

Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina*

Regina Ruckert Ramadina¹⁺, Roberto dos Santos Teixeira², Paulo Costa Bomfim³, Mariana Bezerra Mascarenhas⁴, Ticiano do Nascimento França⁵, Tiago da Cunha Peixoto⁶, Samay Zillmann Rocha Costa⁷ e Paulo Vargas Peixoto⁸

ABSTRACT. Ramadina R.R., Teixeira R.S., Bomfim P.C., Mascarenhas M.B., França T.N., Peixoto T.C., Costa S.Z.R. & Peixoto P.V. [Response of canine transmissible venereal tumor to vincristine sulfate and vinblastine sulfate chemotherapy.] Resposta do tumor venéreo transmissível canino à quimioterapia com sulfato de vincristina e vimblastina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 38(Supl.1):65-69, 2016. Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970, Brasil. E-mail: regina@vetskin.com.br

From 165 dogs, males and females, affected by the transmissible venereal tumor (TVT), 103 were submitted to therapy protocols with vincristine sulfate - VC - (0.025 mg/kg) and 62 with vinblastine sulfate - VB - (2.5 mg/m²). The drugs were administered intravenously once a week. From the animals treated with VC, 65 received a complete treatment and 64 (98.46%) were cured. Fifty eight dogs (89.23%) had complete regression with one to six VC injections until the total remission of the tumor. Only six dogs (9.23%) had to receive seven to ten VC applications. Thirty-eight dogs (36.89%) had their treatment abandoned after one to three VC applications, in general when presented partial involution of the neoplasia. Of those 62 treated with VB, 36 dogs had the treatment completed with total remission (100%) of the neoplasia. Thirty two animals (88.89%) needed one to six applications, while 4 dogs (11.11%) needed seven to eight doses to eliminate the tumors. It was concluded that both VC as VB are effective however, the VC should remain the drugs of choice for its low cost compared to VB, which, however, should be the drug of choice when the VC is not viable. Side effects characterized by vomiting, loss of appetite and diarrhea, as well as hematological disorders were considered mild and it do not preclude the use of both drugs.

KEY WORDS. Vincristine, vinblastine, TVT, dogs.

* Recebido em 21 de março de 2016.

Aceito para publicação em 2 de abril de 2016.

¹ Médica-veterinária, DSc. Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Instituto de Veterinária (IV), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. * Autor para correspondência, E-mail: regina@vetskin.com.br

² Médico-veterinário autônomo. Clínica Veterinária Univet, Av. Embaixador Abelardo Bueno 1340, Loja M, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ 22775-040. E-mail: robertosteixeira@bom.com.br

³ Médico-veterinário autônomo. Imagem Veterinária, Rua Marquês de Olinda, 80, 305, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ 22251-040. E-mail: bomfim@imagemveterinaria.com.br

⁴ Médica-veterinária, DSc. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: mm.bezerra@yahoo.com - bolsista pós-doc CAPES.

⁵ Médica-veterinária, DSc. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, IV, UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: ticiano@ufrj.br

⁶ Médico-veterinário, DSc. Departamento de Patologia e Clínicas, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: tcpeixoto@ufba.br

⁷ Médica-veterinária, DSc. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: samayzillmann@gmail.com - bolsista pós-doc FAPERJ.

⁸ Médico-veterinário, DSc. Departamento Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ23890-000. E-mail: pfpeixoto19@gmail.com

RESUMO. De cento e sessenta e cinco cães, de ambos os sexos, acometidos por tumor venéreo transmissível (TVT), 103 foram submetidos a protocolos de tratamento com sulfato de vincristina - VC - (0,025 mg/kg) e 62 com sulfato de vimblastina - VB - (2,5 mg/m²), administrados por via intravenosa, semanalmente. Dos 65 cães que receberam tratamento completo de VC, 64 (98,46%) ficaram curados. Cinquenta e oito cães (89,23%) ficaram recuperados com uma a seis aplicações de vincristina até a remissão completa do tumor. Apenas seis cães (9,23%) necessitaram de sete a dez doses de VC até a cura. Trinta e oito cães (36,89%) tiveram seus tratamentos com VC abandonados, em geral, quando já apresentavam involução parcial da neoplasia. Dos 62 cães com TVT tratados com VB, 36 tiveram os tratamentos finalizados com remissão completa (100%) da neoplasia. Trinta e dois animais (88,89%) necessitaram de uma a seis aplicações para que ficassem totalmente curados. Em quatro animais (11,11%) foram aplicados de 7 a 8 doses de VB para a completa recuperação. Conclui-se que, tanto a VC quanto a VB são eficazes entretanto, a VC deve permanecer como a droga de primeira escolha pelo seu baixo custo em relação a VB, que, no entanto, deve ser o fármaco de eleição quando a VC não for viável. Os efeitos colaterais caracterizados por vômitos esparsos, inapetência e diarreia, assim como os distúrbios hematológicos foram considerados leves e não impossibilitaram a utilização de ambas as drogas.

PALAVRAS-CHAVE. Vincristina, vimblastina, TVT, cães.

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível (TVT), embora pouco frequente, ou até mesmo raro em países do primeiro mundo, constitui uma neoplasia comum em cães nos países de clima tropical, como o Brasil (Higgins 1966, Mialot 1984, Cohen 1985, Varaschinet al. 2001). Há diversas formas de tratamento para esta neoplasia. No caso de tumores pequenos e circunscritos, pode ser feita a excisão cirúrgica, porém esse método é pouco indicado dado o alto percentual de recidivas, cerca de 60% (Brodey & Roszel 1967, Vermooten 1987, Laging & Kroning 1989, Rogers 1997), bem como o de eventuais metástases (Dobson & Gorman 1993).

O TVT é muito sensível à radioterapia, em geral, uma a quatro sessões são suficientes para a remissão completa (Mialot 1984, Dobson & Gorman 1993, Rogers 1997), entretanto, esse tratamento só é recomendado em casos sem metástases (Thrall

1982, Scott et al. 2001) e, ainda assim, para os cães que não responderam aos tratamentos com quimioterápicos (Scott et al. 2001).

A imunoterapia apresenta bons resultados, mas o tratamento é de longa duração (20 a 50 dias), com aplicações intratumorais, semanais, da vacina BCG (Mialot 1984, Rogers 1997). Estas aplicações determinam o aparecimento de edema e necrose nos tumores provocando intensa exsudação sanguinolenta e odor pútrido, o que desencoraja os proprietários a dar continuidade ao tratamento (Rogers 1997, Tinucci-Costa 1999).

O tratamento de eleição é a quimioterapia (Calvert 1984, Rogers 1997); os seguintes protocolos têm sido utilizados: *ciclofosfamida*, indicada na dose de 1 mg/kg ao dia, por via oral, isoladamente ou em associação com *sulfato de vincristina* (VC) (Hernandez-Jauregui 1974, Amber et al. 1990, Morrison 1998); o *metotrexato* é utilizado na dosagem de 0,3 a 0,5 mg/kg, intravenoso ou por via oral na dose de 2,5 mg/m², em aplicações semanais (Brown et al. 1980, Ogilvie & Moore 1995, Morrison 1998). Comparando-se as duas drogas quando em associações com a VC, a *ciclofosfamida* foi a que apresentou melhor resultado, com remissão tumoral da ordem de 93%. Tanto o *metotrexato* quanto a *ciclofosfamida* isolados foram pouco eficazes (Amber et al. 1990). A *doxorubicina* por via intravenosa, na dose de 30 mg/m², tem sido usada com eficácia nesse tumor, principalmente quando há resistência a VC (Mialot 1984, Rogers et al. 1998, Scott et al. 2001). A VC tem sido preconizada como a droga mais indicada e se mostra eficaz em 97% (Calvert et al. 1982, Rosenthal 1988) a 100% dos casos, com efeitos adversos menos frequentes; a dose semanal utilizada é de 0,0125 a 0,025 mg/kg ou 0,7 mg/m², por via intravenosa (Camacho & Laus 1987, Das et al. 1991, Moura & Lausmann 1994, Goodman & Gilman 2002). O tempo de tratamento oscila em torno de quatro a seis semanas (Daleck et al. 1987, Morrison 1998, Scott et al. 2001) ou até oito a 12 semanas (Brandão et al. 2002). Anorexia, vômitos esparsos, diarreia e/ou constipação e leucopenia transitória são os efeitos colaterais observados em cerca de 30% dos animais tratados com VC (Golden & Langston 1988, Erunal-Maralet al. 2000). Esta droga pode causar mielossupressão em doses usuais ou quando utilizada em associações com outras drogas imunossupressoras (Rosenthal 1988). A *vimblastina* (VB) é um quimioterápico usado com menor frequência que a VC no tratamento de neoplasias caninas, e tem sido considerada apenas como mais um recurso terapêutico para o TVT

(Boscos 1988, Singh et al. 1996). As doses semanais preconizadas variam de 2,0 mg/m² (Theilen & Madewell 1987, Golden & Langston 1988) a 2,5 mg/m² (Dobson & Gorman 1993, Ettinger & Feldman 1995), por via intravenosa. O tempo de tratamento do TVT, em geral, varia entre quatro e seis semanas (Scott et al. 2001), porém pode chegar a sete semanas (Wasecki & Mazur 1977). Singh et al. (1996) utilizaram três protocolos de tratamento em 33 cães. Os que utilizaram VC e VB foram igualmente eficazes (91,7%), com remissão completa no 14^o dia. O uso prolongado de VB também pode levar à mielossupressão, com granulocitopenia (Rosenthal 1988, Ogilvie & Moore 1995). O presente estudo teve por objetivo avaliar comparativamente, a resposta de cento e setenta e cinco cães com TVT aos tratamentos com VC e VB.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre maio de 1995 e dezembro de 2002, foram avaliados 165 cães, 90 (54,55%) fêmeas e 75 (45,45%) machos, de diversas raças, com idades entre 1 e 17 anos, todos com neoplasias diagnosticados como TVT genital, TVT genital com metástases em outros locais ou TVT extragenital.

O diagnóstico da neoplasia foi estabelecido por citologia com posterior confirmação histopatológica. Foram realizadas resenha, anamnese e exame físico detalhado de todos os animais. VC (0,025mg/kg) ou VB (2,5mg/m²) foram administrados, semanalmente, por via intravenosa. O tratamento foi feito com VC em 103 animais (62,43%) e VB em 62 cães (37,57%).

O estudo foi realizado no Setor de Dermatologia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; os cães eram levados pelos proprietários para as aplicações dos medicamentos. Nessa ocasião fazia-se, também, uma reavaliação do tumor, observando-se o grau de involução clínica.

RESULTADOS

Sessenta e cinco animais receberam tratamento completo com VC e destes, 64 (98,46%) ficaram curados; apenas um cão (1,54%) não respondeu ao tratamento, mesmo utilizando-se 12 doses de VC. Quinze cães (23,07%) evidenciaram remissão completa da neoplasia com apenas uma ou três aplicações, 43 (66,15%) necessitaram de quatro a seis doses para a total recuperação (Figuras 1 a 3) e somente seis destes animais (9,24%) receberam de sete a dez aplicações da droga até o desaparecimento total do TVT. Quarenta e sete cães (72,31%) apresentaram redução de até 50% do volume inicial da neoplasia nas três primeiras aplicações de VC. Trinta e oito cães (36,89%) submetidos à terapia com VC tive-

ram seus tratamentos abandonados até a terceira aplicação, e destes, 15 (39,47%) já apresentavam diferentes graus de regressão tumoral (remissão



Figura 1. Tumor venéreo transmissível. Canino, sem raça definida, macho, 4 anos de idade. Lesões cutâneas nodulares e ulceradas. Antes do tratamento com vincristina.



Figura 2. Tumor venéreo transmissível. Canino, sem raça definida, macho, 4 anos de idade. Quinze dias após o início do tratamento com vincristina, feitas 2 aplicações. Observa-se involução dos nódulos e cicatrização das úlceras.



Figura 3. Tumor venéreo transmissível. Canino, sem raça definida, macho, 4 anos de idade. Quatro meses após o início do tratamento (total - 4 doses de vincristina). Completa cicatrização das lesões e crescimento dos pêlos.

parcial). Os efeitos colaterais, vômito, diarreia, inapetência, emagrecimento e distúrbios hematológicos, considerados leves ou pouco frequentes, foram observados em 16 cães (15,53%) tratados com VC. Um cão (0,97%) apresentou urticária, logo após a primeira aplicação de VC. A suspensão do tratamento não foi necessária para controle dos efeitos colaterais em nenhum dos animais.

Dos 62 cães tratados com VB, 36 tiveram seus tratamentos finalizados e apresentaram remissão total (100%) do TVT. Em cinco animais (13,89%), a neoplasia regrediu totalmente com até três aplicações, 27 cães (75,00%) ficaram curados com quatro a seis doses e apenas quatro animais (11,11%) necessitaram de sete a oito aplicações de VB para a completa recuperação. Vinte e seis cães (41,93%) tiveram seus tratamentos abandonados até a quarta aplicação de VB e, destes, 11 (42,31%) já evidenciavam remissão parcial da neoplasia. Apenas 10 cães (16,13%) apresentaram efeitos colaterais às aplicações de VB, caracterizados por inapetência, vômitos e apatia; em um animal, que tinha erliquiose, foi necessária a suspensão do tratamento na terceira aplicação; esse animal não retornou para finalizá-lo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Ambas as drogas testadas apresentaram elevada eficiência no tratamento do TVT canino. A VC, droga que vem sendo considerada como a mais indicada, apresenta resposta rápida com 98,46% de remissão, com cura até a sexta aplicação em 89,23% dos casos e média de 4,4 aplicações por animal. Resultados semelhantes, que variam de 97% a 100% de remissão foram descritos anteriormente (Calvert et al. 1982, Vermooten 1987, Amber et al. 1990, DAS et al. 1991, Moura & Lausmann 1994). Resultado discordante foi obtido por Brandão et al. (2002) que observaram apenas 74% de cura, com média de 6,2 aplicações de VC por animal, ao tratar 73 cães com TVT. Em nosso estudo apenas um cão (1,54%) não respondeu completamente ao tratamento, mesmo após 12 aplicações de VC; supomos que tal fato se deva as falhas de administração ocorridas durante o tratamento. Vômitos, diarreia, inapetência, emagrecimento progressivo e distúrbios sanguíneos foram os efeitos colaterais verificados em 15,53% dos cães deste trabalho. Resultado semelhante aos descritos por Calvert et al. (1982) e Erunal-Maralet al. (2000) que observaram efeitos colaterais em 7,31% e 16,6% dos animais tratados com esta droga, respectivamente.

A VB, apesar de pouco utilizada para o tratamento dessa neoplasia, foi eficaz em 100% dos casos, com 88,89% de cura até a sexta aplicação e média de 4,5 aplicações por animal. Estes resultados são melhores que os descritos por Singh et al. (1996) que observaram 91,7% e 95% de cura, respectivamente. Inapetência, vômitos e apatia, observados em 16,13% dos cães tratados com VB, foram considerados raros ao serem comparados aos descritos por Golden & Langston (1988) que enfatizam a frequência de efeitos colaterais dose-dependente. As alterações neurológicas que são consideradas reações limitantes para o tratamento com esta droga (Rosenthal 1988, Ogilvie & Moore 1995) não ocorreram nos cães deste estudo.

Os resultados alcançados neste trabalho com a utilização da VC e da VB, de forma isolada, foram considerados altamente satisfatórios e, para efeitos práticos, pode-se considerar que não houve diferença entre a eficácia de VC (98,46%) e VB (100%). A VC apresentou uma redução tumoral um pouco mais rápida com 69,23% de cães curados até a 4ª aplicação, enquanto a VB determinou a cura completa em 47,22% dos cães até o 4º tratamento. Quanto aos efeitos colaterais pode-se observar que não houve variação significativa em relação ao percentual de animais acometidos, aos sintomas apresentados ou à intensidade destes. Tudo indica que os protocolos que preconizam a associação de VC com ciclofosfamida ou metotrexato (Amber et al. 1990) não apresentam qualquer vantagem, pelo contrário, além de mais caros, são bem menos eficientes do que os que utilizam VB ou VC isolados. VC e VB têm eficácias equivalentes na terapia do TVT, porém a primeira deve permanecer como fármaco de eleição pelo seu custo mais baixo. A VB tem valor de mercado aproximadamente 2 a 5 vezes mais elevado que a VC, dependendo do peso do animal.

REFERÊNCIAS

- Amber E.I., Henderson R.A., Adeyanju J.B. & Gyang E.O. Single-drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumor with cyclophosphamide, methotrexate, or vincristine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4:144-147, 1990.
- Boscos C. Canine transmissible venereal tumor: clinical observations and treatment. *Animal Family*, 3:10-15, 1988.
- Brandão C.V.S., Borges A.G., Ranzani J.J.T., Rahal S.C., Teixeira C.R. & Rocha N.S. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). *Revista de Educação Continuada - CRMV-SP*, 5:25-31, 2002.
- Brodey R.S. & Roszel J.F. Neoplasm of the canine uterus, vagina and vulva: a clinicopathology survey of 90 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 151:1294-1307, 1967.
- Brown N.O., Calvert C. & MacEwen E.G. Chemotherapeutic management of transmissible venereal tumor in 30 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176: 983-986, 1980.
- Calvert C.A. Canine transmissible venereal tumor, p.461-465. In: Gree-

- ne C.E. (Ed.), *Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Saunders, Philadelphia, 1984.
- Calvert C.A., Leifer C.E. & MacEwen E.G. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in the dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181:163-164, 1982.
- Camacho A.A. & Laus J.L. Estudo sobre a eficiência da vincristina no tratamento de cães com tumor venéreo transmissível. *Ars Veterinaria*, 3:37-42, 1987.
- Cohen D. The canine transmissible venereal tumor. A unique result of tumor progression. *Advance in Cancer Research*, 43:75-112, 1985.
- Daleck C.L.M., Ferreira H.I. & Daleck C.R. Novos estudos sobre o tratamento do tumor venéreo transmissível canino (T.V.T.C.). *Ars Veterinaria*, 3:203-209, 1987.
- Das A.K., Das V. & Das D. A clinical report on the efficacy of vincristine on canine transmissible venereal sarcoma. *Indian Veterinary Journal*, 68:575-576, 1991.
- Dobson J.M. & Gorman N.T. *Cancer chemotherapy in small animal practice*. Blackwell Scientific, Oxford, 1993. 213p.
- Erunal-Maral N., Findik M. & Aslan S. Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumor and controlling the recovery period in the bitch. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 107:175-180, 2000.
- Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed., vol. 1 W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1995. 1038p.
- Golden D.L. & Langston V.C. Uses of vincristine and vinblastine in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193:1114-1117, 1988.
- Hernandez-Jauregui P. Efectos de la combinación de ciclofosfamida y prednisona en el linfoma transmissible venéreo canino - Estudio clínico y histológico. *Veterinaria Mexico*, 5:3-9, 1974.
- Higgins D.A. Observations on the canine transmissible venereal tumor as seen in the Bahamas. *Veterinary Record*, 79:67-71, 1966.
- Laging C., Kroning T. Beobachtungen zum Übertragbaren Venerischen Tumor (Sticker) beim Hund. *Tierärztliche Praxis*, 17:85-87, 1989.
- Mialot J.P. *Patologia da reprodução dos caninos domésticos*. A Hora Veterinária, Porto Alegre, 1984. 160p.
- Morrison W.B. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1998. 795p.
- Moura A.R. & Lausmann C.W. Tratamento quimioterápico de tumor (TVT) venéreo transmissível em caninos. *Hora Veterinária*, 78:16-18, 1994.
- Ogilvie G.K. & Moore A.S. *Managing the veterinary cancer patient - a practice manual*. New Jersey, 1995. 542p.
- Rogers K.S. Transmissible venereal tumor. *Compendium Continuing Education for Practicing Veterinarians*, 19:1036-1045, 1997.
- Rogers K.S., Walker M.A. & Dillon H.B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 34:463-470, 1998.
- Rosenthal R.C. Clinical applications of vinca alkaloids. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179:1084-1086, 1988.
- Scott D.W., Miller W.H. & Griffin C.E. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2001. 1528p.
- Singh J., Rana J.S., Sood N., Pangawkar G.R. & Gupta P.P. Clinico-pathological studies on the effects of different anti-neoplastic chemotherapy regimens on transmissible venereal tumour in dogs. *Veterinary Research*, 20:71-81, 1996.
- Theilen G.H. & Madewell B.R. Clinical applications of cancer chemotherapy, p.183-196. In: Theilen G.H. & Madewell B.R. (Eds), *Veterinary Cancer Medicine*, 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
- Thrall D.E. Orthovoltage radiotherapy of canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Radiology*, 23:217-219, 1982.
- Tinucci-Costa M. Tumor Venéreo Transmissível Canino. *Revista de Educação Continuada - CRMV-SP*, 2:199-201, 1999.
- Varaschin M.S., Wouters F., Bernis V.M.O. & Soares T.M.P. Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, Minas Gerais: formas de apresentação clínico-patológicas. *Clínica Veterinária*, 32:32-38, 2001.
- Vermooten M.I. Canine transmissible venereal tumor (TVT) - a review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 58:147, 1987.
- Wasecki A. & Mazur O. Use of vinblastin in the treatment of Sticker's transmissible venereal tumors. *Medycyna-Weterynaryja*, 33:142-143, 1977.