

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

AUTO-HEMOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PAPILOMATOSE ORAL EM CÃO – RELATO DE CASO

AUTO HEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ORAL PAPILOMATOSIS IN DOGS – A CASE REPORT



Como citar esse artigo:

Souza AS, Paixão ARM, Ramos C. AUTO-HEMOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PAPILOMATOSE ORAL EM CÃO – RELATO DE CASO. Anais do 18º Simpósio de TCC e 15º Seminário de IC do Centro Universitário ICESP. 2019(18); 1965-1977

Adriane Santos de Sousa
Andréia da Rocha de Moura Paixão
Carolina Ramos

Resumo

Introdução: A papilomatose é uma enfermidade infecto-contagiosa, causada pelo vírus do gênero *Papillomavirus*, família *Papovaviridae*. Geralmente os papilomas são benignos, caracterizados pela formação de papilomas com aparência semelhante a "couve-flor". São três formas infecciosas do papiloma, a forma oral, a forma ocular e a forma cutânea, sendo a forma oral a mais comum. O tratamento é indicado quando ocorre persistência dos tumores. Diferentes protocolos de tratamento são descritos incluindo excisão cirúrgica, criocirurgia, eletrocirurgia, drogas imunomoduladoras, quimioterapia sistêmica e auto-hemoterapia. A auto-hemoterapia também é conhecida como terapia do soro, é uma prática que vem crescendo na medicina veterinária, porém trata-se de um procedimento terapêutico sem comprovação científica, por não existirem estudos científicos suficientes que comprovem eficácia do tratamento. A papilomatose oral tem o seu prognóstico favorável. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da auto-hemoterapia com o estímulo do sistema imunológico com aplicação do sangue em via intramuscular. O presente estudo foi realizado em um cão macho, com 5 meses de idade, atendido no Hospital Veterinário Público de Brasília (HVEP). Foi realizado auto-hemoterapia durante quatro meses totalizando 133 dias de tratamento com total de 33 aplicações. Ao final do tratamento chegou-se à conclusão de que a auto-hemoterapia tem uma influência positiva no estímulo da imunidade levando a redução total dos papilomas.

Palavras-chave: Filhotes, Imunoterapia, Imunossupressão, Sangue, Verruga.

Abstract: Papillomatosis is an infecto-contagious disease caused by the *Papilloma virus* of the *Papovaviridae* family. Papilloma are usually benign, characterized by the formation of papilloma with the cauliflower like appearance. There are three infectious forms of papilloma: the oral form, the ocular form and the cutaneous form, but the oral form is the most prevalent. The treatment is indicated when a persistence of the tumors occurs. Different kinds of protocols are described as treatments such as surgical excision, cryosurgery, electrosurgery, immunomodulatory drugs, systemic chemotherapy and auto hemotherapy. The auto hemotherapy is also known as serotherapy, which is a practice that is increasing into the veterinary medicine field, but this kind of therapy doesn't have a scientific evidence because there are not enough studies proving its benefits on the treatment. The oral papillomatosis has a benign prognostic. **Goal:** This article has the goal to evaluate the effects of auto hemotherapy with a stimulation of the immunological system with an intramuscular blood application. This study was performed in a five-months-old male dog, attended at the Public Veterinary Hospital of Brasília. The auto hemotherapy was realized for four months, 133 days of treatment and 33 applications. In the end of the treatment, the conclusion was that the auto hemotherapy had a positive influence in the immunological system, inducing to a remission of the papilloma.

Keywords: puppies, immunotherapy, immunosuppression, blood, wart.

Contato: andreia.r.m.paixao@gmail.com

Introdução

A papilomatose canina é uma doença tumoral neoplásica 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 (HIRSH, Zee, 2003). A ausência de envelope confere maior resistência do vírus no ambiente. São resistentes ao pH ácido, ao éter e aos solventes lipídicos (WALL, 2006; CALVERT, 1998).

Os mecanismos moleculares induzidos pelos vírus sobre a célula transformada não são totalmente conhecidos. Acredita-se que o vírus possa ser o responsável pela carcinogênese, mas não pela continuidade da transformação fenotípica. Porém não está claro como esses fatores carcinogênicos estão envolvidos nos diferentes estágios de desenvolvimento dos papilomas e carcinomas (HOWLEY e LOWY, 2001).

Essa neoplasia causa lesões verrugosas nas margens labiais, mucosa oral, língua, palato, faringe e epiglote (BAMBO et. al. 2012).

As formas de transmissão podem ser direta ou indireta através de secreções e sangue procedente dos papilomas ou de instalações e equipamentos previamente contaminados (CARNEY et al., 1990; BOLFER, 2011).

Essa doença infectocontagiosa é comum em todos os estados do território brasileiro e de mais países (SCOPEL e colaboradores, 2010), não há relatos na literatura sobre a influência climática na incidência desta afecção viral (FERNANDES, 2009).

Shimada e colaboradores, (1993), referem-se que essa afecção pode acometer cães de qualquer idade, porém os jovens (com menos de um ano) e os imunodeprimidos são os mais comumente acometidos (NET, 1997; BIRICIK, 2008; LANGE, 2013).

São caracterizadas por presença de massas salientes, únicas ou múltiplas, de tamanhos variados (MONTEIRO e colaboradores, 2008; FERNANDES, 2009), que inicialmente apresentam-se com aspecto liso e aderido em regiões cutâneas,

mas com a evolução rápida da doença ficam com aparência semelhante a “couve-flor” e pedunculadas.

O animal inicia a manifestação dos primeiros sinais clínicos da doença em aproximadamente quatro a oito semanas, (BIRCHARD 1998). Alguns sinais clínicos observados são a disfagia, sangramento oral, salivação excessiva, halitose, má-oclusão dentária em casos mais graves (AZEVEDO e colaboradores, 2008; BIRICIK, 2008) e infecções bacterianas secundárias (BOLFERR, 2011).

São três formas infecciosas do papiloma em cães, a forma ocular, a forma cutânea e a forma oral. A forma ocular é incomum, afeta cães com seis meses a quatro anos de idade sendo caracterizada por papilomas na conjuntiva, córnea e margens palpebrais (FERNANDES 2009). A forma mais rara é a cutânea e aparecem como massas múltiplas e ocasionalmente únicas na cabeça, pálpebras, pés ou boca (MONTELEON 2010). A forma oral é a mais comum e começa 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 (MONTEIRO, 2008; FERNANDES, 2009).

Os sinais clínicos são: halitose, ptialismo, relutância em comer e sangramento oral (CESARINO e colaboradores, 2008). Em casos mais graves ocorre halitose e má-oclusão dentária, (AZEVEDO, 2008; BIRICIK, 2008) e infecções bacterianas secundárias (BOLFERR, 2011). Alguns cães que sofreram dessa infecção e regressão total dos papilomas se tornam resistentes a uma nova infecção. No entanto, podem ocorrer casos de recidiva dos papilomas devido ao não estabelecimento da resposta imune adequada ou por deficiências da imunidade do animal (WALL, 2006; CALVERT, 1998).

O diagnóstico da papilomatose canina é baseado na anamnese junto com os achados clínicos. Entretanto, outras formas de diagnósticos estão disponíveis, entre estes são a detecção viral, a histopatologia, a imunohistoquímica, a microscopia eletrônica ou técnicas moleculares que visam à identificação específica do DNA viral (BREDAL, 1996).

Para casos em que o papiloma pode não regredir existem alguns tratamentos indicados. Porém nesses casos que necessitam de tratamento deve-se fazer a identificação e correção da causa primária de imunossupressão (SANTOS, 2008; SILVA, 2006) associada à exérese cirúrgica dos papilomas, assim como eletro-cirurgia, crioterapia com nitrogênio líquido, administração de fármacos antivirais, homeopáticos, medicamentos imunomoduladores (SANTOS, 2008), sessões de quimi-

oterapia sistêmica ou intralesional (FERNANDES, 2009) e a auto-vacina.

Inicialmente existem dois tipos de vacinas, vacinas profiláticas que induzem anticorpos vírus-neutralizantes para prevenir infecção, e vacinas terapêuticas que fazem a regressão das lesões já existentes antes de uma provável iniciação maligna (CARLTON e MCGAVIN, 1998). Mas as pesquisas dessas vacinas são prejudicadas pela incapacidade do vírus se replicar em cultivos celulares (RODASKI, WERNER, 2009). São diferentes estratégias para a elaboração da vacina autógena que são produzidas a partir de macerados de papilomas cutâneos do próprio animal inativados com solução de formalina. (FLORES, 2007). Experimentos indicam um efeito positivo na regressão das lesões, em cães é questionável, pois não foi efetiva contra papilomatoses persistentes (LECLERC, CLARK, 2008). Acredita-se que as vacinas autógenas em cães não possuem eficácia documentada em detrimento da regressão espontânea característica da doença (FOSSUM, 2008).

Outro tratamento para estimular a imunidade é a auto-hemoterapia que consiste na retirada de aproximadamente 20ml de sangue venoso do animal acometido por papilomatose e aplicado nele mesmo imediatamente, por via intramuscular, com a finalidade de estimular o sistema imunológico pela ativação do sistema mononuclear fagocitário, o que pode aumentar o número de anticorpos circulantes, com custo relativamente baixo (HARTMANN, 2002; SILVA, 2006).

De acordo com algumas literaturas a prática da auto-hemoterapia foi introduzida como tentativa terapêutica pelo médico François Ravaut na França em 1911, e desde então, tem sido utilizada em diversas patologias, tanto no homem quanto em animais (LEITE, 2008), também é conhecida como a terapia do soro, imunoterapia, auto-hemotransfusão ou transfusão de sangue autólogo, (SHAKMAN 2010).

A idéia inicial para estas aplicações é estimular uma resposta imunológica inata, aumentando a concentração de leucócitos séricos. Assim há um pico de resposta leucocitária e de imunoglobulinas, que ocorre por volta de 48 horas após a aplicação. É observado após o 5º dia de tratamento com a auto-hemoterapia que as quantidades de células começam a regredir para níveis basais anteriores. (LARA 2019, TREVISANIL, 2019).

Na auto-hemoterapia, quando o sangue é re-injetado no tecido ocorre um estímulo de neutrófilos, monócitos (ao migrar para o tecido são chamados macrófagos) e linfócitos que migram para o local por quimiotaxia, com a função de limpeza, remoção de coágulos, bactérias e tecidos lesionados (VEIGA, 2007).

Conforme a nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Nº 6/2017(ANVISA), o uso da auto-hemoterapia na medicina humana é proibido, contudo a ANVISA não proíbe os estudos

científicos sobre o tema. Na medicina veterinária não há um consenso de posicionamento, no entanto não existe nenhuma proibição do uso dessa técnica. Existem profissionais que defendem a técnica, ressaltando que a auto-hemoterapia é um recurso terapêutico de baixo custo e simples e que por seus benefícios, deveria ser mais divulgada entre os profissionais de saúde (SILVA, 2006).

Para não haver reincidivas é importante que seja removido a causa base da imunossupressão do paciente tendo o prognóstico da papilomatose favorável (SANTOS, 2008).

O objetivo deste trabalho foi detalhar o relato de caso de um cão atendido no Hospital Veterinário Público de Brasília e tratado com auto-hemoterapia com excelente resultado no decorrer de todo o tratamento, reintegrando os dados disponíveis na literatura a respeito do efeito da auto-hemoterapia em cães, os parâmetros hematológicos e os benefícios da técnica.

Relato de caso

Foi atendido no Hospital Veterinário Público (HVEP) de Brasília, um cão SRD, não castrado, pesando 15 kg, com 5 meses de idade. O cão se alimentava de ração de marca não conhecida e não tinha nenhuma vacina. O proprietário relatou que o animal apresentava dificuldade em se alimentar e que o levou em uma clínica veterinária particular em que foi receitado tratamento com alguns medicamentos para estimular a imunidade, o apetite e analgésicos para dor. Foi observado que não houve redução das papilomatoses levando ao fracasso do tratamento.

Durante o exame físico foi observado halitose, presença de múltiplos papilomas na cavidade oral de diversos tamanhos, com forma de “couve-flor” e de consistência dura, localizados na gengiva, língua, palato duro, palato mole, faringe, epiglote e lábios (figura 1) e a temperatura retal encontrava-se de acordo com os valores de referência para a espécie.



Figura 1. Imagem fotográfica apresentando papilomas em forma de “couve-flor”, na língua, palato duro e mole, faringe, epiglote e lábios, em cão SRD, com cinco meses de idade, no 1º dia da consulta.

Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

Foram coletados 5ml sangue na veia jugular e foram depositados 3ml de sangue em tubo plástico contendo anticoagulante (EDTA) para realização do hemograma. As contagens de hemácias, hemoglobina e leucócitos foram realizadas pelo contador eletrônico de células. O sangue para as provas bioquímicas séricas (alanina aminotransferase - ALT e creatinina) foram colocados 2ml em tubo plástico com ativador de coágulo (sílica). O resultado do hemograma e bioquímico não apresentaram alterações mantendo-se os resultados dentro dos valores de referência. O diagnóstico de papilomatose oral canina foi fechado com base nos sinais clínicos e nas características macroscópicas das lesões. Foi prescrito dipirona 1gota/kg, devido ao incomodo do animal em se alimentar, Promun Dog para melhora da imunidade e estimulador de apetite e a melhora da qualidade da ração.

O tratamento baseou-se na realização da auto-hemoterapia coletando sangue na veia jugular e aplicado imediatamente em via intramuscular, sendo uma aplicação semanal sempre nas segundas-feiras. Após quatro aplicações de auto-hemoterapia, o animal ainda apresentava inquietude e desconforto ao se alimentar, então passou a se fazer duas vezes por semana sendo nas segundas-feiras e nas quintas-feiras. Foi coletado volume de 10 ml de sangue de forma alternada na veia jugular e safena a e aplicado imediatamente intramuscular o volume de 5ml no músculo bíceps femoral em ambos os membros pélvicos.

Após a primeira aplicação de auto-hemoterapia, a temperatura retal manteve-se de acordo com os valores de referência e assim ficou até o término do tratamento, sendo a mesma aferida em todas as sessões. Após quarenta e cinco dias de início do tratamento o animal não apresentava halitose e já conseguia ingerir alimentos normalmente e durante todo o tratamento não se observou efeitos colaterais. Foram feitos ao total de 133 dias de tratamento e 33 aplicações até a alta do paciente.

Foi realizada anamnese detalhada e exame físico minucioso a cada retorno para nova aplicação da auto-hemoterapia e a temperatura retal do animal se manteve sempre dentro dos valores de referência entre 37,5°C a 39,3°C. Foram observadas mudanças nas características macroscópicas dos papilomas, como as alterações de coloração de forma e de tamanho.

No primeiro dia de tratamento o animal apresentava múltiplos papilomas, de diversos tamanhos em forma de “couve-flor” e esbranquiçados e de consistência dura localizados na gengiva, região dorsal e ventral da língua, no palato mole e duro, faringe, epiglote e nas bordas dos lábios.

No último dia de tratamento, após quase quatro meses com aplicações de auto-hemoterapia em dias alternados, foi observada a

ausência dos papilomas na gengiva, bordas dos lábios, palato mole e duro e na região dorsal e ventral da língua e então foi permitida a alta do paciente (figura 2).

No final do tratamento foi realizado um segundo exame de hemograma, provas bioquímicas séricas (ALT e creatinina) e todos os resultados apresentaram-se dentro dos valores de referência para os padrões de acordo com a espécie.

O animal foi acompanhado por mais 30 dias e não houve reincidência dos papilomas.



Figura 2. Imagem fotográfica do cão, demonstrando ausência total de papilomas depois de cento e trinta e três dias de tratamento com total de 33 aplicações.

Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

Discussão

A papilomatose é uma doença de baixa frequência em cães, com lesões isoladas ou múltiplas, na cavidade oral, tecido subcutâneo ou região ocular. Nos presente relatado foram observadas lesões múltiplas na região oral (língua, gengiva, laringe, faringe, borda dos lábios e palato), em consonância com outros autores que também referiram a ocorrência de papilomas na cavidade oral como a principal forma de apresentação clínica da papilomatose em cães (CALVERT 1998).

Analisando o hemograma do animal antes das aplicações da auto-hemoterapia, tendo como complemento o exame físico e macroscópico, observa-se que o animal estava sadio, sem processos infecciosos, alérgicos ou inflamatórios, porém a papilomatose oral canina acomete predominantemente cães com algum grau de imunossupressão decorrente de doenças infecciosas, ou animais jovens, com menos de um ano de idade, cujo sistema imune não está completamente maduro, reforçando o comportamento oportunista do vírus (WALL, 2006 e CALVERT, 1998). Segundo HEAD (2002) a papilomatose pode ocorrer em cães de qualquer raça e sexo. De acordo com o

presente relato em que a idade do cão é de cinco meses.

Um dos fatores que também podem ocasionar a imunossupressão é a alimentação de baixa qualidade e ambientes estressantes. Concordando com o autor o cão deste relato se alimentava de ração desconhecida e com acesso a rua o que pode ter desencadeado situações de stress. Segundo (HARTMANN e colaboradores, 2002; e FERNANDES, 2009), oferecer alimentação de qualidade e ambiente favorável com poucos fatores estressantes ajudam na eficácia do tratamento da doença, além de evitar a reincidência da doença. Neste caso o tutor foi orientado a melhorar a qualidade da ração e manter o animal sempre dentro de casa.

Como no caso do animal apresentado neste relato, a maioria dos trabalhos consultados refere-se a cães sem raça definida como os mais afetados (COSTA e colaboradores, 2008). No entanto, discute-se a possibilidade destes animais serem mais frequentes nos atendimentos (FERREIRA e colaboradores, 2008), como acontece no serviço onde o animal foi atendido. De maneira similar ao presente estudo, (WALL, 2006 e CALVERT 1998) apontaram que o livre acesso dos animais à rua e o contato com outros cães são fatores que podem favorecer o contágio da papilomatose oral canina.

As características macroscópicas, a localização das lesões e os sinais clínicos no caso relatado, estão de acordo com o citado (MEGID e colaboradores, 2001), que também, referiram-se que os papilomas na cavidade oral é a principal forma de apresentação clínica da papilomatose em cães, mencionando ainda lesões do tipo “couve-flor” e consistência dura, que podem estar localizadas na gengiva, língua, palato, faringe e epiglote e lábios, assim como os papilomas do presente relato.

Segundo Bredal e colaboradores, (1996) a papilomatose é de baixa letalidade, mais pode causar determinadas complicações comprometendo o estado geral do animal como a dificuldade de deglutição, desnutrição, estado de caquexia e morte. O que é explicado por (CESARINO e colaboradores, 2008) em que a relutância em comer e sangramento oral podem levar o animal a parar de se alimentar. Em concordância com os autores neste caso relatado, o cão também apresentou dificuldade de deglutição e desnutrição causada pela presença dos papilomas, dor e sangramento na cavidade oral

Via de regra, as infecções do vírus do gênero Papillomavirus induzem a leucopenia por neutropenia e/ou linfopenia em cães (FELDMAN e colaboradores, 2000). Entretanto, este achado hematológico não foi observado no animal estudado, reforçando que não existe padrão dos achados do leucograma na papilomatose oral em cães, que pudessem nortear o diagnóstico da doença uni-

camente por este exame clínico-laboratorial. Porém segundo BREDAL e colaboradores, (1996), o diagnóstico é baseado nos achados clínicos e outras formas de diagnósticos, mais estes métodos são restritos a estudos experimentais devido ao alto custo e baixa disponibilidade de laboratórios capacitados para a realização destas técnicas.

De acordo com Shimada e colaboradores, 1993, na papilomatose oral se o tratamento for feito de forma adequada o resultado é positivo levando o animal a uma melhora significativa deixando-o sem sequelas. O que é comprovado no presente relato de caso em que o animal apresentou a regressão total dos papilomas após 133 dias de tratamento, com um total de 33 aplicações de auto-hemoterapia.

Neste relato a auto-hemoterapia realizada foi feita com sangue coletado na veia jugular e safena, e aplicado imediatamente no músculo bíceps femoral em ambos os membros pélvicos, seguindo o padrão citado por CESARINO e colaboradores, (2008), em que 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.

De acordo com Monteleon (2010), o uso de antibióticos é muitas vezes necessário para o combate das infecções secundárias em caso de papilomatose oral canina. Neste estudo, não se realizou a combinação da auto-hemoterapia com a antibioterapia, pois segundo (CESARINO e colaboradores, 2008 e FERNANDES e colaboradores, 2009), um dos objetivos da auto-hemoterapia é verificar a eficácia do tratamento em relação a infecções secundárias.

No presente relato de caso os papilomas regrediram totalmente após 133 dias de tratamento e 33 aplicações o animal não apresentou nenhuma sequela ou doenças secundárias devido à baixa de imunidade. Essa regressão é explicada, segundo (SILVA e colaboradores, 2006), sendo o sangue um tecido orgânico e em contato com o músculo, tecido extra-vascular, desencadeia uma reação imunológica que estimula o sistema retículo endotelial, promovendo um estímulo protéico inespecífico e, ainda em casos de doenças inflamatórias crônicas, pode levar a uma reativação orgânica.

De acordo com Santos e colaboradores (2008), o prognóstico da papilomatose é favorável

desde que removida à causa primária de imunossupressão do paciente e feito tratamentos para evitar as recidivas, (BOLFER, 2011). Neste relato a causa base foi tratada com a melhora da imunidade com o uso de estimuladores de imunidade associados com a auto-hemoterapia.

Leite e colaboradores, (2008) sugerem que realmente acontece uma reação na resposta imune ao se realizar auto-hemoterapia e que tem seu prognóstico favorável, porém não se têm descrito na literatura as razões, nem como ocorre essa resposta, o dificulta a avaliação da eficácia da auto-hemoterapia, mas reforça a sua indicação como opção na terapia da papilomatose canina provavelmente decorrente do aumento da estimulo das células de defesa.

Conclusão

A papilomatose é uma doença infecto contagiosa, oportunista com desenvolvimento progressivo, mas com prognóstico favorável. Então se conclui que o tratamento feito com a auto-hemoterapia para papilomatose oral em cães tem resultados bastante expressivos com redução dos papilomas, pois estimula a imunidade do animal, não tem efeitos colaterais e tem seu custo baixo se comparado com os demais tratamentos convencionais, mas não tem efeito placebo. Apesar do resultado positivo, não se tem comprovação científica, sendo importantes mais estudos para confirmá-la ação e eficácia do tratamento com auto-hemoterapia, abrindo aí caminhos para novas pesquisas.

Agradecimentos

Agrademos a Deus por ter nos dado forças para conseguir concluir mais essa jornada e ter nos possibilitado chegar até aqui, pois não foi fácil. Agradecemos a Dra. Paula Cesário e Dra. Liandra Dall "Lousorleta do Hospital Veterinário Público de Brasília por ter nos dado a oportunidade de acompanhar e relatar este caso por todos os ensinamentos que gentilmente nos foram passado. A nossa orientadora Carolina Ramos por toda paciência e dedicação e ao Centro Universitário ICESP por estarem envolvidos na concretização de mais esta jornada em nossas vidas.

Referências:

AZEVEDO, F. F.; GAMBA, G.; PICCININ, A. Papilomatose canina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 10, p. 1- 4, 2008.

BAMBO, O. *et. al.* **Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina – relato de caso.** **Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, 2012, 2(2), p. 38-45.

BIRCHARD SJ, Sherding RG. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais.** 1ª ed. São Paulo: Roca; 1998.

BIRICIK, H. *et. al.* **Oral papillomatosis in a dog and its therapy with taurolidine.** *Acta Veterinaria Brunensis*, v. 77, n. 1, p. 373-375, 2008.

BOLFERR, L. Papilomatose canina. *Informativo Univet News*, v. 1, n. 6, p. 5-5, 2011.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.** Nota Técnica nº 6/2017/SEI/GSTCO/DIARE/ANVISA. Posicionamento da ANVISA a respeito da prática da auto-hemoterapia. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 22 set. 2019.

BREDAL, W. *et. al.* **Diagnosis and clinical course of canine oral papillomavirus infection.** *Journal of Small Animal Practice*, Oxford, v.37, n. 3, p. 138-142, 1996.

CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomson.** 2 ed. Porto Alegre, RS: ARTMED, 1998.

CALVERT CA. Canine viral papillomatosis. In: Greene CE, editor. **Infectious diseases of the dog and cat.** 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 51-55.

CARNEY, H. C. *et. al.* **Papillomavirus infection of aged Persian cats.** *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 2, n. 1, p. 294-299, 1990.

CESARINO M. *et. al.* **Efeito da auto-hemoterapia associada com clora butanol no tratamento do papilomatose oral em cão (Canis familiaris).** *Arq. Bras. Vet. Zootec.* 2008; 46: 145-148.

COSTA, T.A. *et.al.* **Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.** *Archives of Veterinary Science*, v. 13, n. 3, p. 176-183, 2008.

FELDMAN, B. F. *et. al.* **Schalm's veterinary hematology.** 5.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000.

FERNANDES MC. *et. al.* **Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos.** *Ciências Agrárias*, 2009; 30(1): 215-224.

FERREIRA, K.C.R.S. *et. al.* **Estudo retrospectivo de cães acometidos por mastocitoma cutâneo.** Hospital de Clínicas Veterinárias. UFRGS no período de maio de 2004 a junho de 2008. In: Congresso brasileiro de medicina veterinária, Gramado, 35., 2008.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais.** 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda Rio, 2008. p. 361 – 366.

FLORES, E. F. Papillomaviridae. **Virologia Veterinária.** Santa Maria: editora UFSM, 2007. p. 399 – 410.

HARTMANN, W. *et. al.* **Vacina autógena para o tratamento da papilomatose bovina.** *Ciência e Cultura*, v. 31, n. 2, p. 107-112, 2002.

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.

HIRSH DC, Zee YC. *Microbiologia Veterinária.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

- HOWLEY, P. M.; LOWY, D. R. Papillomaviruses and their replication. In: KNIPE D. M., **Virology**. 4 ed. v. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2197 – 2231.
- LANGE, C. E. *et. al.* **Complete canine papillomavirus life cycle in pigmented lesions**. *Veterinary Microbiology*, v. 162, n. 1, p. 388- 395, 2013.
- LARA, F. A. **Utilização do camundongo NOD (Non-obesediabetic) como modelo de estudo sobre a eficácia da auto-hemoterapia**. Instituto Fundação Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.geocities.ws/autohemoterapiabr/Dr_Flavio_Alves_Lara_estudo_AHT.pdf>. Acesso em 23 set. de 2019.
- LEITE, D. F. *et. al.* Auto-hemoterapia, intervenção do estado e bioética. Anvisa – Brasília, 2008.
- LECLERC, S. M.; CLARK, E. G. Papilomatose. In: TILEY, L. P.; SMITH JR, F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos** – Espécies canina e felina. 3 ed. Barueri: Manole, 2008 p. 1089.
- MEGID J. *et. al.* **Tratamento da papilomatose canina com Propionibacterium acnes**. *Arq. Bras. Vet. Zootec.* 2001, 53 (5): 574-576. 12. Medleau L, HnilicaKA. *Dermatologia*.
- MONTELEON e RM. **Papilomatose**. *RevClin Vet.* 2010, 61: 324-327.
- MONTEIRO, V. L. *et. al.* **Descrição clínica e histopatológica da papilomatose cutânea bovina (BPV)**. *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 4, p. 1079-1088, 2008.
- NET, J. L. L. *et. al.* **Multiple pigmented cutaneous papules associated with a novel canine papillomavirus in an immunosuppressed dog**. *Veterinary Pathology*, v. 34, n. 1, p. 8-14, 1997.
- RODASKI, S.; WERNER, J. Neoplasias da pele. In: DALECK, C. R.; DE NARDI. A. B.; RODASKI. S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. 257 – 258 p.
- SANTOS, D. A. N. *et. al.* **Papilomatose bucal canina**. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v. 6, n. 11, p. 1-5, 2008.
- SCOPEL, D. *et. al.* **Papiloma genital em um canino – relato de caso**. XII ENPOS – Encontro de Pós Graduação da Universidade Federal de Pelotas, Novembro, 2010.
- SHIMADA, A. *et. al.* **Cutaneous papillomatosis associated with Papillomavirus infection in a dog**. *Journal of Comparative Pathology*, v. 108, n. 1, p. 103-107, 1993.
- SHAKMAN, Stuart Hale: **Auto-hemoterapia manual de referência: autoblood - a picada mágica** - Revisão Definitive Guide & Históricos de sangria às células-tronco (Portuguese Edition), p.26, 2010.
- SILVA, MCS. **Autohemoterapia Trabalho de conclusão de curso**. Juiz de Fora: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Presidente Antônio Carlos, 2006.
- TREVISANIL, A. C. *et. al.* **Análise dos níveis de imunoglobulinas séricas e monócitos de pacientes em tratamento com auto-hemoterapia**. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 19, n. 2, p, 101-107. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5430>>. Acesso em 23 set. de 2019
- VEIGA, João. **Auto-hemoterapia, probióticos e os imunoestimuladores**. *Jornal Folha de Pernambuco*, Recife, 2007.
- WALL, M. **Canine viral papillomatosis**. In: GREENE, C. E. *Infectious disease in the dog and cat*. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. p. 73-78.