

## Tumor venéreo transmissível canino com remissão espontânea: estudo de caso com ênfase aos exames clínico e citopatológico para monitoramento da evolução tumoral

*Canine transmissible venereal tumor with spontaneous remission: case study with emphasis on clinical and cytopathological exams to monitor tumor evolution*

Thiago Souza Costa<sup>1</sup> , Felipe Noleto de Paiva<sup>1\*</sup> , Bruna Sampaio Martins Land Manier<sup>1</sup> , Monica Yamile Padilla Barreto<sup>1</sup> , Julio Israel Fernandes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil

\*Correspondente: [n-paiva@hotmail.com](mailto:n-paiva@hotmail.com)

### Resumo

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma neoplasia transmitida principalmente através da cópula, com elevada incidência em cães errantes no Brasil. No processo de evolução tumoral do TVTC, são reconhecidas as fases de progressão, estacionária e de regressão. O estado imunológico do hospedeiro está relacionado ao comportamento biológico da doença, contudo, a observação de regressão espontânea em casos de TVTC de ocorrência natural é incomum. Foi atendida uma paciente canina, resgatada da rua, por apresentar massa ulcerada na genitália externa e infestação por carrapatos. Foram realizados exame citopatológico, que diagnosticou TVTC, e exames laboratoriais que evidenciaram anemia discreta e grave trombocitopenia. Com isso e diante da impossibilidade de realizar outros exames, foi também estabelecido o diagnóstico presuntivo de erlichiose monocítica canina (EMC) e instituído tratamento para a hemoparasitose. Durante o acompanhamento, foi observada rápida melhora dos sinais clínicos e das alterações laboratoriais, bem como a redução espontânea da massa tumoral. Em sequência, foi realizada nova avaliação citopatológica do TVTC e verificado o aumento quantitativo de linfócitos maduros e plasmócitos, em meio as células tumorais, achado compatível com a fase estacionária da doença. A partir desse momento, optou-se por realizar apenas acompanhamento clínico e avaliação citopatológica da neoplasia. Foram observados contínua remissão clínica e achados microscópicos compatíveis com a fase de regressão do tumor, até sua remissão completa. Pondera-se que a melhora na saúde geral da paciente após o tratamento da EMC esteja relacionada à regressão espontânea do TVTC, e que realização simultânea de exames clínico e citopatológico seriados pode ser viável e útil ao acompanhamento das fases de evolução do TVTC.

**Palavras-chave:** cães; células redondas; citopatologia; ehrlichiose; neoplasia.

### Abstract

The canine transmissible venereal tumor (TVTC) is a neoplasm transmitted mainly through copulation and with a high incidence in stray dogs in Brazil. In the process of tumor evolution of TVTC, the progression, stationary and regression phases are recognized. The host immunity is related to the disease's biological behavior, however, spontaneous regression observation in cases of naturally occurring TVTC is uncommon. A canine patient was attended, after being rescued from the street, due to an ulcerated mass in the external genitalia and tick infestation. Cytopathological examination, which diagnosed TVTC, and laboratory tests that showed mild anemia and severe thrombocytopenia were performed. In view of the impossibility of carrying out other exams, it was made the presumptive diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis (CME), and treatment was instituted. During follow-up it was observed quick improvement in clinical signs and laboratory changes, as well as a reduction in tumor mass. A new cytopathological evaluation was carried out, and was verified increase in mature lymphocytes and plasmocytes in the midst of the tumor cells, finding compatible with the stationary phase of the disease. From that moment on, it was decided to perform only clinical and cytopathological follow-up. In the following evaluations, continuous clinical remission and cytopathological findings compatible with those described in the regression phase were observed, until its complete remission. It is considered that the improvement in the general health of the patient after the treatment of CME is related to the spontaneous regression of TVTC, and that simultaneous performance of serial clinical and cytopathological exams may be feasible and useful for monitoring the stages of evolution of TVTC.

**Keywords:** cytopatology; dogs; erlichiosis; neoplasia; round cell.

Recebido: 9 de maio de 2022. Aceito: 12 de juho de 2022. Publicado: 29 de julho de 2022.



## Introdução

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma das raras neoplasias transmissíveis de origem clonal e ocorrência natural. A transmissão se dá a partir do transplante de células tumorais viáveis, principalmente durante o acasalamento<sup>(1,2,3)</sup>. Esse transplante celular ocorre como um aloenxerto e as células somáticas tumorais inicialmente ativam mecanismos de evasão de barreiras de reconhecimento pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do novo hospedeiro<sup>(4,5)</sup>. O desenvolvimento tumoral, bem como seu comportamento biológico, dependem de fatores como número de células viáveis transplantadas, evasão do sistema imune, tecido receptor permissivo à transplantação e estado imunológico do animal acometido<sup>(6)</sup>.

São reconhecidas três fases distintas de evolução da doença, as quais clinicamente bem estabelecidas em TVTC transplantados experimentalmente. Contudo, acredita-se que evolução semelhante possa ocorrer em casos de ocorrência natural<sup>(2,7)</sup>. Após a instalação e replicação celular inicial no tecido, inicia-se a fase de progressão (P), na qual ocorre rápida multiplicação celular, com consequente crescimento do tumor. O rápido crescimento das lesões está relacionado aos mecanismos de evasão ao reconhecimento imunológico, através da regulação da expressão de moléculas MHC classes I e II, reduzindo a ação de células dendríticas e da resposta T-citotóxica. Essa fase tende a durar entre três e seis meses em cães adultos e imunocompetentes<sup>(2,3,5,8,9)</sup>. Em cães idosos, filhotes e aqueles imunossuprimidos, o comportamento biológico do TVTC tende a ser mais agressivo, com a manifestação de quadros progressivos ou disseminados da doença, podendo ocorrer focos metastáticos regionais ou à distância, e não evoluir para as próximas fases observadas em cães com boa resposta imunológica<sup>(3,7,10,11)</sup>.

A fase estacionária (E) pode durar meses ou anos e é caracterizada pela redução na velocidade de crescimento das lesões, devido a menor taxa replicativa das células tumorais. O exame histopatológico quando realizado nessa fase da neoplasia, evidencia menor quantificação de figuras de mitose e aumento de infiltrado celular inflamatório, principalmente linfocítico<sup>(12)</sup>. Após a fase E, ocorre a fase de regressão (R), que em geral tende a iniciar após três meses do início das lesões em animais adultos. A fase R é imunologicamente caracterizada pela reversão dos mecanismos imunoinibitórios que ocorreram na fase P. Não são bem estabelecidos os mecanismos pelos quais a regulação positiva da expressão de antígenos MHC classes I e II, restaurando a atividade citotóxica das células *natural killer* (NK). Assim, histologicamente é verificada infiltração maciça de células inflamatórias e colapso do estroma tumoral, com deposição de colágeno<sup>(13,14,15)</sup>.

O exame citopatológico é utilizado rotineiramente

para estabelecer o diagnóstico do TVTC, principalmente nos casos de localização genital, por ser um exame rápido, de fácil execução e altas sensibilidade e especificidade em relação a essa neoplasia. Os achados são caracterizados comumente por amostras hipercelulares, compostas por células redondas, com núcleo arredondado a ovalado, cromatina agregada e citoplasma vacuolizado, que varia de escasso a abundante<sup>(12,16,17,18,19)</sup>. Apesar de as fases da doença serem bem caracterizadas clínica e histologicamente em animais com TVTC induzidos experimentalmente, os casos de regressão espontânea de TVTC são incomuns em cães com ocorrência natural da neoplasia<sup>(2,5)</sup>. Ainda, são raros os estudos envolvendo a avaliação das fases de evolução do TVTC através de exame citopatológico e sua aplicabilidade na rotina clínica. Nesse contexto, o objetivo desta descrição é apresentar um caso de TVTC com remissão espontânea, abordando os exames clínico e citopatológico como ferramenta de acompanhamento da evolução da neoplasia.

## Relato de Caso

Foi atendido um canino, fêmea, adulto, resgatado da rua há dois meses, apresentando secreção vaginal serossanguinolenta. Na anamnese foram relatadas apatia e inapetência, e, durante o exame físico, foi observado aumento de volume ulcerado na região genital externa, medindo 4 cm de diâmetro e drenando secreção serossanguinolenta. Além do aumento de volume, observaram-se mucosas oral e ocular discretamente pálidas, esplenomegalia moderada à palpação abdominal e ectoparasitas (pulgas e carrapatos). O dia da primeira consulta foi considerado o momento zero quanto à evolução do quadro clínico. Foram realizados hemograma, bioquímica sérica (ureia, creatinina, alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina [FA], proteínas totais e frações), e colheita de amostra da lesão genital através da técnica de punção por agulha fina, para análise citopatológica.

No hemograma foram observadas discreta anemia normocítica normocrômica arregenerativa (hematócrito 26%, hemoglobina 8,2 g/dL; hemácias 4,0 x 10<sup>6</sup> células/ $\mu$ L) e trombocitopenia grave (20.000 células/ $\mu$ L), e a análise da bioquímica sérica evidenciou aumento das proteínas totais (9,0 g/dL), com redução da concentração de albumina (1,6 g/dL) e elevação de globulinas (7,4 g/dL). As demais análises bioquímicas não apresentaram alterações. Diante dos achados clínico-laboratoriais foi solicitada sorologia para a pesquisa de anticorpos reagentes anti-*Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys*, e PCR para a pesquisa de *Ehrlichia canis*, contudo, o tutor optou por não realizar os referidos exames. A análise citopatológica da lesão genital evidenciou população monomórfica de células redondas, com núcleo central,

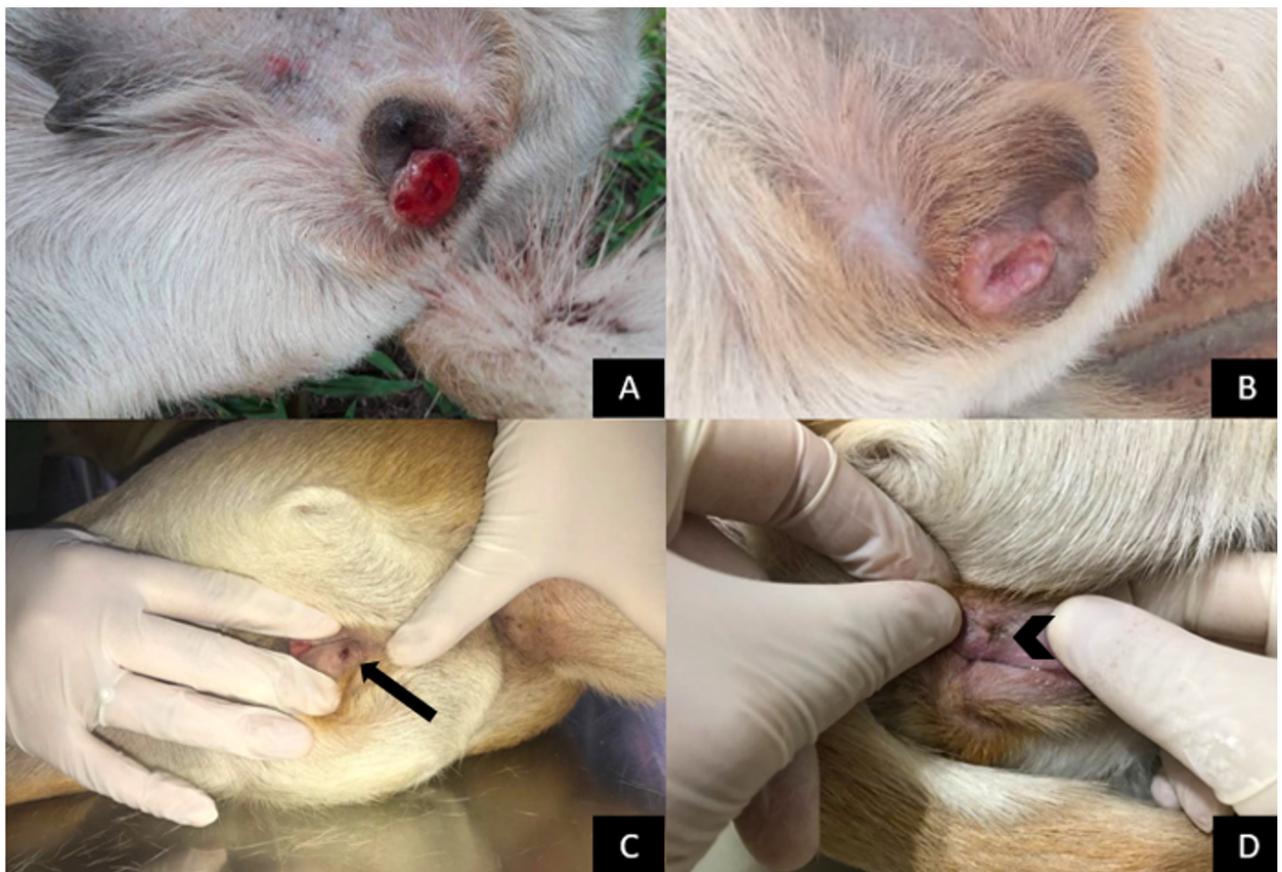
grande e arredondado, com cromatina agregada e nucléolos excêntricos, além de citoplasma abundante e vacuolizado, sendo os achados compatíveis com TVTC.

Diante dos resultados das análises clínico-laboratoriais foi estabelecido o diagnóstico de TVTC genital e diagnóstico presuntivo de erlichiose monocítica canina (EMC). Foi iniciado protocolo terapêutico voltado à EMC, com a administração oral de doxiciclina, na dose de 5 mg/Kg, a cada 12 horas, durante 28 dias, além da prescrição mensal de afoxolaner como tratamento e prevenção de reinfestações por ectoparasitas. Devido a impossibilidade de tratamento concomitante das comorbidades, foi recomendado o acompanhamento semanal da paciente, com a realização de novos exames laboratoriais, visando o início do tratamento quimioterápico do TVTC com sulfato de vincristina.

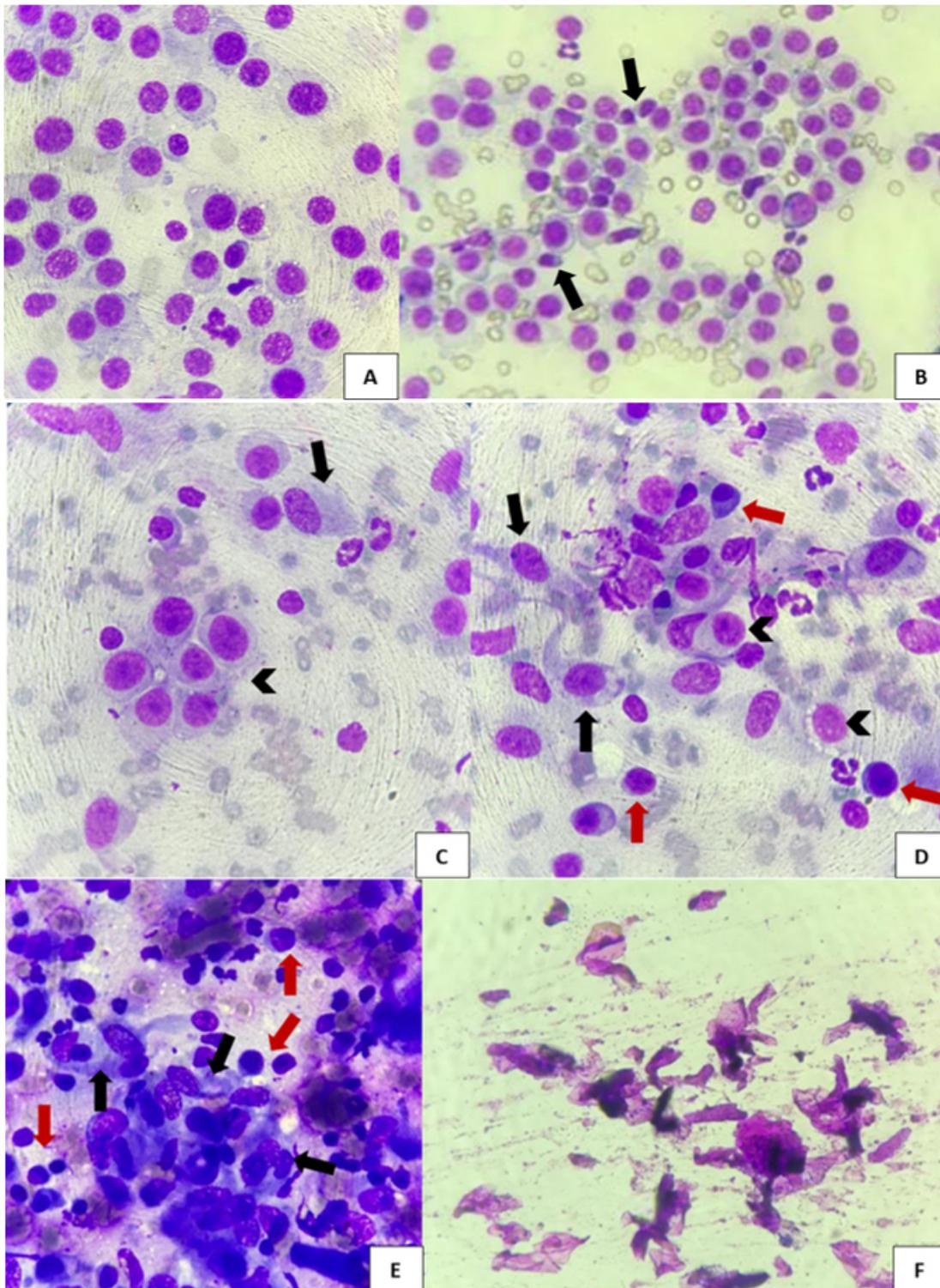
Decorridos 15 dias do início da antibioticoterapia (dia +15), a paciente apresentou significativa melhora clínica, e os parâmetros hematológicos retornaram à normalidade, a exceção do nível sérico de globulinas, que se manteve elevado (6,0 g/dL). Ao realizar a inspeção da lesão genital, foi verificada redução parcial da massa

tumoral e dos sinais inflamatórios, incluindo eritema e secreção serossanguinolenta. Nova análise citopatológica da neoplasia mostrou que, além das células características do TVTC, havia grande quantidade de linfócitos maduros junto às células tumorais. Após 28 dias e o término da antibioticoterapia, a paciente foi reavaliada, visando novamente o início do tratamento do TVTC. Contudo, o aumento de volume inicial estava restrito a uma lesão puntiforme eritematosa ao centro de uma cicatriz (dia +30).

O tratamento quimioterápico previsto foi suspenso e nova avaliação foi realizada após 15 dias, quando se constatou apenas área cicatricial no local da lesão genital primária (dia +45). Foi realizada nova análise citopatológica, por esfoliação local, sendo observadas células epiteliais de descamação. Considerando a ausência da lesão macroscópica e de células tumorais, foi estabelecida a condição de regressão espontânea do TVTC, e a paciente recebeu alta clínica. As figuras 1 e 2 ilustram, respectivamente, a evolução clínica da neoplasia na genitália externa e os aspectos citopatológicos ao longo do curso clínico da neoplasia.



**Figura 1.** Evolução do quadro clínico do TVTC. A) Dia 0. Aumento de volume na genitália externa, de superfície ulcerada e medindo 4 cm de diâmetro. B) Dia +15. Redução do aumento de volume e dos sinais de inflamação e secreção. C) Dia +30. Pequena lesão puntiforme na genitália externa (seta preta). D) Dia +45. Cicatriz na região do leito tumoral na genitália externa (ponta de seta).



**Figura 2.** Fotomicrografias do TVTC nas diferentes fases de evolução clínica. A) Dia 0. População monomórfica de células redondas, com núcleo central, grande e redondo, cromatina agregada e nucléolos evidentes, citoplasma abundante e vacuolizado. Diff-Quick, 40x. B) Dia 0. Linfócitos maduros (setas) em meio às células do TVTC. Diff-Quick, 40x. C e D) Dia +15. Amostra tumoral hipocelular (pontas de seta), com linfócitos, plasmócitos (setas vermelhas) e fibroblastos (setas pretas). Diff-Quick, 40x. E) Dia +30. Aumento no quantitativo de células linfóides (setas vermelhas) e fibroblastos (setas pretas), assim como ausência de células neoplásicas. Diff-Quick, 100x. F) Dia +45. Fragmentos de queratina e ausência de células tumorais e inflamatórias. Diff-Quick, 40x.

## Discussão

O TVTC é uma neoplasia transmissível através da transplantação de células tumorais, principalmente através da cópula. Por esse motivo, cães errantes ou com livre acesso à rua são mais predispostos ao desenvolvimento da doença<sup>(1,2,18,19)</sup>. Destaque-se que a paciente avaliada neste estudo de caso foi resgatada da rua poucos meses antes do diagnóstico, o que certamente favoreceu o contato com outros animais e a transmissão da neoplasia. A avaliação clínica minuciosa dos oncopatas é necessária ao conhecimento da saúde geral e estabelecimento da conduta diagnóstica e terapêutica adequada em cada caso<sup>(3,12)</sup>. Nos que se refere aos animais errantes, sem histórico clínico conhecido, esse detalhamento é ainda mais importante para diagnosticar e tratar possíveis comorbidades e estabelecer prioridades no tratamento. Nesse contexto, estudo realizado em escala global por Strakova & Murchison (2014)<sup>(20)</sup>, apontou que 17% dos cães acometidos por TVTC apresentavam alguma comorbidade.

No dia 0 foi observado aumento de volume eritematoso e ulcerado na genitália externa, além de palidez das mucosas oral e ocular, esplenomegalia moderada à palpação abdominal e infestação por pulgas e carrapatos. A apresentação macroscópica do aumento de volume genital e o histórico de vida livre favoreceram o diagnóstico presuntivo de TVTC<sup>(3,12,18)</sup>. Contudo, os demais sinais clínicos observados eram genéricos e passíveis de associação a diversas doenças, sobretudo de natureza infecciosa e/ou neoplásica. As alterações laboratoriais de anemia normocítica normocrômica arregenerativa e trombocitopenia grave estão frequentemente associadas a doenças infecciosas<sup>(21,22)</sup> e são também observadas como síndromes paraneoplásicas, inclusive nos casos de TVTC<sup>(12,23)</sup>. Já a infestação por carrapatos somada a hiperglobulinemia e esplenomegalia, no entanto, constituíram fortes indícios de doença transmitida por esse vetor<sup>(22)</sup>.

A EMC é uma doença causada pela bactéria *Ehrlichia canis*, transmitida por vetores carrapatos, e considerada endêmica na região do Rio de Janeiro<sup>(24)</sup>. O diagnóstico presuntivo é estabelecido a partir da observação de sinais clínicos e alterações laboratoriais relacionadas a presença do agente etiológico e a reações imunomediadas<sup>(25,26)</sup>. Para a confirmação do diagnóstico são necessárias a observação de mórulas do agente em células infectadas, ou a realização de exames específicos para a detecção de anticorpos e/ou do antígeno<sup>(22)</sup>. No presente caso foi solicitada a realização de exames sorológicos para a pesquisa de anticorpos reagentes anti-*Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys*, e PCR para pesquisa de *Ehrlichia canis*, mas devido a restrições financeiras, o tutor optou por prosseguir o atendimento e a terapêutica pautado conforme o diagnóstico presuntivo.

A realização concomitante de protocolos de

tratamento para enfermidades de natureza distinta pode ser desafiadora e deve levar em consideração fatores como gravidade das doenças, possíveis efeitos adversos relacionados aos fármacos e as condições gerais do paciente. No presente caso, optou-se por tratar inicialmente a EMC, visto que as alterações clínicas e laboratoriais relacionadas a essa doença eram de maior significância que as desencadeadas pelo TVTC, neste caso de localização restrita à genitália. Assim, ponderou-se que realização da quimioterapia antineoplásica para tratar o TVTC em um primeiro momento poderia induzir mielotoxicidade e agravar o quadro de imunossupressão em que o animal já se encontrava, o que poderia limitar a resposta ao tratamento da EMC.

Após o início do tratamento para EMC, houve rápida melhora dos sinais clínicos e parâmetros hematológicos, bem como redução parcial do TVTC. Apesar do conhecimento de que o TVTC pode apresentar regressão espontânea em casos de ocorrência natural, essa forma de evolução é considerada incomum e não está completamente elucidada<sup>(23,27,28,29)</sup>. A realização de novo exame citopatológico da lesão permitiu a observação do aumento da população de linfócitos maduros e plasmócitos em meio às células neoplásicas, sendo esse achado corresponde à fase estacionária, a partir da avaliação histopatológica<sup>(30)</sup>. A realização sequencial de exames citopatológicos permitiu a observação da substituição gradual das células neoplásicas por células linfóides e fibroblastos, achados que caracterizam histologicamente a fase de regressão<sup>(28,30,31)</sup>. Após a regressão clínica completa da neoplasia, o último exame citopatológico realizado exibiu apenas restos de células queratinizadas, o que permitiu concluir se tratar de um caso de regressão espontânea e cura do TVTC.

A análise citopatológica é considerada o exame de eleição para o diagnóstico das formas genitais do TVTC<sup>(3,14,18)</sup>. O conhecimento das nuances microscópicas relacionadas a cada fase da evolução clínica da doença pode auxiliar o clínico na tomada de decisão sobre instituir ou não o tratamento em cada paciente. Contudo, são necessários estudos adicionais para confirmar e validar se, através da citopatologia, é possível e confiável determinar as fases estacionária ou de regressão do TVTC, a partir de uma técnica pouco invasiva, de baixo custo e altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico dessa neoplasia. Isso permitiria o monitoramento eficiente da evolução clínica do TVTC.

O comportamento biológico do TVTC, bem como o curso das fases relacionadas, parece estar ligado ao estado imunológico do hospedeiro<sup>(3,29)</sup>. Assim, animais muito jovens, idosos ou imunocomprometidos tendem a apresentar manifestações clínicas mais agressivas, enquanto cães adultos e em bom estado de saúde podem apresentar evolução clínica favorável<sup>(3,7,10,11)</sup>. Nesse contexto, o tratamento da EMC e o controle da infestação

por ectoparasitos, bem como o fato de o animal ter sido recolhido da rua e submetido a manejo nutricional adequado, possivelmente influenciaram positivamente no processo de regressão espontânea da neoplasia.

## Conclusão

Este estudo de caso de TVTC indica que a melhora na saúde geral da paciente após o tratamento da EMC esteja relacionada à regressão espontânea do TVTC, e que realização simultânea de exames clínico e citopatológico seriados pode ser viável e útil ao acompanhamento das fases de evolução do TVTC. Contudo, vale destacar a importância da realização de estudos adicionais de maior escala para confirmar e validar esses achados.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse de nenhuma ordem.

## Contribuições do autor

**Conceituação:** R T. S. Costa, F. N. de Paiva e J. I. Fernandes. **Investigação:** R T. S. Costa, F. N. de Paiva, B. S. M. L. Manier e M. Y. P. Barreto. **Metodologia:** R T. S. Costa, F. N. de Paiva, B. S. M. L. Manier e M. Y. P. Barreto. **Supervisão:** J. I. Fernandes. **Redação (esboço original):** R T. S. Costa, F. N. de Paiva e J. I. Fernandes. **Redação (revisão e edição):** R T. S. Costa, F. N. de Paiva, B. S. M. L. Manier, M. Y. P. Barreto e J. I. Fernandes.

## Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## Referências

- Murchison EP, Wedge DC, Alexandrov LB, Fu B, Martincorena I, Ning Z, Tubio JMC, Werner EI, Allen J, De Nardi AB, Donelan EM, Marino G, Fassati A, Campbell PJ, Yang F, Burt A, Weiss RA, Stratton MR. Transmissible dog cancer genome reveals the origin and history of an ancient cell lineage. *Science*. 2014;343(6169):437-440. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1247167>
- Abeka YT. Review on Canine Transmissible Venereal Tumor (CTVT). *Cancer therapy and Oncology International Journal*. 2019;14(4):1-9. doi: <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2019.14.555895>
- Woods JP. Canine Transmissible Venereal Tumor. In: Vail D, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6 ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2020. p.781-784.
- Ostrander A, Davis BW, Ostrander GK. Transmissible tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*. 2016;32(1):1-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.10.001>
- Cell-mediated immunity and expression of MHC class I and class II molecules in dogs naturally infected by canine transmissible venereal tumor: Is there complete spontaneous regression outside the experimental CTVT? *Research in Veterinary Science*. 2022;145:193-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.02.020>
- Ujvari B, Gatenby RA, Thomas F. The evolutionary ecology of transmissible cancers. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;39:293-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.02.005>
- Ganguly B, Das U, Das AK. Canine Transmissible Venereal Tumour: a Review. *Veterinary Comparative Oncology*. 2013;14(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1111/vco.12060>
- Hsiao Y, Liao KW, Hung SW, Chu RM. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- $\beta$ 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *The Journal of Immunology*. 2014;172(3):1508-1514. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1508>
- Liu CC, Wang YS, Lin CY, Chuang TF, Liao KW, Chi KH, Chen MF, Chiang HC, Chu RM. Transient downregulation of monocyte-derived dendritic-cell differentiation, function, and survival during tumoral progression and regression in an in vivo canine model of transmissible venereal tumor. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2008;57(4):479-491. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-007-0386-0>
- Siddle HV, Kaufman J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology*. 2015;144(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12377>
- Costa TS, Paiva FN, Gonzaga GM, Berutti BM, Veiga CCP, Spíndola BF, Alonso LS, Fernandes JI. Canine Transmissible Venereal Tumor in the Larynx with Pulmonary Metastasis. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2022; 50(Suppl 1): 764. doi: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.120292>.
- Costa MT, Castro KF. Tumor venéreo transmissível. In: Daleck CR, De Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed. São Paulo: Editora Roca; 2016. p. 991-1013.
- Hsiao YW, Liao KW, Chung TF, Liu CH, Hsu CD, Chu RM. Interactions of host IL-6 and IFN- $\gamma$  and cancer-derived TGF- $\beta$ 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2008;57(7):1091-1104. doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-007-0446-5>
- Agnew DW, Maclachlan NJ. Tumors of genital system. In: Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. 5 ed. Ames: Wiley Blackwell; 2017. p.689-722.
- Ballesterio FH, Montoya FL, Yamatogi RS, Duzanski AP, Araújo JP, Oliveira RA, Rocha NS. Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs? *Veterinary and Comparative Oncology*. 2018;16(3):370-378. doi: <https://doi.org/10.1111/vco.12388>
- Amaral AS, Silva SB, Ferreira I, Fonseca LS, Andrade FHEA, Gaspar LFJ, Rocha NS. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Revista Portuguesa de ciências veterinárias*. 2007;102(563-564):253-260. Disponível em: [http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/12\\_2007.htm](http://www.fmv.ulisboa.pt/spcv/12_2007.htm)
- Lima CRO, Rabelo RE, Vulcani VAS, Furtado AP, Helrigel PA, Brito LAB, Moura VMBD. Morphological patterns and malignancy criteria of transmissible venereal tumor in cytopathological and histopathological exams. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2013;50(3):238-246. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.v50i3p238-246>
- Pimentel PA, Oliveira CS, Horta RS. Epidemiological study of canine transmissible venereal tumor (CTVT) in Brazil, 2000–2020. *Preventive veterinary medicine*. 2021;197:105526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105526>.

19. Huppés RR, Silva CG, Uscategui RAR, De Nardi AB, Souza FW, Tinucci-Costa M, Amorim RL, Pazzini JM, Faria JML. Venereal Transmissible Tumor (TVT): Retrospective Study of 144 Cases. *Ars Veterinaria*. 2014;30(1):13-18. doi: <http://dx.doi.org/10.15361/2175-0106.2014v30n1p13-18>
20. Strakova A, Murchison EP. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC veterinary research*. 2014;10(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0168-9>
21. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & vectors*. 2011;4(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
22. Sainz A, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, Solano-Gallego L. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & vectors*. 2015;8(1):1-20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0649-0>
23. Birhan G, Chanie M. A review on canine transmissible venereal tumor: from morphologic to biochemical and molecular diagnosis. *Academic Journal of Animal Diseases*. 2015;4(3):185-195. doi: <https://doi.org/10.5829/idosi.ajad.2015.4.3.95245>
24. Silva MVM, Fernandes RA, Nogueira JL, Ambrósio CE. Erliquiose canina: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*. 2011;14(2):139-143. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/4149>
25. Sousa VRF, Almeida ABPF, Barros LA, Sales KG, Justino CHS, Dalcin L, Bomfim TCB. Avaliação clínica e molecular de cães com erliquiose. *Ciência Rural*. 2010;40(6):1309-1313. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782010000600011>
26. Das Neves EC, De Souza SF, De Carvalho YK, Ribeiro VMF, Medeiros LS. Erliquiose Monocítica Canina: Uma zoonose em ascensão e suas limitações diagnósticas no Brasil. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*. 2014;12(40):1-7. Disponível em: <https://medvop.com.br/erliquiose-monocitica-canina-uma-zoonose-em-ascensao-e-suas-limitacoes-diagnosticas-no-brasil/>
27. Arcila-Villa A, Dussán-Lubert C, Pedraza-Ordoñez F. Distribution and prevalence of transmissible venereal tumor in the Colombian canine population. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2018;31(3):180-187. doi: <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v31n3a02>
28. Frampton D, Schwenzer H, Marino G, Butcher LM, Pollara G, Kriston-Vizi J, Venturini C, Austin R, De Castro KF, Ketteler R, Chain B, Goldstein RA, Weiss RA, Beck S, Fassati A. Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. *Cancer Cell*. 2018;33:620-633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.003>
29. Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Veterinary clinical pathology*. 2019;48(4):730-739. doi: <https://doi.org/10.1111/vcp.12805>
30. Stockmann D, Ferrari HF, Andrade AL, Lopes RA, Cardoso TC, Luvizotto MCR. Canine transmissible venereal tumors: aspects related to programmed cell death. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 2011;4(1):67-75. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/72386>
31. Santos FGA, Vasconcelos AC, Nunes JES, Cassali GD, Paixão TA, Martins AS, Silva SS, Martins RF, Moro L. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2008;60(3):607-612. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000300013>