



**MIRIAM CRISTINA SILVA CARVALHO**

**PAPILOMATOSE EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA**

Ji-Paraná  
2020

**MIRIAM CRISTINA SILVA CARVALHO**

**PAPILOMATOSE EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) apresentado ao Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientadora:** Profa. Msc. Ana Sabrina Coutinho Marques.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP**

C331p Carvalho, Miriam Cristina Silva.

Papilomatose em cães – revisão de literatura / Miriam Cristina Silva Carvalho. – Ji-Paraná, 2020.  
46 f. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro Universitário São Lucas - UniSL, 2020.  
Orientação Profa. Ma. Ana Sabrina Coutinho Marques.

1. Medicina Veterinária. 2. Cães. 3. Papiloma. I. Título. II. Marques, Ana Sabrina Coutinho.

CDU 619:636.7/.8

**Ficha Catalográfica Elaborada pelo Bibliotecário Ueliton Araújo Trindade CRB 11/1049**

**MIRIAM CRISTINA DA SILVA CARVALHO**  
**PAPILOMATOSE EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) apresentado ao Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

**Orientadora:** Profa. Msc. Ana Sabrina Coutinho Marques.

Ji-Paraná,.

Avaliação/Nota:

BANCA EXAMINADORA:

Itado: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Msc. Ana Sabrina Coutinho Marques  
Presidente da banca examinadora

São Lucas Educacional Ji-Paraná

\_\_\_\_\_  
MV. Esp. Taciane Leticia de Melo Souza  
Membro da banca examinadora

São Lucas Educacional Ji-Paraná

\_\_\_\_\_  
MV. Msc. Paulo Henrique Gílio Gasparotto  
Membro da banca examinadora

São Lucas Educacional Ji-Paraná

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho aos meus animais de estimação, que estiveram presentes em minha vida, aos que estão e aos que ainda estarão, pelo amor incondicional em mim investidos, pelos gestos de carinho, olhares sinceros, pela lealdade de sempre, que me serviram de inspiração para a escolha desta profissão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu filho Enzo e esposo Cleverson que cederam seu tempo e paciência durante todo esse longo percurso.

À minha orientadora Profa. Msc. Ana Sabrina Marques Coutinho por aceitar conduzir o meu trabalho de TCC e pela sua dedicação e paciência durante o projeto. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final deste trabalho.

Aos professores, pelos ensinamentos que de alguma forma contribuíram para o meu desempenho no processo de formação profissional ao longo do curso.

A todas as pessoas que conheci e que de alguma forma tenha somado positivamente nesta jornada.

*A grandeza de uma nação e seu progresso moral podem ser julgados pela forma como seus animais são tratados.*

*Mahatma Gandhi*

## RESUMO

A papilomatose é uma enfermidade ocasionada pelo *papillomavírus* que pode afetar várias espécies de animais, como os cães, bovinos, equinos, coelhos e além disso, podem afetar a espécie humana. A papilomatose canina é classificada em várias formas, podendo os caninos serem afetados pela forma oral, ocular, cutânea, cutânea invertida, a forma genital e múltipla nos membros. Essa enfermidade possui uma característica bem específica apresentando nódulos em formato de couve-flor, geralmente os nódulos sofrem retrocesso espontâneo, em casos de persistência deve-se realizar o tratamento, existindo vários tipos de tratamento, podendo ser feita excisão cirúrgica ou criocirurgia, além de poder realizar a hemoterapia, vacinas autógenas ou o tratamento com medicamentos homeopáticos. Como os nódulos possuem características específicas é simples realizar o diagnóstico observando a particularidade das lesões e entrando com exames complementares como a citologia e o PCR. O prognóstico geralmente é favorável.

**Palavras-chave:** Couve-flor. Nódulos. Características. Tratamento.

## **ABSTRACT**

Papillomatosis is a disease caused by papillomavirus that can affect several species of animals, such as dogs, cattle, horses, rabbits and in addition, can affect the human species. Canine papillomatosis is classified into several forms, and canines can be affected by oral, ocular, cutaneous, inverted cutaneous, genital and multiple forms in the limbs. This disease has a very specific characteristic with cauliflower-shaped nodules, usually the nodules undergo spontaneous setback, in cases of persistence, treatment must be performed, with several types of treatment, and surgical excision or cryosurgery can be performed, in addition to be able to carry out homotherapy, autogenous vaccines or treatment with homeopathic medicines. As the nodules have specific characteristics, it is simple to make the diagnosis observing the particularity of the lesions and entering complementary exams such as cytology and PCR. The prognosis is generally favorable.

**Keywords:** Cauliflower. Nodules. Characteristics. Treatment.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Papiloma oral.....	9
<b>Figura 2</b> - Papiloma oral.....	9
<b>Figura 3</b> - Animal apresentando papiloma ocular.....	10
<b>Figura 4</b> - Papiloma cutâneo.....	12
<b>Figura 5</b> -Papiloma cutâneo invertido em região abdominal.....	12
<b>Figura 6</b> - Corte histológico de um papiloma oral. Epitélio hiperplásico e hiperqueratótico carregado de grânulos de querato-hialina, sustentado em núcleo de tecido conjuntivo expondo vasos ectásicos e infiltrado inflamatório misto discreto. Coilocitos (setas pretas).....	14
<b>Figura 7</b> - Animal apresentando carcinoma de células escamosas (A), região abdominal apresentando carcinoma de células escamosas em áreas despigmentadas (B).....	15
<b>Figura 8</b> - Aplicação de sangue autólogo na base dos papilomas orais.....	22
<b>Figura 9</b> - Animal livre de papilomas no último dia de tratamento.....	22
<b>Figura 10</b> - Técnicas usadas na criocirurgia (A) Swab, (B) Spray, (C) Sonda.....	23
<b>Figura 11</b> - Aplicação de criocirurgia em neoplasia.....	24
<b>Figura 12</b> - Esquema de formulação de vacina autógena demonstrada em bovinos.....	26
<b>Figura 13</b> - Animal apresentando papilomatose oral sendo tratado com thuya occidentalis, tratado por 30 dias tendo a dose de 3 borrifadas a cada 12 hrs.....	28
<b>Figura 14</b> - Animal apresentando regressão dos papilomas após alguns dias de tratamento.....	28

## **LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1 – Gêneros dos papilomas.**

## LISTA DE ABREVIATURAS

BPV – Papiloma vírus bovino.

CFPV – Papiloma vírus canis familiaris.

COP – Papiloma vírus oral.

COPV – Papiloma vírus oral canino.

CPV – Papiloma vírus cutâneo.

E – Early.

HPV – Papiloma vírus humano.

ICTV – Comitê Internacional de Taxonomia viral.

L – Late.

LCR – Long control region.

ORFS – Open read frames ou unidades de tradução.

PCR – Reação em cadeia da polimerase.

PV – Papiloma vírus.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	Error! Bookmark not defined.
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 PAPILOMATOSE CANINA.....	4
2.2 ETIOLOGIA.....	4
2.3 EPIDEMIOLOGIA .....	5
2.4 TRANSMISSÃO.....	6
2.5 FISIOPATOGENIA.....	6
2.6 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS.....	8
2.6.1 PAPILOMATOSE ORAL.....	Error! Bookmark not defined.
2.6.2 PAPILOMATOSE OCULAR .....	10
2.6.3 PAPILOMATOSE CUTÂNEA .....	11
2.6.3 PAPILOMATOSE GENITAL E PAPILOMATOSE DOS MEMBROS.....	13
2.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	13
2.9 POTENCIAL ONCOLÓGICO.....	15
2.10 EXAMES COMPLEMENTARES PARA O DIAGNÓSTICO DA PAPILOMATOSE .....	17
2.10.1 COLETA DE AMOSTRA.....	18
2.10.2 BIÓPSIA E HISTOPATOLOGIA .....	18
2.10.3 IMUNODIAGNÓSTICO .....	19
2.11 TRATAMENTO .....	19
2.11.1 TRATAMENTO COM HEMOTERAPIA.....	21
2.11. 2 TRATAMENTO COM CRIOCIRÚRGIA .....	23
2.11.3 TRATAMENTO COM VACINAS AUTÓGENAS.....	25
2.11.4 TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS MODIFICADORES E IMUNOESTIMULANTES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA .....	26
2.11.5 TRATAMENTO COM QUIMIOTERÁPICOS .....	26
2.11.5 TRATAMENTO HOMEOPÁTICO .....	27
2.12 PROGNÓSTICO .....	29
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
REFERÊNCIAS.....	31

## 1. INTRODUÇÃO

A papilomatose canina é provocada pelo vírus do gênero Papillomavirus, família *Papovaviridae*, constituídos por DNA de fita dupla, são pequenos. Não possuem envelope, proporcionando maior resistência do vírus no ambiente. Possuem termo-estabilidade, resistência ao pH ácido, ao éter e aos solventes lipídicos (WALL; CALVERT, 2006)

O papilomavírus apresenta capsídios icosaédricos, com cerca de 55 nm de diâmetro. O genoma viral é uma molécula circular única com DNA de duplo filamento que codifica 8 a 10 proteínas, 2 são proteínas estruturais (L1 e L2) e as restantes são não estruturais essenciais para a replicação do vírus (SCOTT et al., 2016).

A papilomatose canina pode ocorrer tanto em machos quanto em fêmeas e praticamente não se verifica casos letais (SIMÕES, 2018). Os papilomavírus tipicamente infectam as células basais do epitélio escamoso como resultado de pequenas abrasões. As células infectadas proliferam e a diferenciação celular é retardada. A expressão de genes virais é restrita durante essa fase proliferativa. A expressão gênica total resulta na produção de capsídeos virais somente após o início da diferenciação celular na camada superior do epitélio. A liberação dos vírus ocorre durante a descamação das células infectadas a partir da superfície epitelial das lesões (KINN et al., 2018).

Geralmente ocorre, com maior incidência, em cães com menos de dois anos de idade, contudo, pode afetar todas as faixas etárias e não tem predileção por sexo e por raça. Cães adultos imunossuprimidos são mais susceptíveis. Hoje, existem seis síndromes associadas ao papiloma canino: papilomatose oral, cutânea, cutânea invertida, cutânea pigmentada múltipla, placas pigmentadas múltiplas e almofadas de papilomas múltiplos (SCOTT et al., 2001).

O papilomavírus canino provoca verrugas na boca dos cães. Em geral, as verrugas se desenvolvem nos lábios e se propagam para membranas mucosas, língua, palato e faringe. As verrugas geralmente são benignas e desaparecem espontaneamente após alguns meses. Às vezes, os papilomas podem interferir na alimentação ou comprometer a respiração, sendo necessária sua extirpação. Os cães recuperados de uma infecção desenvolvem imunidade à reinfecção. A infecção é altamente contagiosa e, com frequência, dissemina-se em todos os cães de um canil.

Relata-se que os cães com imunossupressão são mais suscetíveis ao desenvolvimento de papilomatose (SCOTT et al., 2016)

Acredita-se que o período de incubação da papilomatose canina seja de 30 a 35 dias, com persistência das lesões por algumas semanas (SIMÕES, 2018).

Em uma infecção experimental com COPV (papiloma vírus oral canino), observou-se que dentro de quatro a oito semanas pós-inoculação ocorreu o desenvolvimento de papilomas seguido de regressão espontânea imunomediada. Mais de 95% das lesões causadas pelo COPV (papiloma vírus canino oral) regridem dentro de duas a quatro semanas e somente poucos papilomas progridem para lesões mais graves, incluindo o carcinoma de células escamosas oral. Podem-se observar papilomas na face, no pavilhão auricular e na região nasolabial, podendo-se estender para a mucosa gastrointestinal. Os papilomas apresentam-se numerosos, de forma arredondada, ásperos e podem ser pedunculados ou planos (SIMÕES, 2018).

## JUSTIFICATIVA

Esse estudo busca explicar as diferentes manifestações de papilomavírus em caninos, podendo fazer uma leve comparação com as manifestações do papilomavírus em humanos, já que existe uma série subfamílias e hospedeiros.

## OBJETIVOS

### **Objetivo Geral**

Abordar características morfológicas das lesões causadas pelo papillomavírus canino e potencial oncológico.

### **Objetivos Específicos**

- Definir o que é papilomatose canina.
- Definir sua etiologia.
- Abordar a epidemiologia.
- Descrever sua fisiopatogenia
- Descrever suas formas de transmissão.
- Descrever suas características histológicas e macroscópicas.
- Abordar seu potencial oncológico.

- Descrever seus sinais clínicos.
- Descrever seus meios de diagnósticos e possíveis tratamentos.

#### DELIMITAÇÃO DE ESTUDO

O presente estudo busca relatar as formas de papilomatose canina, seu potencial oncológico e os possíveis meios de diagnóstico e tratamento.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PAPILOMATOSE

Os papilomavírus são vastamente distribuídos na natureza e foram reconhecidos primeiramente em vertebrados superiores. O vírus foi definido em humanos, bovinos, coelhos, alces, eqüinos, cães, ovinos, macacos, em algumas espécies de roedores e em algumas espécies de aves. Cada tipo de papilomavírus é característico para uma espécie de hospedeiro, sendo altamente espécie - específico e razoavelmente específico para o local do desenvolvimento da lesão. Além de tudo, dispõem de tropismo por células específicas, como os queratinócitos, sendo relacionados especialmente a lesões proliferativas do epitélio escamoso (VIEIRA et al., 2012).

As infecções pelo papilomavírus humano (HPV) são disseminadas e ocorrem em todo o mundo. Os HPVs infectam a pele e as mucosas e podem induzir a formação de tumores epiteliais benignos e malignos (CASTRO, 2006).

A Papilomatose canina é uma enfermidade ocasionada por um vírus não envelopado do gênero *Papillomavírus*. São retradas seis síndromes clínicas relacionadas a papilomatose em cães. Dentre elas, ressalva-se a papilomatose oral canina, a papilomatose genital, os papilomas múltiplos de coxim plantar, os papilomas caracterizados por placas pigmentadas de origem viral, também denominados verrugas (VIEIRA et al., 2012). A forma oral é a manifestação mais comum da doença e se desenvolve como verrugas semelhantes à couve-flor (DUARTE et al., 2018). O diagnóstico diferencial são os epúlides fibromatosos, tumor venéreo transmissível e se tiver ulcerado o carcinoma de células escamosas, (TILLEY & SMITH., 2003).

### 2.2 ETIOLOGIA

A Papilomatose canina é provocada por um vírus do gênero *Papillomavírus*, família *Papovaviridae*. Historicamente, os papilomavírus foram acrescentados juntos com os polyomavírus formando a família Papovaviridae. No ano de 2000, o 7º Comitê Internacional de Toxonomia Viral (ICTV) reclassificou a família Papovaviridae em famílias Papillomaviridae e Polyomaviridae. A família Papillomaviridae é formada por

16 gêneros, sendo que o gênero do papilomavírus oral canino é designado *Lambdapapillomavirus* (VIEIRA et al., 2012).

A família *Papillomaviridae* é fragmentada em duas subfamílias nomeadas *Firstpapillomavirinae* e *Secondpapillomavirinae*. A subfamília *Firstpapillomavirinae* é mesclada por 52 gêneros, os quais são qualificados de acordo com o alfabeto grego sendo denominados desde o *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Chipapapillomavirus*, *Deltapapillomavirus* alcançando até o gênero *Zetapapillomavirus*. Estes gêneros são responsáveis por infectar variáveis espécies de animais; por outro lado a subfamília *Secondpapillomavirinae* apresenta um único gênero sendo o *Alefpapillomavirus* (ICTV, 2018).

O vírus possui uma simetria icosaédrica, sendo formada por DNA de fita dupla e com ausência de envelope. Esta característica o concede maior resistência viral ambiental, sendo resistente ao pH ácido, éter e aos solventes lipídicos (WALL & CALVERT, 2006).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA

A papilomatose canina é uma doença tumoral benigna altamente infecciosa, adquirida com a infecção das células epiteliais pelo papilomavírus espécie-específico. Acontecem neoformações especialmente na cavidade oral, lábios, língua e laringe, podendo ocorrer também lesões em região genital, ocular e cutânea. Não existem relatos a respeito de predisposição por raça, sexo e sazonalidade, porém sabe-se que acomete animais jovens e adultos que por alguma razão apresentam a imunidade baixa (SUHETT et al., 2016).

Na espécie canina, os papilomas cutâneos retratam 12,5% das neoplasias da pele. Cães das raças Cocker Spaniel, Kerry Blue Terrier, Setter Irlandês, Beagle e os cães sem raça definida são predispostos (VIEIRA et al., 2012).

A ocorrência dessa enfermidade infectocontagiosa é frequente em todos os estados do território brasileiro e demais países (SCOPEL et al., 2010), não possuindo descrições na literatura sobre a influência climática na incidência desta afecção viral (FERNANDES et al., 2009).

A morbidade da papilomatose é consideravelmente elevada em hospitais e clínicas veterinárias, canis e ambientes fechados com ampla quantidade e rotatividade de animais (SANTOS et al., 2008).

## 2.4 TRANSMISSÃO

A transmissão dessa enfermidade se dá pelo contato direto ou indireto com sangue e secreções oriundas dos papilomas, ou instalações previamente contaminadas (FERNANDES et al., 2009).

A inoculação do Papilomavírus oral canino pelo meio de solução de continuidade presente na epiderme ou no epitélio mucoso do animal propicie a contaminação, mas esta tem a capacidade de ocorrer também em consequência de transmissão iatrogênica, utilizando-se instrumentos infectados; fômites (QUEIROZ et al., 2018).

Há relatos de surtos de papilomatose oral canina, sugerindo que a enfermidade pode ser contraída através do contato com cães afetados. Porém, uma vez que os cães são comumente contaminados de forma inaparente pelo vírus, evitar cães com papilomas pode não ser satisfatório para prevenir a doença (LANGE et al., 2011).

Os cães, depois de serem acometidos por infecções naturais ou experimentais se tornam imunes à papilomatose canina desencadeada pelo vírus. A imunidade humoral apresenta ter importância na prevenção do contágio, mas que esta não é eficaz na regressão das lesões. Após a regressão finalizada das verrugas, o animal se torna resistente à uma reinfecção pelo mesmo tipo viral anteriormente alojado durante um período, por meio de uma imunidade intercedida por anticorpos neutralizantes produzidos contra as proteínas (ZEE, 2003).

Como forma profilática deve-se separar os cães com papilomatose oral canina dos animais suscetíveis e em situações de surtos da doença em canis comerciais, providenciar a vacinação autógena (VIEIRA et al., 2012)

## 2.5 FISIOPATOGENIA

O vírus contamina os queratinócitos da camada basal e efetua a sua replicação no núcleo dessas células. À medida que essas células vão se dividindo, o genoma do vírus pode ser identificado nas camadas superiores da epiderme (MEGID, 2016). Esse mecanismo de sobrevivência está ligado à ocorrência de neoplasia benigna e maligna, apesar de infecções assintomáticas sejam mais comuns (MUNDAY et al, 2015; STOKKING et al.,2004).

Na fisiopatogenia é verificada uma hiperplasia do epitélio pavimentoso estratificado, deste modo pode se estender para a derme. O estrato espinhoso é a camada mais espessa da epiderme, onde acontecem as perdas das pontes intercelulares. A hiperplasia é sustentada por uma haste fibrovascular, onde leva ao crescimento da divisão das células basais e retardando a sua maturação nas células da camada espinhosa e granulosa. Nas células do estrato espinhoso, o gene viral apresenta às proteínas do capsídeo do agente. No estrato granuloso, a quantidade de vírus é mais pronunciada. As partículas virais são soltas com a esfoliação das células do estrato córneo da pele e das células não queratinizadas da superfície da mucosa. (FERNANDES et AL., 2008). A hiperplasia é induzida por produção dos genes virais E6 e E7, que aumenta a divisão das células basais com a inibição da regulação celular (PAGNUSSATT, 2006).

O ciclo do PV (papiloma vírus) pode ser dividido em três fases. A primeira é a fase de implantação da infecção, que necessita o contato do vírus com a célula hospedeira proporcionando ao vírus entrada ao núcleo celular. A segunda fase é a que ocorre a amplificação do DNA viral, esta fase pode ser muito estendida e a replicação do genoma viral acontece em sincronia com a replicação das células hospedeiras. A terceira fase começa pela diferenciação, onde elementos virais se reúnem ao redor do núcleo dos queratinócitos e proteínas estruturais do papillomavírus são produzidas (HOWLEY; LOWY, 2007; EGAWA et al., 2012).

Independente do tamanho pequeno a biologia molecular do PV é muito complexa, o genoma viral está segmentado em três regiões, com até oito genes na fita-dupla de DNA, os genes E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2 e L1, essas áreas são divididas de acordo com a sua localização e propriedades funcionais: as áreas E (early) e L (late), designadas ORFs (open read frames ou unidades de tradução), e uma terceira área LCR (long control region). As áreas demarcam as etapas no ciclo de vida do PV durante o processo de infecção (DE VILLIERS et al., 2004).

A área E, se manifesta logo após a infecção, cifra as proteínas incluídas na indução e na regulação da síntese de DNA e é constituída pelos genes E1, relacionado à replicação viral; E2, relacionado à transcrição e à replicação; E4, relacionado à maturação viral e à alteração da matriz intracelular; E5, E6 e E7, comprometidos na transformação celular. Os genes codificam as proteínas reguladoras (E6 e E7), que realizam várias funções, incluindo indução tumoral nas células infectadas, ativação de receptores endógenos de fatores de crescimento celular, incentivando assim a

proliferação contínua da célula neoplásica infectada, assim como regulam a resposta imune (KLINGELHUTZ; ROMAN, 2012; MEGID, 2016).

A área L, expressa em estágios posteriores da infecção, codifica as proteínas do capsídeo icosaédrico viral e é gerada pelos genes L1 e L2. A proteína L1 é exposta após a L2 no ciclo de replicação viral e intercede a montagem dos vírions (partículas virais completas) de HPV. A proteína L2 interatua com a E2, promove o transporte da L1 para o núcleo e tem função no encapsulamento do DNA viral. Entre as regiões E e L, localiza-se a região longa de controle (LCR), uma sequência entre o fim de L1 e o começo de E6 que não codifica proteína, mas mantém o mando da transcrição do vírus, formidável no domínio da replicação viral e na transcrição de genes virais e celulares. O gene L1 é empregado na classificação dos PV, assim como nas análises filogenéticas, ele codifica uma das proteínas estruturais do capsídeo viral, a proteína L1 (BERNARD et al., 2010).

## **2.6 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS**

Apresentam simetria icosaédrica, formados por DNA de fita dupla. São pequenos (55nm) e desprovidos de envelope (FERNANDES et al., 2008).

A maioria das lesões são múltiplas e, apesar de frequentemente confinadas à mucosa oral, algumas vezes são encontradas na conjuntiva, nas pálpebras e no focinho. Os papilomas primeiramente aparecem como lesões lisas, brancas e elevadas, mas, com o tempo, tornam-se rugosas e com aspecto de couve-flor (KINN et al., 2018).

### **2.6.1 PAPILOMATOSE ORAL**

A papilomatose oral é definida pelo surgimento de pequenos papilomas pedunculados (1 –2 cm de comprimento) na cavidade oral, podendo expandir-se desde a gengiva até o palato. Os animais podem manifestar também lesões ao redor da boca e olhos. As consequências dessa forma de papilomatose são a dificuldade de alimentação e o mal-estar que ela provoca. Contudo, a maioria dos cães não apresentam sinais de enfermidade, embora haja relatos raros de doença extensa que interfere com a alimentação ou respiração (ALFIERI, 2002).

As lesões se iniciam na forma de pápulas e placas múltiplas, róseas ou brancas, pálidas, brilhantes e lisas, que progridem entre 4 a 8 semanas para lesões verrucosas

com aspecto de uma couve-flor. Em geral, as lesões regredem em 3 meses, mas são capazes de persistir por até 2 anos. O papilomavírus oral canino pode ser a causa de alguns papilomas localizados em pálpebra, córnea e conjuntiva (VIEIRA et al., 2012).

**FIGURA 1:** Papiloma oral.



**Fonte:** (REGALADO IBARRA, 2018).

**FIGURA 2:** Papiloma oral.



**Fonte:** (MOURA, 2012).

### 2.6.2 PAPILOMATOSE OCULAR

A papilomatose ocular é menos frequente que a forma oral e acomete a córnea, conjuntiva e margens palpebrais. Trata-se de uma enfermidade desencadeada por partículas virais iguais ao papilomavírus oral canino. Essa forma acontece com mais constância em cães de 6 meses a 4 anos de idade. Porém, tem sido descrita em animais com mais de nove anos de idade. Alguns autores alegam a ocorrência da doença em qualquer faixa etária. A papilomatose ocular geralmente persiste por mais tempo que a oral e normalmente as lesões são menos numerosas (VIEIRA et al., 2012).

**FIGURA 3:** Animal apresentando papiloma ocular.



**Fonte:** (DUARTE et al., 2018).

### 2.6.3 PAPILOMATOSE CUTÂNEA

Os papilomas cutâneos caninos têm sido relacionado aos CPV-1, 2, 6 e 7 (LANGE, 2009). A maioria se progride em cães jovens, relativamente no momento da primeira infecção pelo PV causal. A papilomatose cutânea pode se apresentar de forma única ou múltipla, são pigmentadas, pedunculadas e medem menos de 0,5 cm de diâmetro. Podendo ocorrer em qualquer parte do corpo, mas são mais comuns na face, ouvidos (GROSS et al., 2005).

A forma cutânea ocorre em animais mais velhos. Podendo as raças Cocker spaniels e Kerry blue terriers serem predispostas. As lesões atingem especialmente a cabeça, pálpebras e patas. Existe também o papiloma cutâneo invertido que ocorre constantemente em animais jovens. Ele se manifesta como uma doença auto-limitante, com lesões mais comumente encontradas na região abdominal ventral e inguinal (MEDLEAU; HNILICA,2003). Geralmente, se manifestam como massas múltiplas elevadas e firmes medindo menos de 2 cm de diâmetro.

Os papilomas cutâneos de etiologia viral são de episódios raros e quando acontecem, são lesões isoladas ou multifocais de distribuição variável, tendo como agente etiológico um subtipo do papilomavírus canino, não pertencente à família Papovaviridae (VIEIRA et al., 2012).

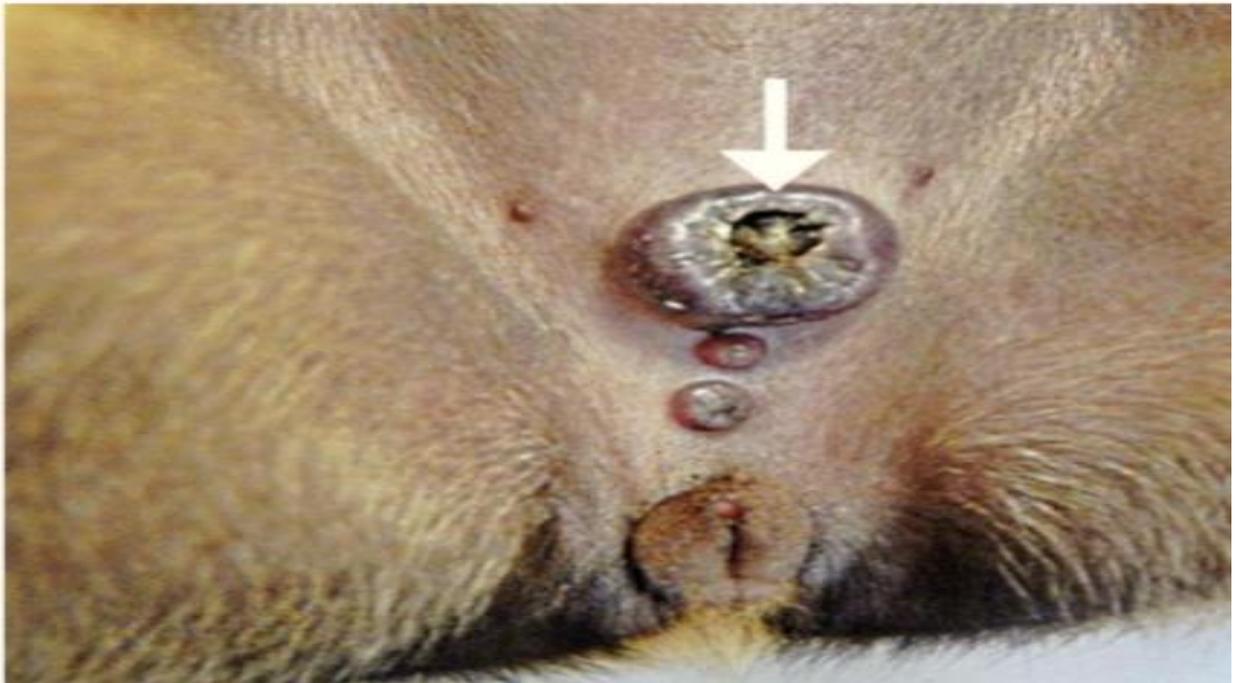
Os papilomas múltiplos cutâneos geralmente não estão relacionados à etiologia viral. Tendo como principal diagnóstico diferencial da papilomatose cutânea a hiperplasia sebácea (VIEIRA et al., 2012).

**FIGURA 4:** Papiloma cutâneo.



Fonte: (MUNDAY, 2017).

**FIGURA 5:** Papiloma cutâneo invertido em região abdominal.



Fonte: (THYARA CAROLINE, 2016)

Os papilomas invertidos cutâneos são de ocorrência rara e são ocasionados por um único papilomavírus. O diagnóstico diferencial deve conter os epitelomas cornificantes intracutâneos (VIEIRA et al., 2012).

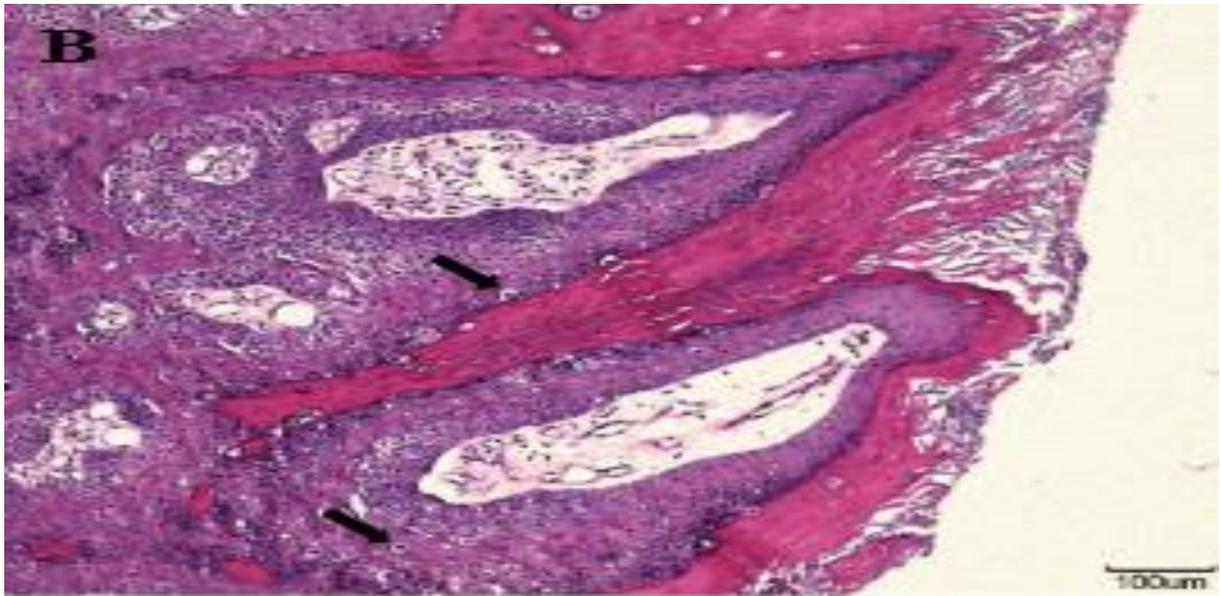
### **2.6.3 PAPILOMATOSE GENITAL E PAPILOMATOSE DOS MEMBROS**

O papiloma genital canino ainda existe poucos relatos e não está completamente descrito, sendo uma forma venérea de infecção pelo papiloma vírus. As lesões aparecem como placas papilomatosas que aparecem na mucosa peniana e vaginal. O papiloma dos membros também está sendo outra forma de papilomatose que não é muito comum, as lesões são massas firmes e hiperqueratóticas acometendo vários coxins, com isso o animal acaba apresentando claudicação podendo ocasionar ainda infecção bacteriana secundária (MDLEAU; HNILICA, 2003). Alguns autores acreditam que a doença seja de ocorrência esporádica. Esta doença ainda não foi relacionada a uma etiologia viral sólida, mas foram descritos casos de papilomas localizado na região plantar de cães, e um deles exibia, comprovadamente, antígeno de papilomavírus (VIEIRA et al., 2012).

### **2.7 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS**

Histologicamente, os papilomas consistem de epitélio escamoso estratificado acantótico e hiperplásico e de estroma conjuntivo proliferado, gerando pregas e frentes. As células do estrato espinhoso ampliam grandemente de volume e pode ter citoplasma vesicular, transformação chamada de degeneração balonosa. Em alguns estágios acontecem inclusões intranucleares que contêm partículas víricas (BAMBO, 2012).

**FIGURA 6:** Corte histológico de um papiloma oral. Epitélio hiperplásico e hiperqueratótico carregado de grânulos de querato-hialina, sustentado em núcleo de tecido conjuntivo expondo vasos ectásicos e infiltrado inflamatório misto discreto. Coilocitos (setas pretas).



Fonte: (SUHETT, 2016).

## 2.8 SINAIS CLÍNICOS

A sintomatologia clínica da papilomatose depende do local acometido. Quando as lesões se encontram na cavidade oral, os animais podem manifestar dispneia, disfagia, halitose, sialorreia, saliva sanguinolenta e perda de apetite (VIEIRA; POGGIANI, 2012), má-oclusão dentária em casos mais graves (AZEVEDO et al., 2008; BIRICIK et al., 2008) e infecções bacterianas secundárias (SHIMADA et al., 1993; BOLFER, 2011).

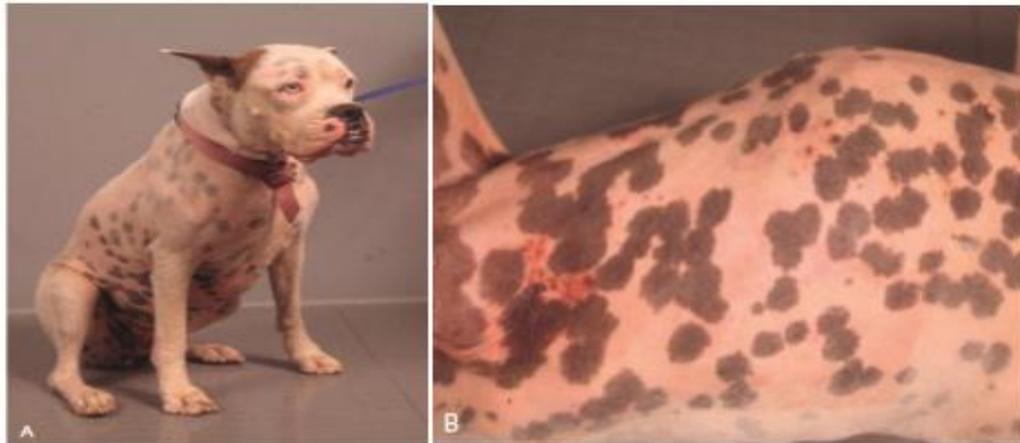
A papilomatose possui caráter autolimitante e as maiores partes dos casos apresentam total remissão entre quatro e oito semanas. No entanto, alguns papilomas podem exibir resistência ou recidivas, especialmente em animais imunossuprimidos, caracterizando, assim, a fase crônica da doença. Nestes casos podem acontecer complicações do quadro clínico (MEGID et al., 2001).

## 2.9 POTENCIAL ONCOLÓGICO

A papilomatose é uma neoplasia benigna também conhecida como verruga, ela emerge dos queratinócitos epidérmicos e é frequentemente induzida por um papilomavírus. (SOUZA, 2005).

As lesões da papilomatose dificilmente são capazes de progredir para a forma maligna, como o carcinoma de células escamosas, no entanto, o desenvolvimento maligno também pode ser achado após longos períodos de latência (HARGIS; GINN, 2013).

**FIGURA 7:** animal apresentando carcinoma de células escamosas (A), região abdominal apresentando carcinoma de células escamosas em áreas despigmentadas (B).



Fonte: (WITHROW; VAIL, 2007)

Papilomavírus são distinguidos por sua especificidade ao hospedeiro, pelo tropismo tecidual e celular, e pelo conjunto do genoma. Porém, alguns papilomavírus são capazes de infectar precocemente outras espécies, acarretando em formação neoplásica, como sarcóide em equino causado por papilomavírus dos tipos 1 (BPV-1) e 2 (BPV-2) de bovinos (SCOTT et al., 2016).

Atualmente com o descobrimento de um novo tipo de papiloma vírus em cães (*Canis Familiaris 2 Cfpv-2*), tornou-se possível o estudo das funções dos genes virais. O 2 *Cfpv-2* contém a ORF E5, não localizada no tipo viral mais comum, *Canine oral papillomavirus (COP)*, e está ligada ao progresso das lesões papilomatosas para carcinoma das células escamosas. A ORF E5 está situada no retículo endoplasmático e codifica uma proteína hidrofobia mesclada por 41 polipeptídeos similar a proteína E5

presente no HPV 16 de alto risco para o câncer do colo do útero nas mulheres (SIMÕES, 2018).

Com relação aos papilomavirus canino (*Canis familiaris papillomavirus-CPV*) as lesões contêm papilomas orais ocasionados por CPV-1, papilomas cutâneos associados aos CPV-2 e -6, e placas pigmentadas cutâneas relacionadas aos *chipapillomavirus PV caninos* (LANGE; FAVROT, 2011; RECTOR; VAN RANST, 2013).

Os PV, além disso, são capazes de estar associados em menor escala ao aumento de carcinomas de células escamosas cutâneas (CECs) em cães (MUNDAY, 2016).

Nos últimos anos foram identificados vinte tipos de CPV, cujo quais foram rotulados com base em critérios genômicos, em três gêneros: *Lambdapapillomavirus* (tipos 1 e 6), *Taupapillomavirus* (tipos 2, 7, 13, 17 e 19) e *Chipapillomavirus* (tipos 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18 e 20) (RECTOR; VAN RANST, 2013).

**Tabela 1:** Gêneros dos papilomas.

<b>Tipos de <i>Canis familiaris papillomavirus- CPV</i></b>	<b>Gênero/espécie</b>
<i>Canis familiaris oral Papillomavirus 1 (CPV1)</i>	Lambdapapillomavirus 2
<i>Canis familiaris Papillomavirus 2 (CPV2)</i>	Taupapillomavirus 1
<i>Canis familiaris Papillomavirus 3 (CPV3)</i>	Chipapillomavirus 1
<i>Canis familiaris Papillomavirus 4 (CPV4)</i>	Chipapillomavirus 2
<i>Canis familiaris Papillomavirus 5 (CPV5)</i>	Chipapillomavirus 1
<i>Canis familiaris Papillomavirus 6 (CPV6)</i>	Lambdapapillomavirus 3
<i>Canis familiaris Papillomavirus 7 (CPV7)</i>	Taupapillomavirus 1
<i>Canis familiaris papillomavirus 8 (CPV8)</i>	Chipapillomavirus 3
<i>Canis familiaris papillomavirus 9 (CPV9)</i>	Chipapillomavirus 1
<i>Canis familiaris papillomavirus 10 (CPV10)</i>	Chipapillomavirus 3
<i>Canis familiaris papillomavirus 11 (CPV11)</i>	Chipapillomavirus 1
<i>Canis familiaris papillomavirus 12 (CPV12)</i>	Chipapillomavirus 1
<i>Canis familiaris papillomavirus 13 (CPV13)</i>	Taupapillomavirus 2
<i>Canis familiaris papillomavirus 14 (CPV14)</i>	Chipapillomavirus 3
<i>Canis familiaris papillomavirus 15 (CPV15)</i>	Chipapillomavirus 3
<i>Canine papillomavirus 16 (CPV16)</i>	Chipapillomavirus 2
<i>Canine Papillomavirus 17 (CPV17)</i>	Taupapillomavirus
<i>Canine Papillomavirus 18 (CPV18)</i>	Chipapillomavirus
<i>Canine Papillomavirus 19 (CPV19)</i>	Taupapillomavirus
<i>Canine Papillomavirus 20 (CPV20)</i>	Chipapillomavirus

**Fonte:** Papillomavirus Episteme (PaVE).

O aspecto de verruga das lesões com exterioridade de couve-flor se deve a desenvolvimento celular, ao alcance que as células contaminadas sofrem pelo processo de diferenciação e queratinização, elas se tornam um meio para replicação viral, mais adiante as partículas virais habituais da replicação envolvem as células adjacentes. A infecção de células basais dá linhagem a colônias celulares sobrepostas e causando lesões tumorais (HOWLEY, 2001).

Os papilomas são em sua maior parte neoplasias de caráter benigno. Porém, estão associados à etiologia de certos tipos de carcinomas de células escamosas na espécie canina. Lesões papilomatosas em formato de placas pigmentadas apresentam potencial para transformação maligna em carcinoma de células escamosas. O crescimento maligno também pode ser observado após longos períodos de latência (VIEIRA et al., 2012).

Existem os papilomas de plexo coróide, que são neoplasias com uma frequência semelhante aos glioblastomas, sendo aproximadamente 12% das neoplasias de neuroglia e 10% de todas as neoplasias intracranianas primárias do sistema nervoso central. Após meningiomas e gliomas, os tumores de plexo coróide são os terceiros em incidência de neoplasias encefálicas em cães. Dentro dos tumores de plexo coróide, o papiloma é mais comum que sua diversidade maligna, o carcinoma de plexo coróide, tanto em medicina humana quanto veterinária (HECKLER, 2013).

Acredita-se que a comunicação entre elementos genéticos e substâncias carcinogênicas com células contaminadas por papilomavírus fortaleça a capacidade de acontecer alteração de caráter maligno (VIEIRA et al., 2012).

## **2.10 EXAMES COMPLEMENTARES PARA O DIAGNÓSTICO DA PAPILOMATOSE**

Em função do aspecto macroscópico da papilomatose oral canina e dos dados do exame físico, comumente é possível fundar o diagnóstico baseado na epidemiologia e na morfologia bem peculiar dos tumores. Diversas técnicas habituais são utilizadas para a constatação de antígenos e anticorpos despertados pelos vírus, como por exemplo, cultivo celular, microscopia eletrônica com competência de localizar e evidenciar a partícula viral e a sorologia (VIEIRA et al., 2012).

No diagnóstico das lesões cutâneas ou mucosas movidas pelo vírus do papiloma em cães, a constatação dos corpos de inclusão virais nas células epiteliais da

mucosa ou nos queratinócitos é útil. Porém, os papilomas sem corpos de inclusão viral constatados são frequentemente notados na mucosa oral, pálpebras e outras áreas de pele não cabeluda do cão (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

A improbabilidade de cultivo dos papilomavírus em sistemas *in vitro* tem conduzido o progresso de técnicas de diagnóstico fundamentado no reconhecimento do DNA viral. As essenciais incluem a hibridização de ácido nucléico e a reação em cadeia da polimerase. O PCR tem sido grandemente empregado para o diagnóstico e a caracterização molecular dos papilomavírus com adequados níveis de sensibilidade e especificidade, e os segmentos dos genes L1 são os mais aproveitados para a amplificação tanto com objetivo de diagnóstico, quanto para a caracterização molecular de novas espécies e tipos virais (FLORES, 2007).

Desta forma, o diagnóstico da papilomatose deve ser fundamentado na idade e no histórico do animal, na aparência macroscópica das massas orais (SILVA et al., 2011), no exame histopatológico dessas nodulações (SANTOS et al., 2008; YHEE et al., 2010; MARINS et al., 2012) acompanhado de microscopia eletrônica (LANGE et al., 2013), análise da sequência de nucleotídeos (estudo citogenético) utilizando primers degenerados, além de análise por reação em cadeia de polimerase (MARINS et al., 2012).

### **2.10.1 COLETA DE AMOSTRA**

Não há uma coleta de amostra direta para o diagnóstico, a amplitude do vírus é realizada por meio da contagem de papilomas no animal. Essa contagem se categoriza em leve (um a vinte papilomas), moderada (vinte e um a oitenta papilomas) e intensa (igual ou superior a oitenta e um papilomas), sendo retirada por excisão cirúrgica (SANTIN; A. P. I.; BRITO; L. A. B., 2004).

### **2.10.2 BIÓPSIA E HISTOPATOLOGIA**

A biópsia de determinadas lesões papilomatosas pode ser usada para confirmar o diagnóstico. Algumas categorias de papilomas, como os papilomas oculares, os cutâneos e os venéreos não são morfologicamente diferentes como os papilomas orais e devem ser biopsiados e analisado histologicamente. A histologia promove a identificação de neoplasias intra-epiteliais, que possui a capacidade de estarem

associadas vírus oncogênicos. Porém, não é possível por meio da histologia identificar o tipo de papilomavírus associado com o efeito citopático (VIEIRA et al., 2012).

Na histopatologia das massas orais é possível analisar o comparecimento de hiperplasia do epitélio pavimentoso estratificado (TOBLER et al., 2007; BIRICIK et al., 2008), com amplo desenvolvimento do epitélio (SUNDBERG et al., 2000; MONTEIRO et al., 2008; LANGE et al., 2013) que pode se ampliar até a derme (FERNANDES et al., 2009). Observam-se também cristas epidérmicas amplas e profundas e papilas dérmicas que se desenham no sentido contrário às cristas, com tecido conjuntivo vascularizado, queratina tubular com conjuntivo, infiltrado mononuclear linfocitário com fibroblastos ativos e figuras de mitose (FALLAVENA et al., 1998). Exames hematológicos complementares também têm a capacidade ser úteis para revelar doenças concomitantes à papilomatose (AZEVEDO et al., 2008; BIRICIK et al., 2008).

### **2.10.3 IMUNODIAGNÓSTICO**

Consegue-se realizar um imunodiagnóstico por meio dos anticorpos específicos que são produzidos contra o vírus, não apontando uma resposta para o tipo de papiloma viral bovino (PVB), sendo o tipo de resposta principal a imunocelular. (SILVA, L. A. F.; VERÍSSIMO; A.C. C.; FILHO, P. R. L. V.; FIORAVANTI, M. C. S.; EURIDES, D. ; G. C. F.LINHARES; ROMANI, A. F.; TRINDADE, B. R., 2004). Imunomoduladores agem sobre o sistema imunológico, conferindo o crescimento da resposta a alguns organismos incluindo os vírus, bactérias e protozoários. Alguns imunomoduladores possuem a capacidade de aumentar a resistência dos animais a certos tumores. (MEGID J.; DIAS JUNIOR; J. G. ; AGUIAR; D. M. ; NARDI JÚNIOR; G. ;SILVA; W. B. ; RIBEIRO; M. G. , 2001).

### **2.11 TRATAMENTO**

A terapêutica da papilomatose viral canina não é indicada em circunstâncias onde haver pequenos números de papilomas no animal, exatamente pelo caráter auto limitante da enfermidade e pelo fato dos animais se tornarem imunes diante de uma reinfecção. Porém, o paciente deve ser observado frequentemente pelo médico veterinário para que assim seja possível avaliar o desenvolvimento do caso. O

retrocesso espontâneo é comum na maioria dos casos, o que atrapalha a avaliação da eficácia do protocolo terapêutico (VIEIRA et al., 2012).

Grande maioria dos papilomas sofre retrocesso espontâneo que é normalmente considerada intercedida por células, uma vez que está relacionada a linfócitos que aparenta infiltrar e aniquilar células basais contaminadas. Em animais infectados concomitantemente por mais de um tipo de PV, a regressão espontânea apresenta acontecer entre os papilomas estimulados pelo mesmo tipo de PV, sugerindo que a resposta imune mediada por células é específica do tipo PV (GHIM et al., 2000). Nos papilomas induzidos experimentalmente, a resposta ocorre caracteristicamente dentro de oito semanas. Porém, a resposta dos papilomas naturais parece ser mais variável, com resolução de até 12 meses em alguns cães (SANCAK et al., 2015).

A princípio as lesões podem retroceder, contudo, pode levar meses a anos, mas não havendo retrocesso do papiloma ou acontecer o desenvolvimento das lesões, utiliza-se os métodos de tratamento que podem ser remoção cirúrgica das verrugas, administração de antibióticos usados em humanos, tratamento homeopático, utilização de vacina autógena, hemoterapia. A azitromicina, um antibiótico da classe dos macrolídeos, tem se mostrado eficiente no tratamento de papilomatose humana. Estudos atuais aconselham sua possível efetividade também no tratamento de papilomatose canina. Embora seu mecanismo de ação seja desconhecido, pode ajudar na cura dos casos crônicos (SCOTT et al., 2016).

Existem fármacos antivirais que possuem ação eficiente contra o papilomavírus (TIZARD, 2014). Dentre eles são descritos dois tipos de vacina: a vacina profilática que estimula o desenvolvimento de anticorpos vírus-neutralizantes, evitando a propagação da enfermidade, e a vacina terapêutica, que proporciona a regressão das lesões previamente situadas antes de se tornarem malignas. O grande problema da produção dos antivirais é que o vírus é impossibilitado de se replicar em cultivos celulares e se adaptar em cultivos de tecidos, e para a vacina profilática é necessário extrair a proteína L1 do capsídeo viral, enquanto para a vacina terapêutica são utilizadas as proteínas iniciais E1, E2, E6 e E7 (VIEIRA; POGGIANI, 2012).

### 2.11.1 TRATAMENTO COM HEMOTERAPIA

Existe a auto-hemoterapia, um tratamento para estimular a imunidade, que incide na retirada de cerca de 20ml de sangue venoso do animal afetado por papilomatose e aplicado nele mesmo rapidamente, por via intramuscular, com a intenção de estimular o sistema imunológico pela ativação do sistema mononuclear fagocitário, o que pode expandir o número de anticorpos circulantes, com custo moderadamente baixo (HARTMANN, 2002; SILVA, 2006).

Ela tem sido muito utilizada com eficácia no tratamento de papilomatose canina, e existem vários trabalhos falando sobre o sucesso da técnica e sempre registrando excelentes resultados (SILVA et al., 2019).

Conforme determinadas literaturas o uso da auto-hemoterapia foi colocado como experimento terapêutico pelo médico François Ravaut na França em 1911, e desde então, tem sido usada em diversas enfermidades, tanto no homem quanto em animais (LEITE, 2008), além disso é conhecida como a terapia do soro, imunoterapia, auto hemotransfusão ou transfusão de sangue autólogo, (SHAKMAN 2010).

O conceito inicial para estas aplicações é instigar uma resposta imunológica inata, ampliando a concentração de leucócitos séricos. Deste modo há um pico de resposta leucocitária e de imunoglobulinas, que acontece por volta de 48 horas após a aplicação. É analisado após o 5º dia de tratamento com a auto-hemoterapia que as quantidades de células começam a retroceder para níveis basais anteriores. (LARA 2019, TREVISANIL, 2019).

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

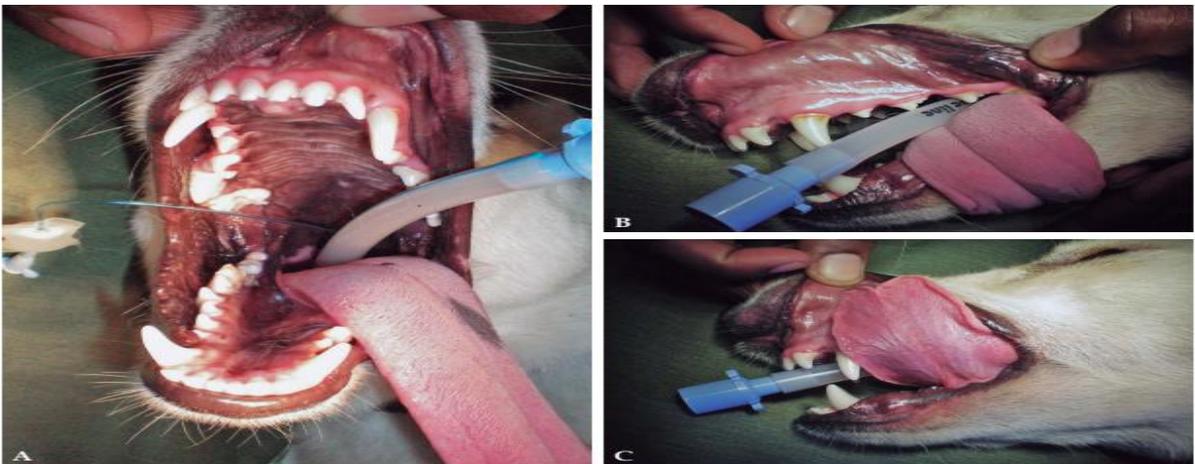
Segundo a nota técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária No 6/2017(ANVISA), o uso da auto-hemoterapia na medicina humana é proibido, porém a ANVISA não proíbe os estudos científicos sobre o tema. Na medicina veterinária não existe um consenso de posicionamento, no entanto não há nenhuma proibição do uso dessa técnica. Existem profissionais que protegem a técnica, alegando que a auto-hemoterapia é um artifício terapêutico de baixo valor e fácil e que por suas vantagens, deveria ser mais anunciada entre os profissionais de saúde (SILVA, 2006).

**FIGURA 8:** Aplicação de sangue autólogo na base dos papilomas orais.



Fonte: (BAMBO, 2011).

**FIGURA 9:** Animal livre de papilomas no último dia de tratamento.



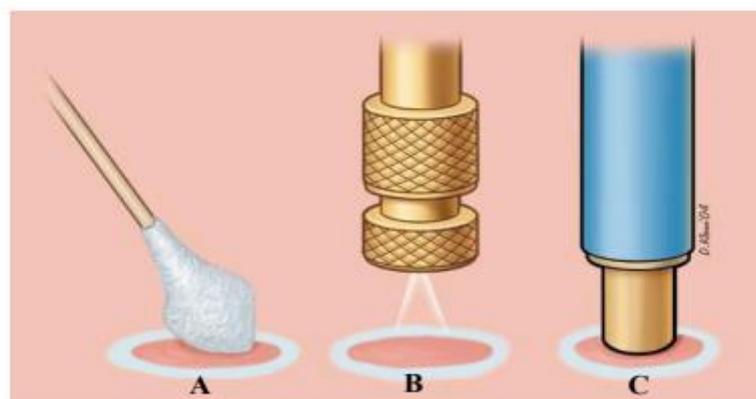
Fonte: (BAMBO, 2011).

A auto-hemoterapia proporciona um estímulo proteico, nos casos de enfermidades inflamatórias crônicas, pode ocasionar a reativação orgânica da imunidade. A deterioração eritrocitária pode estimular a eritropoiese e ativar o sistema imune normal (PAGNUSSATT, 2006).

## 2.11. 2 TRATAMENTO COM CRIOCIRÚRGIA

Antes empregada como coadjuvante ou terapêutica alternativa para o tratamento de neoplasias. Atualmente é usada como um procedimento único no tratamento de diversas lesões em diferentes órgãos. As lesões dermatológicas e oncológicas, benignas e malignas, são as que mais empregam esta técnica como tratamento. A criocirurgia é considerada uma técnica de êxito para o tratamento de neoplasia cutâneas em cães e gatos, quando existe apropriada aplicação da técnica (ANDRADE, 2008; DALECK, 2016). A criocirurgia é uma possibilidade terapêutica acessível na medicina veterinária por possuir baixo valor e ser menos agressiva, proporcionando vantagem seu uso em pacientes idosos e que apresentam alto risco de serem submetidos a procedimentos anestésicos e cirúrgicos mais severos (MENDES, 2015). O resfriamento atua na incidência de infecções, pois é elevadamente nocivo a microrganismos, logo técnicas criocirúrgicas são dificilmente agredidos por infecções. Já em relação a sangramentos, quando acontecem, estes são mínimos e podem ser contidos com facilidade. Por ser indicada em diversos tamanhos de tumores, a criocirurgia pode ser empregue em regiões em que a cirurgia convencional não seria tão competente, como áreas com pouco tecido de aproximação ou pela impossibilidade de sutura. (GOLOUBEFF; OLIVEIRA, 1999).

**FIGURA 10:** Técnicas usadas na criocirurgia (A) Swab, (B) Spray, (C) Sonda.



Fonte: (MARK, 2004).

Papilomas, em sua maior parte, acometem animais idosos, ideais para criocirurgia, e nota-se que os papilomas tendem a evoluir para carcinomas de células escamosas. Sua ocorrência em gatos é rara, enquanto em cães é bastante comum. Seu tratamento criocirúrgico é simples e bastante eficaz com o uso da técnica de sondas (DALECK, 2016; GOLDSTEIN; HESS, 1977; PETERSON, 2013).

O sugerido para lesões dermatológicas, é que o tempo de resfriamento necessita ser dividido entre o tempo de resfriamento atingir o halo e mantê-lo. Deste modo uma lesão que requer 60 segundos teria a formação do halo entre 10 a 15 segundos, e os outros segundos passariam para a manutenção do mesmo. O tempo de descongelamento necessita ser igual ou duas vezes maior que o de congelamento total ( $TDT > 2 \times TCT$ ) (DALECK, 2016; DAWBER, 2002).

A principal desvantagem da criocirurgia está ligada a aparência da ferida criocirúrgica, pois a crionecrose irá gerar fatores esteticamente desagradáveis, como desenvolvimento de crostas, tecido necrótico, possível odor, em definidos casos exsudação leve. Apresenta cicatrização por segunda intenção, que é geralmente menos agradável quando colocada a uma ferida cirúrgica que tem cicatrização por primeira intenção (COSTA, 2018).

**Figura 11:** aplicação de criocirurgia em neoplasia.



**Fonte:** (ONCOVET, 2011).

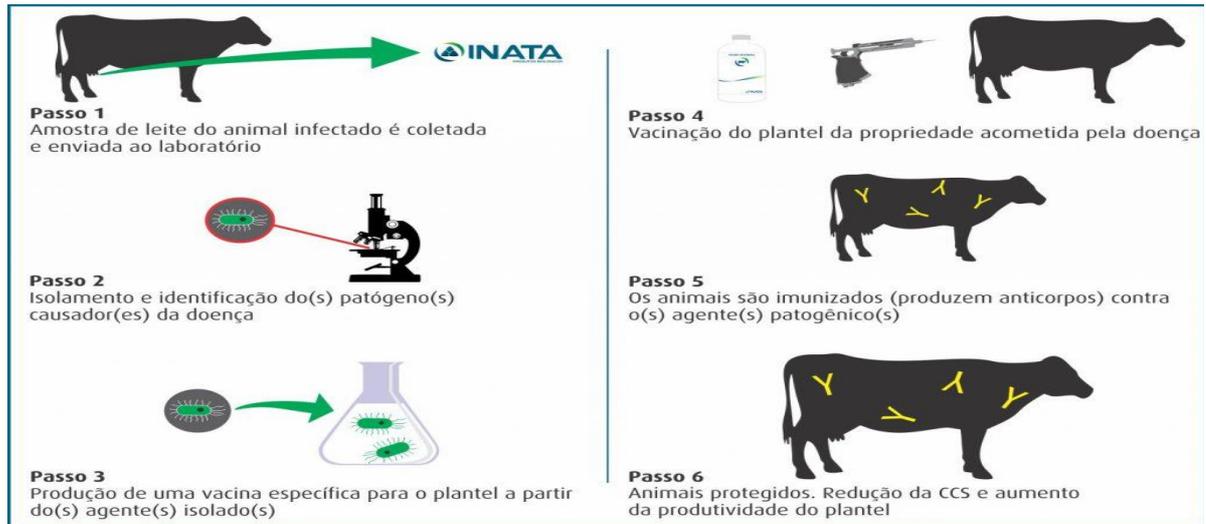
Tanto a crioterapia como a terapia a laser podem proporcionar benefícios nessas situações. Porém, a crioterapia não é indicada em papilomas presentes na córnea. O laser é considerado uma técnica eficaz no tratamento de lesões verrucosas resistentes e tem sido representado em casos de papilomas respiratórios recorrentes. Contudo, mesmo a crioterapia e a ablação a laser sendo comumente eficiente, destaca-se que pode haver necessidade de repetição da técnica e que a papilomatose oral tem sido tratada com laser de CO2 sem sucesso (VIEIRA et al., 2012).

### **2.11.3 TRATAMENTO COM VACINAS AUTÓGENAS**

As vacinas autógenas preparadas a partir de esfacelados de papilomas cutâneos do animal de origem têm sido sugeridas para tratamento da papilomatose canina, bovina e de coelhos. Experimentos apontam um efeito positivo no retrocesso das lesões, mas o seu resultado em cães é controverso, pois não foi eficaz contra papilomatoses persistentes. Acredita-se que as vacinas autógenas em cães não dispõem segurança documentada em detrimento do retrocesso espontâneo característica da doença, o que não consente a avaliação do benefício dessa terapia. Podem haver ocorrência neoplasias epiteliais hiperplásicas como papiloma escamoso, tricoblastomas e carcinomas de células escamosas no local de aplicação das vacinas vivas em cães (VIEIRA et al., 2012).

Para os casos de difícil cura ou recidivantes, a terapia mais recomendada é auto imuno terapia, com a vacina autógena (SANTOS et al., 2011). O animal deve receber três doses de 3,0ml via subcutânea com interrupção de 15 dias, proporcionando o acompanhamento em curto tempo da cura definitiva desta enfermidade (VIEIRA et al 2012).

**FIGURA 12:** esquema de formulação de vacina autógena demonstrada em bovinos.



**Fonte:** ( Adaptado por INATA PRODUTOS LABORATÓRIOS, 2020).

#### 2.11.4 TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS MODIFICADORES E IMUNOESTIMULANTES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Determinados medicamentos modificadores de resposta biológica, como levamisol e tiabendazol, não possuem êxito documentado em papel da tendência a regressão do papilomavírus, como também em desvantagem do êxito terapêutico da cirurgia e da criocirurgia. Algumas alternativas incluem medicamentos imunostimulantes como a acemanana por via subcutânea semanalmente durante 6 semanas e Propinibacterium acnes administrado 1 vez por semana até o retrocesso completo das lesões. Existe um estudo realizado em 16 cães diagnosticados positivamente com papilomatose oral canina, os quais foram submetidos a administração semanal de P. acnes. Nesse estudo não houve animais apresentando reações adversas durante e após o tratamento, e os autores puderam concluir que a aplicação semanal em animais jovens resultou em retrocesso mais rápido, quando comparada a animais mais velhos, com resultado completo na quinta aplicação (VIEIRA et al., 2012).

#### 2.11.5 TRATAMENTO COM QUIMIOTERÁPICOS

A quimioterapia sistêmica e intralesional empregando agentes isolados, como a vincristina, ciclosfosfamida ou doxorubicina não tem eficácia na maior parte dos tratamentos em cães. Contudo, um estudo realizado em um cão da raça Sharpei de

um ano de idade com lesões na córnea, cavidade oral, face, no peitoral, na região inguinal e membros foi submetido a protocolo terapêutico fundamentado na administração intravenosa de sulfato de vincristina durante seis semanas, associando com a administração oral de levamisol a cada 48 horas, assim como espiramicina e metronidazol a cada 24 horas durante 10 dias. Os autores ressaltaram retrocesso dos sintomas de forma sucessiva, com resultados satisfatórios ao final do tratamento (VIEIRA et al., 2012).

### **2.11.5 TRATAMENTO HOMEOPÁTICO**

O uso de medicamentos homeopáticos é uma possibilidade na terapêutica da papilomatose canina, pois com esse tratamento é possível despertar as defesas inespecíficas do organismo e de tal modo promovendo a eliminação do agente invasor e o desaparecimento das lesões (DE REZENDE, 2009).

O estímulo terapêutico do remédio homeopático é usado sobre a força vital que os animais dispõem, a qual, uma vez estimulada, é capaz de atuar no S.R.E. (Sistema Retículo Endotelial) e no metabolismo intermediário, e, por fim, nos tecidos afetados, acarretando o reequilíbrio dos mesmos e conseqüentemente o sumiço dos sintomas (DE REZENDE , 2009).

O extrato da *Thuya occidentalis* além de ser um medicamento homeopático utilizado no tratamento de papilomatose, pode ser usado também como diurético, estimulante, expectorante, anti-helmíntico, ajuda no tratamento de reumatismo, cistite e prostatite hipertrófica em homens idosos. Sua ação está relacionada à atividade mitogênica, a presença de um polissacarídeo que age bloqueando antígenos. É considerado um purificador do sangue por encontrar-se relacionado ao óleo volátil. Apresentam também uma transcriptase reversa que são específicos do HIV-1, além da competência de induzir células T e várias citocinas in vitro (LIRA, R. N. et. al. 2012). Existem vários nomes usados para o medicamento homeopático *Thuya occidentalis* segundo Ferreira (2015) como: *Arbor vitae*; *Cedrus lycea*; *Cupressus arbor vitae*; *Thuja*; *Thuya*; *Thuya obtusa* e *Thuya occidentalis*. É conhecido também como árvore da vida ou cedro branco, sendo uma árvore resinosa da família das coníferas (FERREIRA, 2015).

**FIGURA 13:** animal apresentando papilomatose oral sendo tratado com *thuya occidentalis*, tratado por 30 dias tendo a dose de 3 borrifadas a cada 12 hrs.



Fonte: (EDUARDO, 2012)

**FIGURA 14:** animal apresentando regressão dos papilomas após alguns dias de tratamento.



Fonte: (EDUARDO, 2012).

## **2.12 PROGNÓSTICO**

A imunidade celular é de suma importância para o retrocesso do papiloma vírus. Circunstâncias imunossupressoras, abrangendo outras enfermidades e a administração de medicamentos, podem intensificar e prolongar a infecção. Em geral, o prognóstico é bom, com regressão natural na maioria dos casos (VIEIRA et al., 2012).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A papilomatose canina é ocasionada por várias famílias do gênero *papillomavirus*, possui uma característica específica, nódulos ou verrugas em formatos de couve-flor especialmente. São classificadas em várias formas, como a forma oral, ocular, cutânea, a forma invertida, podem ainda atingir os membros como os coxins e apresentar a forma genital sendo contraída de forma venérea. Essa enfermidade é difícil manifestar sintomatologia, mas quando manifesta o animal apresenta claudicação, dificuldades respiratórias, sialorreia e conseqüentemente pode ocasionar uma infecção bacteriana secundária. O diagnóstico dessa enfermidade não é difícil, podendo ser feito um exame físico detalhado e observando a característica dos nódulos que são bem específicos e entrando com exames complementares como por exemplo o PCR.

Existem vários tratamentos hoje em dia para papilomatose, podendo ser tratada por retirada cirúrgica, criocirurgia, hemoterapia, vacinas autógenas e outros meios de tratamento como medicamentos homeopáticos. O prognóstico dessa patologia é favorável, podendo as lesões retroceder espontaneamente com o tempo.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F. Terapêutica Antineoplásica. In: ANDRADE, S. F. (Org). **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, p. 201-205, 2008.
- AZEVEDO, F. F.; GAMBA, G.; PICCININ, A. Papilomatose canina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 10, p. 1- 4, 2008.
- BAMBO, Otilia et al. **Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina—Relato de caso**. veterinária, v. 13, p. 14, 2012.
- BERNARD, H., BURK, R., CHEN, Z., VAN DOORSLAER, K., ZUR HAUSEN, H., DE VILLIERS, E. **Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments**. *Virology*, 401, 70–79, 2010.
- BIRICIK, H. S.; CABALAR, M.; GULBAHAR, M. Y. Oral papillomatosis in a dog and its therapy with taurolidine. **Acta Veterinaria Brunensis**. v. 77, n. 1, p. 373-375, 2008.
- BOLFER, L. Papilomatose canina. **Informativo Univet News**. v. 1, n. 6, p. 5-5, 2011.
- CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão; BUSSOLOTI FILHO, Ivo. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 2, p. 272-282, 2006.
- DALECK, C. R. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 766 p, 2016.
- DAWBBER, R. Cryosurgery: unapproved uses, dosages, or indications. **Clinics in Dermatology**, Oxford, v. 20, n. 5, p. 563-570, 2002.
- DUARTE, Raiany Borges et al. USO DE THUYA OCCIDENTALIS NA REMISSÃO DA PAPILOMATOSE CANINA. In: **Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar**. 2018.
- DE REZENDE, Patrícia Martins et al. **Papilomatose Canina tratada com medicamento Homeopático—Relato de casos**. Canine Papillomatosis treated with Homeopathic Medicine-Case Reports.
- DE VILLIERS, E.M., FAUQUET, C., BROKER, T.R., BRENARD, H.U., ZUR, HAUSEN H. **Classification of papillomaviruses**. *Virology* 324, 17–27, 2004.
- EGAWA, N., NAKAHARA, T., OHNO, S., NARISAWA-SAITO, M., YUGAWA, T., FUJITA, M., YAMATO, K., NATORI, Y., KIYONO, T. **The E1 protein of human papillomavirus type 16 is dispensable for maintenance replication of the viral genome**. *J. Virol.* 86, 3276–3283, 2012.

FERNANDES, M. C.; RIBEIRO, M. G.; FEDATO, F. P.; PAES, A. C.; MEGID, J. **Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos.** Semina: Ciências Agrárias, v. 30, n. 1, p. 215-224, 2009.

FERREIRA, A. C.; Borges, F. I. M.; Pinto, O. de S. **Papilomatose viral em pequenos animais revisão de literatura.** Papillomatosis in small animals Review of literature. P 3,4,5, 2009.

HARGIS, A. M.; GINN, P. E. O tegumento. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. (org.). **Bases da patologia em veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1028-1030, 2013.

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

HOWLEY, P.M., LOWY, D.R. **Papillomaviruses.** In: **Knipe, D.M., Howley, P.M.** (Eds.), *Fields Virology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 2299–2354, 2007.

HOWLEY, P. M.; LOWY, D. R. **Papillomaviruses and their replication.** In: **KNIFE D. M., HOWLEY P. M.** *Virology.* 4 ed. v. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, p. 2197 – 2231, 2001.

**ICTV-INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIROSES.** Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> <acesso em: 18 de novembro de 2018.

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

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](http://www.geocities.ws/autohemoterapiabr/Dr_Flavio_Alves_Lara_estudo_AHT.pdf)>. Acesso em 23 set.de 2019.

LANGE, C.E.; TOBLER, K.; BRANDES, K.; BREITHARDT, K.; ORDEIX, L.; BOMHARD, W.V.; FAVROT, C. **Canine inverted papillomas associated with DNA of four different papillomaviruses.** *Vet. Dermatol.* v.21, p.287-291, 2009.

LANGE, C.E., FAVROT, C. Canine papillomaviruses. **Vet. Clin.** North Am. Small Anim. Pract. 41, 1183–1195, 2011.

LANGE, C. E.; TOBLER, K.; SCHRANER, E. M.; VETSCH, E.; FISCHER, N. M.; ACKERMANN, M.; FAVROT, C. Complete canine papillomavirus life cycle in pigmented lesions. **Veterinary Microbiology,** v. 162, n. 1, p. 388- 395, 2013.

LEITE, D. F. et. al. **Auto-hemoterapia, intervenção do estado e bioética.** Anvisa – Brasília, 2008.

MARINS, R. S. Q. S.; CASSIANO, K. M.; PEREIRA, S. R. F. G.; NOGUEIRA, D. M.; CARVALHO, E. Q. Canine latent papillomavirus infection and chromosomal instability studies in peripheral blood lymphocytes and tumors cells cultures from lesions biopsy. **International Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics**. v. 2, n. 3, p. 62-68, 2012.

MEGID, J.; DIAS Jr; J.G.; AGUIAR; D.M.; NARDI, Jr; G.; SILVA; W.B.; RIBEIRO; M.G. **Tratamento da papilomatose canina com Propionibacterium acnes**. P. 1,2, 2001.

MEGID, J. Papilomatose. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, p. 754-767, 2016.

MENDES, Analy Ramos. Criocirurgia em cães e gatos como podemos utilizá-la?. **R. cient. eletr. Med. Vet.**, p. 1-17, 2015.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A..**Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas colorido e guia terapêutico**. 2.ed., São Paulo: Roca,2003, p.395-398.

MONTEIRO, V. L. C.; COELHO, M. C. O. C. **Thuya occidentalis e papilomatose**. Brazilian Homeopathic Journal, v. 10, n. 1, p. 16-21, 2008.

MUNDAY, J. S. et al. **Genomic characterization of a novel Epsilon papillomavirus associated with pigmented papillomas in a red deer (Cervus elaphus)**. Virus Genes, 2016.

P. J. KINN, B. K. MARKEY, F. C. LEONARD, E. S. EITZPARICK. S. FANNING, **Microbiologia Veterinária Essencial**. 2ª Edição, pág 136,137, 2018.

PAGNUSSATT, Andreia. **Área de Clínica Médica de Pequenos Animais e Clínica Médica e Cirurgia de Grandes Animais**. P 47,48,50,52, 2006.

PETERSON, J. L. **Neoplasia de Pele e de Tecido Subcutâneo**. In: BICHARD, J. S.; SHERDING, R. G. (Org). Manual Saunders – Clínica de pequenos animais 3. São Paulo: Roca, 2013. p. 321-330.

RECTOR, A.; VAN RANST, M. **Animal papillomaviruses**. **Virology**. v. 445, n. 1–2, p. 213–23, out. 2013.

SANTIN; A. P. I. ; BRITO; L. A. B. **Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros: comparação de diferentes tratamentos**. P 40, 2004.

SANTOS, D. A. N.; SILVA, D.; BENEDETTE, M. F.; ROCHA, F. P. C.; COSTA, E. A. D. A. **Papilomatose bucal canina**. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, v. 6, n. 11, p. 1-5, 2008.

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, 3 a 7 de Outubro, 2011.

SCOTT, M.; MELISSA K.; M.M.; CHENGAPPA. **Microbiologia veterinária**. 3ª edição, pág. 373,374, 2016.

SCOTT, D. W., MILLER, W. H. AND GRIFFIN, C. E. **Neoplastic and Non-neoplastic Tumors**, W.B. Saunders, Philadelphia pp. 1239–1248, 2001.

SILVA, MCS. **Autohemoterapia Trabalho de conclusão de curso**. Juiz de Fora: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Presidente Antônio Carlos, 2006.

SILVA, Kerolay Carrijo; DE PAULA, Eric Mateus Nascimento. AUTO-HEMOTERAPIA COMO TÉCNICA TERAPÊUTICA ALTERNATIVA NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS. In: **Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar**. 2019.

SIMÕES, R. **Virologia Humana e Veterinária**. 1 ed. Rio de Janeiro – RJ: Thieme Revinter Publicações, 2019.

SHAKMAN, Stuart Hale: **Auto-hemoterapia manual de referência: autoblood - a picada magica - Revisão DefinitiveGuide& Históricos de sangria às células-tronco** (PortugueseEdition), p.26, 2010.

SUHETT, W. G. et al. **Papilomatose oral canina: relato de caso**. Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública, Maringá, v. 3, p. 198-201, 2016. Suplemento 3. Trabalho apresentado no 1o Congresso de Pesquisa em Saúde Animal e Humana, 2016, [Londrina]. Disponível em: <https://bit.ly/2mY6Rzc>. Acesso em: 28 fev. 2019.

SOUZA, T. M., 2005. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Santa Maria – Centro de Ciências da Saúde –Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. Santa Maria, Rio Grande do Sul. Brasil

SUNDBERG, J. P.; VAN RANST, M.; MANTALI, R.; HOMER, B. L.; MILLER, W. H.; ROWLAND, P. H.; SCOTT, D. W.; ENGLAND, J. J.; DUNSTAN, R. W.; MIKAELIAN, I.; JENSON, A. B. **Feline papillomas and papillomaviruses**. Veterinary Pathology, v. 37, n. 1, p. 1-10, 2000.

TOBLER, K.; LANGE, C.; CARLOTTI, D. N.; ACKERMANN, M.; FAVROT, C. **Detection of a novel papillomavirus in pigmented plaques of four pugs**. Journal Compilation, v. 19, n. 1, p. 21-27, 2007.

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.

QUEIROZ, Juliana Rafael de et al. **Estágio supervisionado obrigatório relato de caso: uso da auto-hemoterapia associado a thuya occidentalis e thuya avícola no tratamento da papilomatose oral canina (Canis lupus familiaris)**. 2018.

VEIGA, João. **Auto-hemoterapia, probióticos e os imunoestimuladores**. Jornal Folha de Pernambuco, Recife, 2007.

VIEIRA, L.C. e POGGIANI, S.S.C. **Papilomatose canina**. PUBVET, Londrina, V. 6, N. 16, Ed. 203, Art. 1357, 2012.

WALL, M.; CALVERT, C.A. Canine viral papillomatosis. In: GREENE, C.E. **Infectious disease in the dog and cat**. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. p. 73-78.

YHEE, J. Y.; KWON, B. J.; KIM, J. H.; YU, C. H.; IM, K. S.; LEE, S. S.; LYOO, Y. S.; CHANG, B. J.; SUR, J. H. **Characterization of canine oral papillomavirus by histopathological and genetic analysis in Korea**. Journal of Veterinary Science, v. 11, n. 1, p. 21-25, 2010.