

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MINAS
GERAIS - *CAMPUS* SÃO JOÃO EVANGELISTA

BACHARELADO EM AGRONOMIA

Camila Aparecida Aguiar Nascimento

**PAPILOMATOSE BOVINA: uma revisão sobre a caracterização e formas de
tratamento**

São João Evangelista

2023

Camila Aparecida Aguiar Nascimento

PAPILOMATOSE BOVINA: Uma revisão sobre a caracterização e formas de tratamento

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso Bacharelado em Agronomia do Instituto Federal de Minas Gerais - *Campus* São João Evangelista-MG, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Agronomia.

Orientadora: MSc. Brenda Veridiane Dias

São João Evangelista

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

N244p Nascimento, Camila Aparecida Aguiar
Papilomatose bovina: uma revisão sobre a caracterização e formas
de tratamento / Camila Aparecida Aguiar Nascimento. – 2023.
37 f. : il.
Bibliografia: p. 29-36.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Agronomia) - Instituto
Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais, Câmpus
São João Evangelista, 2023.

Orientação: Profa. Ma. Brenda Veridiane Dias

1. Homeopatia veterinária. 2. Papilomatose bovina. 3. Verruculose. 4.
Bovinos – Criação. 5. Infecção. I. Camila Aparecida Aguiar Nascimento. II.
Título.

CDD: 636

CAMILA APARECIDA AGUIAR NASCIMENTO

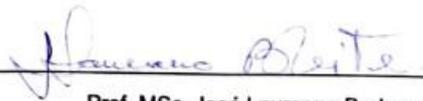
PAPILOMATOSE BOVINA: uma revisão sobre a caracterização e formas de tratamento

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso Bacharelado em Agronomia do Instituto Federal de Minas Gerais - *Campus* São João Evangelista-MG, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Agronomia.

Aprovado em: 09/02/23 pela banca examinadora:



Orientador Profa. MSc. Brenda Veridiane Dias
Instituto Federal de Minas Gerais - IFMG



Prof. MSc. José Laureano Barbosa Leite
Instituto Federal de Minas Gerais - IFMG



MSc. Matheus Figueiredo Coelho
Instituto Federal de Minas Gerais - IFMG

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus pela oportunidade de completar mais uma etapa em minha vida, pois sem Ele nada poderia ser feito. À Ele, toda honra e glória!

Agradeço de coração ao meu esposo Luiz Fernando, que sempre me deu forças em todos os momentos dessa caminhada. Agradeço por estar comigo nos momentos de aperto, sempre me apoiando e me dando forças para não desistir dessa jornada.

Agradeço aos meus familiares e amigos, que confiaram em mim e estavam ao meu lado nos bons e maus momentos; hoje podemos celebrar juntos essa vitória.

A minha orientadora, profa. Brenda Veridiane Dias, por sua paciência e vontade de ensinar. Agradeço por ter acreditado em mim, e contribuído de forma significativa para que eu pudesse chegar até aqui.

Por fim, agradeço aos professores e funcionários do Instituto Federal de Minas Gerais – *Campus* São João Evangelista, cada um, ao seu modo, contribuiu para a realização deste sonho.

“As pessoas costumam dizer que a motivação não dura sempre. Bem, nem o efeito do banho, por isso recomenda-se diariamente.”

(Zig Ziglar)

RESUMO

A papilomatose bovina é uma doença infectocontagiosa causada pelo Papilomavírus Bovino (BPV) que pertence à família *Papillomaviridae*, um vírus, não envelopado de fita dupla, caracterizada pelo crescimento excessivo das células basais, formando tumores que surgem na pele, tetos, úbere, prepúcio e vesícula urinária dos animais. Esses tumores são conhecidos também popularmente como verrugas, figueira, verrucose, fibropapilomatose e epiteloma contagioso. Apesar de impactar na produtividade, a mortalidade é baixa, e quando ocorre, é provocada pela debilidade do animal e a alta manifestação de papilomas, ou ainda pelo acometimento de miíases, que surgem quando os papilomas são lesionados, podendo acarretar em uma infecção secundária. Caso não seja tratada de maneira correta, a papilomatose bovina pode reduzir a lucratividade dos produtores, alterando a dinâmica de toda a propriedade. Apesar de acometer todas as raças e faixas etárias, são relatados maiores prevalências em animais jovens imunodeficientes, devido ao fato do caráter imune da papilomatose bovina. Diante de todos os impactos causados e sendo a papilomatose uma doença de incidência relevante no rebanho bovino brasileiro, pelos diversos danos causados, objetivou-se com este trabalho de revisão de literatura, abordar o histórico da doença, as principais formas de apresentação e possíveis tratamentos eficientes e disponíveis para seu controle no rebanho a fim de disponibilizar um material para consulta que reunisse todas essas informações.

Palavras-chave: Homeopatia. Infecção. Imunidade. Verrucose. Vírus

ABSTRACT

Bovine papillomatosis is an infectious disease caused by the Bovine Papillomavirus (BPV) that belongs to the Papillomaviridae family, a non-enveloped double-stranded virus characterized by excessive growth of basal cells, forming tumors that appear on the skin, teats, udder, foreskin and animal urinary bladder. These tumors are also popularly known as warts, fig tree, verrucosis, fibropapillomatosis and contagious epithelioma. Despite impacting productivity, mortality is low, and when it occurs, it is caused by the weakness of the animal and the high manifestation of papillomas, or even by the involvement of myiasis, which arise when the papillomas are injured, which can lead to a secondary infection. If not treated correctly, it can reduce the profitability of producers, changing the dynamics of the entire property. Despite affecting all races and age groups, higher prevalences are reported in young immunodeficient animals, due to the immune character of bovine papillomatosis. In view of all the impacts caused and since papillomatosis is a disease with a relevant incidence in the Brazilian cattle herd, due to the various damages caused to cattle, the aim of this literature review was to address the history of the disease, the main forms of presentation and possible efficient and available treatments for its control in the herd in order to make available a material for consultation, which gathered all this information.

Keywords: Homeopathy. Infection. Immunity. Verrucosis. Virus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação dos tipos de Papiloma vírus bovinos (BPVs) descritos na literatura: <i>Deltapapillomavirus</i> , <i>Epsilonpapillomavirus</i> , <i>Dyoxipapillomavirus</i> , <i>Dyokappapillomavirus</i> e <i>Xipapillomavirus</i>	13
Figura 2 - Papilomas manifestados de forma plana na face do animal.	16
Figura 3 - Papilomas manifestados por todo o corpo do animal, comprometendo todo o couro do animal.....	17
Figura 4 - Papilomas manifestados na área dos olhos do animal, culminando em uma dificuldade para enxergar.....	17
Figura 5 - Papilomas manifestados nos tetos e úbere.....	18
Figura 6 - Papilomas em formato de “couve-flor” acometendo especialmente cabeça, pescoço e barbela.	21
Figura 7 - Papilomas manifestados no membro anterior e prepúcio do animal....	21
Figura 8 – Coleta de sangue da veia jugular.	25
Figura 9 – Aplicação do sangue coletado na hemoterapia via intramuscular na região do glúteo do animal.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPV - Papilomavírus BovinoCH – Centesimal

°C - Graus Celsius

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DH - Hering

ECR - *Early Control Region* (Região de controle inicial)

HPV - Papilomavírus Humano

kb - kilobyte

LCR - *Long Control Region* (Região de controle longa)

LM - Cinquenta Millesimal

NCR – *Non Coding Region* (Região não codificada)

Nm - Nanômetro

ORF - *Open Reading Frame* (Quadro de Leitura Aberto)

PV – Papilomavirus

pb - Pares de base

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

RNA - Ácido Ribonucleico

SNPs - Polimorfismos de Base Única

VLPs – *Virus Like Particle*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Histórico e Estrutura do Papilomavírus	12
2.2 Epidemiologia	14
2.3 Impacto economico	16
2.4 Imunidade.....	19
2.5 Infecção	19
2.5.1 Transmissão.....	21
2.6 Controle	22
2.7 Diagnóstico e Tratamento	23
2.7.1 Autovacina	24
2.7.2 Hemoterapia	25
2.7.3 Homeopatia	26
2.7.4 Sistêmico.....	27
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A bovinocultura é um dos principais destaques do agronegócio brasileiro no cenário mundial. O Brasil conta com um rebanho bovino de 224,6 milhões de cabeças (IBGE, 2022), atualmente, é o maior rebanho bovino do mundo. Embora esse número seja altamente expressivo, vários fatores contribuem para a baixa produtividade do rebanho, como por exemplo: mastite, baixo nível tecnológico, más condições nutricionais e doenças; sendo este último, um dos principais responsáveis pela baixa produtividade do rebanho. Dentre as doenças retratadas no cenário da pecuária, destaca-se a papilomatose bovina. Os impactos da doença, embora por vezes destacados como secundários, incluem a redução da produção de leite, redução do ganho de peso e danificação do couro do animal, culminando em uma redução de até 80% no valor de revenda (PESSOA, 2016; MARINS *et al.*, 2004).

Com o primeiro relato datado em 1900, a papilomatose bovina é causada por um vírus, não envelopado de fita dupla. É uma doença infectocontagiosa conhecida também como uma enfermidade de característica tumoral benigna, causando lesões na pele e mucosas (MONTEIRO *et al.*, 2008). De acordo com a medicina veterinária é uma doença de caráter relevante, capaz de provocar diversos danos ao animal. A papilomatose bovina é ainda caracterizada pelo crescimento excessivo das células basais, formando tumores que surgem na pele, tetos, úbere, prepúcio e vesícula urinária dos animais. Esses tumores são conhecidos também popularmente como verrugas (MONTEIRO *et al.*, 2008), figueira, verrucose, fibropapilomatose e epiteloma contagioso (SILVA *et al.*, 2010). Os animais podem também apresentar papilomas no trato gastrointestinal, e por consequência ter dificuldade para se alimentar e respirar, resultando no enfraquecimento dos mesmos, e em alguns casos levando ao óbito (CAMPO, 2002; MELO; LEITE, 2003).

Além dos prejuízos citados, o papilomavírus bovino (BPV) têm sido associado a diversas formas de câncer. Apesar de impactos na produtividade, a mortalidade é baixa, e quando ocorre, é provocada pela debilidade do animal e a manifestação de grande quantidade de papilomas, ou ainda pelo acometimento de míases, que surgem quando os papilomas são lesionados. Com base no

exposto, objetivou-se com esse trabalho revisar o histórico da doença, formas de apresentação e tratamentos eficientes e disponíveis para seu controle no rebanho, a fim de disponibilizar um material que reunisse todas essas as informações.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A seguir serão abordados os principais tópicos a respeito da papilomatose bovina, incluindo diagnóstico e possíveis formas de tratamento.

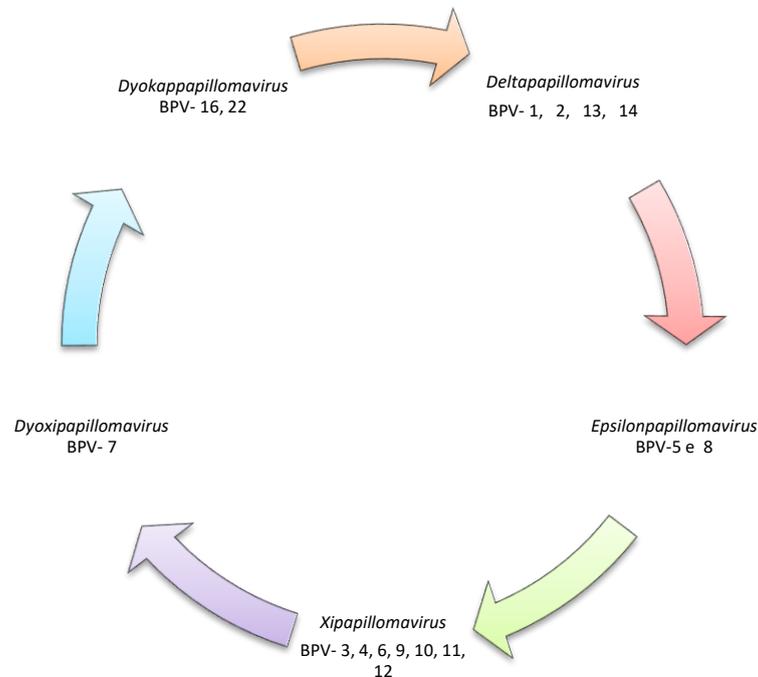
2.1 Histórico e Estrutura do Papilomavírus

O papiloma vírus (PV) integra um grupo com uma grande diversidade de vírus, em que a maior parte dos tipos virais caracterizados correspondam ao Papilomavírus Humano (HPV), 64 tipos foram identificados em hospedeiros mamíferos não humanos, desses, três tipos foram isolados de pássaros e outros dois de répteis (BERNARD *et al.*, 2010). Os registros da presença de lesões verrucosas foram primeiramente descritos em equinos e canídeos, por volta do século IX (LANCASTER, 1982). Em 1935, cientistas demonstraram que o PV apresentava ação oncogênica. Mais tarde, em 1963 a estrutura genômica do PV foi descrita (CRAWFORD; CRAWFORD, 1963). A partir de 1970 os estudos a respeito do PV se intensificaram, neste mesmo ano o médico Alemão Zur Hausen demonstrou a participação do HPV na etiogênese do câncer cervical (ZUR HAUSEN, 1999; LETO *et al.*, 2011).

Nos rebanhos bovinos, a papilomatose é causada pelo BPV (CAMPO, 2006), um vírus pequeno de aproximadamente 8 kb, não envelopado, com DNA circular de fita dupla, que é replicado e montado no núcleo da célula hospedeira. O genoma completo do vírus consiste em três regiões, uma precoce, uma tardia e uma região não codificante (De VILLIERS *et al.*, 2004; BERNARD, CALLEJAMACIAS, DUNN 2006; CAMPO, 2006).

De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV, 2016), os PV pertencem à família *Papillomaviridae* e são classificados em 39 gêneros. Destes gêneros, exclusivamente cinco parasitam bovinos (Figura 1), sendo eles: *Deltapapillomavirus* (BPV- 1, 2, 13, 14), *Epsilonpapillomavirus* (BPV-5, 8), *Xipapillomavirus* (BPV- 3, 4, 6, 9, 10, 11, 12), *Dyoxipapillomavirus* (BPV- 7) e o *Dyokappapillomavirus* (BPV- 16, 22; BERNARD *et al.*, 2010; MUNDAY 2011; RECTOR; VAN RANST, 2013).

Figura 1 - Classificação dos tipos de Papiloma vírus bovinos (BPVs) descritos na literatura: *Deltapapillomavirus*, *Epsilonpapillomavirus*, *Dyoxipapillomavirus*, *Dyokappapillomavirus* e *Xipapillomavirus*.



Fonte: Próprio autor, 2023.

De uma forma geral, os BPVs são vírus oncogênicos, não envelopados, com morfologia icosaédrica e diâmetro de 52-55 nm. Os capsídeos dos vírus, que recobrem a parte externa (proteica), protegendo seu ácido desoxirribonucleico (DNA), apresentam 72 capsômeros (60 hexaméricos e 12 pentaméricos); por sua vez, o ácido nucléico é composto por DNA de fita dupla circular com massa molecular de $5,0 \times 10^6$ daltons e cerca de 8 kb (STRINGFELLOW *et al.*, 1988).

O genoma do BPV contém duas porções fundamentais, sendo cada uma formada por uma carreira de regiões ou *Open Reading Frames* (ORFs) que codificam as proteínas virais. A porção E (*early*; 1 a 8), que configura 45% do genoma viral, decifra proteínas que são indispensáveis para os procedimentos iniciais da replicação viral e alteração da célula hospedeira. Já a porção L (*late*; 1 e 2), contém os genes que decifram as proteínas estruturais que constituem o capsídeo viral e simbolizam 40% do genoma. Entre as porções L e E, encontra-se uma terceira porção, não codificante que preenche 15% do genoma e que reúne

informações regulatórias da replicação viral (CAMPO *et al.*, 1994).

No geral, os PV são apontados como espécie-específicos (DE VILLIERS *et al.*, 2004), no entanto, o BPV é uma exceção (ZHOU *et al.*, 2014). Fato pelo qual os BPVs - 1, 2 e 13 são capazes de infectar várias espécies, como por exemplo: búfalos, antílopes, girafas, zebras (VAN DYK *et al.*, 2011), mulas, felinos, coelhos, cavalos, répteis, anfíbios (CHAMBERS *et al.*, 2003) e primatas não humanos, ocasionando sarcomas, tumores agressivos, mas não metastáticos (LUNARDI *et al.*, 2013).

De acordo com a estrutura e composição do DNA os BPVs são descritos por seis tipos virais (BPV1 a BPV6), embora se dividam em dois subgrupos (CLAUS *et al.*, 2007). O subgrupo A, incluindo os BPVs 1, 2 e 5, que são os fibropapilomavírus e o subgrupo B, englobando os BPVs 3, 4 e 6, no quais são os papilomavírus epiteliotrópicos (CAMPO, 2002), como demonstrado na tabela a seguir:

Tabela 1 - Tipos de Papiloma Vírus Bovino (BPV) e locais de manifestação

Tipos do Vírus	Local de manifestação
Subgrupo A	
BPV – 1	Tetos, úbere, neoplasia na bexiga, genital
BPV – 2	Neoplasia na bexiga, tetos, úbere
BPV – 5	Genital
Subgrupo B	
BPV – 3	Tetos e úbere
BPV – 4	Tetos, úbere, trato gastrointestinal
BPV – 6	Genital

Fonte: Adaptado de Souto, 2006.

2.2 Epidemiologia

Ocorrências epidemiológicas sobre a manifestação da papilomatose bovina são escassos, descritas de forma incompleta e por vezes não seguem um padrão. Dantas, Silva e Negrão (2010) citam que a doença pode atingir de 30% a 75% do rebanho. Corroborando a informação, outros autores apontam que cerca

de 60% do rebanho brasileiro seja infectado pelo menos por um tipo do vírus (STOCCO *et al.*, 2003; CATROXO *et al.*, 2013).

A papilomatose bovina é uma doença de disposição mundial, uma vez que já foi relatada em bovinos de todo o mundo (FREITAS *et al.*, 2011). Não são descritas preferências por sexo ou raça, no entanto, ocorre com maior frequência em animais com idade abaixo de dois anos (EISA *et al.*, 2000) ou três anos (CORRÊA; CORRÊA, 1992), devido principalmente, à sua carga imunitária. Pesquisas apontam que a maior parte dos bovinos apresentarão a doença em algum estágio da vida (RECTOR; VANRANST, 2013), e que, animais confinados são mais susceptíveis aos surtos e a maior incidência da doença (MURO; BOTTURA; PICCININ, 2008).

Apesar da alta incidência, a mortalidade é baixa e, quando ocorre, é provocada pela debilidade do animal e a manifestação de grande quantidade de PV, ou ainda pelo acometimento de miíases, que surgem quando os papilomas são lesionados (CORRÊA; CORRÊA, 1992). São descritas na literatura taxas variáveis de mortalidade; existem relatos de taxas mínimas, até 20% de mortalidade do rebanho (CORRÊA; CORRÊA, 1992). A ocorrência de coinfeção é alta, por ser comum que sejam encontrados dois, três ou mais tipos de PV em uma mesma lesão (SCHMITT, FIEDLER, MÜLLER, 2010). Grande parte das lesões cutâneas é autolimitante, ou seja, regridem involuntariamente, no entanto, uma parte considerável das lesões podem se espalhar e se manifestar de forma resistente, o que predispõe o animal a hemorragias, miíases ou infecções secundárias, que podem ser resultantes de uma resposta imunológica insuficiente, ou ainda de diferentes tipos virais em uma mesma lesão (MUNDAY, 2014). Em bezerros, a papilomatose cutânea regride, normalmente, no prazo de um ano ou menos, porém em vacas, a tendência é de que não haja regressão, especialmente se os papilomas se manifestarem na forma plana (CORRÊA; CORRÊA, 1992; Figura 2).

Figura 2 - Papilomas manifestados de forma plana na face do animal.



Fonte: Cedida ao autor, 2023.

De acordo com Turk *et al.* (2005), essa persistência diz respeito à presença de cofatores genéticos e/ou ambientais, e pode avançar para um câncer. As justificativas para a progressão da papilomatose bovina incluem a idade, genética, manejo, estruturas infectadas e a imunodeficiência do animal (FREITAS *et al.*, 2011).

2.3 Impacto Econômico

Entre tantas doenças que afetam os bovinos, a papilomatose bovina permanece como um destaque importante, uma vez que os danos provocados pelas lesões proliferativas na pele e mucosa desencadeiam prejuízos ao produtor, principalmente, no que diz respeito a depreciação do valor do bovino de acordo com a dificuldade em comercializá-lo (redução média de 45% no valor de comércio; Figura 3), redução da produtividade, por ação secundária, retardo no desenvolvimento, cegueira (Figura 4), problemas associados à fertilidade (especialmente quando o papiloma encontra-se no órgão reprodutor do animal, impedindo a cópula). Ressaltando que em casos graves, podem ser encontrados papilomas no trato gastrointestinal, que por consequência farão com que o animal

tenha dificuldade para se alimentar e respirar, progredindo para o enfraquecimento e óbito (CAMPO, 2002; MELO; LEITE, 2003), alterando toda a dinâmica econômica da propriedade.

Figura 3 - Papilomas manifestados por todo o corpo do animal, comprometendo todo o couro do animal.



Fonte: CAMPO, 2011.

Figura 4 - Papilomas manifestados na área dos olhos do animal, culminando em uma dificuldade para enxergar.



Fonte: Cedida ao autor, 2023.

Ademais, considerando a produção de leite, uma complicação resultante do BPV é o aparecimento de lesões no úbere ou mesmo no teto da vaca (Figura 5), dificultando, ou impedindo a ordenha, ocasionando em alguns casos episódios de mastite, dado aos regulares sangramentos e por agirem como porta de entrada para infecções secundárias, atraindo moscas e, levando a problemas mais graves (RADOSTITS *et al.*, 2000).

Figura 5 - Papilomas manifestados nos tetos e úbere.



Fonte: DBO, 2019.

Considerando o comércio por venda de animal que se apresenta infestado de papilomas, sem resposta ao tratamento, ou com manifestação de papilomas em um local que impeça o seu uso na propriedade, o descarte é realizado. Atualmente a arroba da vaca gorda oscila entre 195,00 – 237,50 a depender da região (SCOT CONSULTORIA, 2023), já boi gordo varia entre 210,00 – 245,00 (SCOT CONSULTORA, 2023), no entanto o comércio de um animal acometido pelo BPV é realizado abaixo do preço de mercado. Comumente vende-se o animal a preço do animal magro, uma vaca de descarte comercializada na região de São João Evangelista - MG é vendida a R\$ 2,00/kg. Vale lembrar que o animal descartado não tem a carne contaminada pelo PV, somente o exterior do animal, mas, mesmo assim o animal sofre depreciação no valor de venda.

2.4 Imunidade

O sistema imune é parte importante no controle das infecções virais, (GRANDIN, 1997). Sendo assim, animais com baixa imunidade são os mais propensos ao acometimento da doença. A baixa imunidade pode ser reflexo da indução de estresse, desbalanço nutricional, alta incidência de animais contaminados no rebanho, má ventilação do ambiente, baixa luz solar, umidade alta e a baixa sanidade (SANTIN 2001; MARINS 2004; SILVA *et al.*, 2004).

Dentre os fatores responsáveis por predispor os animais a doença, principalmente, em bovinos leiteiros, a nutrição tem papel de destaque, uma vez que é conhecida por modular o sistema imune, não somente em estados patológicos, como também para mantê-los saudáveis. Assim sendo, a doença pode ser evitada pelo fortalecimento do sistema imunológico, visto que o progresso da infecção está relacionado com a eficiência imunológica do hospedeiro (SILVA *et al.*, 2013). Estudos que avaliam o papel da imunidade no controle da doença tornaram-se cada vez mais importantes, Polimorfismos de Base Única (SNPs) em genes encarregados pela imunidade são alvo de pesquisas e são correlacionados com a vulnerabilidade dos animais às infecções e ao crescimento das lesões (PESSOA, 2016).

Assim como para o surgimento das lesões, a regressão ocorre devido à imunidade celular (JUBB *et al.*, 1993). Claus *et al.* (2009) relataram que o surgimento de infecções múltiplas não provoca imunidade cruzada de um tipo viral para o outro e sugerem que o tratamento para BPV requer um cuidado maior para que seja efetivo, o que reforça que a imunidade para a infecção é espécie-específica (NICHOLLS; STANLEY, 2000).

2.5 Infecção

A infecção por PV tem início na camada basal, geralmente por meio de pequenas lesões na pele ou nas mucosas do animal. Posteriormente, as células infectadas se dividem e culminando em uma expansão lateral. As células filhas migram para a camada supra basal, onde são ativados genes que replicam o DNA viral e formam o capsídeo proteico. Partículas virais são formadas e liberadas para a superfície, podendo infectar tecidos adicionais (ZUR HAUSEN,

2002).

A propagação do PV ocorre em células epiteliais em diferenciação, podendo infectar fibroblastos, queratinócitos e células epiteliais (CAMPO *et al.*, 2002), assim como junções entre diferentes tipos de epitélios, que são locais vulneráveis (DOORBAR *et al.*, 2012), formando projeções digitiformes microscópicas ou macroscópicas (SILVA *et al.*, 2004). O PV infecta o epitélio escamoso estratificado da pele e mucosas causando lesões benignas as quais podem progredir para neoplasias. A infecção pode se manifestar na forma latente, em que o animal tem a doença, mas não apresenta sinais clínicos, tornando-se um portador assintomático, ou seja, um hospedeiro natural e fonte de transmissão (DAUDT *et al.*, 2018).

As verrugas causadas pelo BPV são notadas em regiões específicas e manifestam características macroscópicas e histológicas individuais (CAMPO, 1995), geralmente são dispostas em todo o corpo do animal, e observam-se os sinais clínicos aproximadamente de 1 a 6 meses após a inoculação do vírus (ABU-SAMRA *et al.*, 1982; CAMPO, 2002). Segundo Silva *et al.* (2004) o período de incubação é instável, e pode estar estreitamente relacionado com a imunidade de cada animal. Os vírus são extremamente resistentes aos agentes externos, ficam inativados apenas à 70°C e variações de pH e éter não o inativam (BEER, 1999).

As lesões são apresentadas com massas protuberantes, firmes, de coloração branca acinzentada ou brônzea, com região seca, com diferentes tamanhos, desde 1mm até 500mm. Certas lesões são acinzentadas e mais planas, mantendo a estabilização cutânea de base larga ou pedunculada (SMITH, 1994). As verrugas são compostas por tecido epitelial e conjuntivo, com forma bulbosa ou de "couve-flor", frondosa, plumosa ou de "grão de arroz" (WILLIAM *et al.*, 1992). No que se refere a localização, se manifestam na cabeça, pescoço, barbela (Figura 6), tronco, membros, prepúcio (Figura 7), úbere e tetos.

Figura 6 - Papilomas em formato de “couve-flor” acometendo especialmente cabeça, pescoço e barbela.



Fonte: Cedida ao autor, 2023.

Figura 7 - Papilomas manifestados no membro anterior e prepúcio do animal.



Fonte: Revista Veterinária, 2012.

2.5.1 Transmissão

A transmissão natural do vírus acontece por meio do contato direto entre um animal infectado e um saudável, e indireto, por contato em fômites (agulhas, brincadores e outros aparelhos contaminados), cercas, bebedouros, comedouros, ordenhadeiras, cordas, cabrestos, inadequadamente esterilizados, e ainda por moscas e carrapatos (CORREA; CORRÊA, 1992). Porém, sabe-se que no entanto, para a infecção ser estabelecida é necessário que o animal possua um trauma ou modificação da epiderme a fim de que o vírus possa infectar o epitélio basal (WATANABE *et al.*, 2020).

A transmissão por monta natural também é possível em casos em que o animal possua lesões em seus órgãos reprodutivos (CORREA; CORRÊA, 1992). Sequências de DNA do papiloma vírus bovino foram detectados em amostras uterina, ovarianas, fluidos e oócitos de animais abatidos que não aparentavam esta infectados com a papilomatose. Com isso também mostram que há probabilidade de transmissão do BPV através de transferências de embriões e inseminações artificiais (DE CARVALHO *et al.*, 2003). Segundo Rebhun, (2000) a transmissão por via mamária advém pelos equipamentos de ordenha higienizados de maneira errôneas ou pelas mãos dos ordenadores que portam o vírus e infectam a pele dos animais nas áreas de atrito.

2.6 Controle

Para Radostits, *et al.* (2012), não existem métodos de controle específicos, uma vez que a doença é circulante e comporta-se de modo imprevisível. Apesar disso animais que apresentam lesões precisam ser segregados dos demais, de preferência sem dividir os mesmos utensílios de manejo e instalações de animais saudáveis.

É recomendado que se tenha cautela na compra de animais que manifestam verrugas, assim como o isolamento destes do restante do plantel. Além disso são essenciais ações como: esterilização de agulhas, seringas e materiais cirúrgicos, com hipoclorito de sódio, por exemplo, utilização de materiais descartáveis, controle de moscas e carrapatos e seguir uma ordem de manejo em que os animais afetados com BPV fiquem sempre por último (MURO;

BOTTURA; PICCININ 2008). É apontado como controle a retirada dos animais mais infestados e as fêmeas que estão com lesões nos tetos serem ordenhadas no final (MARINS *et al.*, 2004).

2.7 Diagnóstico e Tratamento

Comumente, o diagnóstico do PV, é realizado por meio da visualização das verrugas. Apesar da forma visual ser a mais comum quando falamos em diagnóstico, outros métodos podem ser utilizados para tal, entre eles, as análises histológicas, que permitem a identificação de neoplasias características do vírus. Outra forma de diagnóstico é a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), que possui especificidade e sensibilidade, favorecendo a detecção de sequências genéticas sem que sejam necessários cultivos virais (PESSOA, 2016). Outra técnica de pesquisa, mas pouco utilizada, é a hibridização do ácido nucléico, em que se identifica o genoma do PV, são exemplos da técnica: Southern blot, dot blot, hibridação *in situ* – ISH e hibridação *in situ* com fluorescência, tais técnicas dispõem de sensibilidade diversificadas e demandam um tempo maior para execução (ROCHA, 2016). Essa técnica de hibridização de ácidos nucleicos consiste na especificidade de junção entre as bases. Os ácidos nucleicos presentes nas populações, sonda e amostra-teste, consistem em moléculas fita simples que, ao serem misturadas, poderão formar heterodúplexes entre as sequências das sondas e certas sequências parcial ou totalmente complementares (sequências-alvo) presentes na população da amostra-teste (WATSON, 2015).

A regressão espontânea das verrugas gera muitas dúvidas sobre o tratamento, uma vez que, é influenciada pela fase, tipo e localização dos papilomas, contudo, na maior parte das vezes, o tratamento faz-se necessário (VEIGA *et al.*, 2000), especialmente quando a infecção é excessiva em um mesmo animal, ou uma elevada quantidade de animais em uma mesma propriedade são afetados. Dos casos citados a regressão espontânea pode não ocorrer (CORREA; CORRÊA, 1992). De acordo com Corrêa e Corrêa (1992) existem inúmeros protocolos de tratamento com base científica, englobando a aplicação de diferentes tipos de óleos, vacinas autógenas, ácidos orgânicos, compressão da verruga ou retirada cirúrgica, hemoterapia e homeopatia. Os resultados referentes

ao tratamento são variáveis e em alguns casos insatisfatórios, levando o produtor ao descarte antecipado dos animais de alto valor zootécnico.

2.7.1 Autovacina

Uma das indicações para o tratamento do BPV é o uso de vacinas autógenas, que acarretam em um controle da infecção a partir da resposta imunitária contra o agente presente nas verrugas de cada animal ou rebanho (GONÇALVES *et al.*, 2019). Existem relatos de trabalhos que experimentaram a eficácia de vacinas contra a doença do PV embasado nos produtos dos genes estruturais e não-estruturais do vírus (HU *et al.*, 2002). As vacinas curativas são balizadas na indução de imunidade celular, objetivando a regressão das lesões. As proteínas não-estruturais, em especial a E6 e E7, são os alvos dessas vacinas, já que são emitidas em células de tumores associados a PV (HAN *et al.*, 1999; MÜNGER *et al.*, 2002).

As proteínas L1 e L2 do BPV-2 produzidas em *Escherichia coli* como proteínas de fusão beta-galactosidase e usadas para vacinar bezerros, demonstrou que enquanto a proteína de fusão L2 foi muito eficaz na rejeição tumoral, os animais vacinados com L1 responderam rapidamente com produção de anticorpos soroneutralizantes. No entanto, em bezerros, a vacina L1 preveniu a formação de tumor induzida por BPV-2 apenas se administrada antes do desafio; enquanto L2 promoveu rejeição tumoral independente do momento de administração, seja ele pré ou pós desafio (JARRETT *et al.*, 1991). Estudos realizados em equinos demonstraram que as VLPs (*Virus Like Particles*) da proteína L1 do BPV-1 constituem uma vacina candidata segura e imunogênica, e sugestões semelhantes vêm de BPV-4 L2 multimeric vacinas em bovinos (SHAFTI-KERAMAT *et al.*, 2009; HAINISCH *et al.*, 2011).

Apesar dos vários tratamentos disponíveis, a vacina autógena é o tratamento mais comumente utilizado para a papilomatose bovina (SCHUCH *et al.*, 2001). É feito um macerado com os papilomas do animal afetado e o vírus é inativado (SCHUCH *et al.*, 2001), porém os resultados dependem do tipo de papiloma, da preparação da vacina e do estágio de evolução das lesões (SCHUCH *et al.*, 2001). No Brasil, a vacina autógena tem sido utilizada como tratamento terapêutico para animais extensamente atingidos por papilomatose e apresenta

taxa de sucesso de aproximadamente 50%. Para definir a viabilidade, deve-se considerar o custo do tratamento (SILVA *et al.*, 2004).

2.7.2 Hemoterapia

Segundo Corrêa e Corrêa (1992), a auto-hemoterapia proporciona um estímulo proteico inespecífico e, de acordo com Klemparskaya *et al.* (1986), na hipótese de doenças inflamatórias crônicas, é capaz de causar uma reativação orgânica. A hemoterapia tem-se por objetivo reforçar a imunidade por meio da aplicação do sangue, estimulando a resposta latente das células de defesa, considerando a circulação de anticorpos (GONÇALVES *et al.*, 2019).

A hemoterapia utiliza sangue venoso, de preferência da veia jugular externa (Figura 8), podendo utilizar também, sangue coletado da veia coccígea. São coletados 10 (SECCHI *et al.*, 2012) ou 20 ml de sangue (CORRÊA; CORRÊA, 1992; neste caso, dividir a aplicação) com ou sem anticoagulante. Logo após a coleta do sangue de um animal afetado, realiza-se a aplicação via intramuscular na região do glúteo do animal (Figura 9). Em alguns casos a aplicação subcutânea foi realizada e o método apresentou eficácia notável (SECCHI *et al.*, 2012).

Figura 8 – Coleta de sangue da veia jugular.



Fonte: Engormix, 2016.

Figura 9 – Aplicação do sangue coletado na hemoterapia via intramuscular na região do glúteo do animal.



Fonte: Auto-hemoterapia em Bovinos, 2021.

De forma geral, a técnica consiste na promoção de um estímulo imunológico de defesa do organismo do animal, culminando na eliminação das verrugas (CORREA; CORREA, 1992, SANTIN *et al.*, 2004, MURO *et al.*, 2008, SOUZA, 2013). Para a realização do procedimento utiliza-se seringas plásticas e agulhas descartáveis.

2.7.3 Homeopatia

A palavra homeopatia tem origem do grego *Homeo* – semelhantes e *Phatos* – doença, ou seja, curar a doença com outra doença similar a ela. Consiste na técnica elaborada no século XVIII pelo médico alemão Cristiano Frederico Samuel Hahnemann (1755 – 1843). A homeopatia é utilizada tanto para tratamento em humanos como em animais, no mundo inteiro (MOMENTO VETERINARIOHOMEOPÁTICO, 2009).

No Brasil a homeopatia foi descrita pela primeira vez em 1840 pelo Dr. Benoit Mure e passou a ser reconhecida como uma especialidade médica no ano de 1980 pelo Conselho Federal de Medicina e em 2000 pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária. Apesar dessa aprovação e de ser utilizada em vários países, como por exemplo na Alemanha, em que cerca de 90% dos médicos veterinários utilizam de medicamentos homeopáticos nos animais, o método ainda encara conflitos no mercado e no meio científico (COSTA; ARAÚJO; FREITAS,

2010). Apesar dos desafios, a homeopatia no mercado nacional tem ganhado força, devido aos bons resultados demonstrados em diversos casos analisados.

A homeopatia baseia-se em curar o paciente utilizando medicamentos elaborados em soluções menores, aptas para produzir em indivíduos sadios sintomas proporcionais aos sintomas identificados nos doentes (SCHENBRI, 1992). De acordo com Benites (2002), os medicamentos homeopáticos são preparados de matérias-primas de origem animal, vegetal e mineral, que passam por uma dissolução em água e álcool. Tais soluções são atingidas nas três diferentes proporções, chamadas de Hahnemanianas: centesimal (CH), cinquenta milesimal (LM) e a de Hering (DH). Subsequentemente, estas soluções passam por um ato de agitação, que pode ser realizado de forma manual ou mecânica. A cada 100 aspirações é alcançada uma potência elevada, tornando este o processo de dinamização dos medicamentos homeopáticos.

2.7.4 Tratamento sistêmico

Dentre os compostos químicos utilizados no tratamento sistêmico, Clorobutanol apresentou resultados significativos em bovino com a papilomatose cutânea (VIANNA, 1967; VIANNA, 1973). Os produtos injetáveis à base de clorobutanol, atuam sobre alguns tipos de papiloma e algumas vezes, quando associados com outros tratamentos, apresentam melhor resultado.

O Levamisol também se mostrou como uma base potencialmente capaz de promover um tratamento contra a papilomatose, visto que estimula a produção de mediadores da imunidade celular e ativa a população de linfócitos T. Ressalta-se que a literatura acerca do assunto discute pouco esse tipo de tratamento e evidencia inúmeras vezes a necessidade de mais estudos para determinar a eficiência do tratamento do levamisol contra a papilomatose bovina (SANTIN, 2001).

Por sua vez, a ivermectina estimula o sistema imunomediado e apresenta efeito anti-tumorigênico (CORREA;CORREA, 1992; SANTIN, 2001). No entanto, assim como para o levamisol, são poucos relatos o que faz com que nenhum dos tratamentos seja exato e apresentem resultados especulatórios (CORREA; CORREA, 1992).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, o PV acarreta prejuízos econômicos em toda cadeia produtiva; as verrugas decorrentes da manifestação do vírus no animal podem estar dispostas por todo o corpo do animal, por vezes impossibilitando o animal de se alimentar, ser ordenhado, entre outros. Pode-se dizer que o prejuízo do papiloma vírus em um rebanho se dá especialmente de forma secundária, uma vez que em decorrência da presença das lesões verrucosas, o animal desenvolve uma cadeia de problemas, como por exemplo, a mastite pela impossibilidade de remoção do leite, ou ainda, a desnutrição pela dificuldade em se alimentar.

Apesar de não manifestar predileção por sexo, raça e idade, deve-se considerar o fato de que é uma doença de caráter imune, portanto, animais imunodeprimidos são mais propensos. Há uma maior frequência de casos em animais de idade inferior a dois ou três anos e em rebanhos estabulados, pela contaminação, que por sua vez, pode ocorrer de forma direta, ou indireta.

REFERÊNCIAS

- ABU-SAMRA. M. T.; AZIZ, M. A.; HOMEIDA, A. M: Clinical observations on bovine papillomatosis (warts). **Br. Vet. J.**, v. 138. p. 138-144, 1982.
- BERNARD, Hans-Ulrich; CALLEJA-MACIAS, Itzel E.; DUNN S. Terence. Genome variation of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications. **International Journal of Cancer**, 118, 1071–1076, 2006.
- BERNARD, Hans-Ulrich *et al.* Classification of Papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v.401, p.70-9, 2010.
- BENITES, Nilson Roberti *et al.* Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 700-708, 2002.
- CATROXO, Marcia Helena Braga *et al.* Ultrastructural study of bovine papillomavirus during outbreaks in Brazil. **International Journal of Morphology**, v.31, p.777-784, 2013.
- CAMPO, Maria Saveria. Infection by bovine papillomavirus and prospects for vaccination. **Trends Microbiol**, v. 3, n. 3, p. 92-97, 1995.
- CAMPO, Maria Saveria *et al.* Latent papillomavirus infection in cattle. **Research in Veterinary Science**, v. 56, p. 151–157, 1994.
- CAMPO, Maria Saveria. Animal models of papillomavirus pathogenesis. **Virus Research**, v. 89, n. 2, p. 249–261, 2002.
- CAMPO, Maria Saveria. Bovine Papillomavirus: old system, new lessons. Papillomavirus research - From natural history to vaccines and beyond. UK: Caister Academic Press p. 373–387, 2006.
- COSTA, Natália Corrêa; ARAÚJO, Rodrigo Lima; FREITAS, Guilherme Barroso. Langoni. Homeopatia: um campo terapêutico fundamental no cuidado veterinário de animais de produção. **Revista Salus**, Guarapuava, v. 3, n. 2, p. 77-86, 2010.
- CORRÊA, Walter Mauricio; CORRÊA, Célia Nogueira Mauricio. Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos. 2ed. São Paulo: **Médica e Científica Ltda**, 1992.

CHAMBERS, Gloria. *et al.* Sequence variants of bovine papillomavirus E5 detected in equine sarcoids. *Virus Res.* 96(1-2):141-5, 2003.

CLAUS, Marlise Pompeo *et al.* Análise filogenética de papilomavírus bovino associado com lesões cutâneas em rebanhos do Estado do Paraná. **Pesq. Vet. Bras.** v. 27, n.7,p. 314-318, 2007.

CLAUS, Marlise Pompeo *et al.* Multiple bovine papillomavirus infections associated with cutaneous papillomatosis in Brazilian cattle herds. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 52, p. 93–98, 2009.

CRAWFORD, L. V.; CRAWFORD, Elizabeth M. A Comparative Study of Polyoma and Papilloma Viruses. *VIROLOGY* 21, 258-263, 1963.

DANTAS, Carlos Clayton Oliveira; SILVA, Lilian Chambo Rondona Pesqueira; NEGRÃO, Fagton de Mattos. Manejo sanitário de doenças do gado leiteiro. **PUBVET**, v. 4, n. 32, 2010.

DAUDT, Cintia. *et al.* Papillomaviruses in ruminants: an update. **Transboundary And Emerging Diseases**, [S.L.], v. 65, n. 5, p. 1381-1395, 2018.

DE CARVALHO, Claudemir *et al.* Bovine papillomavirus type 2 in reproductive tract and gametes of slaughtered bovine females. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 82–84, 2003.

DE VILLIERS, Ethel Michele *et al.* Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324 n. 1. p. 17-27. jun. 2004.

DOORBAR, John *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55–70, 2012.

EISA, Mohamed Ibrahim. *et al.* Some studies on bovine papilloma virus infection in cattle with trials of its treatment. **Veterinary Medicine Journal**, v. 48, n. 1, p. 47-55, 2000.

FREITAS, Aldevina Campos *et al.* Recent insights into bovine papillomavirus. **African Journal of Microbiology Research**, v. 5, p. 6004–6012, 2011.

GRANDIN, Temple. Assessment of stress during handling and transport. **Journal of Animal Science**, v. 71, p. 249-257, 1997.

GONÇALVES, Geisiana Barbosa *et al.* Teste de eficácia entre o uso da hemoterapia e da autovacina como protocolos de tratamentos contra papilomatose bovina. **Multi- Science Journal**, Urutaí, v. 2, n. 1. p. 89-92, 2019.

HAINISCH, Edmund *et al.* Inoculation of young horses with bovine papillomavirus type 1 virions leads to early infection of PBMCs prior to pseudo-sarcoid formation. **Journal of General Virology**, v. 92, p. 2437–2445, 2011.

Han R *et al.* Intramuscular injection of plasmid DNA encoding cottontail rabbit papillomavirus E1, E2, E6 and E7 induces T cell-mediated but not humoral immune responses in rabbits. *Vaccine*, 1558-1566, 1999.

Hu J, *et al.* Intracutaneous DNA Vaccination with the E8 Gene of Cottontail Rabbit Papillomavirus Induces Protective Immunity against Virus Challenge in Rabbits. **Journal Virology**, 6453-6459, 2002.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/bovinos/br>>, 2022.

ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?taxnode_id=20142720>, 2016.

JARRETT, Willian. *et al.* Studies on vaccination against papillomaviruses: Prophylactic and therapeutic vaccination with recombinant structural proteins. **Virology**, v. 184, n. 1, p. 33–42, 1991.

JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. Pathology of domestic animals. **Academic Press**, v.1, p.708-710, 1993.

KLEMPARSKAYA, N. N. *et al.* Immunomodulating effect of autohaemotherapy (a literature review). **J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol**, v. 30, n. 3, p. 331-336, 1986.

LANCASTER, Wayne D.; OLSON, Carl. **Animal Papillomaviruses**. Curso de Ciências Veterinárias, **Ciências Veterinárias**, Universidade de Wisconsin, 1982.

LETO, Maria das Graças Pereira *et al.* Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

LUNARDI, Michele *et al.* Bovine Papillomaviruses— Taxonomy and Genetic Features. **Current Issues in Molecular Virology - Viral Genetics and Biotechnological Applications** INTECH, 2013.

MARINS, *et al.* Eficácia da vacina espécie-específica no tratamento da papilomatose cutânea bovina. Revista Brasileira de **Medicina Veterinária**, v. 27, n. 3, 2004.

MEMENTO VETERINÁRIO HOMEOPÁTICO (Campo Grande, MS). **Real H. Nutrição e saúde animal**. 6 ed. Campo Grande, p71, 2009.

MELO, Cristiano Barros de; LEITE, Romário Cerqueira. Papilomatose bovina. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 6, n.1, p. 1-12, 2003.

MONTEIRO, Vanda Lúcia da Cunha *et al.* Descrição clínica e histopatológica da papilomatose cutânea bovina (BPV). **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n.4, p.1079- 1088, 2008.

MUNDAY, John S; KNIGHT, Cameron G. Amplification of feline sarcoid-associated papillomavirus DNA sequences from bovine skin. **Veterinary Dermatology**, p.341-344, 2011.

MUNDAY, Jhon. S. Bovine and Human Papillomaviruses: A Comparative Review.

Veterinary pathology, v. 51, n. 6, p. 1063-1075, 2014.

MÜNGER, Karl; HOWLEY, Peter M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. **Virus Research**, v. 89, n. 2, p. 213–228, 2002.

MURO, Luis Fernando Ferreira; BOTTURA, Carlos Renato Prado; PICCININ, Adriana Papilomatose Bovina. 2008.

NICHOLLS, Philip K.; STANLEY, Margaret. A. The immunology of animal papillomaviruses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 73, n. 2, p. 101–127, 2000.

PESSOA, Júnior Morse Edson. Identificação dos tipos de papilomavírus bovino em tecido sanguíneo e em lesões cutâneas de bovinos afetados por papilomatose. Monografia (Especialização - Curso de Pós-Graduação em Genética), Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

RADOSTITS, Otto M *et al.* **Clínica veterinária**. Um tratado de doenças dos bovinos, suínos, caprinos e eqüinos. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Radostits Otto M *et al.* **Clínica Veterinária: Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos Caprinos e Equinos**. 9ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2012.

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

REBHUN, William C. Doenças das tetas e do úbere. *In*: Rebhun, E.C (ed.) **Doenças do Gado Leiteiro**. São Paulo: Roca, p. 309-378, 2000.

ROCHA, Bruno Garcia. **DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS PARA**

IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR DO HPV. Tese (Doutorado) - Programa De Pós-Graduação Em Biotecnologia, Universidade Federal De São Carlos Centro De Ciências Exatas E De Tecnologia, São Carlos, 2016.

SANTIN, Alessandro D *et al.* **Clinical Cancer Research**, v. 7, p. 804-810, 2001.

SANTIN, Ana Paula Iglesias; BRITO, Luiz Augusto Batista. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros - Comparação de diferentes tratamentos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 5, n. 1, p. 39-45, 2004.

SCHENBRI, JOSÉ DE. Conheça a Homeopatia. 3. ed. Belo Horizonte, Editora **Rona**, p. 268, 1992.

SCHUCH, L. F. D. Papilomatose bovina. *In*: RIET-CORREA, F. et al. (Eds.). Doenças de ruminantes e eqüinos. 2. ed. São Paulo - SP: **Varela Editora E Livraria Ltda**, p. 144–147, 2001.

SCHMITT, Markus; FIEDLER, Volker; MULLER, Martin. Prevalence of BPV genotypes in a German cowshed determined by a novel multiplex BPV genotyping assay. **J. Virol.Methods**, v. 170, p. 67-72, 2010.

SCOT CONSULTORIA. Disponível em: <https://www.scotconsultoria.com.br> , 2023.

SECCHI, Lunara Luisa Sulzbach; FISCHER, Paula; SPEROTTO, Vitor da Rocha. **PAPILOMATOSE BOVINA**: revisão de literatura. Trabalho de Conclusão Curso (Curso de Medicina Veterinária) - Universidade de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, 2012.

SILVA, Luiz Antônio Franco da *et al.* Eficiência da repetição de diferentes protocolos de tratamentos para papilomatose bovina. **Revista da Faculdade de Zootecnia Veterinária e Agronomia**, v.11, n.1, p. 153-165, 2004.

SILVA, D. D., *et al.* A auto-hemoterapia aplicada no tratamento da Papilomatose Bovina. 2010.

SILVA MAR *et al.* Comparison of two PCR strategies for the detection of bovine papillomavirus. **Journal of Virological Methods**, v. 192, p.55-58, 2013.

SOUTO *et al.* Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 2, p.112-122, 2006.

SOUZA, Jacqueline. Clonagem e expressão do gene E6 dp Papilomavirus Bovino tipo 1. 131f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas/Butantan, Universidade de São Paulo, 2013.

SHAFTI-KERAMAT, Saeed *et al.* Bovine papillomavirus type 1 (BPV1) and BPV2 are closely related serotypes. **Virology**, v. 393, n. 1, p. 1–6, 2009.

SMITH, Bradford P. Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais. São Paulo: **Manole Ltda**, v.2, 1994.

STRINGFELLOW, David A. *et al.* **Virology**, Michigan: Upjohn, p. 139, 1988.

STOCCO, Rita de Cassia *et al.* Papilomatose infecta 60% do rebanho bovino. **Veterinária in Foco**, São Paulo, v.1, ed. 09, 2003.

Turk N. *et al.* Severe bovine papillomatosis: detection of bovine papillomavirus in tumor tissue and efficacy of treatment using autogenous vaccine and paraimmunity inducer. **Veterinarski Arch**, 391-7, 2005.

VAN DYK, E, *et al.* Detection and characterisation of papillomavirus in skin lesions of giraffe and sable antelope in South Africa. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 82, n.2, p. 80-85, 2011.

VEIGA, V. M. O *et al.* Avaliação de tratamento químico da papilomatose cutânea bovina. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 22, n. 2, p. 74-77, 2000.

VIANNA, C.H.M. Contribuição ao tratamento da papilomatose bovina. Curitiba. 12p. Dissertação (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1967.

VIANNA, C.H.M. Tratamento da papilomatose canina pelo III-tricloro-2-metil-2-propanol (clorobutanol). **Arq Biol Tecnol**, v. 16, p. 89-91, 1973.

WATSON, James *et al.* Biologia molecular do gene. 7. ed. Artmed: Porto Alegre, 2015.

WATANABE, Satoko *et al.* Production of immunogenic recombinant L1 protein of bovine papillomavirus type 9 causing teat papillomatosis. **Archives Of Virology**, [S.L.], v. 165, n. 6, p. 1441-1444, Springer Science and Business Media LLC. 2020.

WILLIAM, J.B.; KIRUBAHARAN, J.J.; UTHUMAN, K.M. Survey on incidence and complications of bovine cutaneous papillomatosis. **Indian Veterinary Journal**, Chennai, v.69, p. 842-844, 1992.

ZUR HAUSEN, H. Viruses in human cancers. **Eur. J. Cancer** 35, 1174-1181, 1999.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. **Nature**, v. 2, p. 342–350, 2002.

ZHOU, F.; SUN, H.; WANG, Y. Porcine bocavirus: achievements in the past five years. **Viruses**, v. 6, n. 12, p. 4946-4960, 2014.