

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DO TRATAMENTO DO TUMOR
VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO COM
VINCRISTINA ISOLADAMENTE E EM ASSOCIAÇÃO À PREDNISONA**

MARIA DAS GRAÇAS JARDIM RODRIGUES

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO TRATAMENTO DO TUMOR VENÉREO
TRANSMISSÍVEL CANINO COM VINCRISTINA ISOLADAMENTE
E EM ASSOCIAÇÃO À PREDNISONA

MARIA DAS GRAÇAS JARDIM RODRIGUES

SOB A ORIENTAÇÃO DE
REGINA H. RUCKERT RAMADINHA

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau
de Mestre em Ciências em
Medicina Veterinária, área de
concentração em Clínica
Médica.

ITAGUAÍ, RIO DE JANEIRO

1991

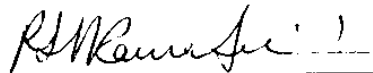
TÍTULO DA TESE

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO TRATAMENTO DO TUMOR VENEREO
TRANSMISSÍVEL CANINO COM VINCRISTINA ISOLADAMENTE
E EM ASSOCIAÇÃO À PREDNISONA

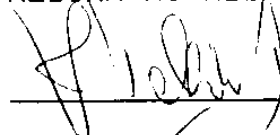
AUTORA

MARIA DAS GRAÇAS JARDIM RODRIGUES

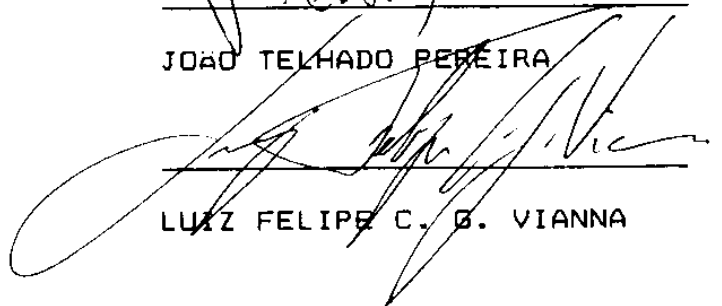
APROVADO EM 02/12/1991



REGINA H. RUCKERT RAMADINHA



JOÃO TELHADO PEREIRA



LUÍZ FELIPE C. B. VIANNA

A minha mãe JACYRA, pelo carinho e dedicação de toda sua vida.

Às minhas irmãs, LIZA, ROSA e MÁRCIA, pelo carinho e companheirismo.

A MARTÍN RIVAROLA,
pelo incentivo e apoio
recebido.

AGRADECIMENTOS

Ao término deste trabalho não poderia deixar de ressaltar as pessoas que muito me ajudaram a executá-lo, foram elas:

REGINA HELENA RUCKERT RAMADINHA, MS em Patologia Veterinária, Professora Adjunto da disciplina de Clínica Médica do Departamento de Medicina e Cirurgia da UFRRJ.

LUIZ SERGIO RAMADINHA, MS em Patologia Veterinária, Professor Adjunto da disciplina de Rádiodiagnóstico do Departamento de Medicina e Cirurgia da UFRRJ.

JOÃO TELHADO PEREIRA, MS em Patologia Veterinária, Professor Assistente da disciplina de Clínica Médica do Departamento de Medicina e Cirurgia da UFRRJ.

ROBERVAL DE ALMEIDA CRUZ, PhD, Professor Adjunto da disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

JAYDE DIOGO RODRIGUES, meu pai.

Os amigos DANIEL NEVES DA SILVA, LUIS FERNANDO MILCZEWSKI, ANA CLAUDIA CORADO PEREIRA e CARLA LOPES DE MENDONÇA.

E a todos que direta ou indiretamente colaboraram de alguma forma para o êxito deste,

MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS.

BIOGRAFIA DA AUTORA

MARIA DAS GRAÇAS JARDIM RODRIGUES, filha de Jacyra Jardim Rodrigues e Jayde Diogo Rodrigues, nasceu na cidade do Rio de Janeiro em 6 de abril de 1962.

Tendo como formação pré-universitária:

PRIMEIRO GRAU: Concluído em 1977 no Colégio Santíssimo Sacramento- Alagoinhas, Bahia.

SEGUNDO GRAU: Concluído em 1980 no Colégio Pedro II- Rio de Janeiro.

Ingressou no Curso de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro em 1983, colando grau em Medicina Veterinária em 11 de outubro de 1987.

Trabalhou na Clínica MCP Veterinária Dr José da Silva Pereira, em Teresópolis, desde outubro de 1987 até fevereiro de 1989, no atendimento clínico e cirúrgico.

Aprovada em concurso público para a Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de São João de Meriti- RJ, atuando como veterinária no Departamento de Vigilância Sanitária. Atualmente ocupando o cargo de chefe de seção do Departamento de Controle de Zoonoses.

Selecionada para o curso de pós-graduação em Medicina Veterinária na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, à nível de mestrado, área de concentração em Clínica Médica no ano de 1989.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	03
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÕES.....	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

ÍNDICE DE TABELAS E QUADRO

Pág.

Tabela 01- Animais tratados com sulfato de vincristina.....	21
(quanto a raça, sexo, idade, peso, doses e recidivas)	
Tabela 02- Animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.....	22
(quanto a raça, sexo, idade, peso, doses e recidivas)	
Tabela 03- Avaliação do número de doses aplicadas nos animais tratados com sulfato de vincristina.....	23
Tabela 04- Avaliação do número de doses aplicadas nos animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.....	24
Tabela 05- Avaliação da Eritrocitemia e Leucocitemia.....	25
global nos animais tratados com sulfato de vincristina.	
Tabela 06- Avaliação da Eritrocitemia e Leucocitemia.....	26
global nos animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.	
Quadro 01- Quadro Cinótico da avaliação da Eritrocitemia.....	27
e Leucocitemia global nos grupos I e II (ml/mm ³).	

ÍNDICE DE FIGURAS

Pág.

Figura 1- TVT na região vulvovaginal. Antes de iniciar o tratamento. (número 11- Tabela 02).....	28
Figura 2- TVT na região vulvovaginal após a segunda aplicação da vincristina. (número 11- Tabela 02).....	29
Figura 3- Resquício do TVT após a terceira aplicação da vincristina.(número 11- Tabela 02).....	30
Figura 4- Metástase facial do TVT no seio nasal com fístula periocular e secreção purulenta bilateral. Antes de iniciar o tratamento. (número 14- Tabela 02).....	31
Figura 5- Metástase oral do TVT. Antes de iniciar o tratamento. (número 14- Tabela 02).....	32
Figura 6- Fístula naso-oral. Antes de iniciar o tratamento. (número 14- Tabela 02).....	33

R E S U M O

Foram estudados 44 cães portadores de Tumor Venéreo Transmissível (TVT), provenientes do município e da cidade do Rio de Janeiro. Sendo 20 machos e 24 fêmeas, entre eles: 34 mestiços, 4 Pastores, 3 Pointers, 2 Pequinêses e 1 Collie, com idade entre 1 e 14 anos. Todos os cães foram atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Os cães foram separados ao acaso em 2 grupos (grupo I e II), compostos de 20 e 24 animais respectivamente. No grupo I os cães receberam por via intravenosa 0,025 mg de sulfato de vincristina por kg de peso, uma vez por semana, perfazendo um mínimo de 2 e um máximo de 6 aplicações. No grupo II, os animais receberam o sulfato de vincristina na dose de 0,025 mg por kg de peso, uma vez por semana, por via intravenosa, associado à prednisona, na dosagem de 1 mg por kg de peso, por via oral, durante 5 dias, em 3 ciclos, com intervalo de 5 dias entre os ciclos. Totalizando um mínimo de 3 e um máximo de 6 aplicações. Foi feito acompanhamento clínico e laboratorial semanalmente.

Os resultados obtidos revelaram uma redução de 100% da massa tumoral em todos os cães, sem ocorrência de alterações clínicas.

Observou-se que a associação da prednisona à vincristina foi desnecessária, uma vez que a diferença entre os grupos I e II foi estatisticamente não significativa.

SUMMARY

In this study forty-four dogs with transmissible venereal tumour, being 20 males and 24 females, were treated. They were 34 mongrels, 3 Pointers, 2 Pequineses, 1 Collie and 4 German shepherd, their ages ranging between 1 and 14 years old, all of them from the Rio de Janeiro municipality and city, Brazil area. All animals were assisted at the Small Animals Veterinary Hospital of the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

The dogs were separated randomly in two groups (groups I and II), composed by 20 and 24 animals respectively. In the group I the dogs received intravenous injection of 0,025 mg/kg of body weight of vincristine sulphate, weekly, in a minimum of 2 and a maximum of 6 applications. In the group II, the dogs received vincristine sulphate in weekly doses of 0,025 mg/kg of body weight, associate with prednisone in doses of 1 mg/kg of body weight, daily for 5 days, in 3 cycles, followed by rest for 5 days, in a minimum of 3 and a maximum of 6 applications. Clinical follow-ups and hemograms were done on a weekly basis.

The results of this study showed a reduction of 100% of the tumoral mass in all dogs in both groups, with no occurrence of clinical alterations.

It can be said that the association of prednisone with vincristine was unnecessary, once the difference between groups I and II was estatistically no significant.

RESUMEN

Se estudiaron 44 perros, 20 machos y 24 hembras, con linfoma transmisible venéreo canino originários de partido y de la ciudad de Rio de Janeiro, Brasil. Los animales pertenecían a diversas razas, con edades entre 1 y 14 años. Todos los perros fueron atendidos en el Hospital Veterinário de Pequenos Animales de la Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Todos los caninos fueron separados al azar en 2 grupos, grupo I compuesto de 20 y grupo II de 24 animales. En el grupo I los perros recibieron por vía intravenosa 0,025 mg de sulfato de vincristina, por kg de peso, semanalmente, con un mínimo de 2 y un máximo de 6 aplicaciones. Mientras en el grupo II, los perros recibieron sulfato de vincristina en dosis de 0,025 mg por kg de peso, semanalmente, por vía intravenosa, junto con prednisona, en dosis de 1 mg por kg de peso corporal, por vía oral, durante 5 días, en 3 ciclos. Los ciclos fueron interrumpidos por 5 días después de terminado cada uno. Los perros recibieron un mínimo de 3 y un máximo de 6 aplicaciones. Se realizó, acompañamiento clínico y laboratorio, semanalmente.

Los resultados revelaron una reducción de 100% de la masa tumoral en todos los perros, sin alteraciones clínicas. La asociación de la prednisona junto con la vincristina fue considerada innecesaria, una vez que la diferencia entre los grupos I y II fue estadísticamente insignificante.

1 . INTRODUÇÃO

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino foi o primeiro tumor transplantável, conhecido no mundo, tendo sido estudado desde o século XIX. Embora estudado há muito tempo, ainda hoje é motivo frequente de trabalhos elucidativos, pois existe uma gama variada de informações divergentes.

É uma neoplasia de grande incidência na região metropolitana do Rio de Janeiro, que afeta principalmente animais de região sócio-econômica baixa, onde há aumento da promiscuidade entre os animais, facilitando o crescimento da incidência da patologia.

Optou-se pelo tratamento clínico do TVT, por ele ser considerado mais simples e eficaz que outros tratamentos, como por

exemplo o cirúrgico. Este além de apresentar um alto custo para o proprietário do animal, uma cirurgia de TVT sai mais ou menos 60 dólares, existe ainda os riscos e complicações que podem ocorrer em qualquer cirurgia. Acrescentando ainda um fator agravante, a recidiva, que é considerada muito alta quando se escolhe este tipo de tratamento. Sendo uma patologia que acomete animais de famílias de nível sócio-econômico baixo, existe a necessidade de se tentar reduzir o custo do tratamento.

Devido ao aspecto clínico repugnante do tumor e a sua localização ser na maioria das vezes na genitália externa, geralmente quando aparece a tumoração, os proprietários tendem a abandonar os animais; afastando-os do convívio com as crianças e mesmo dos adultos. O que é prejudicial para ambas as partes, além de contribuir para a promiscuidade entre os animais, facilitando o aumento da incidência da doença.

Portanto, o que pretendeu-se neste trabalho foi:

1. Avaliar as diferentes respostas clínicas dos animais tratados unicamente com a vincristina e dos animais tratados com a vincristina associada a um corticosteróide.

2. Reduzir o número de aplicações do quimioterápico (vincristina) quando associado ao corticosteróide, visando diminuir o custo do tratamento, uma vez que o corticosteróide utilizado é de baixo preço.

3. Fazer um trabalho preventivo frente aos proprietários dos animais, objetivando a diminuição da incidência da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino é geralmente uma neoplasia benigna, encontrada predominantemente na genitália externa de cães, machos e fêmeas (PADOVAN et al., 1987; VERMOOTEN, 1987; FLORES et al., 1991).

O TVT foi primeiramente descrito por NOVINSKY (1877), que demonstrou ser este tumor transmitido de um cão para outro por meio de células tumorais viáveis.

É naturalmente propagado através do coito, assim como pela lambedura da genitália externa acometida (JACKSON 1944; BLOOM et al., 1954; BROWN et al., 1980; JAKOVAC et al., 1981; AMBER & HENDERSON, 1982; GROSS 1983; JUBB et al., 1985).

O TVT pode ser transmitido experimentalmente através do transplante de células tumorais viáveis, por via subcutânea (MAKINO, 1963; COHEN, 1972; AMBER & HENDERSON, 1982) ou por via intravenosa (PRIER & JOHNSON, 1964).

Pouco se sabe sobre a etiologia do TVT. ADAMS et al. (1968) e AMBER et al. (1985) concordaram com um possível envolvimento viral, porém, estudos complementares deverão ser realizados.

Geograficamente o TVT é encontrado em todo o mundo (JACKSON, 1944; BLOOM et al., 1954; JUBB et al., 1985), mas parece existir uma maior incidência em áreas de clima tropical e sub-tropical (JUBB et al., 1985).

O TVT é encontrado frequentemente nos ovários, nas trompas de Falópio e no útero (VAN RENSBURG & PETRICK, 1980). Ainda que a sua forma mais comum envolva o aparelho genital externo de cães (machos e fêmeas), existem numerosas citações sobre sua ocorrência extra-genital de forma primária ou metastática. Assim já foram descritos nos linfonodos, tecido subcutâneo, pele, baço, fígado e pálpebras (HIGGINS, 1966; WEIR et al., 1978; VAN RENSBURG & PETRICK, 1980; CHOUDARY et al., 1982; RAMADINHA et al., 1985; YANG, 1987 - b); nos rins (NDIRITU et al., 1977; WEIR et al., 1978); no palato mole (BRIGHT et al., 1983; GORMAN et al., 1983); no cérebro (ADAMS & SLAUGHTER, 1970; WEIR et al., 1978; PLACKE et al., 1987); na costela e diafragma (RAMADINHA et al., 1985); na glândula mamária e coração (NAYAK et al., 1987); na cavidade nasal (WEIR et al., 1978; PARENT et al., 1983; FLORES et al., 1991); nas tonsilas (VAN RENSBURG & PETRICK, 1980); no globo ocular e na gengiva superior (PADILHA FILHO et al., 1988). As metástases são mais frequentes em

cães sem dono e debilitados (HIGGINS, 1966).

Têm ocorrido regressões espontâneas em animais infectados experimentalmente, especialmente em animais com boa saúde (KARLSON & MANN, 1952; STOOKEY, 1969; YANG & JONES, 1973; BESCHORNER et al., 1979; HARDING & YANG, 1981; PARENT et al., 1983).

Segundo HIGGINS (1966) e PADOVAN et al. (1987), têm ocorrido regressões espontâneas em animais infectados naturalmente e sem tratamento prévio. Enquanto NAYAK et al. (1987) verificaram que este fato foi mais comum nos machos do que nas fêmeas.

Para PAREJO (1970), CAMACHO & LAUS (1987), THEILEN & MADEWELL (1979) e PEREIRA, J.T. & RAMADINHA, R.H.R., 1991 (comunicação pessoal) o Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino é uma afecção que acomete mais frequentemente cadelas e mantém estreita relação com baixos níveis sócio-econômicos. Enquanto ALEXANDRINO et al. (1976) relataram uma maior frequência do TVT em machos.

O TVT parece não ter predileção por sexo ou raça (BROWN et al. 1980)) esta parece refletir o fato de ser o TVT uma patologia que acomete animais aos quais é permitida uma atividade sexual promíscua, geralmente mestiços pertencentes a famílias de baixa renda (CAMACHO & LAUS, 1987; PADILHA FILHO et al., 1988; PEREIRA, J.T. & RAMADINHA, R.H.R., 1991 - comunicação pessoal).

Têm sido estabelecidos tratamentos cirúrgicos (MISDORP, 1987), quimioterápicos (CAMACHO & LAUS, 1987), imunoterápicos (PANDEY et al., 1977; MISDORP, 1987; YANG, 1987) e radioterápicos (THRALL, 1982), com resultados distintos quanto à remissão, recidiva e reações do paciente.

A excisão cirúrgica combinada com a ovariectomia é

efetiva no tratamento do TVT (THACHER & BRADLEY, 1983; NANDI et al., 1988). A castração tanto de machos como de fêmeas não possui efeito significativo na terapia e recidiva do TVT (IDOWU, 1984).

Nos tratamentos cirúrgicos a recidiva é comum (CATINELLI et al., 1978; AMBER & HENDERSON, 1982; IDOWU, 1984; BOSCO, 1988). O tratamento mais comum para o TVT é a cirurgia, isolada ou combinada com a quimioterapia (FLORES et al., 1991).

A literatura cita o tratamento imunoterápico. A modulação da resposta imunológica vem sendo tentada utilizando-se vacina autógena formolizada (PANDEY et al., 1977) ou vacinas contra a Parvovirose canina (YANG, 1987 - a) com diferentes graus de êxito, tanto no tratamento como na prevenção.

Existe também o tratamento radioterápico, (BOSTOCK & OWEN, 1975); THRALL, 1982; HERROM, 1983) recomendam o uso de radioterapia com raios x, devido ao fato deste tumor ser altamente radio sensível. A radioterapia tem sido considerada a terapia de escolha para o TVT, quando não há metástases (FEENEY & JOHNSTON, 1983; LATTIMER, J.C., 1983 - comunicação pessoal), entretanto, estes autores advertem para o fato de que este tipo de tratamento requer equipamentos e pessoas especializadas.

THOMPSON et al. (1987) indicam a radioterapia combinada com a hipertermia na terapêutica do TVT.

Outro tipo de tratamento é o quimioterápico. Existe uma sensibilidade das células do TVT para a quimioterapia (ADAMS & SLAUGHTER, 1970). A vincristina é dentre os quimioterápicos, o que tem oferecido índices satisfatórios de remissão tumoral, com poucos efeitos deletérios (BROWN et al., 1980; CALVERT et al., 1982; OWEN,

1986; PINHEIRO et al., 1986; CAMACHO & LAUS, 1987; DALECK et al., 1987; VICENTE et al., 1987). Ressaltando ainda a segurança, o baixo custo e a ausência de quadros recidivos (HESS et al., 1976; BROWN et al., 1980; CALVERT et al., 1982).

Erros de administração na aplicação da vincristina com infiltração perivascular, resultam em extensa reação inflamatória local, com posterior necrose localizada (HESS et al., 1976; NORRIS & WITHROW, 1984; OWEN, 1986; DALECK et al., 1987, PADILHA FILHO et al., 1988).

A dose mínima indicada para a vincristina é de 0,025 mg/kg de peso, em aplicações semanais (HESS et al., 1976; BROWN et al., 1980; ROSENTHAL, 1981; CALVERT et al., 1982; HERROM, 1983; NORRIS & WITHROW, 1984); usando no máximo 1 mg/kg de peso da droga em cada aplicação semanal (CALVERT et al., 1982; NORRIS & WITHROW, 1984).

De acordo com BROWN et al. (1980) o número de aplicações da vincristina necessárias para se obter resposta completa, variou de 4 a 6 aplicações semanais e de 2 a 5 conforme NORRIS & WITHROW (1984); e ainda de 2 a 7 segundo DALECK et al. (1990).

Quanto aos efeitos colaterais, DeVITA (1975) recomendou cuidado com o uso da vincristina, uma vez que não se conhecem todos os possíveis efeitos colaterais que possam advir do seu emprego seriado, tendo em vista tratar-se de um produto anti-mitótico.

MADOC-JONES & MAURO (1968), SCHREK (1974), BLANCHI et al. (1975) e KRISHAN & FREI (1975) relataram que a vincristina possui uma pequena atividade depressora da medula óssea e uma toxicidade moderada a nível de sistema nervoso, podendo levar a quadros de fraqueza muscular, formigamento e dores nas extremidades, além de

outros sinais, como neuropatias periféricas, dores musculares, alopecia e constipação intestinal. Enquanto NORRIS & WITHROW (1984) relataram que a alopecia é pouco comum nos cães, com exceção da raça Poodle; e ainda incluíram anorexia, vômito e diarreia como efeitos colaterais devido a aplicação da droga.

Efeitos imunossupresivos da vincristina são inconclusivos, de acordo com NEDLEAU et al. (1983) e CAMACHO & LAUS (1987).

FOLK et al. (1974) e ROSENTHAL (1981) observaram que uma sobrecarga na dose da vincristina poderia causar necrose da mucosa intestinal, hipoplasia linfóide e diminuição da espermatogênese, sem especificarem se esta seria transitória ou permanente. Enquanto VICENTE et al. (1987) e DALECK et al. (1990) afirmaram que a supressão da espermatogênese é um dos efeitos colaterais que a droga pode causar nos cães. Sendo estas alteração de caráter reversível. E de acordo com PADILHA FILHO et al. (1988) a vincristina não pode ser incriminada por causar alterações reprodutivas nos cães.

Para GRAIG et al. (1986) o acompanhamento de uma contagem hematológica é crucial, apesar do uso da vincristina raramente causar supressão da medula óssea. Segundo CALVERT et al. (1982) e NORRIS & WITHROW (1984) ocorre uma leucopenia transitória. Enquanto CAMACHO & LAUS (1987), DALECK et al. (1987) observaram leucopenia durante todo o tratamento. E citaram ainda que a série vermelha não revelou alteração significativa. Entretanto, FOLK et al. (1974) incluíram em seus achados laboratoriais, além da leucopenia, a anemia devido ao uso da droga.

PADILHA FILHO et al. (1988) observaram haver uma tendência

dos leucócitos para o retorno aos valores iniciais após encerrado o período de tratamento e ainda ressaltaram que a redução do número de leucócitos, mesmo quando significativa estatisticamente, não conduziu a transtornos clínicos, mesmo porque permaneceu dentro dos limites normais.

De acordo com BRENNAN (1973) os glicocorticóides têm sido usados na terapêutica de neoplasias de origem linforreticular, sendo a prednisona provavelmente o de uso mais amplo, relatando que baixas doses de corticosteróides são necessárias para obter remissões objetivas de tumores. Observou ainda, serem os corticosteróides citolíticos e anti-mitóticos para células de tecido linfóide e sua utilidade como agentes anti-câncer para um limitado número de tumores. E advertiu para o fato de que os mesmos têm uma contribuição na quimioterapia geral de tumores, no contexto de programas de tratamentos com combinações de drogas.

THEILEN & MADEWELL (1979) e OWEN (1986) também ressaltaram as atividades linfolíticas e anti-mitóticas dos corticosteróides nos tecidos linfóides, destacando também a prednisona como o mais usado em neoplasias.

OWEN (1986) citou que múltiplas drogas são usadas para aumentar a morte e diminuir a toxicidade das células tumorais. Relatou que a fração de células tumorais mortas por uma droga, é independente da fração de células mortas pela outra droga. Alertou ainda que na combinação terapêutica não é vantagem misturar drogas de tipos similares, por exemplo 2 agentes alquilantes (ciclofosfamida e clorambucil). O autor associou a vincristina na dose de $0,5\text{mg/m}^2$, por via intravenosa, uma vez por semana, com a

prednisona na dose de 10 mg/m, por via oral, duas vezes ao dia, na terapêutica do linfossarcoma em cães, obtendo relativo sucesso.

DeVITA et al. (1975) relataram que no tratamento do câncer, os corticosteróides usados em combinação terapêutica com drogas citostáticas trouxeram alta média de completa remissão tumoral durante o tratamento induzido, melhor do que tem sido realizado com qualquer outro tipo de combinação quimioterápica.

Drogas citostáticas sozinhas ou combinadas com a prednisona, têm induzido a remissão tumoral do TVT (HERNANDEZ-JAUREGUI, 1974; BROWN et al., 1980; BOSCOS, 1988).

HERNANDEZ-JAUREGUI (1974) combinou a ciclofosfamida na dose de 5 mg/kg de peso, associada à prednisona, em dose única diária por via oral, durante 5 dias, em 3 ciclos, no tratamento do TVT. Acrescentando ainda terapia com hematínicos em todos os cães. Enquanto BROWN et al. (1980) experimentou a combinação da ciclofosfamida na dose de 3 mg/kg de peso, associada à prednisona, em dose única diária por via oral, durante 5 dias, em 3 ciclos. Receitando também hematínicos para todos os cães. Os autores revelaram que esta combinação para o tratamento do TVT pôde qualificar-se de boa, não citando porém, a dose utilizada do corticosteróide.

Existem grandes diferenças entre as espécies quanto a dose máxima tolerada das drogas anti-câncer quando são baseadas em mg/kg de peso. Porém estas diferenças não são observadas quando as drogas são administradas por superfície corporal. Obtendo-se assim mais eficiência e menos toxicidade com o uso deste método, que assegura doses adequadas para cães pequenos e evita superdosagem em cães

maiores (OWEN, 1986). Observou ainda que cães tratados com corticosteróides, usualmente tornam-se mais ativos, apresentando polidipsia, poliúria e polifagia e que altas doses ou doses prolongadas podem levar à Síndrome de Cushing. Recomendando cuidado com o seu uso, devido ao conhecido efeito imunossupressor da droga.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado com 44 cães atendidos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 1989 a junho de 1991, com diagnóstico clínico e citológico de TVT, sem distinção de raça, sexo ou idade. Todos os animais foram catalogados por ordem cronológica em fichas únicas, onde foram anotados todos os dados referentes a peso, doses de medicamentos e outros.

O diagnóstico clínico foi feito através da localização e dos aspectos macroscópicos do tumor; o diagnóstico citológico através da impressão do tecido tumoral ("imprint"), citado por DUNCAN & PRASSE (1982) e as lâminas coradas pelo método Wright's-Giemsa,

SCHALM et al. (1975).

Não foi possível fazer a medição das tumorações, uma vez que os tumores na maioria dos animais estavam localizados internamente na vagina ou no prepúcio e eram multinodulados e irregulares.

Ressalte-se que os animais eram mantidos na casa de seus proprietários e vinham semanalmente para as aplicações da vincristina ao Hospital Veterinário de Pequenos Animais, com exceção do cão número 7 (Tabela 01) que ficou internado no Hospital Veterinário.

Foi feita a separação ao acaso dos animais em dois grupos:

GRUPO I - composto de 20 animais, sendo 8 machos e 12 fêmeas com idades variando entre 2 e 9 anos. Os animais foram pesados semanalmente antes de cada aplicação e receberam em administração única, o sulfato de vincristina¹ na dose de 0,025 mg/kg de peso, por via intravenosa, totalizando 6 aplicações.

GRUPO II - composto de 24 animais, sendo 12 machos e 12 fêmeas com idades variando entre 1 e 14 anos. Os animais foram pesados semanalmente antes de cada aplicação e receberam em administração única, o sulfato de vincristina na dose de 0,025 mg/kg de peso, por via intravenosa, totalizando também 6 aplicações, associado à prednisona¹ na dose aproximada de 1,0 mg/kg de peso, por via oral, durante cinco dias, em três ciclos, com intervalo de cinco dias entre os ciclos.

Apesar da dosagem em m^2 ser mais eficiente do que em mg/kg de peso, segundo OWEN (1986); neste trabalho ela não foi utilizada devido ao conhecimento desta bibliografia somente depois que já

1- Oncovin - Eli Lilly do Brasil Ltda.

2- Meticorten - SCHERING S/A.

havia começado o experimento em mg/kg de peso, tornando-se inviável começar novamente em m.²

Foi realizado acompanhamento clínico e laboratorial de cada animal semanalmente. A remissão clínica do tumor foi avaliada através da inspeção e palpação do mesmo.

O acompanhamento laboratorial foi feito através de hemogramas. Foi coletado sangue dos animais antes de cada aplicação da vincristina. A contagem de leucócitos totais foi realizada conforme a técnica de rotina e a contagem diferencial em esfregaços sanguíneos, corados através do método Wright's-Giemsa, preconizados por SCHALM et al. (1975).

Foi utilizado o Teste "t" para a avaliação estatística do número de doses da vincristina aplicadas nos 2 grupos.

4-RESULTADOS

1. Duração do tratamento:

Nos 20 cães tratados com sulfato de vincristina, obteve-se os seguintes resultados (Tabela 01):

1.1. Em 2 animais (10%) ocorreu remissão clínica da tumoração com apenas 2 aplicações do medicamento, ambos do sexo masculino, da raça Pointer (número 1 e 2). Considerando-se que a involução da tumoração foi total e que estes 2 animais sofrerão recidiva do TVT de uma cirurgia.

1.2. Três cães (15%), sendo 2 machos (número 3 e 4) mestiços e uma fêmea da raça Pequinês (número 5), receberam alta após a 3ª aplicação da droga, com total involução dos tumores.

1.3. Com 4 aplicações de vincristina obtiveram redução total dos tumores 7 animais (35%) sendo 5 fêmeas, 4 mestiças (número 6, 8, 11 e 12) e uma da raça Pastor Alemão (número 7) e 2 machos, 1 mestiço (número 9) e 1 Pastor Alemão (número 10).

1.4. Foram necessárias 5 aplicações de vincristina para a redução total do TVT em 3 cães (15%), sendo 1 macho, mestiço (número 13) e 2 fêmeas, ambas mestiças (número 14 e 15).

1.5. Para um animal (5%), macho, mestiço (número 16), portador de grande massa tumoral peniana e prepucial (que impedia a exposição do pênis) e metástases cutâneas da mesma tumoração, foram necessárias 6 aplicações de vincristina para a completa remissão do tumor. Levando-se em conta que este cão apresentou leucopenia após a 4ª aplicação da droga, mas depois de um intervalo de 40 dias os níveis hematológicos voltou ao normal e prosseguiu-se com a terapia com mais 2 aplicações.

1.6. Três cadelas (15%), sendo uma mestiça (número 17), uma da raça Collie (número 19) e outra Pastor Alemão (número 20), não completaram o tratamento, fazendo apenas 2 aplicações da vincristina; o mesmo ocorrendo com mais 1 animal (5%), mestiço (número 18), que fez apenas 3 aplicações, enquanto pelo aspecto clínico do tumor todos precisavam ainda de mais aplicações da droga. Lembrando-se que o tratamento não prosseguiu porque os proprietários dos animais não retornaram para as posteriores aplicações.

Vale observar que o único óbito ocorrido foi do animal de número 7, apresentando um quadro clínico de cinomose 20 dias após o término do tratamento. Deve-se considerar que este animal foi abandonado pelo proprietário, ficando internado no Hospital Veterinário de Pequenos animais da UFRRJ durante todo o tratamento.

No que diz respeito à duração do tratamento, ou seja, ao número de doses de vincristina necessário para a remissão clínica total da massa tumoral, variou de 2 a 6 aplicações, conforme a resposta do paciente à droga. Sendo que dos 16 animais tratados, apenas 4 cães (25%) necessitaram de mais de 4 aplicações.

Nos 24 cães tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona obteve-se os seguintes resultados (Tabela 02). Considerando-se que todos os animais receberam a prednisona em 3 ciclos, independentemente da redução da tumoração.

1.7. Seis animais (25%), sendo 4 fêmeas, 3 mestiças (número 1, 2 e 3) e uma Pastor Alemão (número 5) e 2 machos, ambos mestiços (número 4 e 6), apresentaram regressão total do tumor com apenas 3 aplicações da vincristina.

1.8. Com 4 aplicações da droga obtiveram redução total dos tumores 6 cães (25%) sendo, 2 machos ambos mestiços (número 7 e 12) e 4 fêmeas, todas mestiças (número 8, 9, 10 e 11- figura 1, 2 e 3).

1.9. Foram necessárias 5 aplicações de vincristina para a remissão total da tumoração em 4 animais (16,7%) sendo, 3 machos,

2 mestiços (número 13 e 16) e um da raça Pointer (número 14 - figura 4, 5 e 6) e uma fêmea mestiça (número 15).

Dois destes cães acima (número 13 e 14), apresentavam metástases. No animal de número 13 o tumor invadiu todo o pênis, os linfónodos inguinais e a pele, nas regiões de abdômen e prepúcio, com formação de vários nódulos com superfície ulcerada. O animal estava impossibilitado de urinar por obstrução do ósteo prepucial pela tumoração, daí ter havido formação de uma fístula a nível de prepúcio e tecido subcutâneo, através da qual fluía a urina. A partir da 4^a aplicação, ainda não conseguia-se fazer a exposição total do pênis, porém a fístula havia cicatrizado e o cão urinava normalmente.

No animal de número 14 o TVT se localizava na base do pênis e havia metástase na cavidade nasal e oral (gengiva), à nível de dentes pré-molar e canino superiores direitos, com formação de fístulas naso-oral e periocular com exsudação purulento-hemorrágica nasal e ocular abundante. Lembrando-se aqui a excelente recuperação deste cão, apesar da grande extensão da tumoração, inclusive com metástase.

No animal de número 15, embora não possuisse metástase, apresentava tumoração vulvovaginal com ulcerações que deformaram toda a genitália externa, apresentando uma regressão muito rápida do tumor desde a primeira aplicação da vincristina.

1.10. Três cães (12,5%) necessitaram de 6 aplicações de vincristina para redução total dos tumores sendo, 2 machos, mestiços (número 18 e 19), e uma fêmea, mestiça (número 17).

Considerando-se que estes animais responderam lentamente à terapia, apesar de não terem apresentado metástases, possuindo apenas tumorações na mucosa genital.

1.11. Cinco animais (20,8%) não completaram o tratamento, sendo que, fizeram apenas 1 aplicação da droga, 2 fêmeas mestiças (número 20 e 23). E receberam somente 2 doses da vincristina, 3 machos sendo, 2 mestiços (número 22 e 24) e 1 Pequês (número 21). Levando-se em conta que pelo estado clínico das tumorações, seriam necessárias doses adicionais do medicamento. Não se pode informar se a prednisona foi administrada corretamente nestes 5 cães, uma vez que não houve retorno dos mesmos para o prosseguimento do tratamento.

No que diz respeito à duração do tratamento, dos 19 cães medicados, a variação foi de 3 a 6 aplicações. Sendo que 50% dos animais apresentaram remissão clínica total do tumor com no máximo 4 doses da vincristina.

A avaliação do número de doses aplicadas nos cães tratados com sulfato de vincristina (Tabela 03) e nos animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona (Tabela 04), foi feita através do Teste "t" e o resultado obtido foi estatisticamente não significante, sendo $p > 0.2$.

2. Avaliação dos Hemogramas:

2.1. Constatou-se neste período de tratamento, tanto no grupo I como no grupo II, um decréscimo no número de leucócitos em todos os cães. Notou-se também haver uma tendência para o retorno aos

valores iniciais após encerrado o período de tratamento. Observa-se que esta redução no número de leucócitos não conduziu a transtornos clínicos, mesmo porque permaneceu dentro dos limites normais; com exceção do animal de número 16 (Tabela 01), no qual foi necessário interromper o tratamento por 40 dias, como já foi relatado.

2.2. Com relação à série vermelha, nos 44 animais estudados, não foi observada nenhuma alteração nos eritrogramas provenientes das administrações da vincristina, seja isolada ou associada à prednisona.

3. Efeito das drogas:

O quadro clínico geral de todos os cães não se alterou durante todo o tratamento, nenhum animal apresentou efeito colateral como vômito ou diarreia, provenientes das aplicações da vincristina; exceto alguns cães que apresentaram anorexia passageira após as primeiras aplicações da droga. A remissão clínica do tumor foi de 100% em todos os animais que prosseguiram com a terapia até o final.

Ressalte-se que por acidente ocorreu erro na aplicação da vincristina, resultando em infiltração perivascular da droga nos animais de número 17 e 10 (Tabela 02), a qual provocou reação inflamatória local com posterior necrose localizada, que regrediu após medicação tópica cicatrizante³.

Todos os animais foram observados por um período mínimo de 6 meses, não se constatando neste tempo, recidivas do tumor.

Tabela 01. Animais tratados com sulfato de vincristina.

Nº	RAÇA	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	VINCRISTINA (doses)	RECIDIVAS (6 meses)
1	Pointer	M	5	30,5	2	não
2	Pointer	M	3	21,0	2	não
3	Mestiço	M	2	29,0	3	não
4	Mestiço	M	5	7,5	3	não
5	Pequineses	F	8	4,8	3	não
6	Mestiço	F	3	19,5	4	não
7	Pastor	F	2	24,8	4	não
8	Mestiço	F	6	14,2	4	não
9	Mestiço	M	3	16,5	4	não
10	Pastor	M	7	30,0	4	não
11	Mestiço	F	4	14,8	4	não
12	Mestiço	F	4	8,0	4	não
13	Mestiço	M	9	20,0	5	não
14	Mestiço	F	8	12,2	5	não
15	Mestiço	F	4	10,0	5	não
16	Mestiço	M	6	17,0	6	não
17	Mestiço	F	8	7,0	2*	—
18	Mestiço	F	2	7,0	3**	—
19	Collie	F	3	22,0	2*	—
20	Pastor	F	3	28,0	2*	—

(*) não retornou para a 3ª aplicação

(**) não retornou para a 4ª aplicação

M = macho

F = fêmea

Tabela 02. Animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.

Nº	RAÇA	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	VINCRISTINA c/PREDNISONA (doses)	RECIDIVAS (6 meses)
1	Mestiço	F	6	11,6	3	não
2	Mestiço	F	3	19,8	3	não
3	Mestiço	F	14	7,2	3	não
4	Mestiço	M	3	17,5	3	não
5	Pastor	F	3	23,0	3	não
6	Mestiço	M	8	11,2	3	não
7	Mestiço	M	5	8,5	4	não
8	Mestiço	F	4	13,1	4	não
9	Mestiço	F	2	19,8	4	não
10	Mestiço	F	6	14,3	4	não
11	Mestiço	F	7	13,5	4	não
12	Mestiço	M	3	13,0	4	não
13	Mestiço	M	12	5,6	5	não
14	Pointer	M	4	25,6	5	não
15	Mestiço	F	11	7,7	5	não
16	Mestiço	M	5	15,6	5	não
17	Mestiço	F	8	28,0	6	não
18	Mestiço	M	5	24,0	6	não
19	Mestiço	M	1	26,0	6	não
20	Mestiço	F	5	16,0	1*	—
21	Pequínês	M	12	4,8	2**	—
22	Mestiço	M	1	11,5	2**	—
23	Mestiço	F	4	9,0	1*	—
24	Mestiço	M	1	36,0	2**	—

(*) não retornou para a 2ª aplicação
 (**) não retornou para a 3ª aplicação

M = macho
 F = fêmea

Tabela 03. Avaliação do número de doses aplicadas nos animais tratados com sulfato de vincristina.

ANIMAIS (nº)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VINCRISTINA (doses)	2	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4
ANIMAIS (nº)	12	13	14	15	16	$\Sigma = 16$					
VINCRISTINA (doses)	4	5	5	5	6	$\Sigma = 62$					

$\bar{X} = 3.87$
EP = ± 0.26

$\bar{X}$ = Média
EP = Erro Padrão

Σ = Somatório

Tabela 04. Avaliação do número de doses aplicadas nos animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.

ANIMAIS (nº)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VINCRISTINA c/PREDNISONA (doses)	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4

ANIMAIS (nº)	12	13	14	15	16	17	18	19	$\Sigma = 19$
VINCRISTINA c/PREDNISONA (doses)	4	5	5	5	5	6	6	6	$\Sigma = 80$

$\bar{X} = 4.21$
EP = ± 0.24

$\bar{X}$ = Média
EP = Erro Padrão

Σ = Somatório

Tabela 05. Avaliação da Eritrocitemia e Leucocitemia global nos animais tratados com sulfato de vincristina.

ANIMAL Nº	ERITROCITEMIA ($\times 10^6$) ($\bar{X}$)	LEUCOCITEMIA GLOBAL ($\bar{X}$)
1	6,60	9733
2	4,10	13500
3	5,90	7200
4	4,33	11333
5	6,70	7333
6	4,75	6250
7	8,12	13700
8	5,60	14233
9	7,40	14833
10	4,90	14333
11	4,20	12000
12	6,12	15633
13	6,95	5200
14	6,60	9633
15	5,30	7400
16	3,65	4675
$\Sigma = 16$	$\Sigma = 91,22$ $\bar{X} = 5,70$ $DP = 1,20$	$\Sigma = 166989$ $\bar{X} = 10436,8$ $DP = 3604,3$

Σ = somatório

$\bar{X}$ = Média

DP = Desvio Padrão

Tabela 06. Avaliação da Eritrocitemia e Leucocitemia global nos animais tratados com sulfato de vincristina associado à prednisona.

ANIMAL Nº	ERITROCITEMIA ($\times 10^6$) ($\bar{X}$)	LEUCOCITEMIA GLOBAL ($\bar{X}$)
1	5,33	11367
2	6,20	9333
3	4,33	11333
4	6,70	7333
5	5,43	12000
6	6,25	14300
7	6,12	15633
8	5,42	19466
9	5,20	9500
10	3,56	6000
11	4,60	7000
12	5,53	4333
13	4,31	9833
14	4,78	11700
15	3,60	8000
16	4,80	8333
17	5,90	7200
18	5,68	10266
19	3,50	7333
$\Sigma = 19$	$\Sigma = 97,24$ $\bar{X} = 5,10$ $DP = 0,90$	$\Sigma = 190263$ $\bar{X} = 10013,8$ $DP = 3532,6$

Σ = Somatório

$\bar{X}$ = Média

DP = Desvio Padrão

Quadro 01. Quadro Cinótico da avaliação da Eritrocitemia e Leucocitemia global nos grupos I e II (ml/mm³).

GRUPOS	ERITROCITEMIA	LEUCOCITEMIA GLOBAL
I	5,70 ± 1,20	10436,8 ± 3604
II	5,10 ± 0,90	10013,8 ± 3532,6
Média ± Desvio Padrão		



Figura 1 – TVT na região vulvovaginal antes de iniciar o tratamento.
(número 11 – Tabela 02).



Figura 2 – TVT na região vulvovaginal após a segunda aplicação d vincristina. (número 11 – Tabela 02).

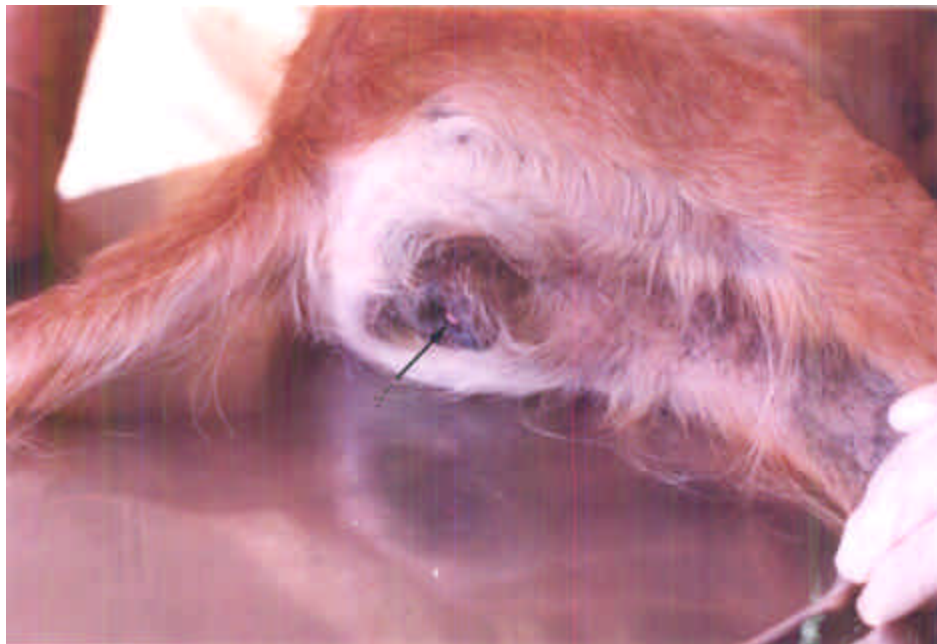


Figura 3 – Resquício no TVT após a terceira aplicação da vincristina.
(número 11 – Tabela 02).



Figura 4 – Metástase facial do TVT no seio nasal com fístula periocular e secreção purulenta bilateral. Antes de iniciar o tratamento. (número 14 – Tabela 02).



Figura 5 – Metástase oral do TVT. Antes de iniciar o tratamento. (número 14 – Tabela 02).



Figura 6 – Fístula naso-oral. Antes de iniciar o tratamento. (número 14 – Tabela 02).

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, todos os animais tratados apresentaram TVT com localização nos órgãos genitais, o que está de acordo com PADOVAN et al. (1987), VERMOOTEN (1987) e FLORES et al. (1991), os quais observaram ser o TVT encontrado predominantemente na genitália externa de cães. Entretanto, ocorreram 3 casos de metástases, duas no tecido subcutâneo, também citada por HIGGINS (1966), WEIR et al. (1978), VAN RENSBURG & PETRICK (1980), CHOUDARY et al. (1982) e YANG (1987) e outra na cavidade oral, concordando com os relatos de PADILHA FILHO et al. (1988) e na cavidade nasal, coincidindo com a descrição de PARENT et al. (1983). Observou-se uma correlação com respeito à origem destes cães, todos possuíam

donos pouco atenciosos, a ponto de doá-los a um segundo proprietário quando os animais apresentavam o tumor. Correlação esta que coincide com a observação de HIGGINS (1966), o qual descreveu que as metástases do TVT são mais frequentes em cães debilitados e sem dono.

Verificou-se que dos 44 animais portadores de TVT, 24 eram fêmeas (54,5%) e 20 eram machos (45,5%), numa relação de aproximadamente 1:1. O que está de acordo com os relatos de BROWN et al. (1980) e discorda dos de PAREJO (1970), CAMACHO & LAUS (1987), THEILEN & MADEWELL (1979) e PEREIRA, J.T. & RAMADINHA, R.H.R. (1991 - comunicação pessoal), que observaram uma maior susceptibilidade das fêmeas com relação ao TVT. Enquanto ALEXANDRINO et al. (1976) relataram uma maior frequência nos machos.

Dos 44 animais pesquisados, 34 eram mestiços (77,3%) e 10 eram de outras raças (22,7%). Fato que coincide com os relatos de CAMACHO & LAUS (1987), PADILHA FILHO et al. (1988) e PEREIRA, J.T. & RAMADINHA, R.H.R. (1991 - comunicação pessoal) e discorda dos de BROWN et al. (1980).

A vincristina mostrou-se bastante eficiente na terapia do TVT, uma vez que obteve-se total remissão clínica do tumor em 100% dos cães tratados, o que está de acordo com BROWN et al. (1980), CALVERT et al. (1982), NORRIS & WITHROW (1984), CAMACHO & LAUS (1987) e DALECK et al. (1987). Levando-se também em conta a segurança, o baixo custo e a ausência de quadros recidivos com o uso deste quimioterápico, estando de acordo com HESS et al. (1976), BROWN et al. (1980) e CALVERT et al. (1982).

Em dois casos, por acidente, houve extravasamento da vincristina

para os tecidos perivasculares, acarretando inflamação local, coincidindo com a citação de HESS et al. (1976), OWEN (1986), DALECK et al. (1987) e PADILHA FILHO et al. (1988) e posterior necrose localizada, concordando com o registro de NORRIS & WITHROW (1984).

Objetivando-se a remissão clínica total do tumor, a dose do sulfato de vincristina utilizada, baseou-se na dosagem mínima indicada pela maioria dos autores revisados, de acordo com BROWN et al. (1980), CALVERT et al. (1982), CAMACHO & LAUS (1987), NORRIS & WITHROW (1984) e DALECK et al. (1987).

Utilizou-se como dose para a prednisona 1mg/kg de peso, que representa o dobro da dosagem indicada por OWEN (1986), já que a dosagem de 0,5 mg/kg por ele utilizada foi considerada insatisfatória por RAMADINHA, R.H.R & PEREIRA, J.T. (1989 - comunicação pessoal).

No que diz respeito à duração do tratamento, no grupo I, variou de 2 a 6 aplicações, conforme a resposta do paciente à droga. Enquanto que no grupo II, a variação foi de 3 a 6 aplicações. Estas variações diferem das citadas por BROWN et al. (1980) que utilizaram 4 a 6 aplicações, das de NORRIS & WITHROW (1984) que necessitaram de 2 a 5 aplicações e das de DALECK et al. (1990) que relatam o uso de 2 a 7 doses para obterem uma resposta positiva ao tratamento do TVT.

Não verificou-se qualquer alteração clínica nos animais tratados, exceto a ocorrência de anorexia passageira em alguns cães após a primeira dose da vincristina. Resultados estes que diferem dos obtidos por MADOC-JONES & MAURO (1968), SCHREK (1974), BIANCHI et

al. (1975) e KRISHAN & FREI (1975) e coincidem com os de CALVERT et al. (1982). Entretanto, após a primeira aplicação da droga, alguns cães apresentaram anorexia passageira, o que está de acordo parcialmente com os achados de NORRIS & WITHROW (1984), que descreveram a anorexia, o vômito e a diarreia como efeitos colaterais oriundos da aplicação da vincristina.

A diminuição do número total de leucócitos a partir da primeira aplicação da vincristina manifestada pelos cães, coincidiu com os relatos de CAMACHO & LAUS (1987), DALECK et al. (1987) e PADILHA FILHO et al. (1988). Considerando-se que o número de leucócitos retornou aos valores iniciais, após encerrado o período de tratamento e que esta redução não conduziu a transtornos clínicos. Fatores estes que estão de acordo com PADILHA FILHO et al. (1988).

Não foram observadas alterações nos valores dos eritogramas nos cães, o que coincide com os relatos de CAMACHO & LAUS (1987) e DALECK et al. (1987). Contudo, FOLK et al. (1974) incluem em seus achados laboratoriais, a anemia, originária do emprego da vincristina na terapêutica do TVT. Vale observar que alguns animais apresentavam uma discreta anemia, em sua maioria, do tipo microcítica hipocrômica, antes de iniciarem o tratamento do tumor e que estes valores não diminuíram durante a terapia.

Quanto à resposta à administração da prednisona associada à vincristina nos cães com TVT, esta não pôde qualificar-se de boa, do ponto de vista para a diminuição das aplicações do quimioterápico, discordando em parte com HERNANDEZ-JAUREGUI (1974), BROWN et al. (1980) e OWEN (1986), pois estes autores também utilizaram a prednisona em seus trabalhos para o tratamento do TVT, porém, associada à ciclofosfamida.

6 . CONCLUSÕES

1. Na terapêutica do Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino, o sulfato de vincristina mostrou-se eficaz na remissão clínica da massa tumoral, não levando à ocorrência de efeitos colaterais acentuados e nem recidivas da neoplasia. Lembrando-se que a remissão clínica total da tumoração e a não ocorrência de recidivas só foram consideradas até 6 meses após o término do tratamento.

2. A associação da prednisona ao sulfato de vincristina foi considerada desnecessária, com relação ao nº de doses aplicadas, uma vez que a diferença entre os grupos I e II foi estatisticamente não significativa, sendo $p > 0,05$.

3. Quanto ao número de aplicações da vincristina, este praticamente não variou de um grupo para outro. Portanto, a diferença na redução do número de aplicações do quimioterápico foi estatisticamente não significativa, uma vez que $p > 0,05$.

4. Com relação à redução do custo do tratamento, este intuito não foi conseguido, apesar do corticosteróide utilizado ser de baixo preço, uma vez que não houve diferença significativa entre o número de aplicações da vincristina nos 2 grupos. Acrescentando ainda, uma preocupação a mais ao proprietário.

5. Fez-se uma campanha preventiva frente aos proprietários dos cães. Orientando-os em como evitar que seus animais adquirissem o tumor e alertando-os para que uma vez adquirido, quanto mais rápido o início do tratamento, em menos tempo e menos oneroso sairia o mesmo. Levando-se em conta o interesse dos proprietários em colaborar com a terapia, principalmente depois de feita a primeira aplicação da vincristina, devido à indiscutível melhora que o animal apresentava depois da mesma. Lembrando-se que a porcentagem dos animais que não retornaram para as aplicações seguintes foi de 20,5%.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, E.W.; SAPP, W.J. & CARTER, L.P. Growth and maintenance of canine venereal tumor in continuous culture. *Cancer Res.*, 28: 753-7, 1968.
- ADAMS, E.W. & SLAUGHTER, L.J. A canine tumor with metastasis to the brain. *Pat. Vet.*, 7: 498-502, 1970.
- ALEXANDRINO, A.C.; BANDARRA, E.P. & FIGUEIREDO, L.M.A. Tumor Venéreo Transmissível em cães na região de Botucatu- São Paulo. *Arq. Esc. Vet. U.F.M.G.*, 28:101-4, 1976.
- AMBER, E. I. & HENDERSON, R.A. Canine Transmissible Venereal Tumor: Evaluation of surgical excision of primary and metastatic lesions in Zaire-Nigeria. *J. of the Am. An. Hosp. Assoc.*, 18: 350-2, 1982.
- AMBER, E.J.; ISITOR, G.N. & ADEYANJU, J.B. Viral-like particles, associated with naturally occurring transmissible venereal tumor in two dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 46(12): 2613-5, 1985.
- BESCHORNER, W.E.; HESS, A.D.; NERENBERG, S.T. & EPSTEIN, R.B. Isolation and characterization of canine venereal tumor associated inhibitory and blocking factor. *Cancer Res.*, 39: 3920-7, 1979.

- BIANCHI, A.; OFELKA, G.W. & AMATO NETO, V. *Quimioterápicos na prática médica*. São Paulo, Gremed, 229 p. 1975.
- BLOOM, F.; PAFF, G.N. & NOBACK, C.R. The transmissible venereal tumor of the dog. Studies indicating that the tumor cells are mature in cells of reticulo-endothelial origin. *Am. J. of Pat.*, 27: 119-133, 1954.
- BOSCOS, C. Transmissible venereal tumour in the dog, clinical observations and treatment. *Animalis Familiaris*, 3(2): 10-15, 1988.
- BOSTOCK, D.E. & OWEN, L.N. *Neoplasia in the cat, dog and horse* England, Wolfe Medical Publications Ltda, 144p. 1975.
- BRENNAN, M.J. Corticosteroids in the Treatment of Solid Tumors. *Med. Clin. North Am.*, 57(5): 1225-37, 1973.
- BRIGHT, R.M.; GORMAN, N.T.; PROBST, C.W. & GORING, R.L. Transmissible venereal tumor of the palate in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183: 893-5, 1983.
- BROWN, N.O.; CALVERT, C. & MacEWEN, E.G. Chemotherapeutic management of transmissible venereal tumor in 30 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 176(10): 983-6, 1980.
- CALVERT, C.A.; LEFFER, C.E. & MacEWEN, E.G. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 181: 163-4, 1982.
- CAMACHO, A.A. & LAUS, J.L. Estudo sobre a eficiência da vincristina no tratamento de cães com Tumor Venéreo Transmissível. *Ars. Vet.*, 3(1): 37-42, 1987.
- CATINELLI, M.; HERCEG, M. & BACETIC-KEVAC, Z. Transmissible venereal tumour of dogs and the possibility of its surgical treatment in bitches. *Veterinarski ARHIV*, 48(3): 157-162, 1978.
- CHOUDARY, CH.; MOHANRAO, M.R.K. & VENKATANARAYANA, P. Metastatic Venereal Tumour in a bitch. *Indian Vet. J.*, 39: 476-477, 1982.
- COHEN, D. Detection of humoral antibody to the transmissible venereal tumor of dog. *Intern. J. of Cancer*, 10: 207-212, 1972.
- DALECK, C.L.M.; DALECK, C.R.; FERREIRA, H.I. & SANTANA, A.E. Novos estudos sobre o tratamento do Tumor Venéreo Transmissível (TVT) canino. *Ars. Veterinária*, 3(2): 203-209, 1987.
- DALECK, C.R.; DALECK, C.L.M. & PADILHA FILHO, J.G. Análise histológica de testículo e sêmen de cães submetidos à administração de sulfato de vincristina. *Ciência Vet., Jaboticabal*, 4(2): 8-9, 1990.

- DeVITA, V.T.; SERPICK, A.A. & CARBONE, P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.*, **73**: 881-895, 1970.
- DeVITA, V.T. Jr. Combination vs. Single Agents Chemotherapy: A Review of the Basis for Selection of drugs treatment of Cancer. *Cancer Res.*, **35**: 98-110, 1975.
- DUNCAN, J.R. & PRASSE, K.W. *Patologia Clínica Veterinária*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 217p. 1982.
- FEENEY, D.A. & JOHNSTON, G.R. Radiation Therapy: Applications and availability, in Kirk Rw(ed): *Current Vet. Therapy VIII*, Philadelphia, WB Saunders, 428-434, 1983.
- FLORES, E.; CATTANEO, F.; URCELAY, S. & DIEZ, X. Canine Transmissible Venereal Tumour: Retrospective survey of 152 cases. *In Abstract of the XXIV World Veterinary Congress*, Rio de Janeiro-Brazil, 18-23 August, 308p. 1991.
- FOLK, R.M.; PETERS, A.C.; TAZKOZ, K.L. & SWEBERG, J.A. Vincristine: a retrospective toxicologic evaluation in monkeys and dogs using weekly intravenous injection for 6 weeks. *Cancer Chemotherap., Rep.* **5**(1): 17-23, 1974.
- GORMAN, N.T.; PROBST, C.W. & GORING, R.L. Transmissible venereal tumor of the soft palate in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **183**(8): 1983.
- GRAIG, J.A.; RICHARDSON, R.C. & RUDD, R.G. A practical guide to clinical Oncology- 4: Chemotherapy and immunotherapy. *Vet. Med.*, **80**(3): 226-241, 1986.
- GROSS, L. *Oncogenic Viruses*. New York, Pergamon Press, 117-122, 1983.
- HARDING, M.W. & YANG, T.J. Sequential changes in peripheral blood leukocyte adherence inhibition (LAI) reactivity during progressive growth and regression of canine transmissible venereal sarcoma. *Int. J. Can.*, **28**: 361-6, 1981.
- HERNANDEZ-JAUREGUI, P. Efectos de la combinación de ciclofosfamida y prednisona en el linfoma transmissible venéreo canino. Estudio clínico y histológico. *Vet. (México)*, **5**(1): 3-9, 1974.
- HERROM, M.A. Tumours of the canine genital system. *J. Am. An. Hosp. Assoc.*, **19**: 991-4, 1983.
- HESS, P.W.; MacEWEN, E.G. & McLELLAND, A.J. Chemotherapy of canine and feline tumours. *J. Am. An. Hosp. Assoc.*, **12**(3): 350-8, 1976.
- HIGGINS, D.A. Observation on the canine transmissible venereal tumor as seen in the Bahamas. *Vet. Record*, **79**: 67-71, 1966.

- IDOWU, A.L. A retrospective evaluation of four surgical methods of treating canine transmissible venereal tumor. *J. Small An. Pract.*, 25(4): 193-8, 1984.
- JACKSON, C. The cytology of the contagious venereal tumor of the dog. *J. of Vet. Science and Industry*, 20: 97-118, 1944.
- JAKOVAC, M.; CERGOLS, M.; TRUD, S.; TOMASKOVIE, A. & MAKEK, Z. Conservative treatment of transferable venereal tumour in the bitch. *Veterinarski ARHIV*, 51: 70-1, 1981.
- JUBB, K.C.F.; KENNEDY, P.C. & PALMER, N. *Pathology of domestic animals*. Orlando, Academic Press Inc, 593 p. 1985.
- KARLSON, A.G. & MANN, F.C. The transmissible venereal tumor of dogs: Observations of forty generations of experimental transfers. *Am. NY Acad. Science*, 54: 1197-1213, 1952.
- KRISHAN, A. & FREI, E. III. Morphological basis of the cytolytic effect of vincristine on cultured human leukemic lymphoblasts. *Can. Res.*, 35: 497-501, 1975.
- MADOC-JONES, H. & MAURO, F. Interphase action of vinblastine and vincristine: differences in their lethal action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells. *J. Cell Physiol.*, 72: 185-196, 1968.
- MAKINO, S. Some epidemiologic aspects of venereal tumors of dogs as revealed chromosome and DNA studies. *Ann. NY Acad. Science*, 101: 1106-1112, 1963.
- MEDLEAU, L.; DAWE, D.L. & CALVERT, C.A. Immunosuppressive effects of cyclophosphamide, vincristine and L-asparaginase in dogs. *Am. J. Res.*, 44:176-180, 1983.
- MISDORP, W. Incomplete surgery, local immunostimulation and recurrence of some types of tumors in dogs and cats. *The Vet. Quartely*, 9(3): 279-286, 1987.
- NANDI, S.; NAYAK, N.C. & SOM, T.L. Effect of ovariectomy on regression of transmissible venereal tumor in bitches. *Indian J. of Pat.*, 12: 97-8, 1988.
- NAYAK, N.C.; NANDI, S.N. & BHOWMIK, M.K. Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT) with a note on metastasis. *Indian Vet. J.*, 64: 252-3, 1987.
- NDIRITU, C.G.; MBOGWA, S.W. & SAYER, P.D. Extra-genitally located venereal tumor in dogs. *Vet. Practice*, 58: 945-6, 1977.
- NORRIS, A.M. & WITHROW, S.J. A review of cancer chemotherapy for pet animals. *Can. Vet. J.*, 25(4): 153-7, 1984.

- NOVINSKY, M.A. *On the question of the indulation of malignant neoplasms (Experimental investigations translated title)*, Thesis, St. Petersburg, 1877.
- OWEN, L.N. Cancer chemotherapy. *The Veterinary Record*, 118: 364-6, 1986.
- PADILHA FILHO, J.G.; CAMACHO, A.A. & DALECK, C.R. Estudo das alterações reprodutivas e outros efeitos colaterais após tratamento com sulfato de vincristina em cães. *Ars. Vet.*, 4(1): 25-31, 1988.
- PADOVAN, D.; YANG, T.J. & FENTON, M.A. Epidural spinal metastasis of Canine Transmissible Venereal Sarcoma. *J. Vet. Med. Assoc.*, 34: 401-4, 1987.
- PANDEY, S.K.; DHAEDKAR, R.G. & PATEL, M. R. Canine transmissible venereal sarcoma: Clinical trial autogenous formalized vaccine. *Indian Vet. J.*, 54: 852-3, 1977.
- PAREJO, J.S. Estudio experimental de la contagiosidad del linfosarcoma de sticker. *Arch. Zootec.*, 19(74): 167-212, 1970.
- PARENT, R.; TEUSCHER, E.; MORIN, M. & BUYSCHAERT, A. Presence of the canine transmissible venereal tumor in the nasal cavity of dogs in the area of Dakar, Senegal. *Can. Vet.*, 24: 287-8, 1983.
- PINHEIRO, L.E.L.; LAUS, J.L.; ALMEIDA JUNIOR, I.L. & DALECK, C.R. Demonstração direta dos cromossomas do tumor venéreo canino utilizando a vincristina. *Ars. Vet.*, 2(1): 41-44, 1986.
- PLACKE, M.E.; HILL, D.L. & YANG, T.J. Cranial metastasis of Canine Transmissible Venereal Sarcoma. *J. Vet. Med. Assoc.*, 34: 125-132, 1987.
- PRIER, J.E. & JOHNSON, J.H. Malignancy in a canine transmissible venereal tumor. *J. Vet. Med. Assoc.*, 154: 1092-4, 1964.
- RAMADINHA, R.H.R.; VIANNA, L.F.C.G. & RAMADINHA, L.S. Tumor venéreo transmissível com metástases múltiplas. Descrição de um caso. *Rev. Bras. Med. Vet.*, 145(6): 178-180, 1985.
- ROSENTHAL, R.C. Clinical applications of Vinca Alcaloide. *J. Am. Vet. Assoc.*, 179(11): 1084-86, 1981.
- SCHALM, O.W.; JAIN, N.C. & CARROL, E.J. *Veterinary Hematology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 807p. 1975.
- SCHREK, R. Cytotoxicity of vincristine to normal and leukemic cells. *Am. J. Clin. Pat.*, 62: 1-7, 1974.
- STOOKEY, S.L. Transmissible venereal tumour of dogs. *Nat. Can. Inst.*, 32 32: 315-20, 1969.

- THACHER, C. & BRADLEY, R.L. Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **183** (6): 690-2, 1983.
- THEILEN, G.H. & MADEWELL, B.R. *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, 436p. 1979.
- THOMPSON, J.M.; GORMAN, N.T.; BLEEHEN, N.W.; OWEN, L.N. & WHITE, R.A.S. Hyperthermia and radiation in the management of canine tumours. *J. Small An. Pract.*, **28** (6): 457-477, 1987.
- THRALL, D.E. Orthovoltage radiotherapy of canine venereal tumors. *Vet. Radiology*, **23** (5): 217-219, 1982.
- VAN RENSBURG, I.B.J. & PETRICK, S.W.T. Extragenital malignant transmissible venereal tumor in a bitch. *J. of South African Vet. Assoc.*, **51**(3): 199-201, 1980.
- VERMOOTEN, M.I. Canine Transmissible Venereal Tumour (TVT): A Review. *J. of South African Vet. Assoc.*, **58**(3): 147-150, 1987.
- VICENTE, W.R.R.; PADILHA FILHO, J.G.; LAUS, J.L.; CARVALHO, M. B; TONIOLO, G.H. & DALECK, C.R. Tumor Venéreo Transmissível (TVT) com metástases intra-abdominais. *Ars. Vet.*, **3**(2): 223-6, 1987.
- WEIR, E.C.; POND, M.J.; DUNCAN, J.R. & POLZIN, J. Extra-genital occurrence of transmissible venereal tumor in the dog: Literature review and case report. *J. of Am. Hosp. Assoc.*, **14**(4): 532-6, 1978.
- YANG, T.J. & JONES, J.B. Canine transmissible venereal sarcoma: transplantation studies in neonatal and adults dogs. *Nat. Can. Inst.*, **51**: 1915-18, 1973.
- YANG, T.J. Parvovirus-induced regression of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res.*, **48**(5): 799-800, 1987 (a).
- YANG, T. J. Metastatic transmissible venereal sarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **190**(5): 555-6, 1987 (b).