

TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL CANINO: ANÁLISE DA CASUÍSTICA 2008-2014 NO HOSPITAL VETERINÁRIO DE BOTUCATU

Haline Ballestero Fêo¹
Luis Mauricio Montoya Floréz¹
Noeme Sousa Rocha²

RESUMO

O Tumor Venéreo Transmissível (TVT) é um tumor de células redondas de origem incerta, cuja disseminação ocorre principalmente por contato sexual ou por transplante direto de célula neoplásica. Com o objetivo de estabelecerem-se parâmetros segundo a predisposição sexual, racial, etária e principalmente quanto à localização extragenital de maior incidência desse tumor em cães, foi realizado um estudo retrospectivo de 260 casos de ocorrência natural de TVT no período de 6 anos. Os cães mais acometidos foram os machos, sem raça definida (SRD) e com idade acima de 7 anos. A região de acometimento mais frequente é a genitália, seguida pela região nasal, fato esse que leva o TVT a um novo patamar na lista de diagnósticos diferenciais quando consideramos os sinais clínicos de epistaxe uni e/ou bilateral, dispneia compensatória, secreção mucopurulenta a serosanguinolenta e obstrução nasal.

Palavras-chave: tumor venéreo transmissível, cão, extragenital, nasal, epistaxe.

CANINE TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOR: CASUISTIC ANALYSIS OF 2008-2014 AT THE VETERINARY HOSPITAL OF BOTUCATU

ABSTRACT

The Transmissible Venereal Tumor (TVT) is a round cell tumor with uncertain origin, which is spread by sexual contact or by direct transplantation of neoplastic cells. In order to establish parameters according to sexual, racial, age predisposition and mainly to the extragenital location with the highest incidence of this tumor in dogs, a retrospective study of 260 cases of naturally occurring TVT was performed during the period of 6 years. The most affected dogs were male, with mixed breed and over the age of 7 years. The most frequent involvement region is the genitalia, followed by the nasal region, a fact that leads the TVT to a new level in differential diagnosis considering the clinical signs of uni and/or bilateral epistaxis, compensatory dyspnea, sanguinopurulent or mucopurulent discharge and nasal obstruction.

Keywords: transmissible venereal tumor, dog, extragenital, nasal, epistaxis.

TUMOR VENÉREO TRANSMISÍVEL CANINO: ANÁLISIS DE CASOS DE 2008-2014 EN EL HOSPITAL VETERINARIO DE BOTUCATU

RESUMEN

El Tumor Venéreo Transmisíbel (TVT) es un tumor de células redondas de origen incierta, su diseminación ocurre principalmente por el contacto sexual o por el trasplante directo de células neoplásicas. Con el objetivo de establecer parámetros según la predisposición sexual,

¹ Departamento de Clínica Veterinária da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Correspondência.

² Professora do Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

racial, etaria y la localización extragenital de mayor incidencia de ese tumor en perros atendidos en el Hospital Veterinario de Botucatu, fue realizado un estudio retrospectivo con 260 casos de ocurrencia natural de TVT durante el periodo de 6 años. Los machos, sin raza definida (SRD) y con edad superior a 7 años fueron los más afectados. La región más afectada fue la genital, seguida por la región nasal, este último aspecto, lleva al TVT a un nuevo nivel en la lista de diagnósticos diferenciales cuando consideramos los signos clínicos de epistaxis uni y/o bilaterar, dispeña compensatoria, secreción mucopurulenta a serosanguinolenta y obstrucción nasal.

Palabras clave: tumor venéreo transmisible, perro, extragenital, nasal, epistaxis.

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia contagiosa e sexualmente transmissível, que em condições naturais afeta somente caninos (*Canis familiaris*) (1). O TVT foi reportado pela primeira vez por Hüzzard em 1820 e descrito em 1828 por Delabere-Blaine. No entanto, apenas no século XX, após um relato feito por Sticker, é que o tumor tornou-se consagrado, sendo, então, por muitos anos, designado de Tumor de Sticker.

Sticker constatou que essa neoplasia é transmissível por células transplantáveis, com localização predominantemente venérea, afetando o pênis e a vagina de cães, mas também podendo ser encontrado em regiões extragenitais (2), como o plano nasal (3,4,5). Isso se deve principalmente ao fato de os hábitos sociais dos cães incluírem, dentre outros, o farejamento e as lambeduras, além do contato direto em locais onde houve abrasão cutânea (6,7,8).

O TVT também já foi chamado de sarcoma infeccioso, linfossarcoma infeccioso, granuloma venéreo e condiloma canino, o que reflete a incerteza quanto à sua origem histológica (9). Atualmente o tumor se inclui no grupo dos “Tumores de Células Redondas”, juntamente com os mastocitomas, carcinomas de células basais, linfomas e histiocitomas (10), caracterizando-se como linfocitoide ou plasmocitoide, de acordo com o tipo celular presente, podendo ser ainda classificado como misto, quando há presença dos dois tipos celulares (11).

A diferença significativa de danos no DNA entre os tipos celulares do TVT aponta para a existência de linhagens celulares distintas, na qual o tipo plasmocitóide está associado com maior quantidade de quebras de DNA. Em vista disso, acredita-se que este tipo é mais agressivo, ou seja, com um maior grau de malignidade, quando se compara com os de morfologias linfocitóide ou mista (12).

A doença é frequentemente diagnosticada em cães, e acomete sobretudo os sexualmente ativos (13) e sem raça definida (14). Esse fato reflete uma população de cães mestiços (15) e com fácil acesso às ruas (16), o que permite promiscuidade entre os mesmos (1,8,15). Normalmente o tumor se apresenta como pequenas áreas elevadas, com aspecto de couve-flor ou nodular, cor de carne, friável, com presença de secreção serosanguinolenta e possível infecção bacteriana secundária (6,17).

A presença do TVT foi assinalada em todos os continentes, com maior prevalência nas zonas de clima tropical e subtropical e em grandes cidades (1,5,15,18), com maior incidência na primavera e no verão, correspondendo a 57,9% dos casos relatados durante o ano (19).

O diagnóstico é feito mais comumente pelo exame físico onde se observa o tumor na genitália externa. Nos casos onde o tumor genital não é observado e há suspeita em outras regiões do corpo, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e/ou a impressão sobre lâmina de microscopia (“imprint”) são necessários, podendo também ser diagnosticado por exame histopatológico (15,20).

O tumor responde a diversas formas de tratamento, como a radioterapia, cirurgia ou criocirurgia, sendo que a quimioterapia é aceita como a mais efetiva para o TVT (12,21). O

tratamento com o quimioterápico sulfato de vincristina é muito eficaz e o de eleição, apresentando prognóstico favorável (22), exceto para os que apresentam metástases (6) ou resistência a quimioterapia (23).

No Brasil, a frequência do TVT é bastante elevada, entretanto existem poucos trabalhos mostrando estatisticamente sua incidência (18). Assim, o objetivo é realizar uma análise retrospectiva de cães com ocorrência natural do TVT, observando-se a raça, idade, sexo e local de maior incidência, contribuindo com o encontro de informações para o controle dessa neoplasia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo dos casos de tumor venéreo transmissível (TVT) canino, registrados no Serviço de Patologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (HV-FMVZ-UNESP), campus de Botucatu, durante o período de janeiro de 2008 a dezembro de 2014.

Foram analisados dados referentes à raça, idade, sexo e localização da massa tumoral. No que se refere à região corpórea acometida, considerou-se o acometimento de múltiplas regiões quando foram encontrados registros de lesões, comprovadamente relacionada ao TVT. Com relação ao método de diagnóstico, foi considerada a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF).

As análises foram realizadas mediante estatística de tipo descritiva utilizando o programa Microsoft® Excel® 2007 para Windows.

RESULTADOS

No total foram registrados 260 casos. Neste grupo de animais, o exame clínico proporcionou inicialmente a suspeita do TVT. Os principais sinais clínicos observados foram descargas serosanguinolentas oriundas da vulva, pênis, cavidade nasal (figura 1), além da presença de massa em prepúcio ou vulva e nodulações em pele, cavidade oral e córnea. Ao exame físico, a grande maioria das massas na genitália era friável e ulcerada, podendo ser observado ou não presença de áreas necrosadas.

A presença do tumor foi registrada em 24 raças distintas, das quais os animais sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos (77,3 %), seguidos pelo Poodle (3,8%), Daschound e Pit bull (2,6%), Boxer (2,3%), Labrador (1,9%), Cocker Americano (1,5%), Pastor Alemão, Dálmata e Fox Paulistinha (0,76%), e em proporções de 0,3% outras raças (figura 2).

A idade predominante dos animais foi acima de 7 anos, sendo que um animal tinha 26 anos. Porém, do total de animais, 52 deles não tiveram sua idade computada, pois o proprietário não soube informar (figura 3). Todos tinham acesso à rua ou nela viviam.

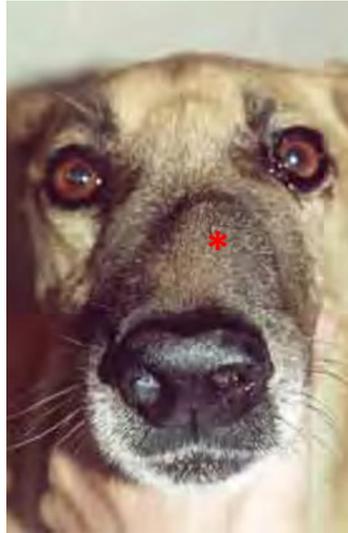


Figura 1. Apresentação do TVT nasal com deformidade de face (*), secreção nasal purulenta e epistaxe (→).

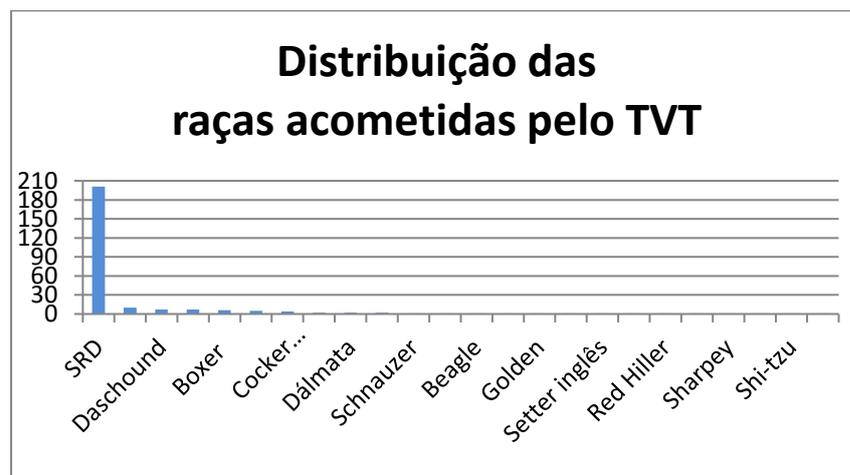


Figura 2. Distribuição das raças acometidas pelo TVT.

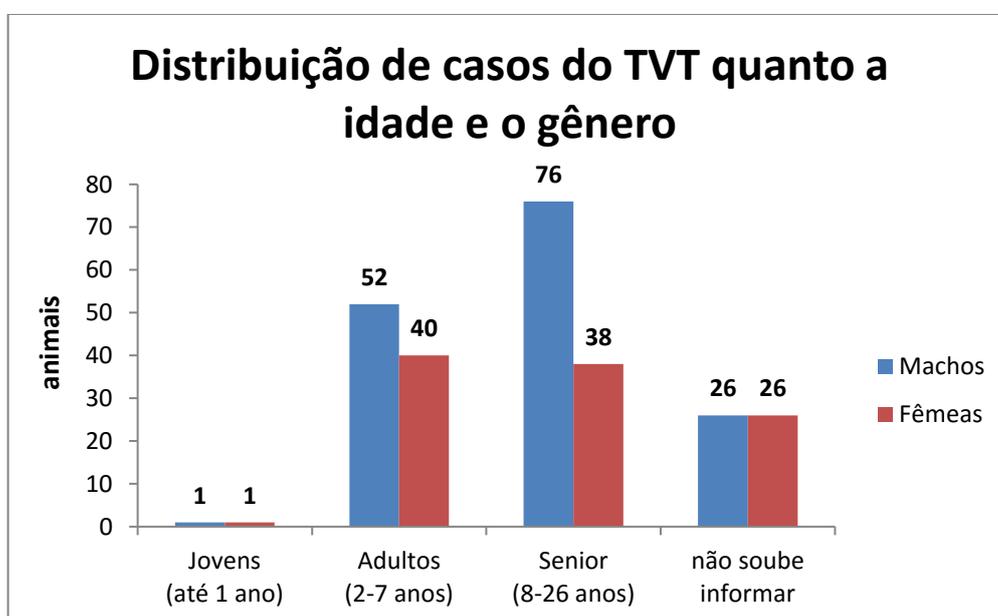


Figura 3. Distribuição de casos do TVT quanto à idade e o gênero.

Nesse estudo constatou-se uma maior incidência do TVT em machos com um total de 155 (59,6%) animais em relação a fêmeas, com 105 (40,4%) animais. A genitália externa foi o local de maior prevalência do tumor (179 casos), seguido pela apresentação nasal (32), cutânea (29), cavidade oral (14), linfonodos (9), face (7), mama em cadelas (5), ânus (4) e córnea (1) (figura 4), sendo o tipo celular mais frequente o plasmocitoide (64,3%), quando comparado com o linfocitoide (2,8%) ou misto (0,3%). Os casos que não tiveram seu subtipo descrito totalizaram 32,5%.

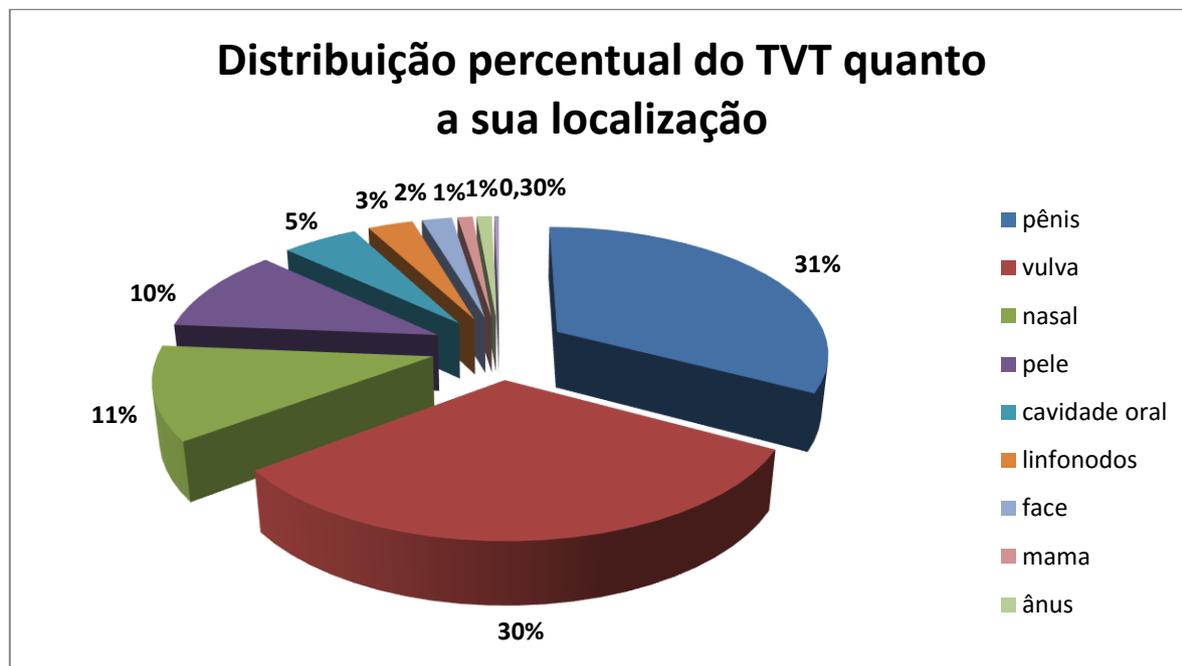


Figura 4. Distribuição percentual do TVT quanto a sua localização.

DISCUSSÃO

A ocorrência do TVT principalmente em cães não domiciliados é bastante frequente em nosso meio (18), apresentando normalmente seu desenvolvimento na mucosa da genitália externa (15,24), embora metástase em outros locais como região nasal e oral, região ocular e cutânea também podem ser acometidas (25).

Gonzalez et al. (26), assim como Sousa et al. (27) e Silva et al. (15) relatam maior envolvimento genital quando comparado com o cutâneo. Brandão et al. (18), em estudos realizados com animais da região de Botucatu observaram resultados semelhantes, além de nódulos em cavidade oral, globo ocular e terceira pálpebra. No presente estudo, além da grande incidência na genitália, a apresentação nasal foi a segunda região de maior frequência do tumor, fato esse que leva o TVT a um novo patamar na lista de diagnósticos diferenciais em casos de epistaxe uni e/ou bilateral, dispneia compensatória, secreção mucopurulenta a serosanguinolenta e obstrução nasal.

O tropismo extragenital é atribuído ao TVT quando localizado em qualquer região do corpo do animal, sem que a genitália esteja envolvida (28). Da mesma forma que Amaral et al. (29), na maioria dos casos de localização extragenital, a genitália também estava comprometida e/ou havia história de TVT anterior, atribuindo o fato ao processo de invasão e metástase. Além disso, devemos considerar que os animais possuem hábitos sociais diversos, como farejar e lambe, o que promove uma maior predisposição do TVT em áreas extragenitais. Quando a localização é em cavidade nasal, cavidade oral ou região ocular, os

sinais clínicos caracterizam-se por espirros, dispneia, epistaxe, halitose intensa, queda de dentes, epífora e deformação oral ou facial (5).

Dentre os diagnósticos diferenciais, podemos considerar a *Ehrlichia canis* (30-32) como potente causa para epistaxe, além de Leishmaniose (33-35), tumores intranasais (36), infecções fúngicas (37,38), intoxicação por rodenticidas anticoagulantes (36) e presença de corpos estranhos na cavidade nasal. Segundo Mylonakis et al. (36) a Leishmaniose ocorrendo isoladamente ou em combinação com a Erliquiose monocítica canina foram as principais causas de epistaxe canina, sendo que os animais podem apresentar epistaxe apenas ou em combinação com outros sinais clínicos.

A patogênese da epistaxe induzidas pela Leishmaniose canina não está completamente esclarecida, no entanto, tem-se sugerido que ocorre devido a um mecanismo multifatorial, combinando uma função plaquetária prejudicada, aumento de viscosidade do soro, atribuída a hiperglobulinemia (34), e ulceração nasal da mucosa, além de uma possível rinite crônica (33). No caso da Erliquiose monocítica canina a epistaxe ocorre em grande parte como consequência da trombocitopenia e/ou trombocitopatia (39,36).

Segundo Rocha et al. (3) o diagnóstico citológico do TVT nasal é fundamental para pacientes que requerem tratamento imediato, principalmente quando apresentam dispneia. Sem a identificação exata do tipo de neoplasia, corre-se o risco de instituir tratamentos citostáticos para uma lesão granulomatosa não neoplásica, e assim desnecessariamente expor o paciente à toxicidade dos fármacos antitumorais (27).

Embora Rocha et al. (3) não tenham observado causas relevantes de imunossupressão ou doenças associadas, a ocorrência do TVT nasal associado à leishmaniose cutânea em um cão já foi relatado, acreditando-se que o fato ocorreu principalmente devido a imunossupressão causada pelo protozoário (40,41). Em diversos estudos tem sido discutida a relação entre o TVT e o sistema imune do hospedeiro, questionando inclusive possibilidades de progressões e/ou regressões do tumor (42-47). De fato, a transferência tumoral só é possível entre animais que compartilham o mesmo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) ou quando há comprometimento da imunidade (48), permitindo, dessa forma, a transposição da barreira tecidual por meio do contato entre regiões lesionadas (45-49).

Quando comparamos os resultados com Amaral et al. (29), realizados na mesma instituição em 2004, há diferença quanto a região extragenital mais frequente e a idade, se assemelhando, porém, quanto ao sexo e o tipo celular predominante. Amaral et al. (29) verificaram que a região cutânea se apresentou mais frequente que a nasal, fato esse que se mostra contrário aos achados desse estudo. A idade mais acometida segundo a autora foi a fase adulta, em torno de 4 anos, enquanto neste caso foi observado o tumor mais frequente em animais sênior, acima de 8 anos. Isso provavelmente se deve ao fato de os animais possuírem uma taxa de sobrevivência cada vez maior, adicionado ao fato de o TVT não ser um tumor com características que provocam o óbito, de forma que Amaral et al. (29) já chamou a atenção a respeito do aumento da ocorrência do TVT em animais sêniores.

Quanto a predisposição sexual, Amaral et al. (29) observaram maior prevalência em machos, com uma maior apresentação do tipo plasmocitoide, condizendo com estes resultados. A grande ocorrência do TVT em machos, na região genital, provavelmente está relacionada com as características de coito dos cães, que permite contato prolongado e formação de escoriações na mucosa genital, tornando a cópula um eficiente modo de transmissão (9), de forma que um macho pode copular com várias fêmeas, aumentando assim a probabilidade de transmissão.

A maioria dos estudos sobre TVT de ocorrência natural não mostra ainda predisposição racial (7,14,15,25,28,50), fato esse que também corrobora com nossos estudos, o qual apresentou uma porcentagem muito superior de animais SRD em relação as demais raças.

Segundo Silva et al. (15), o maior acometimento do TVT em animais mestiços pode estar relacionado a famílias de baixas condições sócioeconômicas que não podem adquirir animais com raças definidas de alto valor econômico, e que por sua vez, permite o acesso de seus animais às ruas.

Assim, embora o TVT nasal não seja tão comumente visto na prática como o TVT na região de genitália, esse estudo mostrou que, na forma extragenital, ele é o mais frequente. O tumor se manifesta geralmente por epistaxe e pode ser localmente invasivo, necessitando de um diagnóstico diferencial em relação à Erliquiose e a Leishmaniose, em áreas onde essas enfermidades são endêmicas, sendo que o exame citológico constitui um método diagnóstico barato, rápido e de fácil execução.

REFERÊNCIAS

1. Rogers KS. Transmissible venereal tumor. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1997;19(9):1036-45.
2. Chiti L, Amber EI. Incidence of tumors seen at the Faculty of Veterinary Medicine, University of Zâmbia: a four year retrospective study. *Zimbabwe Vet J.* 1992;3(4):143-7.
3. Rocha TMM, Terres MF, Sotello A, Kozemjakin D, Malucelli L, Maia R. Tumor venéreo transmissível nasal em um cão. *Rev Acad Cienc Agrar Ambient.* 2008;6(3):349-53.
4. Papazoglou LG, Koutinas AF, Plevraki AG, Tontis D. Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001;48(7):391-400.
5. Pereira CS, Muzzi RAL, Porsani MYH, Campos IO, Nogueira RB. Tumor venéreo transmissível nasal, um diagnóstico diferencial das doenças do trato respiratório superior em cães: relato de caso. In: *Anais do XXII Congresso de pós-graduação da UFLA; 2013; Lavras.* Lavras: Universidade Federal de Lavras; 2013.
6. MacEwen EG. Transmissible venereal tumor. In: *Withrow SJ, MacEwen EG. Small animal clinical oncology.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.651-6.
7. Park MS, Kim Y, Kang MS, Oh SY, Cho DY, Shin NS, et al. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J Vet Diagn Invest.* 2006;18(1):130-3.
8. Strakova A, Murchison EP. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Vet Res.* 2014;10:168.
9. Cohen D. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Adv Cancer Res.* 1985;43:75-112.
10. Vermooten MI. Canine transmissible venereal tumour (TVT): a review. *J S Afr Vet Assoc.* 1987;58(3):147-50.
11. Amaral AS, Bassani-Silva S, Ferreira I, Fonseca LS, Andrade FHE, Gaspar LFJ, et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Rev Port Cienc Vet.* 2007;102(563-564):253-60.

12. Dabus DMM, Tentrin TC, Bocardo M, Lima GS, Lot RFE, Bariani MH, et al. Estudo epidemiológico do tumor venéreo transmissível baseado nos padrões plasmocitóide e linfocitóide em cães atendidos no hospital veterinário da faculdade de medicina veterinária e zootecnia de garça. *Rev Cientif Eletron Med Vet.* 2008;6(11):1-7.
13. Das U, Das AK. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet Res Commun.* 2000; 24(8):545-56.
14. Flores PE, Diez YX, Diaz RAM, Urcelay VS, Cattaneo UG. Comparison of the neoplasms recorded in two periods (1981-1985 and 1986- 1988) at the surgery section of the Faculty of Veterinary Medicine. *Av Cienc Vet.* 1993;8:61-5.
15. Silva MCV, Barbosa RR, Santos RC, Chagas RSN, Costa WP. Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população canina atendida no Hospital Veterinário da UFERSA. *Acta Vet Brasilica.* 2007; 1(1):28-32.
16. Sobral RA, Tinucci-Costa M, Camacho A. Ocorrência do tumor venéreo transmissível em cães na região de Jaboticabal. *Ars Vet.* 1998; 14(1):1-10.
17. Johnson CA. Infecções genitais e tumor venéreo transmissível. In: Nelson RW, Couto CG. *Fundamentos de medicina interna de pequenos animais.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p.522-5.
18. Brandão CVS, Borges AG, Ranzani JJT, Rahal SC, Teixeira CR, Rocha NS. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998-2000). *Rev Educ Contin CRMV-SP.* 2002;5(1):25-31.
19. Gandotra VK, Chauhan FS, Sharma RD. Occurrence of canine transmissible venereal tumor and evaluation of two treatments. *Indian Vet J.* 1993;70(5):854-7.
20. Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods.* Philadelphia: WB Saunders; 1989.
21. Özalp GR, Zik B, Bastan A, Peker S, Özdemir-Salci ES, Bastan I, et al. Vincristine modulates the expression of Ki67 and apoptosis in naturally occurring canine transmissible venereal tumor (TVT). *Biotech Histochem.* 2012;87(5):325-30.
22. Freitas NMS. Tumor venéreo transmissível em cães atendidos nos anos de 2007 e 2008 no hospital veterinário da universidade federal rural da Amazônia [monografia]. Belém: Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA; 2009.
23. Gaspar LFJ, Ferreira I, Colodel MM, Seullner Brandão CV, Rocha NS. Spontaneous canine transmissible venereal tumor: cell morphology and influence on P-glycoprotein expression. *Turk J Vet Anim Sci.* 2010;34(5):447-54.
24. Araujo MR. Estudo retrospectivo e prospectivo de tumores cutâneos em cães e diferenciação de tumores cutâneos de células redondas pela imunohistoquímica [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; 2011.

25. Cruz GD, Santos CF, Santos CR, Ruschi CS, Elias T, Xavier JG, et al. Metástase visceral de tumor venéreo transmissível em cão. *Vet Zootec.* 2009;16(3):465-70.
26. Gonzalez CG, Sanchez BCA, Velez HME, Buen DE, An DE, Buen DE. Neoplasms of the reproductive system in bitches: retrospective study over 6 years. *Vet Mex.* 1997;28(1):31-4.
27. Sousa J, Saito V, Nardi AB, Rodaski S, Guérios SD, Bacila M. A survey on the incidence and the therapeutic procedures of the canine transmissible venereal tumor, the sticker's lymphosarcoma. *Arch Vet Sci.* 2000;5:41-8.
28. Nielsen SW, Kennedy PC. Tumors of the genital systems. In: Moulton JE. *Tumors in domestic animals.* 3a ed. Los Angeles: University of California Press; 1990. p.479-517.
29. Amaral AS, Gaspar LFJ, Bassani-Silva S, Rocha NS. Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil (descriptive study: 1994-2003). *Rev Port Cienc Vet.* 2004;99(551):167-71.
30. Moreira SM, Bastos CV, Araújo RB, Santos M, Passos LMF. Retrospective study (1998-2001) on canine ehrlichiosis in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2003;55(2):141-7.
31. Vieira RFC, Biondo AW, Guimarães AMS, Santos AP, Santos RP, Dutra LH, et al. Ehrlichiosis in Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2011;20(1):1-12.
32. Baba K, Itamoto K, Amimoto A, Kitagawa K, Hiraoka H, Mizuno T, et al. Ehrlichia canis infection in two dogs that emigrated from endemic areas. *J Vet Med Sci.* 2012;74(6):775-8.
33. Jüttner C, Sánchez MR, Landeras ER, Slappendel RJ, Arnold CF. Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural visceral leishmaniasis. *Vet Rec.* 2001;149(6):176-9.
34. Petanides TA, Koutinas AF, Mylonakis ME, Day MJ, Saridomichelakis MN, Leontides LS, et al. Factors associated with the occurrence of epistaxis in natural canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):866-72.
35. Cavalcanti A, Lobo R, Cupolillo E, Bustamante F, Porrozzi R. Canine cutaneous leishmaniasis caused by neotropical *Leishmania infantum* despite of systemic disease: a case report. *Parasitol Int.* 2012;61(4):738-40.
36. Mylonakis ME, Saridomichelakis MN, Lazaridis V, Leontides LS, Kostoulas P, Koutinas AF. A retrospective study of 61 cases of spontaneous canine epistaxis (1998 to 2001). *J Small Anim Pract.* 2008;49(4):191-6.
37. Benitah N. Canine nasal aspergillosis. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006;21(2):82-8.
38. Epstein S, Hardy R. Clinical resolution of nasal aspergillosis following therapy with a homeopathic remedy in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47(6):e110-5.

39. Neer TM, Breitshwerdt EB, Greene RT, Lappin MR. Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *J Vet Intern Med.* 2002;16(3):309-15.
40. Santos FGA, Vasconcelos AC, Nunes JES, Cassali GD, Paixão TA, Moro L. O tumor venéreo transmissível canino – aspectos gerais e abordagens moleculares (revisão de literatura). *Biosci J.* 2005;21(3):41-53.
41. Levy E, Mylonakis ME, Saridomichelakis MN, Polizopoulou ZS, Psychogios V, Koutinas AF. Nasal and oral masses in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(1):115-8.
42. Liao KW, Hung SW, Hsiao YW, Bennett M, Chu RM. Canine transmissible venereal tumor cell depletion of B lymphocytes: molecule(s) specifically toxic for B cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;92(3-4):149-62.
43. Mukaratirwa S, Gruys E. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology: a review. *Vet Q.* 2003;25(3):101-11.
44. Hsiao Y, Liao K, Chung T, Liu C, Hsu C, Chu R. Interactions of host IL-6 and IFN- γ and cancer-derived TGF- β 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. *Cancer Immunol Immunother.* 2008;57(7):1091-104.
45. Stockmann D, Ferrari HF, Andrade AL, Lopes RA, Cardoso TC, Luvizotto MCR. Canine transmissible venereal tumours: aspects related to programmed cell death. *Braz J Vet Pathol.* 2011; 4(1):67-75.
46. Chiang HC, Liao AT, Jan TR, Wang YS, Lei HJ, Tsai MH, et al. Gene-expression profiling to identify genes related to spontaneous tumor regression in a canine cancer model. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013;151(3-4):207-16.
47. Siddle HV, Kaufman J. Immunology of naturally transmissible tumours. *Immunology.* 2014;144(1):11-20.
48. Murgia C, Pritchard JK, Kim SY, Fassati A, Weiss RA. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell.* 2006;126(3):477-87.
49. Liu CC, Wang YS, Lin CY, Chuang TF, Liao KW, Chi KH, et al. 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 Immunol Immunother.* 2008;57(4):479-91.
50. Cowell RL, Tyler RD. *Diagnostic cytology and hematology of the dogs and cats.* 2nd ed. Saint Louis: Mosby; 1999.

Recebido em: 11/03/2015

Aceito em: 11/07/2016