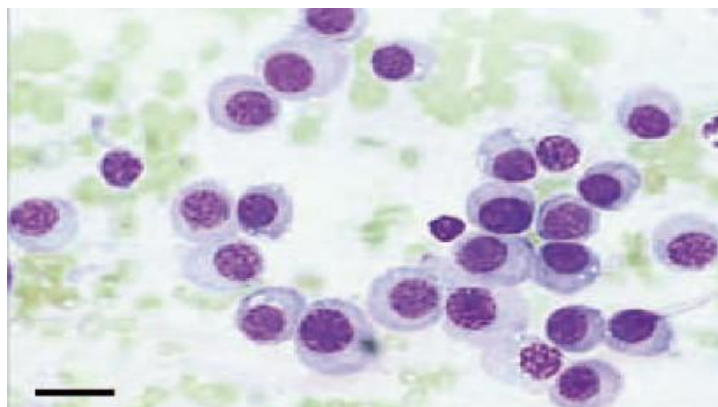


Figura 15. TVT do tipo misto mostrando células tanto com padrão linfocitóide (seta cheia) como plasmocitóide (seta pontilhada). Coloração de Giemsa, objetiva de 40x. Barra = 20µm. Fonte: AMARAL et al., 2007.

De acordo com estudos de AMARAL et al., (2007), o padrão celular plasmocitóide do TVT é o tipo celular mais encontrado em sítios extragenitais, assim como é o mais prevalente em nódulos metastáticos, não importando se o tumor primário é formado pelo padrão celular linfocitóide ou plasmocitóide. Ao mesmo tempo, este último é o tipo celular com maior capacidade para desenvolver metástases.

Em alguns casos, as células tumorais se apresentam tão indiferenciadas que é necessária a realização de estudo imuno-histoquímico para se fechar diagnóstico. Nesses casos existe a possibilidade de que esse tumor possua o padrão celular do tipo plasmocitóide, já que estudos indicam que esta é a forma mais invasiva e agressiva do TVT (AMARAL et al., 2007).

Tratamento

O tumor venéreo transmissível é uma neoplasia que, geralmente, responde bem ao tratamento quimioterápico, sendo o sulfato de vincristina o fármaco de primeira opção (AMARAL et al., 2007; RIBEIRO; ZAPPA, 2008; SOUSA et al., 2000; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

As aplicações do sulfato de vincristina são semanais e o número de sessões varia de 4 a 8. As doses desse fármaco para a terapia variam de 0,5 a 0,75 mg/m² por via intravenosa e, independentemente do grau de malignidade dessa neoplasia, o tratamento quimioterápico é considerado o mais satisfatório (AMARAL et al., 2007; SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

A ação antineoplásica da vincristina e seus homólogos é reconhecidamente eficaz, no entanto, seus efeitos colaterais indesejáveis, como a ação neurotóxica e a citostática não seletiva, levam a uma depressão de sistemas de renovação rápida como o sanguíneo (SILVA et al., 2007).

Células tumorais podem expressar uma molécula relacionada à resistência ao tratamento quimioterápico, a glicoproteína-p. Ela é uma molécula expressa em vários órgãos normais como rins, adrenais, fígado, cólon, pulmões, sangue

periférico, cérebro e medula óssea. Age como uma bomba de efluxo dependente da energia gerada pela hidrólise do ATP, fazendo a remoção de várias drogas do interior das células ou mesmo não permitindo a passagem dessas drogas pela membrana citoplasmática. No caso das neoplasias, alguns fármacos antineoplásicos podem ser retirados do interior das células ou têm sua passagem impedida, dentre eles podemos citar quimioterápicos como sulfato de vincristina e a doxorubicina (GASPAR, 2005).

Segundo GASPAR, 2005, o padrão celular plasmocitóide é o que apresenta as maiores taxas de resistência à quimioterapia, fato que, provavelmente, é associado à maior expressão da glicoproteína-p.

Mesmo sendo a quimioterapia com sulfato de vincristina, o tratamento de primeira opção e de maior taxa de sucesso, casos onde os tumores não respondem a esse fármaco utiliza-se como droga de segunda opção adoxorrubicina, um antineoplásico que age na neoplasia independentemente do ciclo celular (SOUSA; MENDONÇA, 2009; WITHROW; VAIL, 2007).

Além da quimioterapia, existem outros métodos de tratamento que, geralmente, são utilizados como opção nos casos onde os tumores não respondem ao tratamento convencional com quimioterápicos. Esses métodos são a radioterapia, a eletroquimioterapia, a imunoterapia, a homeopatia e procedimentos cirúrgicos como a cauterização e a criocirurgia (SANTOS et al., 2008).

A eletroquimioterapia é uma das opções alternativas de tratamento que tem se mostrado eficaz na redução da massa tumoral do TVT. Esse procedimento é realizado com o uso simultâneo de pulsos elétricos associados à quimioterapia, que permitem induzir a maior permeabilidade da parede celular das células neoplásicas permitindo assim, que o fármaco antineoplásico penetre na célula (SOUSA; MENDONÇA, 2009).

Spugnini (2008), relata que o uso de bleomicina, juntamente com eletroquimioterapia bifásica como sendo eficaz na regressão e eliminação de tumores nos quais não se obteve

cura com o uso de vincristina e doxorrubicina em cães. Os tumores observados nesse estudo regrediram totalmente após a segunda aplicação do novo protocolo.

Segundo Florentino et al., 2006, a radioterapia, que é uma terapia não sistêmica, mas realizada localmente sobre o tumor, também se mostra efetiva em casos onde a neoplasia se mostra resistente ao tratamento convencional quimioterápico. No entanto, é uma técnica pouco utilizada no Brasil.

Prognóstico

O prognóstico para essa neoplasia depende de alguns fatores como imunidade, tipo celular predominante (se plasmocitóide ou linfocitóide), existência de metástases e tratamento adequado (AMARAL et al., 2007; SANTOS et al., 2001).

De acordo com Amaral et al., (2007), observando-se a prevalência entre tipos celulares e de acordo com a localização e o comportamento biológico, TVTs do padrão plasmocitóide possuem maior habilidade para se desenvolver em locais

extragenitais e tendem a produzir metástases, o que sugere maior malignidade que o padrão linfocitóide.

A malignidade dessa neoplasia é evidenciada pelo alto índice de proliferação celular (mitoses), pela alta capacidade de invasão e pela habilidade para produzir metástases, que são formadas a partir de disseminação de células tumorais pelas vias hematogena e linfática (ADAMS; SLAUGHTER, 1970; AMARAL et al., 2004; CRUZ et al., 2009; RUIZ; SOTO; ZUCCARI, 2004; SANTOS et al., 2008;).

Nucléolos são importantes organelas nucleares evidenciadas em processos de proliferação celular, principalmente os desordenados como as neoplasias. Por isso, sua quantidade, tamanho e o formato podem ser utilizados como parâmetros na avaliação da taxa de proliferação e do prognóstico do TVT (GREATTI et al., 2004).

A técnica citoquímica da Concentração Eletrolítica Crítica (CEC) permite a obtenção de imagens nítidas de nucléolos e, portanto, a realização das análises morfológica e morfométrica dos mesmos (Figura 16) (GREATTI et al., 2004).

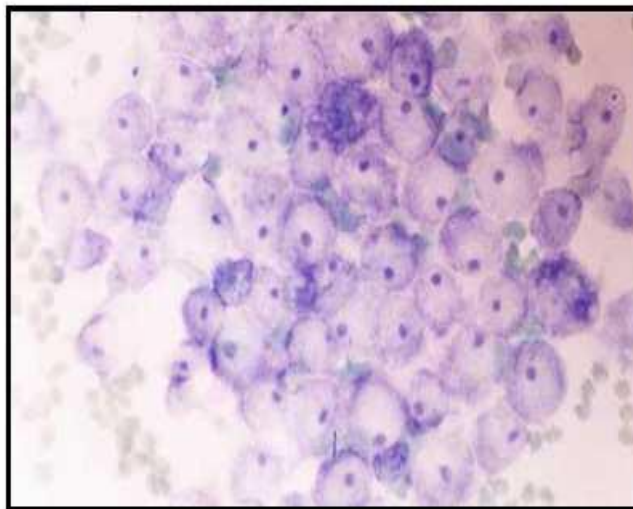


Figura 16. Núcleos (seta cheia) e nucléolos (seta pontilhada) em evidência na técnica de Concentração Eletrolítica Crítica (CEC). Objetiva de 40. Fonte: GREATTI et al., 2004.

GREATTI e colaboradores (2004), utilizando a técnica CEC, mostraram que após a primeira sessão de quimioterapia, houve redução da atividade dos nucléolos, evidenciada pela diminuição de sua área. Esse efeito sugere que houve queda da atividade nucleolar e da proliferação celular, induzidos pela quimioterapia, e isso mostra que a técnica da CEC pode ser usada para determinar o estadiamento da neoplasia e, conseqüentemente, seu prognóstico.

Marcadores de proliferação celular são outro meio de se avaliar o comportamento biológico de uma neoplasia e permitem deduções a respeito da resposta do tumor sob tratamento quimioterápico (GREATTI et al., 2004).

A imunoistoquímica é uma técnica na qual se usa anticorpos para fazer marcação de antígenos específicos expressados por células em proliferação. Um desses anticorpos, o Ki-67, marca antígenos nucleares dessas células e está relacionado com o ciclo celular. A expressão máxima do antígeno marcado por esse anticorpo acontece no momento em que as células estão nos estágios G2 e M da divisão celular (GREATTI et al., 2004).

A partir de recombinações gênicas do anticorpo Ki-67, foram produzidos os anticorpos monoclonais MIB 1, 2 e 3 e, entre estes, MIB-1 e MIB-3 marcam o mesmo epítipo expresso durante a proliferação celular (GREATTI et al., 2004).

GREATTI e colaboradores, (2004), também utilizaram a imunomarcção com MIB-1 para detectar índices de proliferação celular no TVT. A técnica se mostrou eficaz em marcar as células neoplásicas em amostras de citologia, onde as

células positivas têm seu núcleo corado de marrom, não importando a tonalidade dessa cor (Figura 17). Já as células negativas apresentam núcleo azul claro.

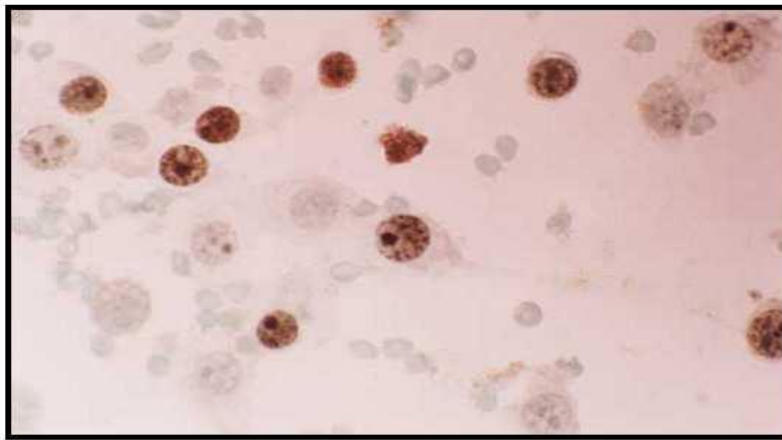


Figura 17. Células neoplásicas do TVT marcadas pelo anticorpo monoclonal MIB-1 (núcleos de cor marrom, seta). Lâmina citológica. Objetiva de 64x. Fonte: GREATTI et al., 2004.

Outro estudo, utilizando imunomarcção para MIB-1 em células do tumor venéreo transmissível, mostrou que em mais de 50% dos casos avaliados, as células dessa neoplasia apresentavam padrão plasmocitóide. Os casos classificados como padrão misto, somaram 28,98% e o padrão linfocitóide foi o menos prevalente, com 19,56% dos casos. Esses dados demonstram a predominância do padrão plasmocitóide, considerado o tipo mais agressivo do TVT (GASPAR, 2005).

A imunomarcção para MIB-1, apesar de ser mais cara que a técnica da Concentração Eletrolítica Crítica, fornece dados importantes a respeito de índices proliferativos do tumor venéreo transmissível, permitindo a avaliação do estadiamento e do prognóstico dessa neoplasia (GREATTI et al., 2004).

Além das técnicas da CEC e da imunomarcção para MIB-1, a detecção de AgNORs (Regiões Organizadoras Nucleolares, marcadas pela prata) é outra maneira de se avaliar a taxa de proliferação celular. A quantidade de AgNORs é diretamente relacionada com a atividade proliferativa das células. Portanto, grande quantidade de marcações indica alta taxa de proliferação celular (GASPAR, 2005).

GASPAR, em 2005, concluiu que a porcentagem de NORs marcados pela prata, em nucléolos, teve como resultados: padrão celular linfocitóide, média 1,19; padrão celular misto, média de 1,41 e, padrão celular plasmocitóide, média de 1,66. Esses resultados evidenciam a maior taxa de proliferação celular do padrão plasmocitóide.

Apesar de as AgNORs serem um indicador de proliferação celular do TVT, essa

técnica não mostra diferenças entre os três tipos citomorfológicos (linfocitóide, plasmocitóide e misto). Uma técnica mais eficiente que a das AgNORs para fornecer dados sobre a proliferação celular do TVT, é a marcação imunoistoquímica para MIB-1, já que esta permite diferenciar os três tipos celulares dessa neoplasia (GASPAR, 2005).

Metástases são um fator muito importante a se considerar, já que são as principais responsáveis por falhas no tratamento e morte do paciente, por serem difíceis de controlar e por poderem permanecer e se desenvolver mesmo removendo-se o tumor primário (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

A cintilografia é um exame de imagem da medicina nuclear que utiliza compostos radioativos ou radionuclídeos específicos para marcar tipos celulares desejados, sendo elas neoplásicas ou não. No caso das neoplasias, o radionuclídeo aparece como áreas escuras no exame cintilográfico, mostrando que a região possui células neoplásicas que captaram o composto (CASTELOBRANCO et al., 2008).

O exame cintilográfico não é capaz de determinar se um nódulo é uma neoplasia ou outro tipo de tumoração. Esta confirmação diagnóstica cabe aos exames citológicos e histopatológicos. Todavia, áreas hipercaptantes de radionuclídeos distantes do tumor neoplásico primário normalmente advertem para um prognóstico reservado, já que são sugestivos de metástases (CASTELOBRANCO et al., 2008).

As células do TVT possuem, em seu DNA, um segmento contendo um gene rearranjado denominado oncogene Line-1/c-MYC, já detectado em vários países através de estudos de biologia

molecular (técnica da Reação em Cadeia da Polimerase – PCR). Esse rearranjo genético é um excelente marcador para células de TVT, já que ele é detectado apenas nas células neoplásicas e não nas células somáticas normais dos cães. Portanto, este estudo biomolecular pode ser usado para detectar células neoplásicas de TVT em cães em final de tratamento, quando os métodos e técnicas convencionais de diagnóstico não conseguem mais identificar essas células (SPIN et al., 2010).

Considerações finais

O tumor venéreo transmissível é uma neoplasia agressiva e com grande capacidade de invasão e de produzir metástases, portanto, maligna (AMARAL et al., 2004).

O principal modo de transmissão do TVT é através do coito (BATISTA et al., 2007).

Para prevenir que cães contraíssem essa neoplasia, medidas devem ser tomadas, como controlar o acesso dos cães à rua, evitar contato e cópulas com animais vadios, e realizar castração (SILVA et al., 2007).

A citologia aspirativa é a técnica mais confiável, rápida e de fácil realização para se realizar o diagnóstico do TVT (AMARAL et al., 2004).

Foram classificados três subtipos celulares no TVT, com base nas características citomorfológicas. O linfocitóide, o plasmocitóide e o misto, sendo que o padrão celular plasmocitóide é o mais agressivo, o que tem maior capacidade de produzir metástases e é, também, o que apresenta maiores taxas de resistência ao tratamento quimioterápico (AMARAL et al., 2004; GASPAS, 2005).

A quimioterapia é o tratamento de eleição para essa neoplasia e o fármaco mais utilizado é o sulfato de vincristina (GASPAS, 2005).

Em caso de resistência à quimioterapia, pode-se optar por outros métodos de tratamento, como eletroquimioterapia, radioterapia, criocirurgia e cauterização (SILVA et al., 2007).

Informações a respeito do prognóstico para o TVT podem ser obtidas através de diversos exames, como concentração eletrolítica crítica, imunomarcagem para MIB-1 e detecção do oncogene Line-1/c-MYC através da técnica de PCR (GASPAS, 2005).

Estudos que auxiliem a compreender e prever o comportamento biológico das neoplasias é sempre fundamental para melhor avaliar o prognóstico dos tumores. No caso do TVT, prever os possíveis casos de resistência quimioterápica, bem como novas indicações para tratamento dessa neoplasia, principalmente nos casos de resistência, são muito importantes (GASPAS, 2005).

Referências

ADAMS, E. W.; SLAUGHTER, L. J. A canine venereal tumor with metastasis to the brain. **Veterinary pathology**, p.498-502, 1970.

AMARAL, A. S.; GASPAS, L. F. J.; SILVA, S. B.; ROCHA, N. S. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003). **Revista portuguesa de ciências veterinárias**, vol.99, p.167-171, 2004.

AMARAL, A. S. et al., Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. **Revista portuguesa de ciências veterinárias**, vol.102, p.253-260, 2007.

BATISTA, J. S. et al., Tumor venéreo transmissível canino com localização intraocular e metástase no baço. **Acta veterinária brasileira**, vol.1, p.45-48, 2007.

CASTELO-BRANCO, P. S. M., et al., Uso da ^{99m}Tc-Timina na identificação de metástases de tumor venéreo transmissível canino com apresentação cutânea. **Pesquisa veterinária brasileira**, vol.28, p.367-370, 2008.

COWELL, R. L. et al. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3ed. São Paulo: MedVet, 2009.

CRUZ, G. D. et al., Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. **Veterinária e zootecnia**, vol.16, p.465-470, 2009.

DUARTE, R. et al., Eritrocitose associada a tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, vol.58, p.1018-1023, 2006.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W. Cytology of canine cutaneous round cell tumors. **Veterinary pathology**, vol.16, p.673-679, 1979.

FLORENTINO, K. C. et al., Tumor venéreo transmissível cutâneo canino – relato de caso. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n.7, 2006.

GASPAS, L. F. J. **Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino correlacionada com danos citogenéticos, taxa de proliferação e resposta clínica à quimioterapia**. 2005. Tese de doutorado - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2005.

GREATTI, W. F. P., et al., Índices proliferativos do tumor venéreo canino transmissível pelas técnicas do CEC e KI-67 na citologia aspirativa com agulha fina. **Archives of veterinary science**, vol.9, p.53-59, 2004.

GROSS, T. L et al. **Skin diseases of the dog and cat**. 2nded. Iowa: Blackwell Science, 2005.

JUBB, K. V. R.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 5thed. Philadelphia: Saunders, 2007.

MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4thed. Iowa: Iowa State Press, 2002.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária**. 4ed. São Paulo: Elsevier, 2009.

MOSTACHIO, G. Q., et al., Tumor venéreo transmissível (tv) canino no útero: relato de caso. **Ars veterinaria**, vol.23, p.71-74, 2007.

MOUTINHO, F. Q.; SAMPAIO, G. R.; TEIXEIRA, C. R.; SEQUEIRA, J. L.; LAUFER, R. Tumor venéreo transmissível com metástases cutâneas em um cão. **Ciência Rural**, vol.25, 1995.

RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. **Atlas de citologia de cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2003.

RIBEIRO, I.; ZAPPA, V. Tumor venéreo transmissível em cães. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n.11, 2008.

ROCHA, T. M. M. et al., Tumor venéreo transmissível nasal em um cão. **Revista acadêmica ciências agrárias e ambientais**, vol.6, p.349-353, 2008.

RODRIGUES, G. N.; ALESSI, A. C.; LAUS, J. L. Intraocular transmissible venereal tumor in a dog. **Ciência rural**, vol.31, p.141-143, 2001.

RUIZ, C. M.; SOTO, G. M. T.; ZUCCARI, D. A. P. C. Estudo da apoptose e da proliferação celular no tumor venéreo transmissível canino. **Ars veterinaria**, vol.20, p.107-114, 2004.

SANTOS, F. G. A. et al., Apoptose no tumor venéreo transmissível canino: características morfológicas e evidência bioquímica. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, vol.2001, 2001.

SANTOS, P. C. G.; SHIMIZU, F. A. Aspectos anatomo-histopatológicos do tumor venéreo transmissível. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, 3ªed., 2004.

SANTOS, F. G. A. et al. O tumor venéreo transmissível canino – aspectos gerais e abordagens moleculares (revisão de literatura). **Bioscience journal**, v.21, p.41-53, 2005.

SANTOS, J. P., et al., Tumor venéreo transmissível em um canino com acometimento de pele. **Medicina veterinária**, vol.2, p.39-43, 2008.

SILVA, M. C. V. et al., Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (tv) na população canina atendida no hospital veterinário da UFERSA. **Acta veterinaria brasileira**, vol.1, p.28-32, 2007.