

TRATAMENTO PARA PAPILOMATOSE ORAL EM CANINO: RELATO DE CASO¹

MELATTI, Leticia Pietrobon.²

LESEUX, Camila.³

RESUMO

A papilomatose oral é uma doença infectocontagiosa que acometem caninos e felinos, afetando principalmente animais jovens entre 6 meses a 2 anos. Esta patologia é causada por pequenos vírus de DNA espécie-específico da família Papilomaviridae, caracterizados por papilomas que são proliferações neoplásicas benignas. Estes papilomas se apresentam ásperos e friáveis, sua aparição mais comum é na cavidade oral. Seu tratamento é um pouco controverso, pois sua regressão é espontânea e se dá entre 4 a 8 semanas após o aparecimento, porém quando se torna crônica indica-se o tratamento. O diagnóstico é realizado através da observação dos sinais clínicos, porém pode ser realizado o exame histológico para confirmação e diferenciação das demais doenças. Há vários tratamentos descritos como crioterapia, imunostimuladores, excisão cirúrgica, auto-hemoterapia e vacina autóloga, porém nenhum tratamento é altamente eficaz. Este trabalho tem o objetivo de relatar o tratamento de papilomatose oral em canino, atendido em uma clínica veterinária localizada na cidade de Cascavel-Pr. O tratamento o qual apresentou resultados satisfatórios foi o sulfato de vincristina associado à *Propionibacterium acnes*, onde houve regressão total dos papilomas, sendo esta terapêutica uma alternativa em papilomas recorrentes não responsivos a tratamentos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE: Cão, Vincristina, Doença Viral.

1. INTRODUÇÃO

A papilomatose oral é uma enfermidade infectocontagiosa de etiologia viral que acomete cães jovens, também pode acometer gatos, porém é raro; seu principal sinal é a presença de papilomas na região da face, a forma oral é mais comum e ocorre principalmente em animais de 6 meses a 2 anos de idade. São pequenos vírus de DNA de fita dupla, não envelopados o que facilita a resistência no ambiente sendo estes espécie-específico e encontrando-se na família Papillomaviridae do gênero denominado de *Lambdapapillomavirus*. Alguns autores defendem que pode ocorrer uma especificidade de tecidos e órgãos (FERNANDES *et al.*, 2009; VIEIRA *et al.*, 2012).

É caracterizado pelo desenvolvimento de papilomas, os quais são massas proliferativas neoplásicas benignas. O vírus infecta as células basais do estrato germinativo onde ocorre a divisão ativa das células epiteliais do animal, causando hipertrofia da camada espinhosa da epiderme e excesso de produção de queratina, levando ao aumento de volume, ou seja, uma hiperplasia (SCOPEL *et al.*, 2010 apud ABREU *et al.*, 2015)

¹ Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário FAG, defendido em Dezembro de 2017.

² Médica Veterinária graduada pelo Centro Universitário Assis Gurgacz/PR. E-mail: lee.melatti@outlook.com.

³ Médica Veterinária. Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário e Fundação Assis Gurgacz – PR. E-mail: camilal@fag.edu.br.

A aparência dos papilomas é de textura dura com coloração que variam de branco a cinza ao negro, sendo sua superfície áspera e friável, podendo apresentar um aspecto de couve-flor. A regressão pode ser espontânea de 4 a 8 semanas após o aparecimento das lesões. Não há predisposição racial e sexual, em alguns casos essas lesões podem se tornar crônicas. A papilomatose oral é a aparição mais comum, porém podem aparecer papilomas oculares, genital e cutâneo (DIAS *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.* 2009; MAY *et al.*, 2015).

Segundo Fravot (2015), a papilomatose já foi descrita tendo relação com a etiologia de alguns carcinomas de células escamosas em cães, após longos períodos de latência. Acredita-se que a interação genética com as substâncias carcinogênicas juntamente com células infectadas por papilomatose auxiliam na ocorrência de evolução para caráter maligno, porém essa evolução é rara.

A transmissão se dá por contato direto e indireto através de sangue e secreções provenientes de animais contaminados, também existe uma forma iatrogênica através de instrumentos contaminados e fômites (MAY *et al.*, 2015; FERNANDES *et al.*, 2009).

Os principais sinais clínicos relatados são apatia, relutância para se alimentar, halitose, sangramento oral, sialorreia e em casos mais graves pode desenvolver disfagia e a presença de papilomas obstruindo as vias aéreas em alguns casos podem ocorrer infecções secundárias e lesões ulceradas. (VIEIRA *et al.*, 2012; MAY *et al.*, 2015; QUEIROZ *et al.*, 2015).

Normalmente o diagnóstico é realizado através das manifestações clínicas, ou seja, presença de verrugas, idade do animal e seu histórico clínico. O exame histopatológico pode ser utilizado para diferenciar a lesão das demais doenças que possuem o mesmo aspecto como espulides, fibromatosas, tumor venéreo transmissível e o carcinoma das células escamosas, porém este exame não é específico para identificar o tipo de vírus, no entanto o PCR e testes de hibridação podem ser utilizados para a detecção do papilomavírus. A realização de exames hematológicos complementares auxilia na descoberta de doenças concomitantes à papilomatose (OLIVEIRA *et al.*, 2002; AZEVEDO *et al.*, 2008).

O tratamento para papilomatose é controverso, visto que, a doença tem regressão entre 6 a 8 semanas após a aparição dos papilomas, quando esta regressão não ocorre, deve ser reavaliada a imunidade do animal (FRAVOT, 2015).

Podem ser realizadas como forma de tratamento, ressecções cirúrgicas de papilomas regressivos, porém deve ter cuidado no manejo cirúrgico para evitar contaminação. Outros métodos de tratamento utilizados são a criocirurgia ou crioterapia, que consiste no uso controlado de baixas temperaturas com o intuito de destruir os papilomas, porém pode causar lesões em terminações

nervosas, tendões e vasos. Foi relatado ainda, a utilização de quimioterapia e imunomoduladores (ROCHA *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2012).

Segundo Tizard (2014), o tratamento com *Propionibacterium acnes*, que é um imunoestimulante a base de células gram-positivas pleomórficas, vem sendo utilizado na medicina humana como terapia antimicrobiana e antitumoral. Sua administração pode ser por via intravenosa ou tópica. O *P. acnes* estimula a síntese de citocinas, ativam os macrófagos causando o aumento da replicação de anticorpos antígenos timo independentes. Este tratamento também pode estimular a atividade das células natural *killer* a partir do desencadeamento do interferon e do fator de necrose tumoral, ou seja, causa um aumento da atividade tumoricida contribuindo com a regressão dos papilomas (TIZARD, 2014).

Outro tratamento possível é o homeopático com a tintura alcoólica de *Thuya occidentalis* a qual tem um óleo volátil com ação purificadora e estimulante do sangue e este é de utilização tópica, outra forma de utilizar esse fármaco é pelo TUYA 30CH por via oral duas vezes ao dia durante 15 dias ou mais (MONTEIRO *et al.*, 2008; FERNADES *et al.*, 2009).

Vem sendo observada a efetividade da vacina autógena para o tratamento, apresentando regressão dos papilomas, porém a utilização dela em cães com persistência de papilomas é questionável, por existirem relatos de desenvolvimento como carcinoma de células escamosas, tricoblastomas e papiloma escamoso na área de aplicação. Esta vacina é preparada através de um maceramento dos papilomas juntamente com formol para sua inativação e sua aplicação pode ser realizada intramuscular ou subcutânea sendo indicados intervalos de cinco dias com seis aplicações no total (FRAVOT, 2015; FOSSUM *et al.*, 2014).

A auto-hemoterapia consiste na retirada de sangue venoso do animal e aplicado no mesmo por via intramuscular, com o intuito de estimular o sistema imunológico provocando o sistema mononuclear fagocitário, proporcionando o aumento do nível de anticorpos, causando a queda dos papilomas. Este procedimento desencadeia uma reação imunológica inespecífica (SANTOS *et al.*, 2011; FERNANDES *et al.*, 2009).

De acordo com Fravot (2015), como forma de controle é indicado o isolamento do animal infectado e evitar a compra de animais de propriedade com histórico de papilomatose, para prevenção pode ser utilizado vacina autoacné. O prognóstico geralmente é bom, porém depende muito da imunidade do animal e se a enfermidade estiver relacionada a alguma doença imunossupressora.

Este trabalho tem como objetivo relatar o tratamento de papilomatose oral canina utilizando o sulfato de vincristina e *Propionibacterium acnes* seus resultados, visando o baixo custo para a terapia e o bem estar animal.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi atendido na Clínica Veterinária Dr. João, localizada no município de Cascavel-PR, durante o período de março a julho do ano de 2017 um canino, sem raça definida, fêmea com idade estimada de um ano, recém-adotada com presença de papilomatose oral. O canino foi submetido a exame físico completo e a realização de exames complementares tais como hemograma, ALT (alanina aminotransferase) e creatinina e também foi realizado exame histopatológico para confirmar a enfermidade e/ou descartar as demais.

O tratamento consiste em tratar a causa primaria, caso haja, e depois tratar a papilomatose através de sulfato de vincristina e imunoestimulante (*Propionibacterium acnes*). Sendo realizada a tricotomia e assepsia do membro torácico e introduzido cateter 24 por via intravenosa cefálica e acoplado equipo com soro fisiológico, a seguir foi utilizado 10 ml de glicose 50% diluída em solução fisiológica 0,9% e instilado por via intravenosa, injetado 0,8mg/kg de ondansetrona e 2 mg/kg de omeprazol por via intravenosa . Foi aguardado 15 minutos e então instilado 0,5 mg/m² de sulfato de vincristina diluída por via intravenosa por infusão lenta, este processo foi repetido a cada uma semana. A aplicação de *Propinibacterium acnes* foi realizada por via intramuscular com intervalos de 48 horas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao fato do paciente ter presença de carrapatos e o resultado do exame hemograma apresentar alterações como anemia e trombocitopenia, que estão relacionados à presença dos ectoparasitas o diagnóstico sugestivo foi de hemoparasitose. Instituído tratamento inicial para hemoparasitose e posterior tratamento para papilomatose. Concordando com Fernandes *et al.* (2009), o favorecimento da manifestação clínica da papilomatose ocorre por infecções de cães com doenças imunossupressivas ou debilitantes (cinomose, hemoparasitose, parvovirose). Assentindo

com Barr (2015), que relata que a trombocitopenia é presente no início de infecção antes da apresentar sinais clínicos e que pode ou não apresentar alteração de leucócitos alto ou baixo, presença de anemia, corroborando com Silva (2015), que confirma que o diagnóstico é feito tanto pelo histórico pela presença de carrapato e pela presença de trombocitopenia e anemia no exame laboratorial. Foram avaliados perfil renal (creatinina) e perfil hepático (ALT) os quais não apresentaram alterações.

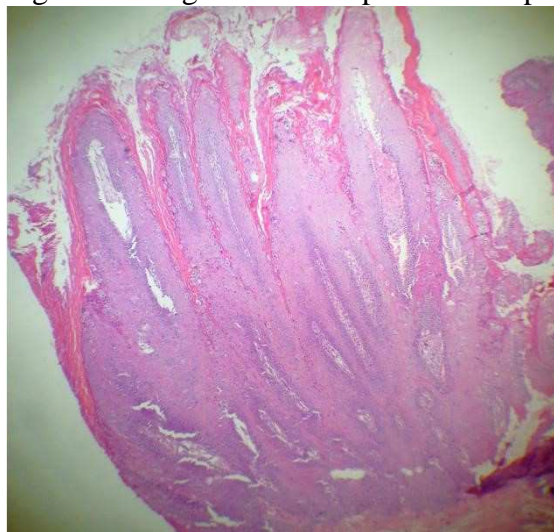
Para terapêutica da hemoparasitose foi realizada uma aplicação intramuscular de cloridrato de imidocarb 5mg/kg (antiparasitário) e indicado o retorno em quatorze dias para repetir aplicação, também foi receitado doxiciclina (antibiótico) 5mg/kg a cada 12 horas durante 21 dias. Após término da terapêutica foi realizado outro exame laboratorial de hemograma onde observou regressão total dos sinais laboratoriais. Conforme Barr (2015), confirma que a utilização de escolha é a doxiciclina 5 mg/kg a cada 12 horas durante três a quatro semanas e caso o animal tenha vômito pode administrar a cada 5 dias por via intravenosa.

Em relação ao exame da cavidade oral os papilomas apresentavam-se com distribuição generalizada, porém o lugar mais evidente em gengiva. Estes papilomas possuíam aspecto áspero e friável de coloração branca. Concordando com Fernandes *et al.* (2009) que relata que os papilomas se apresentam em forma de verrugas e de consistência dura com coloração podendo variar de branco acinzentado á negro de superfícies ásperas e friáveis.

Além da presença das verrugas o animal apresentava halitose. De acordo com os sinais clínicos além do apresentado pelo animal acompanhado os animais acometidos podem apresentar também ptialismo, hemorragias orais, infecções bacterianas secundárias, relutância a se alimentar e em casos agravados os animais se tornam anêmicos e imunossupressivos (FRAVOT, 2015; MEGID *et al.*, 2010).

No exame de histopatológico confirmou o diagnóstico de papiloma viral, onde a apresentação microscópica do mesmo foi de um fragmento de neoplasias densamente celular, bem demarcada, expansiva e não encapsulada. A neoplasia é composta por hiperplasia epitelial escamoso da epiderme com projeções papilares. As células exibem um citoplasma amplo, variando de eosinofílico a basofílico. O núcleo é arredondado, com cromatina finamente pontilhada e contendo de um a dois nucléolos pequenos. Em algumas células observam-se grandes inclusões eosinofílicas nucleares (Figura 1). Constatando com Fravot (2015); May (2015), que afirmam que o histopatológico da diagnóstico definitivo de papiloma viral, porém não consegue identificar o tipo de papilomavirus envolvido.

Figura 1- Imagem microscópica de histopatológico de papilomatose viral.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Posteriormente ao tratamento para hemoparasitose foi instituído a terapia de auto-hemoterapia e vacina autóloga, terapêutica de escolha seguindo o protocolo inicial da clínica para a papilomatose oral. A vacina autóloga foi preparada através dos papilomas do próprio animal, sendo este induzido a uma anestesia para posterior retirada de alguns fragmentos de papilomas e assim inativando-os com formol, a vacina foi administrada no animal por via intramuscular profunda, um ml a cada cinco dias, totalizando seis aplicações. Não apresentando o resultado desejado. Contrariando os resultados de Fernandes *et al.* (2009), em um estudo em 12 cães com papilomatose, dentre estes um foi utilizado à terapêutica apenas com vacina autóloga e obteve resultados satisfatórios.

Concomitante a vacina autóloga foi realizado a auto-hemoterapia, para isso foi realizado a retirada a cada dia de aplicação, foi puncionado três ml de sangue, da veia jugular, e aplicado imediatamente por via intramuscular totalizando seis aplicações, porém sem efetividade. Em contrapartida Bambo *et al.*, (2012), obteve resultados satisfatórios quando utilizou a auto-hemoterapia aplicada na base dos papilomas, a cada 4 dias durante 24 semanas.

Após a ineficácia da terapêutica inicial e a nova formação de papilomas o médico veterinário responsável pelo caso optou por iniciar um tratamento com sulfato de vincristina e imunoestimulante com *Propionibacterium acnes*. A terapêutica foi iniciada com aplicação de ondasetrona 0,8 mg/kg, 10 ml glicose 50% e omeprazol 2mg/kg e após alguns minutos aplicado o sulfato de vincristina, este coquetel era aplicado previamente para diminuir ou evitar os efeitos colaterais do quimioterápico.

As aplicações de *P.acnes* foram realizadas a cada 48 horas, por via intramuscular profunda, totalizando onze aplicações, juntamente a estas, foi mantido as aplicações de autohemoterapia. Assim como Fernandes *et al.* (2009), a qual realizou aplicação de *P. acnes* em nove animais a utilização do imunomodulador nos quais seis teve regressão total dos papilomas sendo alguns recebendo apenas uma aplicação e outros até oito aplicações os demais animais avaliados dentre estes nove vieram a óbito por decorrência de gravidade dos sinais e doenças concomitantes. Resultados semelhantes apresentados no trabalho de Megid *et al.*, (2001), que utilizou em 16 cães *Propionibacterium acnes* e observou que na segunda aplicação os papilomas necrosavam e se desprendiam e na quinta sessão apresentavam regressão total dos mesmo.

Durante toda terapêutica com sulfato de vincristina o médico veterinário realizava exame físico completo do animal, avaliando tempo de preenchimento capilar, frequência cardíaca e respiratória os quais se mantiveram dentro dos parâmetros normais. Discordando de Rodaski, Nardi (2006), que afirma a importância à realização de hemograma previamente a aplicação de quimioterápico.

Na quarta sessão de quimioterápico, pode-se observar o início da regressão dos papilomas e não ocorrendo novas formações. De acordo com Caires *et al.* (2009), realizou 6 sessões de sulfato de vincristina a cada 7 dias e associado à levamisol a cada 48 horas em um canino da raça Sharpei de um ano, o qual apresentava papiloma na região ocular, oral e cutâneo, observou resultados satisfatórios. Discordando de Fravot (2015), a utilização de quimioterápicos como vincristina, doxirrubicina ou ciclofosfamida de forma sistêmica ou local não apresentaram efetividade na papilomatose oral.

Na realização da oitava sessão do *P.acnes* o proprietário retornou a clínica com dois caninos que habitavam na mesma residência do animal enfermo, os dois apresentavam papiloma em região oral. Foi iniciada a terapêutica apenas com *P. acnes* nestes, os quais apresentaram regressão dos papilomas com 2 a 4 sessões concomitantes. Concordando com May (2015), que indica o isolamento do animal enfermo dos animais sadios por ser uma doença de fácil disseminação.

Após a sexta aplicação do sulfato de vincristina o animal retornou para reavaliação e a realização da ultima dose de *P. acnes* e apresentava regressão total dos papilomas orais apresentado na figura 2. Colaborando com Abreu *et al.* (2015), o qual obteve resultados satisfatórios em um canino sem raça definida realizando 12 sessões de sulfato de vincristina associado a *P. acnes* este aplicado quinzenalmente.

Figura 2 – Canina acometida por papilomatose oral (A); Regressão dos papilomas (B).



Fonte: Dados da Pesquisa.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da vacina autóloga associada com auto-hemoterapia não teve os resultados satisfatórios como relatado em alguns artigos, portanto foi instituída nova terapêutica, através de sulfato de vincristina e *Propionibacterium acnes*, sendo eficaz a terapêutica para papilomatose oral, podendo ser uma alternativa em papilomas recorrentes não responsivos a tratamentos convencionais.

REFERÊNCIAS

ABREU, Claudine Botelho *et al.* Associação de sulfato de vincristina e *Propionibacterium acnes* no tratamento de papilomatose oral canina—relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 21, n. 1, p. 11-17, 2016. Disponível em <<http://189.126.110.61/vetnot/article/view/34360>>. Acesso em: 15 de abril de 2017.

AZEVEDO, F.; GAMBA, Guilherme; PICCININ, Adriana. Papilomatose canina. **Periódicos Semestral**, v. 19, p. 121-129, 2008. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/14ZVzgMQfazm56X_2013-528-16-1-57.pdf>. Acesso em: 14 de abril de 2017.

BARR, Stephen C. Erlichiose. In: TILLEY, Larry P. SMITH, Francis W. K. Jr.; **Consulta Veterinária em 5 minutos**. Espécies Canina e Felina. 5ª Edição. Barueri, SP: Manoele, 2015.

BAMBO, Otilia *et al.* Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina–Relato de caso. **veterinária**, v. 13, p. 14, 2012. Disponível em: <
https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38207084/Autohemoterapia_no_tratamento_da_papilomatose_oral_canina__Medvep.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1509587709&Signature=Y3GXOzBqu%2FB3bd5tZgf8p0v1VAU%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DAuto+hemotherapy_in_canine_oral_papillom.pdf>. Acesso em: 25 de outubro de 2017.

CAIRES, C. E. T.; Caldeira, M.I. F ; CAMPOS, C.B ; Carneiro, R. A. ; Machado, F. N. . Treatment of canine generalized papillomatosis with vincristine sulfate and levamisole: case report. In: 34º Word Com gress WSAVA, 2009, São Paulo. **34 World Small Animal Veterinary Association Congress**. São Paulo: Clínica Veterinária (Supplement) Guará, 2009. v. 14. p. 152-152.

DIAS, Fernanda Gosuen Gonçalves; DE FREITAS PEREIRA, Lucas; ALVES, Cristiane. Papilomatose oral em cães. **Enciclopédia biosfera**, v. 9, n. 17, p. 2013. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/14ZVzgMQfazm56X_2013-5-28-16-1-57.pdf>. Acesso em: 13 de abril de 2017.

FERNANDES, Marta Catarina *et al.* Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos. **Semina: Ciências Agrárias**, p. 215-224, 2009. Disponível em <
<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/viewFile/2678/2328>>. Acesso em: 14 de abril de 2017.

FOSSUM, Tereza Welch. **Cirurgia de pequenos animais**. 4ª ed. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier-Campus, 2014. cap 16. pag 1151-1166.

FRAVOT, Claude. Infecções por Papilomavírus. In: GREENE, Craig E. **Doenças Infecciosas em cães e gatos**. 4ª ed. Rio de Janeiro- RJ: Guanabara Koogan, 2015. cap 18.p 383-393.

MAY, Elizabeth R. Papilomatose. In: TYLLEY, Larry P.; SMITH, Francis W.K. Jr. **Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécie Canina e Felina**. 5ª ed. Barueri – SP: MANOELE, 2015. p 904.

MEGID, Jane *et al.* Treatment of canine papillomatosis using Propionibacterium acnes. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 5, p. 574-576, 2001. Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v53n5/a11v53n5.pdf>>. Acesso em: 20 de abril de 2017.

MONTEIRO, V. L. C.; COELHO, M. C. O. C. Thuya occidentalis e papilomatose. **Brazilian Homeopathic Journal**, v. 10, n. 1, p. 16-21, 2008. Disponível em: <
[http://www.i hb.orgbr/BR/docs/revista/v.10.n.1-2008/pdf/p.16-21,BHJ,10\(1\),2008.pdf](http://www.i hb.orgbr/BR/docs/revista/v.10.n.1-2008/pdf/p.16-21,BHJ,10(1),2008.pdf)>. Acesso em: 15 de abril de 2017.

OLIVEIRA, NF.; MELO, MM.; LAGO, LA. Papilomatose. **Vet Zootec**, v. 74, p. 14-15, 2002. Acesso em : 15 de abril de 2017.

QUEIROZ, F. F. *et al.* Thuya occidentalis CH12 como tratamento alternativo da papilomatose canina. **Rev. bras. plantas med**, v. 17, n. 4, supl. 2, p. 945-952, 2015. Disponível em < https://www.researchgate.net/profile/Paula_Di_Filippo/publication/291689291_Thuya_occidentalis_CH12_como_tratamento_alternativo_da_papilomatose_canina/links/5720a24008aeaced788e1559.pdf>. Acesso em: 13 de abril de 2017.

ROCHA, Carlos Eduardo B.S.; CASTRO, Jorge Luiz C. Criocirurgia. In: DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andrigo Barbosa. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª ed. Rio de JaneiroRJ: ROCCA, cap. 14, p. 292-307, 2016.

RODASKI, S.; NARDI, A.; **Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos**. Curitiba: Bio Editora, 2006.

SILVA, I. P. M. Erliquiose canina- revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.24, p.1-16, 2015. Disponível em:<<http://revistas.bvsvet.org.br/rcemv/article/view/27651>>. Acesso em: 19 de outubro de 2017.

SANTOS, I. F. C.; MABO, O. ; CARDOSO, J. M. M.; DIMANDE, A.; MAPATSE, M. Uso da auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina. **7ª Mostra Científica em Ciências Agrárias, 15ª Mostra Científica da FMVZ, 18ª Reunião Científica da Fazenda Lageado**, Faculdade de Ciências Agrônômicas – UNESP Botucatu, 2011. Disponível em < http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38207084/Auto-hemoterapia_no_tratamento_da_papilomatose_oral_canina_-_Medvep.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1493823233&Signature=BD89Dldc%2FJxLdvM7M8Ijs%2FO%2FqA%3D&response-content%20disposition=inline%3B%20filename%3DAutohemotherapy_in_canine_oral_papillom.pdf>. Acesso em: 16 de abril de 2017.

TIZARD, Ian R. **Imunologia Veterinária**. 9ª ed.: Elsevier Editora Ltda. Rio de Janeiro-RJ, cap. 23, p.558-585, 2014.

VIEIRA, L.C.; POGGIANI, S.S.C. Papilomatose canina. **PUBVET**, Londrina, V. 6, N. 16, Ed.203, Art. 1357, 2012. Disponível em < <http://www.pubvet.com.br/uploads/e1b7514d78ec0e0a8ccab768ac712530.pdf>>. Acesso em : 12 de abril de 2017.