Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina – Relato de caso

Auto-hemotherapy in canine oral papillomatosis – Case report

Otilia Bambo – Profa. Adj. Dra. Seção de Cirurgia. Departamento de Clínicas. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane, Maputo. Moçambique. E-mail: otiliabambo@hotmail.com

José Manuel da Mota Cardoso – Prof. Adj. Seção de Cirurgia. Departamento de Clínicas. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane, Maputo. Moçambique. E-mail: j.cardoso@tvcabo.mz

Alberto Dimande – Prof. Ass.Me. Departamento de Clínicas. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane, Maputo. Moçambique. E-mail: alberto.dimande@yahoo.es

Milton Mapatse – Departamento de Clínicas. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane, Maputo. Moçambique.

Ivan Felismino Charas dos Santos – Prof. Ass. Me. Seção de Cirurgia. Departamento de Clínicas. Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane, Maputo. Moçambique. Doutorando em Cirurgia Veterinária. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" UNESP – Botucatu. E-mail: ivan-santos7@hotmail.com

Bambo O, Cardoso JMM, Dimande A, Santos IFC. Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2012; 2(2); 39-43.

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar o uso da auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina, com modificação da técnica descrita pela literatura, com aplicações na base dos papilomas numa cadela da raça pastora alemã, de 5 meses de idade, pesando 15 Kg. As lesões eram do tipo tumoral em forma de "couve-flor", rosado e firme, localizadas na mucosa oral, língua, palato, faringe, epiglote e margens dos lábios. O diagnóstico foi estabelecido com base nos sinais clínicos e pelo exame histopatológico. O tratamento instituído foi auto-hemoterapia, com a coleta do sangue pela veia jugular e aplicado na base dos papilomas e áreas circundantes, com um volume variável de acordo com o tamanho dos papilomas, a cada 4 dias. Após cinco tratamentos, os papilomas regrediram por completo. Durante o período de tratamento não se registrou nenhum efeito colateral e após 6 meses não houve indícios de recidiva. De acordo com os resultados, a auto-hemoterapia, com aplicação direta do sangue autólogo na base dos papilomas, foi eficaz para o tratamento da papilomatose oral canina no presente caso, sendo uma técnica de fácil aplicação e baixo custo, abrindo caminhos para maiores pesquisas no campo da auto-hemoterapia em pequenos animais de estimação.

Palavras-chave: Papilomatose, tratamento, auto-hemoterapia, cães.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the use of auto-hemotherapy in treatment of canine oral papillomatosis, with modification of the technique described by other authors, with applications on the papillomas, in a german shepherd bitch, 5 months old, weighing 15kg. The lesions were like a "cauliflower", pink and firm, located in the oral mucosa, tongue, palate, pharynx, epiglottis and margins of the lips. The diagnosis was established based on clinical signs and histopathological exams. The treatment was auto-hemotherapy. The blood was collected through the jugular vein and applied in papillomas and surrounding areas, with variable volume according to the size of the papillomas, every four days. After five treatments, the papillomas regressed completely. During the treatment did not saw any side effects and after six months there was no evidence of recurrence. According to the results, the auto-hemotherapy with direct application of blood in papillomas was effective for the treatment of canine oral papillomatosis in the present case. The technique is easy to use and low cost,

in that way can open a further research about auto-hemotherapy in small animals.

Keywords: Papillomatosis, treatment, auto-hemotherapy, dogs.

Introdução

A papilomatose canina é uma doença tumoral, causada pelo vírus do gênero *Papillomavirus*, família *Papovaviridae*. É um vírus DNA de fita dupla, não envelopado, com simetria icosaédrica, constituídos por DNA de fita dupla (1).

Ocorre, com maior incidência, em cães com menos de dois anos de idade, porém, pode afetar todas as faixas etárias e não tem predileção por sexo e por raça. Cães adultos imunossuprimidos são mais susceptíveis (2,3,4,5).

A auto-hemoterapia é uma prática de uso clínico crescente na medicina veterinária, mas ainda se trata de procedimento terapêutico sem comprovação científica, por não existir estudos clínicos que comprovem os seus benefícios. No entanto, nos últimos anos a busca por estudos sobre esse novo procedimento vem aumentando. O processo de retirada do sangue venoso do animal e sua aplicação na musculatura provocam uma resposta imunológica inespecífica e essa condição pode desencadear a queda dos papilomas (4). Na literatura veterinária, poucos estudos descrevem a utilização da auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral em cães. O objetivo do estudo é avaliar o uso da auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina, com modificação da técnica descrita pela literatura, com aplicações de sangue autólogo na base dos papilomas e sem o uso de antibióticos na possível infecção secundária.

Revisão de Literatura

O papilomavírus canino causa tumores muco cutâneos, benignos e autolimitantes. A transmissão ocorre por meio de contato direto (6). Outra forma de transmissão pode ser através da fricção de fragmentos de tecido das lesões em mucosas lesionadas, podendo demonstrar grande capacidade de disseminação (1,7).

Na papilomatose ocorre uma hiperplasia, induzida pelo vírus, devido à produção de genes virais E6 e E7, que têm como função aumentar a divisão das células basais através da inibição de fatores de regulação celular. Ocorre também um atraso na maturação das células do estrato escamoso e granulomatoso, neste ponto a replicação do vírus está em latência, somente ocorrendo a conclusão do ciclo e liberação de novas partículas quando ocorrer a maturação da célula e liberação do vírus por lise celular, sem estar sendo detectado pelo sistema imune (8).

Em aproximadamente quatro a oito semanas após o contágio, o animal inicia a manifestação dos primeiros sinais clínicos da doença (9).Em cães existem três formas infecciosas do papiloma, sendo a oral, a ocular e a cutânea. A forma ocular é incomum, afeta cães com 6 meses a 4 anos de idade sendo caracterizada por papilomas na conjuntiva, córnea e margens palpebrais (5).

A forma cutânea é rara, mas aparecem como massas múltiplas e ocasionalmente únicas na cabeça, pálpebras, pés ou boca (5,10).

Na forma oral as lesões começam com elevações lisas e brancas da mucosa, que desenvolvem para verrugas semelhantes a couve-flor nas margens labiais, mucosa oral, língua, palato, faringe e epiglote. Geralmente aumentam em número e tamanho por 4 a 6 semanas e depois começam a regredir. Os sinais clínicos são: halitose, ptialismo, relutância em comer e sangramento oral (4,11). Nos casos mais graves, os animais tornam-se anêmicos e imunossuprimidos (10).

O diagnóstico, geralmente, é realizado pelo exame físico e observação clínica dos papilomas, forma de "couve-flor" (12). Somente em casos raros, como por exemplo, na papilomatose genital, é necessário o exame histológico (2). Testes de hibridização e o PCR podem ser usados para detectar o papilomavírus, mas raramente são utilizados na rotina de medicina veterinária (13,14).

Microscopicamente, os papilomas consistem de epitélio escamoso estratificado acantótico e hiperplásico e de estroma conjuntivo proliferado, criando dobras e frontes. As células do estrato espinhoso aumentam grandemente de volume e podem ter citoplasma vesicular, alteração chamada degeneração balonosa. Em alguns estágios ocorrem inclusões intranucleares que contêm partículas víricas (15).

A papilomatose deve ser diferenciada das epúlides fibromatosas, tumor venéreo transmissível e carcinoma das células escamosas, devido às características macroscópicas similares (16).

Em virtude do comportamento auto-limitante da doença, na maior parte dos casos não se realiza o tratamento. Por outro lado, quando se observa uma dificuldade na ingestão de alimentos e obstrução da faringe, são adotados diferentes protocolos de tratamento, nomeadamente a ressecção cirúrgica com a possibilidade de recidiva, a criocirurgia e drogas anti-virais (5,7,10,11,17). Segundo Monteleone (2009) (10), para os casos de difícil cura, recidivantes ou com um grande número de papilomas, o tratamento recomendado é a auto-imunoterapia, drogas imunomoduladoras e a eletrocirurgia.

Outro tratamento é a auto-hemoterapia, que proporciona um aumento do nível de anticorpos capazes de se ligarem a produtos provenientes da degradação celular e assim neutralizá-los, resultando na elevação dos níveis de linfocitotoxinas na circulação sanguínea. O método consiste em retirar sangue venoso do paciente e imediatamente aplicá-lo por via in-

tramuscular profunda no mesmo. Este processo provoca um estímulo imunológico inespecífico, que pode levar à queda dos papilomas (3,4,17,18).

O cloronbutanol é usado, também, com resultados significativos, em animais acometidos pela papilomatose cutânea. O produto é usado na dosagem de 50 a 100mg/kg, administrado por via subcutânea. Quando não há regressão do papiloma canino é indicado fazer aplicações semanais de vincristina ou de ciclofosfamida nas doses antitumorais padrões (3).

Outro tipo de tratamento consiste na aplicação de imunoestimulante a base de células inativadas de *Propionibacterium*, lipossacarideos de Escherichia coli e timerol na dose de 1ml/kg por via intramuscular (11). Segundo Megid et al. (2001) (11), deve-se usar o *Propionibacterium* acnes em cães com infecção média a severa, onde os animais já tem dificuldade na alimentação, respirar. Nos animais adultos, podem ser realizadas seis aplicações, por via intramuscular, na dose de 2,0 mg/kg (11).

Em vários protocolos de tratamento, o uso de antibióticos é muitas vezes indicado para o controle das infecções secundárias (5,7,19).

Relato de Caso

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique, uma cadela da raça pastora alemã, de cinco meses de idade e pesando 15 Kg. O proprietário relatou halitose, sangramento oral constante e dificuldades em ingerir alimentos, com uma duração de 2 meses. O relato do caso foi de acordo com os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e aprovado pela Comissão de Ética, com protocolo número 251/2011- CEAU.

Durante o exame físico foi observado halitose, presença de múltiplos papilomas na cavidade oral, de diversos tamanhos, com forma de "couve-flor", rosados e de consistência dura, localizados na gengiva, língua, palato, faringe e epiglote e lábios (Figura 1) e a temperatura retal era de 40ºC.

Figura 1 - *Papilomas de diversos tamanhos, em forma de "couve-flor", na língua, palato, faringe, epiglote e lábios, numa cadela da raça pastor alemão de 5 meses de idade, no dia da consulta (Arquivo pessoal do autor, 2011).*

Foi coletado sangue e depositado em tubo plástico contendo anticoagulante (EDTA) para realização do hemograma. As contagens de hemácias, hemoglobina e leucócitos foram realizadas pelo contador eletrônico de células. A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada usando-se um esfregaço de sangue corado com hematoxilina e eosina e examinado ao microscópio na objetiva de imersão a óleo (X100). O sangue para as provas bioquímicas séricas (aspartato aminotransferase - ALT e creatinina) foi colocado em tubo de plástico sem anticoagulante, e o soro analisado com o kit comercial Katal . Para a urinálise, a urina foi coletada por cistocentese. O animal foi sedado com acetilpromazina (0,05mg/kg, via intramuscular) para ser efetivado a biopsia e encaminhamento para o respectivo exame histopatológico.

O resultado do hemograma não demonstrou alteração no eritrograma, mas em relação ao leucograma, foi observada uma leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda regenerativo e monocitose (Tabela 1).

Parâmetro	Resultado	Valor de referência (Jain, 1996) (36)
Hemoglobina (g/dL)	15	12-18
Hematócrito (%)	40	37-55
Eritrócitos (10^6/µL)	8,0	5,5-8,5
Leucócitos (/µL)	8.400	6.000-17.000
Neutrófilos bastonetes (/µL)	252	0-300
Neutrófilos segmentados (/µL)	5.712	3.000-11.500
Linfócitos (/µL)	2.940	1.000-4.800
Monócitos (/µL)	252	150-1.350
Eosinófilos (/µL)	756	100-1250

Tabela 1 - *Parâmetros hematológico em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, antes do tratamento com auto-hemoterapia.*

Em relação aos resultados dos exames de bioquímica sérica, ALT e creatinina, não ocorreram alterações (Tabela 2).

Parâmetro	Resultado	Valores de referência (21)
ALT (UI/L)	27	21-102
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,5-1,5

Tabela 2 - *Parâmetros de bioquímica sérica (ALT e creatinina) em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, antes do tratamento com auto-hemoterapia.*

Os valores da urinálise encontravam-se dentro dos valores de referência para a espécie (Tabela 3).

Parâmetros	Resultados	Valores de referência (21)
Aspecto	Turvo	Límpido
Cor	Amarelo	Amarelo
Densidade	1,020	1,018 - 1,045
pH	6,0	5 - 6,5
Sangue	Negativo	Negativo
Proteína (mg/dl)	Negativo	Negativo
Glicose	Negativo	Negativo
Corpos cetônicos	-	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Urobilinogênio	Normal	Normal
Eritrócitos	Ausentes	Ausentes
Leucócitos/µL	1	1 a 2/campo
Células epiteliais	Ausentes	Ausentes
Cilindros	Ausentes	Ausentes
Cristais	Ausentes	Ausentes

Tabela 3 - *Parâmetros da urinálise em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, antes do tratamento com auto-hemoterapia.*

No exame histopatológico,observaram-se a presença de algumas células epiteliais escamosas em todos os estágios de desenvolvimento, mas com predominância de formas maduras com núcleos de aparência benigna e citoplasma vesicular. Com base nos sinais clínicos, nas características macroscópicas das lesões e no resultado do exame histopatológico o diagnóstico definitivo foi de papilomatose oral canina.

O tratamento baseou-se na realização da auto-hemoterapia a cada 4 dias, durante 24 dias, totalizando 5 aplicações. Foi coletado 20 mL de sangue pela veia jugular, e armazenado em um tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Posteriormente, o sangue foi aplicado na base dos papilomas e nas áreas circundantes (Figura 2), num volume variável de 0,5mL a 1 mL, de acordo com o tamanho dos papilomas. Durante todos os tratamentos o animal permaneceu sedado por 10 minutos.

Figura 2 - *Aplicação de sangue autólogo na base dos papilomas, numa cadela da raça pastor alemão de 5 meses de idade (Arquivo pessoal do autor, 2011).*

Foi realizado um exame físico minucioso a cada tratamento, observando mudanças nas características macroscópicas dos papilomas, como as alterações de coloração, de forma e de tamanho e aferição da temperatura retal. Os papilomas que apresentavam coloração esbranquiçada eram ligados com fio de náilon na base dos respectivos papilomas.

No primeiro dia de tratamento o animal apresentava múltiplos papilomas, de diversos tamanhos, em forma de "couve-flor", rosados e esbranquiçados e de consistência dura, localizados na gengiva, região dorsal e ventral da língua, no palato, faringe, epiglote e nos bordos dos lábios (Figura 3).

Figura 3 - *Papilomas na gengiva, bordos dos lábios e região dorsal língua (A), papilomas na gengiva bordos dos lábios e região ventral da língua, no primeiro dia de tratamento (Arquivo pessoal do autor, 2011).*

No último dia de tratamento, observou-se a ausência dos papilomas na gengiva, bordos dos lábios, palato, na região dorsal e ventral da língua (Figura 4).

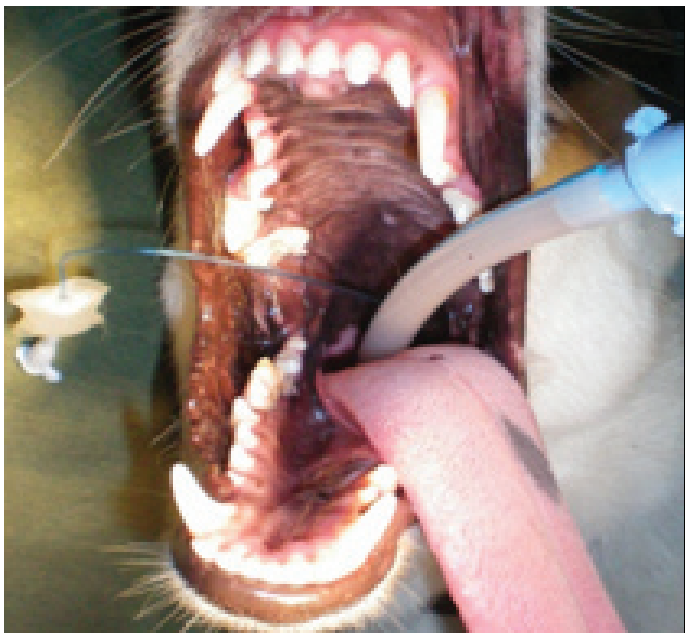

Figura 4 - *Ausência dos papilomas na gengiva, bordos dos lábios, palato (A), na região dorsal da língua (B) e na região ventral da língua, no último dia de tratamento (Arquivo pessoal do autor, 2011).*

Após o primeiro tratamento, a temperatura retal manteve-se entre 38,6ºC e 38,8ºC. Uma semana após o início do tratamento o animal não apresentava halitose, sangramento oral constante e conseguia ingerir alimentos. Durante todo o tratamento não se observou efeitos colaterais, e no final do tratamento foi realizado um segundo exame de hemograma, provas bioquímicas séricas (ALT e creatinina) e urinálise (cistocentese) Todos os resultados apresentaram-se dentro dos valores de referência da espécie (Tabela 4,5,6).

Parâmetro	Resultado	Valor de referência (20)
Hemoglobina (g/dL)	15	12-18
Hematócrito (%)	40	37-55
Eritrócitos (10^6/µL)	8,0	5,5-8,5
Leucócitos (/µL)	7.400	6.000-17.000
Neutrófilos bastonetes (/µL)	0	0-300
Neutrófilos segmentados (/µL)	4.200	3.000-11.500
Linfócitos (/µL)	1.900	1.000-4.800
Monócitos (/µL)	900	150-1.350
Eosinófilos (/µL)	400	100-1250

Tabela 4 - *Parâmetros hematológico em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, último dia de tratamento de auto-hemoterapia.*

Parâmetro	Resultado	Valores de referência (21)
ALT (UI/L)	27	21-102
Creatinina (mg/dL)	1,1	0,5-1,5

Tabela 5 - *Parâmetros de bioquímica sérica (ALT e creatinina) em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, último dia de tratamento de auto-hemoterapia.*

Parâmetros	Resultados	Valores de referência (21)
Aspecto	Turvo	Límpido
Cor	Amarelo	Amarelo
Densidade	1,025	1,018 - 1,045
pH	6,0	5 - 6,5
Sangue	Escassos	Negativo
Proteína (mg/dl)	Negativo	Negativo
Glicose	Negativo	Negativo
Corpos cetônicos	-	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Urobilinogênio	Normal	Normal
Eritrócitos	Ausentes	Ausentes
Leucócitos/µL	1	1 a 2/campo
Células epiteliais	Ausentes	Ausentes
Cilindros	Ausentes	Ausentes
Cristais	Ausentes	Ausentes

Tabela 6 - *Parâmetros da urinálise em cadela da raça pastora alemã de 5 meses de idade, diagnosticada com papilomatose oral canina, último dia de tratamento de auto-hemoterapia.*

Discussão e Conclusão

A idade do animal, 5 meses do presente relato de caso foi similar com o relatado por Moulton (1978) (22), Head et al. (2002) (23) e Fernandes et al. (2009) (5), segundo os quais afirmam que apesar da papilomatose canina ocorrer em cães de qualquer idade, raça e sexo, a maior predisposição é observada em cães jovens, com menos de um ano de idade.

As características macroscópicas, a localização das lesões e os sinais clínicos no caso relatado, estão de acordo com o citado por Calvert (1998) (24) e Megid et al. (2001) (11), que também, referiram-se que os papilomas na cavidade oral é a principal forma de apresentação clínica da papilomatose em cães, mencionado ainda lesões do tipo "couve-flor", rosadas e de consistência dura, que podem estar localizadas na gengiva, língua, palato, faringe e epiglote e lábios (5), similar da localização dos papilomas no presente caso.

O diagnóstico foi estabelecido de acordo com as características clínicas da papilomatose, que segundo Oliveira et al. (2002) (2) e Murphy et al. (1999) (14), a característica das lesões observadas macroscopicamente é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo.

O leucograma do primeiro dia de tratamento apresentava uma leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda regenerativo e monocitose, provavelmente devido a um processo infeccioso secundário intercorrente, daí a temperatura elevada. No último dia de tratamento o leucograma não apresentava alterações, o mesmo com a temperatura retal.

No presente estudo, não se realizou a combinação da auto-hemoterapia com a antibiocoterapia, segundo Cesarino et al. (2009) (4) e Fernandes et al. (2009) (5), porque um dos objetivos do trabalho era a verificação da eficácia do tratamento em relação a infecções secundárias. Durante todo o tratamento, foi aferida a temperatura retal, e logo após o primeiro tratamento a mesma manteve-se dentro dos valores de referência para a espécie e idade. Por outro lado, segundo Monteleone (2009) (10), o uso de antibióticos é muitas vezes necessário para o combate das infecções secundárias em caso de papilomatose oral canina.

Segundo Cesarino et al. (2009) (4), a auto-hemoterapia consiste em aplicações do sangue autólogo, por via intramuscular, com o objetivo de estimular o sistema imunológico através da ativação do sistema mononuclear fagocitário. No presente caso, foi realizada uma modificação da técnica descrita pelo autor. A modificação consistiu na aplicação do sangue autólogo na base dos papilomas e nas áreas circunvizinhas (25). Com esta modificação, após 5 tratamentos, 24 dias, os papilomas regrediram totalmente, contrariamente entre 30 a 45 dias (4,17,25,26), Essa regressão é explicada, segundo Silva et al. (2009) (25), sendo o sangue um tecido orgânico e em contato com o músculo, tecido extra-vascular, desencadeia uma reação imunológica que estimula o sistema reticulo epitelial, promovendo um estímulo proteínico inespecífico e, ainda em casos de doenças inflamatórias crônicas, pode levar a uma reativação orgânica. Os produtos da degradação eritrocitária são conhecidos por estimular a eritropoiese e ativar o sistema imune normal, permitindo a manutenção da homeostasia. A medula óssea produz mais monócitos que vão colonizar os tecidos orgânicos e recebem então a denominação de macrófagos. Contudo, Wall e Calvert (2006) (7), referem-se que se deve ter em conta a ocorrência da regressão espontânea da papilomatose, que ocorre geralmente entre 30 a 60 dias após a infecção, o que dificulta a avaliação da eficácia dos diferentes protocolos terapêuticos.

O uso de ligadura na base dos papilomas, embora não tenha sido descrito, visava fundamentalmente evitar o suprimento sanguíneo aos papilomas, evitando assim o seu desenvolvimento.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que o tratamento com auto-hemoterapia com aplicação de sangue autólogo na base dos papilomas e áreas circunvizinhas é eficaz na regressão dos papilomas, revelando-se ser uma técnica relativamente barata, de fácil aplicação e sem efeitos colaterais. Contudo, devido ao reduzido número da amostra, mais estudos são necessários para comprovação do tratamento, abrindo assim, caminhos para novas pesquisas na área da auto-hemoterapia em nos pequenos animais de companhia.

Referências

1. Hirsh DC, Zee YC. Microbiologia Veterinária. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
2. Oliveira NF, Melo MM, Lago LA. Papilomatose. Vet Zootec, 2002, 74: 14-15.
3. Silva LF, Veríssimo AC, Ferreira MR, Matos ES, Filho PV, Fioravanti MS, Silva CA, Castro GR. Papilomatose cutânea bovina: revisão de literatura. A Hora Veterinária, 2002, 127: 27-31.
4. Cesarino M, Ávila DF, Fernandes CC, Silva CB, Scherer DL, Dias TA, Mendonça CS, Castro JR. Efeito da autohemoterapia associada com clorabutanol no tratamento da papilomatose oral em cão (Canis familiaris).Arq. Bras. Vet. Zootec. 2008; 46: 145-148.
5. Fernandes MC, Ribeiro MG, Fedato FP, Paes AC, Megid J. Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos. Ciências Agrárias, 2009; 30(1): 215-224.
6. Beer J. Doenças Infecciosas em Animais Domésticos. São Paulo: Editora Roca; 1999.
7. Wall M, Calvert CA. Canine Viral Papillomatosis. In: Greene CE, editor. Infectious Diseases of the dog and cat. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
8. Flint SJ, Enquist LW, Krug RM. Principles of Virology Molecular Biology, Pathogenesis, and Control. Washintong, D. C.: ASM Press; 2000.
9. Birchard SJ, Sherding RG. Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais. 1ª ed. São Paulo: Roca; 1998.
10. Monteleone RM. Papilomatose. Rev Clin Vet. 2010, 61: 324-327.
11. Megid J, Dias Junior JG, Aguiar DM, Nardi Júnior G, Silva WB, Ribeiro MG. Tratamento da papilomatose canina com Propionibacterium acnes. Arq. Bras. Vet. Zootec. 2001, 53 (5): 574-576.
12. Medleau L, Hnilica KA. Dermatologia de Pequenos Animais. São Paulo: Roca; 2003.
13. Fenner FJ, Gibbs EJ, Murphy FA,Rott R, Studdert MJ, White DO. Veterinary Virology. 2nd ed. California: Academia press Limited; 1993.
14. Murphy FA, Gibbs EJ, Horzinek MC, Studdert MJ. Veterinary Virology. 3rd ed. California: Academic Press. 1999.
15. Carlton WW, Mc GAVIN MD. Patologia Veterinária Especial de Thomson. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 1998.
16. Tilley LP, Francis WK. Consulta Veterinária em 5 min. 2ª Ed. São Paulo: Editora Manole; 2003.
17. Nicholls PK, Klaunberg BA, Moore RA, Santos EB, Parry NR, Gough GW, Stanley MA. Naturally ocurring, non regressing canine oral papillomavirus infection: host immunity, virus characterization, and experimental infection. Virology,1999, 265(2): 365-374.
18. Melo CB, Leite RC. Papilomatose Bovina. Ciênc. Vet. Tróp. 2003, 6 (1): 1-12.
19. Azevedo F, Gamba G,Piccinin, A. Papilomatose Canina. Periódicos Semestral Editora FAEF, São Paulo, Brasil. 2008; 10:121-129.
20. Jain NC. Schalm´s Veterinary Hematology. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.
21. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed. : San Diego: Academic Press; 1997.
22. Moulton JL. Tumors in Domestic Animals. 2nd ed. California: University of California Press; 1978.
23. Head, KW, Else RW, Dubielzig RR. Tumors of the alimentary tract. In: Meuten DJ editor. Tumors in Domestic Animals.4th ed. Iowa State Press; 2002. pp.422- 423.
24. Calvert CA. Canine viral papilomatosis. In: Greene CE, editor. Infectious diseases of the dog and cat. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 51-55.
25. Silva LF, Oliveira VJ, Batista MA, Eurides D, Fioravanti MS, Filho FD. Implante pediculado de papilomas cutâneos e autohemoterapia no tratamento da papilomatose bovina. Vet Zootec, 2009, 81: 164-167.
26. Nicholls PK, Stanley MA. The immunology of animal papillomaviruses.Vet Immunol Immunopath, 2000, 73(2): 101-127.

Recebido para publicação em: 14/02/2010.
Enviado para análise em: 03/03/2011.
Aceito para publicação em: 05/07/2011.