

Combinação da auto-hemoterapia e sulfato de vincristina no tratamento de tumor venéreo transmissível em cadelas em Moçambique

Combination of Autohemotherapy and Vincristine Sulfate in Treatment of Canine Transmissible Venereal Tumor in Bitches in Mozambique

Fernando Chissico Júnior¹, Otilia Rafael Bambo¹, José Manuel da Mota Cardoso¹, Cláudio João Mourão Laisse¹, Marina Frazatti Gallina², Vivian Ferreira Zadra³, Sheila Canevese Rahal² & Ivan Felismino Charas dos Santos²

ABSTRACT

Background: Canine transmissible venereal tumor (TVT) is a tumor of round cells. Vincristine sulfate is the most effective for TVT. Alternatively, hemotherapy is an alternative therapy that consists of the administration of autologous blood and the positive effects are associated with an immunomodulatory effect. Since chemotherapy has some collateral effects, it is necessary to study another treatment with minimal side effects. In this context, this report case aimed to describe the use of autohemotherapy associated with vincristine sulfate for treating a transmissible venereal tumor in the vulvar mucosa of 7 adult bitches, being the first case report in Mozambique, Africa.

Case: Seven adult bitches, median size, were referred to the School Veterinary Hospital, School of Veterinary, Eduardo Mondlane University, Maputo, Mozambique, Africa, with a diagnosis of TVT in the vulvar mucosa. All bitches were treated weekly with autohemotherapy and vincristine sulfate for 21 days. The parameters assessed included clinical and TVT macroscopic examination, complete blood count, serum biochemical examination and urinalysis, and were evaluated 60-min before each treatment. No clinical side effects were identified during the treatments. Color, appearance and tumor size were changed during the treatment period, and all bitches showed complete remission of the tumor 21 days after the beginning of treatment or after the third therapeutic session. The values of the complete blood count, serum biochemical and urinalysis did not demonstrate significant variations throughout the evaluated time-points. The TVT cytopathological classification was lymphocytic (42.9 %), plasmacytic (28.6 %) and lymphoplasmacytic (28.6 %).

Discussion: The aims of this report were to describe the combination of autohemotherapy and vincristine sulfate for treating the transmissible venereal tumor located in the vulvar mucosa of adult bitches, through clinical and laboratory evaluation, and was not identified side and significant hematological changes. The novelty of this case report was associated with the use of adult bitches with TVT in the vulvar mucosa. Other authors conducted a similar study however with male dog with TVT identified at the base of the penis. The complete remission of the tumor after 3 applications and the absence of side effects showed the effectiveness of this treatment compared with use of chemotherapy without autohemotherapy. In contrast, dogs diagnosed with TVT and treated with vincristine sulfate showed complete remission after 4 treatment sessions. However, the use of autohemotherapy alone for treating extragenital TVT in bitches did not induce complete remission after 6 weekly treatments. Doses and administration of autologous blood and vincristine sulfate were in accordance with the recommendations of the literature, and were determined according to body mass. Other routes of administration through the cephalic vein were also used and showed complete remission after 4 treatments. The decrease in size tumor associated with the changes in appearance and color was associated with regression of the TVT. The connective tissue isolating groups of cells identified in the literature were not confirmed in this report, probably due to the phase of the progression of the tumor. The highest percentage of animals with lymphocytoid TVT was different from the literature, which referred to the predominance of the plasmacytoid pattern. The combination of autohemotherapy and vincristine sulfate every 7 days encouraged complete remission of TVT in the vulvar mucosa of adult median size bitches after 3 sessions.

Keywords: chemotherapy, hemotherapy, neoplasia, canine condyloma, dogs.

Descritores: quimioterapia, hemoterapia, neoplasia, condiloma canino, cães.

DOI: 10.22456/1679-9216.111725

Received: 27 February 2021

Accepted: 10 May 2021

Published: 30 June 2021

¹Faculdade de Veterinária (FV), Universidade Eduardo Mondlane (UEM), Maputo, Mozambique. ²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil. ³Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Campus Luiz Meneghel, Bandeirantes (CLM), PR, Brazil. CORRESPONDENCE: I.F.C. Santos [ivansantos7@hotmail.com]. FMVZ - UNESP. Rua Prof. Doutor Walter Mauricio Correa s/n. UNESP - Campus de Botucatu. CEP 18618-681 Botucatu, SP, Brazil.

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível (TVT) canino é uma neoplasia de células redondas, de etiologia desconhecida, contagiosa e de transmissão sexual [9]. O sulfato de vincristina é o quimioterápico mais efetivo para o tratamento do TVT canino [19] e a regressão neoplásica está associada à proliferação de linfócitos T e de macrófagos nas lesões, presença de complexo de histocompatibilidade (I e II) e liberação de citocinas inflamatórias [18].

A auto-hemoterapia é uma terapia alternativa que consiste na administração de sangue autólogo visando um efeito imunomodulador por meio da ativação do sistema mononuclear fagocitário [10,13]. Resultados clínicos benéficos foram identificados em cães diagnosticados com mastocitoma [16], papiloma oral [2,4] e TVT [7].

Outros tratamentos do TVT referenciados pela literatura incluem a criocirurgia, radioterapia, ressecção cirúrgica e imunoterapia, porém a excisão cirúrgica é pouco recomendada devido ao elevado índice de recidivas [17,19].

Visto que o TVT canino é uma afecção contagiosa e com alta incidência, e sendo a quimioterapia o tratamento mais indicado surge a necessidade de pesquisar ou relatar procedimentos terapêuticos de baixo custo e com efeitos colaterais mínimos. O uso da auto-hemoterapia associado ao sulfato de vincristina no tratamento do TVT canino é menos frequente na literatura [6]. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho é descrever o uso da auto-hemoterapia associado ao sulfato de vincristina no tratamento do tumor venéreo transmissível em região de mucosa vulvar de 7 cadelas adultas, sendo o primeiro relato de caso em Moçambique, África.

CASO

Sete cadelas sem raça definida (SRD), não submetidas à contracepção cirúrgica e no ciclo estral de anestro confirmado pela citologia vaginal, e com idade e massa corpórea de $35,0 \pm 17,81$ meses [média (Me) \pm desvio padrão (DP)] e $12,2 \pm 3,8$ kg (Me \pm DP), respectivamente, foram incluídas no relato de caso. Todas cadelas foram diagnosticadas com TVT em região da vulva por meio do exame citopatológico e histopatológico (Figura 1) por biópsia incisiva, e não estavam sendo submetidas ao tratamento com antibiótico ou anti-inflamatório. As cadelas foram

atendidas no Hospital Veterinário Escola, Faculdade de Veterinária, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo Moçambique, África.

De acordo com os tutores, as cadelas tinham acesso à rua, e a principal queixa foi presença de massa e secreção sanguinolenta em região vulvar com tempo de evolução de $16,0 \pm 6,0$ dias. Todas as cadelas foram submetidas ao tratamento com auto-hemoterapia antes da realização da quimioterapia com o sulfato de vincristina. Para tal, foi coletado assepticamente 10 mL de sangue pela veia jugular, e em seguida 5 mL do sangue foi administrado na região glútea esquerda e direita, por intramuscular profunda. Dez min após a auto-hemoterapia foi realizada a administração de sulfato de vincristina [Oncovin[®] - 1 mg/mL na dose de $0,5 \text{ mg/m}^2$ em veículo de solução salina (0,9%)²] por via intravenosa. O tratamento foi realizado a cada sete dias até remissão completa das neoplasias e no mesmo horário (09:00 h).

O exame físico, a avaliação macroscópica e os exames laboratoriais foram realizados 60 min antes de cada tratamento. O exame físico consistiu na mensuração da frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), aferição da temperatura retal (TR) e mensuração da massa corpórea (MC). Ele foi realizado em sala climatizada com temperatura média de 22°C após aclimatização e repouso físico de 20 min. Os valores da FC e da FR foram determinados pela média de 3 mensurações. A avaliação macroscópica da neoplasia foi determinada após o exame físico e incluiu os seguintes parâmetros: aspecto, formato, tamanho e coloração.

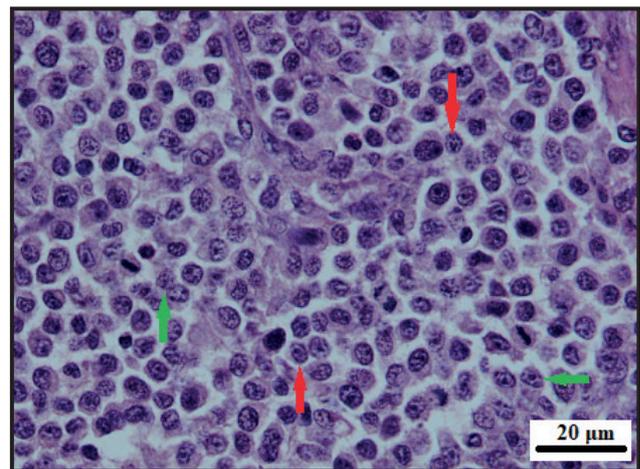


Figura 1. Fotomicrografia do exame histopatológico de TVT canino evidenciando células redondas com discreto polimorfismo, núcleos hipercromáticos (setas vermelhas) e em mitose (setas verdes) [H&E].

Para a avaliação laboratorial foram realizados os seguintes exames: exame citopatológico de impressão e por aspiração por agulha fina da neoplasia, hemograma (eritrograma e leucograma), exame bioquímico sérico [alanina aminotransferase (ALT), proteínas totais (PT), albumina (ALB), globulina (GLOB) e creatinina (CREAT)] e urinálise.

A análise estatística foi determinada por meio do programa SAS, versão 9.4. Todos os resultados foram expressos pela média \pm desvio padrão. Para comparar as variáveis da avaliação macroscópica ao longo do tempo foi realizado o Teste Qui quadrado. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste ANOVA, e as variáveis que apresentaram uma distribuição simétrica foi ajustado um Modelo Misto seguida de comparações múltiplas pelo teste de Tukey. Considerou-se $P < 0,05$ como nível de significância.

Não foram identificados efeitos colaterais clínicos após o período de 90 dias do início dos tratamentos. Os valores da FR, FC, TR e MC não demonstraram variação significativa ao longo dos tratamentos (Tabela 1).

No momento antes da realização dos tratamentos (M0) foi identificada neoformações multilobuladas de aspecto de couve-flor, de tamanho médio de $3,30 \pm 0,40$ cm, e com a superfície irregular e coloração avermelhada. Sete (M7) e 14 dias após o início do tratamento (M14) evidenciou-se uma diminuição do tamanho das neoplasias, $1,90 \pm 0,10$ cm e $0,80 \pm 0,20$ cm, respectivamente. No momento M14 ocorreu uma mudança da coloração da neoplasia de avermelhada para rósea. Todas as cadelas apresentaram remissão completa da neoplasia, confirmada pelo exame citopatológico, 21 dias após o início dos tratamentos (M21)

ou após a terceira sessão terapêutica. A evolução clínica do tratamento foi apresentada na Figura 2.

Não foram evidenciadas diferenças estatísticas com relação aos valores do eritrograma, leucograma, bioquímica sérica (ALT, PT, ALB, GLOB e CREAT) e urinálise ao longo dos momentos avaliados (Tabelas 2 e 3). Os valores hematológicos e de urinálise permaneceram dentro do padrão fisiológico da espécie.

O exame citopatológico realizado antes e durante o tratamento foi caracterizado por células arredondadas e agrupadas; com núcleos ovais de diferentes tamanhos; citoplasma abundante; presença de vacúolos claros e bem definidos; e mitose anormal (Figura 3A e 3B). A classificação do TVT pelo exame citopatológico foi a seguinte: linfocitóide (4/7, 42,9%), plasmocitóide (2/7, 28,6%) e linfoplasmocitóide ou misto (2/7, 28,6%).

Após 90 dias do término do tratamento, as cadelas retornaram para realização da contracepção cirúrgica e não foram identificadas neoformações em vulva ou nas demais regiões do corpo. Paralelamente, não foram evidenciadas alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente relato foi descrever a combinação da auto-hemoterapia e do sulfato de vincristina como tratamento de tumor venéreo transmissível localizado em mucosa vulvar de cadelas adultas, por meio da avaliação clínica e laboratorial. Esse tratamento poderá diminuir o número de sessões da quimioterapia e conseqüentemente os possíveis efeitos colaterais do sulfato de vincristina, como vômitos, anorexia e alterações hematológicas [10,12,19].

Tabela 1. Média e desvio padrão (Me \pm DP) dos valores da frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura retal e da massa corpórea das 7 cadelas submetidas ao tratamento de TVT por meio da combinação da auto-hemoterapia e sulfato de vincristina, nos momentos: antes do início dos tratamentos (M0), 7 dias (M7), 14 dias (M14) e 21 dias (M21) após o início dos tratamentos.

Parâmetro*	M0	M7	M14	M21	Valor Referência**
	Me \pm DP	Me \pm DP	Me \pm DP	Me \pm DP	
FR (mpm)	17,0 \pm 0,7	16,0 \pm 0,81	17,0 \pm 0,75	18,0 \pm 0,88	10,0 - 30,0
FC (bcpm)	110,0 \pm 11,1	98,0 \pm 9,4	83,0 \pm 10,9	81 \pm 11,2	60,0 - 140,0
TR (°C)	38,8 \pm 0,5	38,9 \pm 0,3	38,1 \pm 0,4	38,4 \pm 0,6	38,0 - 39,2
MC (kg)	12,2 \pm 3,8 kg	11,8 \pm 2,6	12,1 \pm 2,7	12,7 \pm 3,1	

*FR: frequência respiratória (mpm: movimentos respiratórios por min); FC: frequência cardíaca (bcpm: batimentos cardíacos por min); TR: temperatura retal (°C). **Fonte: Jain N.C., Feldman B.F. & Zinkl J.G. 2000. Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 538p.



Figura 2. Regressão do TVT em região da mucosa vulvar de cadelas tratadas com a combinação da auto-hemoterapia e sulfato de vincristina antes do início dos tratamentos com (M0), 7 dias (M7), 14 dias (M14) e 21 dias após o início dos tratamentos (M21).

Tabela 2. Média e desvio padrão (Me ± DP) dos valores do eritrograma e do leucograma das 7 cadelas submetidas ao tratamento de TVT por meio da combinação da auto-hemoterapia e sulfato de vincristina, nos seguintes momentos: antes do início dos tratamentos (M0), 7 dias (M7), 14 dias (M14) e 21 dias (M21) após o início dos tratamentos.

Parâmetro	M0	M7	M14	M21	Valor Referência*
	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP	
Eritrócitos (10 ⁶ /μL)	7,2 ± 0,52	7,7 ± 0,50	7,6 ± 0,56	7,4 ± 0,51	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dL)	12,5 ± 0,18	16,4 ± 0,19	14,9 ± 0,20	14,6 ± 0,21	12,0 - 18,0
Hematócrito (%)	41,5 ± 6,52	45,3 ± 6,26	45,0 ± 6,50	44,6 ± 5,40	37,0 - 55,0
Plaquetas (10 ³ /mm)	215,0 ± 0,95	225,0 ± 0,92	217,0 ± 0,97	217,2 ± 0,76	200,0 - 500,0
Leucócitos (10 ³ /μL)	7,2 ± 1,02	8,2 ± 0,92	8,4 ± 1,01	8,2 ± 9,98	6,0 - 17,0
Neutrófilos segmentados (10 ³ /μL)	4,8 ± 0,88	6,2 ± 0,85	6,4 ± 0,86	6,2 ± 0,66	3,0 - 11,5
Linfócitos (10 ³ /μL)	1,4 ± 0,93	1,7 ± 0,71	1,8 ± 0,68	1,9 ± 0,71	1,0 - 4,8
Monócitos (10 ³ /μL)	0,9 ± 0,17	0,1 ± 0,10	0,1 ± 0,12	0,1 ± 0,10	0,15 - 1,35
Eosinófilos (10 ³ /μL)	0,1 ± 0,11	0,2 ± 0,14	0,1 ± 0,10	0,1 ± 0,11	0,15 - 1,25

*Fonte: Jain N.C., Feldman B.F. & Zinkl J.G. 2000. Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 538p.

Tabela 3. Média e desvio padrão (Me ± DP) dos valores da bioquímica sanguínea sérica das 7 cadelas submetidas ao tratamento de TVT por meio da combinação da auto-hemoterapia e sulfato de vincristina, nos seguintes momentos: antes do início dos tratamentos (M0), 7 dias (M7), 14 dias (M14) e 21 dias (M21) após o início dos tratamentos.

Parâmetro*	M0	M7	M14	M21	Valor Referência**
	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP	
ALT (UI/L)	26,0 ± 1,02	24,3 ± 1,06	26,7 ± 1,10	26,5 ± 0,90	21,0 - 102,0
PT (g/dL)	6,2 ± 0,55	6,5 ± 0,11	5,9 ± 0,33	6,0 ± 0,12	5,4 - 7,1
ALB (g/dL)	2,9 ± 0,51	3,1 ± 0,42	2,7 ± 0,55	2,8 ± 0,43	2,6 - 3,3
GLOB (g/dL)	3,3 ± 0,45	3,4 ± 0,32	3,2 ± 0,57	3,2 ± 0,36	2,7 - 4,4
CREAT (mg/dL)	0,9 ± 0,20	0,75 ± 0,17	0,63 ± 0,14	0,60 ± 0,10	0,5 - 1,5

*ALT: alanina aminotransferase; PT: proteínas totais; ALB: albumina; GLOB: globulina e CREAT: creatinina. **Fonte: Jain N.C., Feldman B.F. & Zinkl J.G. 2000. Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 538p.

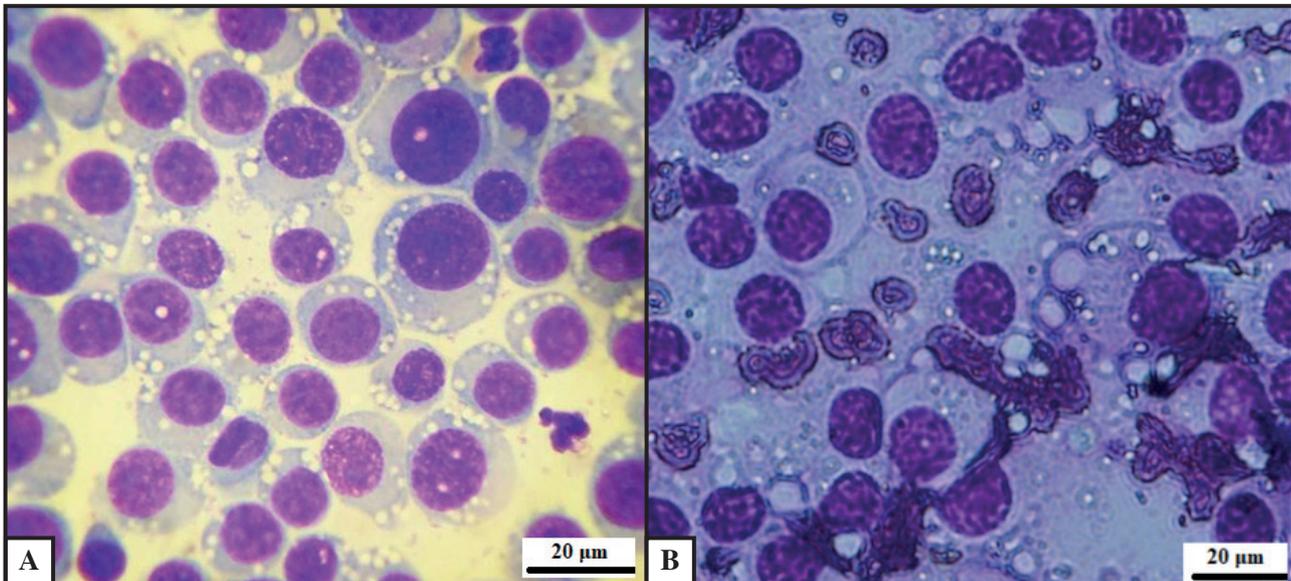


Figura 3. Fotomicrografia do exame citopatológico. A- TVTC do tipo plasmocitóide evidenciando células predominantemente ovóides, citoplasma abundante e núcleo excêntrico. B- TVTC do tipo linfoplasmocitóide ou misto caracterizado por mistura de células com formato oval e núcleo excêntrico e células arredondadas com núcleo central com cromatina grosseira e presença de um ou dois nucléolos salientes, e citoplasma escasso e com presença de vacúolos localizados na periferia da célula [H&E].

A combinação da hemoterapia e do quimioterápico ou auto-hemoterapia isolada no tratamento do TVT canino é menos frequente na literatura [6,7]. O ineditismo foi associado ao uso de cadelas adultas não submetidas à contracepção cirúrgica com lesões localizadas na mucosa vulvar, sendo que a influência hormonal foi evitada por meio de citologias vaginais para identificação do ciclo estral de anestro. Estudo similar foi realizado por outros autores [6], porém com macho SRD acometido com o TVT na base do pênis.

A remissão completa da neoplasia após 3 sessões do tratamento, confirmada pelo exame citopatológico, e a ausência de efeitos colaterais durante o período de 90 dias determinou melhor eficácia do tratamento do TVT usando a combinação da auto-hemoterapia e do sulfato de vincristina, quando comparado com o uso isolado do quimioterápico. Contrariamente, cães diagnosticados com TVT e tratados com o sulfato de vincristina apresentaram remissão completa após 4 sessões de tratamento [3,15,17,19,20]. Contudo, pode ser identificado resistência ao quimioterápico após 6 aplicações [12,21]. Por sua vez, a auto-hemoterapia isolada no tratamento do TVT extragenital em cadelas não induziu a remissão completa após 6 tratamentos semanais [7]. A combinação da hemoterapia e da quimioterapia parece acelerar a remissão da neoplasia, e desse modo menor probabilidade de efeitos colaterais ou resistência ao quimioterápico.

A idade das cadelas inclusas no presente relato de caso variou entre $35,0 \pm 17,81$ meses, similar com o descrito pela literatura [22], que citaram maior ocorrência do TVT em cães com idade entre 24 e 60 meses, sendo a idade de maior atividade sexual. Por outro lado, a raça das cadelas foi diferente do registrado na literatura [12,22] que descreve o TVT em cães de raças definidas como o Pastor Alemão e American Pit Bull Terrier.

De acordo com os tutores, as cadelas tinham acesso à rua, e desse modo consideradas como sendo potencialmente as principais disseminadoras da neoplasia [19,22] visto que o aumento dos níveis de estrógenos durante o estro estimula maior suprimento sanguíneo na região vulvar, o que favorece a implantação de células tumorais [10,19].

A principal queixa foi presença de massa e secreção sanguinolenta em região vulvar, sendo os achados clínicos mais descritos na literatura [10,19]. Contudo, a característica da secreção vulvar pode ser confundida com estro, uretrite ou cistite [9,10]. O tempo de evolução da afecção de acordo com os tutores corroborou com a literatura [8] citando um período entre 14 e 21 dias, porém o padrão multilobulado pode ser identificado após 60 a 120 dias.

As doses e os protocolos de administração do sangue autólogo e do sulfato de vincristina foram de acordo com o preconizado pela literatura [4-7,16,19]. O volume do sangue autólogo foi determinado de

acordo com a massa corpórea, sendo de 10 mL para cães acima de 15 kg [5]. O uso do sangue coletado pela veia cefálica também foi usado a cada sete dias como adjuvante no tratamento de TVT em região peniana de cão adulto, demonstrando remissão completa da neoplasia após quatro tratamentos [6].

Visto ser um relato de caso, a ausência de variações significativas com relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos foi associado ao baixo número de animais submetidos ao tratamento. Paralelamente, as cadelas do presente relato não apresentaram afecções concomitantes, o que pode ter influenciado na ausência de variação significativa dos valores hematológicos. Diferentemente, o uso da combinação da auto-hemoterapia e do sulfato de vincristina em cães machos diagnosticados com TVT na base do pênis desencadeou leucocitose e foi correlacionado com infecção bacteriana secundária [6]. Os valores dos exames bioquímicos séricos (ALT, PT, ALB, GLOB, CREAT) não demonstraram variação significativa, sendo associado com ausência de comprometimento hepático e renal, corroborando com dados descritos na literatura [6].

Os achados macroscópicos foram similares com os estudos realizados por diferentes autores [7,11], relatando o aspecto da neoplasia similar à de couve-flor e coloração avermelhada. A diminuição progressiva do tamanho da neoplasia associada à mudança de aspecto de coloração ao longo do período de tratamento foi associada à regressão do TVT.

A presença de vacúolos citoplasmáticos nas células neoplásicas permitiu descartar outras afecções neoplásicas de células redondas, como o mastocitoma, histiocitoma e o linfoma [17]. Contudo, a presença de septos de tecido conjuntivo isolando grupos de células, e em forma de trabéculas identificados na literatura

[17] não foram confirmadas no presente relato, provavelmente devido à fase de progressão da neoplasia e presença de células com figuras mitóticas.

De acordo com a expressão morfológica, tipo celular predominante e o grau de agressividade foram identificados três tipos de TVT: linfocitóide, plasmocitóide e linfoplasmocitóide ou misto. A maior porcentagem de animais com TVT linfocitóide (42,9 %) foi diferente do citado pela literatura [1]. Esses autores identificaram o predomínio do padrão plasmocitóide, onde foi associado com o maior grau de agressividade com relação às morfologias linfocitóide ou mista [1]. Paralelamente, o TVT com características plasmocitoides é comumente associado à resistência ao tratamento quimioterápico, e está relacionado com o aumento da expressão de glicoproteína-P que tem função de remover o fármaco da célula [14,17]. No presente relato não foi possível identificar resistência ao sulfato de vincristina, corroborando com a literatura [14]. Três sessões do uso da combinação da auto-hemoterapia (10 mL, por via intramuscular) e sulfato de vincristina (0,5 mg/m², por via intravenosa) a cada 7 dias induz a remissão completa do TVT em mucosa vulvar de cadelas de raça SRD com idade entre 17 e 53 meses e massa corpórea entre 8 e 16 kg.

MANUFACTURERS

¹ABL Antibióticos do Brasil Ltda. Cosmópolis, SP, Brazil.

²Fresenius Kabi Brasil. São Paulo, SP, Brazil.

Ethical approval. This experiment was approved and performed under the guidelines of the Ethics Committee in Animal Experimentation of the School of Veterinary (FV) of Eduardo Mondlane University (UEM), Maputo, Mozambique, under protocol nº 011/2017.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Amaral A.S., Bassani-Silva S., Ferreira I., Fonseca L.S., Andrade F.H.E., Gaspar L.F.J. & Rocha N.S. 2007.** Cyto-morphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 102(563-564): 253-260.
- 2 **Bambo O., Cardoso J.M.M., Dimande A., Mapatse M. & Santos I.F.C. 2012.** Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina - relato de caso. *Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária*. 2(2): 39-43.
- 3 **Bonilla F.T.R., Gasca L.G.S., Gomes N.R.M, Mellizo L.J.A. & Trujillo R.G. 2015.** Reporte de caso: tumor venéreo transmissível en perro mestizo. *REDVET - Revista Electrónica de Veterinaria*. 16(1): 1-11.
- 4 **Borges O.M.M., Araújo C.L.M., Ramalho G.C., Da Silva R.M.N., Tanikawa A. & Souza A.P. 2017.** Effects of autohemotherapy on hematologic parameters and morphology of canine oral papillomatosis. *Acta Scientiae Veterinariae*. 45(1): 211. 6p.

- 5 **Borges O.M.M., Souza A.P., Mendes R.S., Araújo K.N., Torres L.M. & Dantas A.K.F.P. 2014.** Clinical effectiveness of autohemotherapy as an adjunct treatment of canine parvovirus. *Acta Scientiae Veterinariae*. 42: 1224. 7p.
- 6 **Castro A.A.B., Marroquin E.H.M., Ortiz M.A.Q. & Parra D.M.S. 2017.** Autohemoterapia como adjuvante en el tratamiento del tumor venéreo transmisible (TVT) en canino: descripción de un caso clínico. *REDVET - Revista Electrónica de Veterinaria*. 18(5): 1-11.
- 7 **Drumond K.O., Quessada A.M., Silva S.M.M.S., Costa F.A.L., Silva L.S., Pinho F.A. & Lopes R.R.F.B. 2013.** Transmissible venereal tumor treated with autohemotherapy. *Acta Scientiae Veterinariae*. 41: 1107. 4p.
- 8 **Erünal-Maral N., Findik M. & Aslan S. 2000.** Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumor and controlling the recovery period in the bitch. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 107(5): 175-180. PMID: 10887668
- 9 **Filgueira K.D. 2010.** Tumor venéreo transmissível canino com localização primária e única em cavidade oral. *Acta Scientiae Veterinariae*. 38(1): 91-94.
- 10 **Ganguly B., Das U. & Das A.K. 2016.** Canine transmissible venereal tumor: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(1): 1-12. DOI: 10.1111/vco.12060
- 11 **Horta R.S., Fonseca L.S., Miranda D.F.H., Quessada A.M., Rocha Neto H.J. & Silva S.M.M.S. 2014.** Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástase para a glândula mamária. *Acta Scientiae Veterinariae*. 42(1): 46. 6p.
- 12 **Huppés R.R., Silva C.G., Uscategui R.A.R., Nardi A.B.; Souza F.W., Costa M.T., Amorim R.L., Pazzini J.M. & Faria J.L.M. 2014.** Tumor venéreo transmissível (TVT): estudo retrospectivo de 144 casos. *Ars Veterinaria*. 30(1): 13-18.
- 13 **Klemparskaya N.N., Shalnova G.A., Ulanova A.M., Kuzmina T.D. & Chuhrov A.D. 1986.** Immunomodulating effect of autohemotherapy (a literature review). *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology*. 30(3): 331-336. PMID: 3534085.
- 14 **Lima T.B., Marinho P.V.T., Lira R.N., Jark P.C., Melo J.F.P. & Oliveira L.C.R. 2013.** Apresentação atípica de tumor venéreo transmissível cutâneo em um cão. *Veterinária e Zootecnia*. 20(1): 57-61.
- 15 **Parrales P.M.A & Santana E.Z.S. 2013.** Quimioterapia aplicada en un perro bóxer con tumor venéreo transmisible. *REDVET - Revista Electrónica de Veterinaria*. 14(1): 1-6.
- 16 **Quessada A.M., Carvalho C.J.S., Oliveira R.N., Costa P.M., Barbosa S.R.V. & Silva S.M.M.S. 2010.** Auto-hemoterapia como adjuvante no tratamento de mastocitoma em cão: relato de caso. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 17(3-4): 108-110. DOI: 10.4322/rbcv.2014.153.
- 17 **Sá A.C., Moraes S.F.S., Cruz M.F.R., Marquez E.S. & Calderón C. 2016.** Aspectos clínicos do tumor venéreo transmissível. *Scientific Electronic Archives*. 9(3): 136-146.
- 18 **Salamanca S., Santander-Baquero A., Triana-García P.A., Romero S. & Rondón-Barragán I.S. 2008.** Tumor venéreo transmisible (TVT) con metástasis pulmonar: reporte de caso. *Revista Orinoquia*. 12(2): 162-170.
- 19 **Santos D.E., Silva D.T., Toledo-Pinto E.A. & Lot R.F.E. 2008.** Tumor venéreo transmissível (TVT): revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. 1(10): 121-129.
- 20 **Santos I.F.C., Cardoso J.M.M. & Oliveira K.C. 2011.** Metástases cutâneas de tumor venéreo transmissível canino – relato de caso. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*. 9(31): 634-637.
- 21 **Setthawongsin C., Teewasutrakul P., Tangkawattana S., Techangamsuwan S. & Rungsipipat A. 2019.** Conventional-vincristine sulfate vs. modified protocol of vincristine sulfate and l-asparaginase in canine transmissible venereal tumor. *Frontiers in Veterinary Science*. 6: 300-310. DOI: 10.3389/fvets.2019.00300
- 22 **Silva M.C.V., Barbosa R.R., Santos R.C., Chagas R.S.N. & Costa W.P. 2007.** Avaliação epidemiológica, diagnóstica e terapêutica do tumor venéreo transmissível (TVT) na população atendida no hospital veterinário da UFERSA. *Acta Veterinaria Brasileira*. 1(1): 28-32.