

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

DARA SANTOS ALVES

PLACA AURAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

UBERLÂNDIA

2024

DARA SANTOS ALVES

PLACA AURAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a conclusão de Residência em Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais.

Orientador: Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol

UBERLÂNDIA

2024

PLACA AURAL: REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA

DARA SANTOS ALVES

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a conclusão de Residência em Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais.

Uberlândia, 26 de fevereiro de 2024.

Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol

Prof. Dr. Geison Morel Nogueira

Prof^a. MSc. Nayne Vieira da Silva

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, que me permitiu ter saúde e todas as ferramentas necessárias para possibilitar o desenvolvimento deste trabalho. Aos meus pais Maria Cristina e Pedro, que nunca mediram esforços para realizar todos os meus sonhos.

Aos meus irmãos Diego e Daniella que sempre estiveram ao meu lado e meus cunhados Maitê e Francisco que me acompanham. Á minha sobrinha Teodora que chegou brilhando e unindo mais ainda a família. A toda minha família que sempre me prestigiou e esteve comigo em todos meus passos.

Ao Gustavo, meu companheiro de todas as horas e toda a sua família.

Agradeço todos meus amigos que me serviram de apoio durante esse processo exaustivo. Aos meus companheiros de 4 patas, em especial, Spyder, Neblon, Jane, Bay, Sansa e Maquena, que participaram de perto de toda minha caminhada na residência.

As minhas *Rparças*, Rafaella, Lorena, Mírian, Giulia e Gabriella, que compartilharam esses momentos de perto comigo, em especial a Rafaella que esteve ao meu lado durante os dois anos e se tornou mais que uma colega de trabalho, uma amiga.

Ao Prof. Dr. Geison que foi mais que um tutor durante a residência. A Profa. Dr. Mônica que sempre nos ajudou e ensinou muito sobre anestesiologia. A Dr. Isabela que apesar de tudo se apaixonou pela anestesiologia de grandes animais.

Ao meu orientador Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol, pela paciência, pelos ensinamentos e auxílio no desenvolvimento deste trabalho e de muitos outros, além da contribuição para minha vida pessoal e profissional.

A todos os proprietários e animais que passaram pelos meus dias como residente, a cada um de vocês me fez crescer. Agradeço também por todos os coices, manotadas, chifradas, cabeçadas, mordidas... aprendi com cada uma delas.

Agradeço a toda equipe do HOVET-UFU, vocês são incríveis.

RESUMO

As manifestações papilomatosas em equinos infectados podem ocorrer de seis formas: sarcóide, carcinoma de células escamosas, papilomatose clássica, papilomatose genital, papilomatose auricular, também conhecida como placa aural, e, papilomatose generaliza. A placa aural é uma doença dermatológica, viral, de caráter benigno, que acomete o pavilhão auricular de equinos, uni ou bilateralmente, de forma isolada ou múltipla. Essas lesões apresentam coloração esbranquiçada, no formato de pápulas que podem ou não coalescer, transformando-se em placas queratinizadas. Podem também apresentar um aspecto verrucoso e se estender por quase toda a superfície da pina. Essa enfermidade não possui regressão espontânea, podendo acarretar dificuldades de manejo, devido a sensibilidade auricular gerada. O diagnóstico da patologia pode ser baseado no aspecto clínico das lesões, porém, para se identificar a variedade viral envolvida, a técnica mais utilizada é a reação em cadeia polimerase (PCR), por contar com uma alta sensibilidade, que proporciona a identificação dos agentes a partir do isolamento viral. O tratamento recomendado é baseado no agente quimioterápico imiquimod® a 5%, por via tópica, no entanto, essa terapia só é indicada em casos de sensibilidade auricular. A revisão foi realizada por meio pesquisas com diferentes tipos de documentos como: artigos, teses, dissertações, livros e textos *on-line*. O objetivo dessa revisão é avaliar as publicações mais recentes sobre placa aural, a fim de apresentar os avanços e práticas significativas sobre o assunto, além de ressaltar a importância dessa doença nos planteis equinos.

Palavras-chave: Cavalos, EcPV, Papilomatose.

ABSTRACT

Papillomatous manifestations in infected horses can occur in six forms: sarcoid, squamous cell carcinoma, classic papillomatosis, genital papillomatosis, auricular papillomatosis, also known as aural plaque, and generalized papillomatosis. Aural plaque is a dermatological, viral, benign disease that affects the pinna of horses, unilaterally or bilaterally, isolated or multiple times. These lesions are whitish in color, in the shape of papules that may or may not coalesce, transforming into keratinized plaques. They may also have a warty appearance and extend over almost the entire surface of the pinna. This disease does not regress spontaneously and may cause management difficulties due to the auricular sensitivity generated. The diagnosis of the pathology can be based on the clinical appearance of the lesions, however, to identify the viral variety involved, the most used technique is the polymerase chain reaction (PCR), as it has a high sensitivity, which allows the identification of the agents. from viral isolation. The recommended treatment is based on the chemotherapy agent imiquimod® 5%, topically, however, this therapy is only indicated in cases of ear sensitivity. The review was carried out through research with different types of documents such as: articles, theses, dissertations, books and online texts. The objective of this review is to evaluate the most recent publications on aural plaque in order to present advances and significant practices on the subject, in addition to highlighting the importance of this disease in equine breeding stock.

Keywords: Horse, EcPV, Papillomatous.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Organização do genoma do BPV: genoma circular de DNA de dupla fita dividido em região inicial (E), tardia (L) e controladora longa (LCR).

Figura 2 – Orelhas com lesões de placa aural. Classificação A — um a cinco pontos, B — multiponto, C — coalescente

LISTA DE ABREVIATURAS

bp = Pares de bases

BPV = Bos taurus Papillomavirus

EaPV = Equus asinus papilomavírus

EcPV = Equus caballus papillomavirus

IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

kpb = Quilo pares de bases

LCR = Região de códon longo

mg = Miligrama

min = Minutos

ng = Nanograma nm = Nanômetros

ORF = Sequência aberta de leitura ou open reading frame

PA = Placa aural

PCR = Reação em Cadeia da Polimerase

PV = Papilomavirus

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Papilomavírus	12
2.2 Sinais Clínicos	14
2.2.1 Sarcoide	14
2.2.2 Carcinoma de Células Escamosas	15
2.2.3 Papilomatose Clássica	15
2.2.4 Papilomatose Genital	15
2.2.5 Papilomatose Generalizada	16
2.2.6 Papilomatose Auricular	16
2.3 Epidemiologia	17
2.4 Diagnóstico da Placa Aural	18
2.4.1 Diagnóstico Diferencial	19
2.5 Tratamento	19
2.6 Prevenção	21
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	23

1.INTRODUÇÃO

Os papilomavirus (PV) são vírus pequenos, não envelopados, com capsídeos icosaédricos e DNA de fita dupla da família Papovaviridae, além disso, são epiteliotróficos, e tem como alvo as células do epitélio escamoso queratinizado e não queratinizado. (SCOTT & MILLER, 2011; TORRES & KOCH, 2013b).

Os PV podem ser encontrados na pele de indivíduos doentes e saudáveis. Possuem tropismo por tecidos epiteliais, e podem causar lesões em pele e mucosas (ANTONSSON; HANSSON, 2002; BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015). A apresentação clínica pode variar desde verrugas autolimitantes até tumores invasivos. Na maioria dos casos, as infecções são subclínicas. O aparecimento de lesões dependerá de fatores como genótipo viral e/ou do hospedeiro, tipo de epitélio e ambiente (BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015). Esse vírus é comumente observado entre seres humanos e animais como os caninos, felinos, equídeos, ruminantes, roedores, aves, primatas, suínos e até animais marinhos como o golfinho (BERNARD et al., 2010).

Nas papilomatoses humanas, para que o hospedeiro seja infectado, uma porta de entrada é necessária, uma vez que o vírus não é capaz de penetrar ativamente barreiras orgânicas, o mesmo é observado em animais (NASIR; BRANDT, 2013). Para que o animal seja contaminado, uma micro lesão é suficiente para exposição da camada basal do epitélio, que é composta por células que sofrem constantes divisões, o que facilita a expressão do genoma viral (LONGWORTH & LAIMINS, 2004). Além disso, existe a suspeita de que simúlidos ou artrópodes, após picada para repasto sanguíneo, promovam lesões cutâneas, servindo como porta de entrada para a infecção ou também como vetor mecânico do vírus (SCOTT & MILLER, 2011).

Os papilomavirus podem ainda ser encontrados em infecções latentes ou subclínicas, ou seja, a enfermidade pode não se desenvolver ou ser de caráter assintomático. Isso ocorre devido a afinidade desses vírus pelos queratinócitos, essas células não executam a apresentação de antígeno de forma adequada, portanto, esses vírus podem não ser reconhecidos pelo sistema imune do hospedeiro (SCOTT & MILLER, 2011).

Em equinos a infecção por papilomavirus é comum e pode se manifestar de seis formas diferentes, como sarcóide, carcinoma de células escamosas, papilomatose clássica, papilomatose genital, papilomatose auricular, também conhecida como placa aural (Scott & Miller, 2011), e mais recentemente, a papilomatose generalizada (LINDER

et al., 2018). O acometimento da doença reduz o valor comercial, limita a participação em eventos, exposições e leilões de equinos (SOUSA et al., 2008).

A placa aural é uma enfermidade infecciosa viral, que acomete a derme, é uma variação cutânea do papilomavírus, as lesões podem variar de 1 a 20mm, de forma uni ou bilateral, podendo se apresentar de forma isolada ou múltipla, tendendo a coalescer. É uma enfermidade de caráter benigno, porém, não apresenta regressão espontânea, em certos casos as lesões podem causar sensibilidade nas orelhas (POSTEY et al., 2007). Com tendência de ocorrer com maior frequência em animais com mais de um ano de idade (TORRES; KOCH, 2013).

O objetivo dessa revisão é avaliar as publicações mais recentes sobre placa aural, a fim de apresentar os avanços e práticas significativas sobre o assunto, além de ressaltar a importância dessa doença nos planteis equinos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

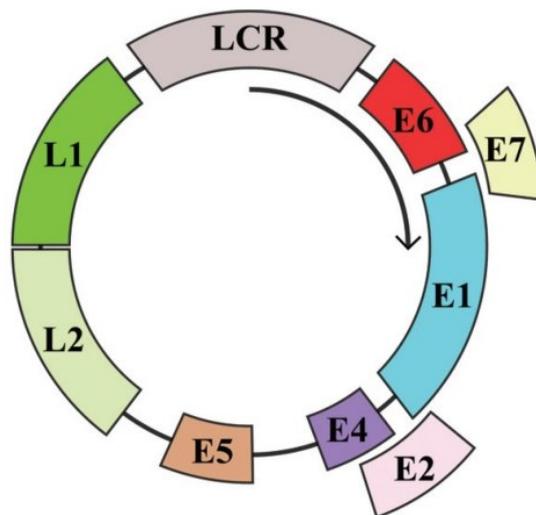
2.1 Papilomavírus

Os Papilomavirus são vírus da família Papovaviridae, epiteliotróficos, e tem como alvo as células do epitélio escamoso queratinizado e não queratinizado. São vírus pequenos de 52 a 55 nanômetros (nm) de diâmetro, composto por 72 capsômeros, não envelopados e com capsídeos icosaédricos, possuindo uma dupla fita de DNA circular, são vírus resistentes ao ambiente, podendo sobreviver a uma temperatura de 4 a 8 °C por 63 dias e até seis horas a 37 °C (ALFIERI ET AL., 2012; ANTONSSON & HANSSON, 2002; SCOTT & MILLER, 2011; LONGWORTH & LAIMINS, 2004; TORRES & KOCH, 2013A).

Cada um dos 72 capsômeros é composto de uma proteína principal ou maior (L1) e uma secundária ou menor (L2), que são as mediadoras da transmissão e dos mecanismos de ingresso do vírus e são codificadas pelo mesmo (BERNARD, 2005; NASIR; BRANDT, 2013). O DNA dos PV é circular, de fita dupla com 7,3 a 8 kpb (kilo-pares bases) e um peso molecular de $5,0 \times 10^6$ daltons, equivalente a 10% a 13% do peso do vírion (BERNARD, 2005; DUBOVI EDWARD J.; MACLACHLAN N. JAMES, 2011; KING et al., 2012). O genoma viral é conjugado com histonas, formando complexos semelhantes com a cromatina celular. Esta partícula viral é resistente às condições do meio ambiente e aos solventes lipídicos (éter e clorofórmio) (ALFIERI; LUNARDI; ALFIERI, 2012; BERNARD, 2005; KING et al., 2012).

As ORFs (open reading frame), também chamadas de sequência aberta de leitura, estão localizadas em uma única fita de DNA, o que demonstra que uma fita é usada como modelo para codificar proteínas virais. A fita codificadora é composta das seguintes regiões: inicial (early-E), tardio (late-L) e região controladora longa (long control region-LCR), como demonstrada na figura 1. (ALFIERI; LUNARDI; ALFIERI, 2012).

Figura 1 - Organização do genoma do BPV: genoma circular de DNA de dupla fita dividido em região inicial (E), tardia (L) e controladora longa (LCR).



Fonte: Araldi et.al. 2017.

Os 45% do genoma total é composto pelo segmento inicial (E), esse é responsável pela codificação das proteínas para replicação e transcrição (ALFIERI; LUNARDI; ALFIERI, 2012; BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015). Quando há a exposição da camada basal do epitélio, que ocorre após uma micro lesão no hospedeiro, as primeiras proteínas E1 e E2 serão produzidas (NASIR; BRANDT, 2013). Nos casos em que o vírus seja altamente associado à malignidade tumoral, as proteínas E6 e E7 são produzidas também nessa fase (LONGWORTH; LAIMINS, 2004). As proteínas E4 e E5 são produzidas para contribuir com a replicação viral (DOORBAR et al., 2012).

Outros 40% são compostos pelo segmento final (L) esse segmento é responsável pela codificação das proteínas tardias (L1 e L2), que vão possibilitar a formação do capsídeo, maturação e liberação viral (LONGWORTH; LAIMINS, 2004). As proteínas L1 e L2, assim como, E1 e E2, são comumente expressadas em todos os tipos de PV (BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015).

Na região central, que se encontra entre os segmentos E e L, existe a região controladora longa (LCR), que apesar de não possuir regiões para codificação de proteínas, apresenta elementos impulsionadores e regiões regulatórias de replicação viral (BERNARD, 2005, 2013; BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015; MCBRIDE, 2008; VAN

DOORSLAER, 2013). O DNA viral pode ser encontrado de forma episomal ou integrada ao DNA do hospedeiro (BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015; MCBRIDE, 2008).

Utilizamos o gene L1 tardio, que se mostra mais conservado, para realização da detecção e identificação molecular dos diferentes tipos de papilomavírus de equídeos, (DE PAOLIS et al., 2022). Já foram identificados em equinos, PV bovino e asinino, com diferentes formas de apresentação: o *Bos Taurus papillomavirus* 1 (BPV1), 2 (BPV2) (NASIR; BRANDT, 2013) e 13 (BPV13) (ALFIERI; LUNARDI; ALFIERI, 2012) e o *Equus Asinus papilomavirus* 1–2 (EaPV1–2) (LECIS et al., 2014). Recentemente em um estudo realizado na China, o EaPV3 foi encontrado em mucosa oral de burros. A análise desse genoma revelou uma organização semelhante com outros papilomavírus equinos e a presença da oncoproteína do EcPV 7 (TANIWAKI et al., 2013).

Esses vírus são altamente espécie/tecido-específicos (BERNARD et al., 2010; KING et al., 2012), mas alguns desses vírus possuem a capacidade de infectar mais de uma espécie, como é o caso de PV bovino (NASIR; BRANDT, 2013). A apresentação clínica pode variar desde verrugas auto limitantes até tumores invasivos (BERNARD et al., 2010; BRAVO & FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015).

Os PV já identificados em equinos são: *Equus Caballus papillomavirus* (EcPV): EcPV1 (GHIM et al., 2004); EcPV2 (MIGLINCI et al., 2023); EcPV3 (LANGE et al., 2011); EcPV4 (TANIWAKI et al., 2013); EcPV5; EcPV 6; EcPV7 (TORRES & KOCH, 2013^a); EcPV8 (PETERS-KENNEDY et al., 2019); EcPV9 (LI et al., 2019) e EcPV10 (TURCO et al., 2023). Além do *Bos Taurus papillomavirus* 1 (BPV1), 2 (BPV2) (NASIR; BRANDT, 2013) e 13 (BPV13) (ALFIERI; LUNARDI; ALFIERI, 2012) e o *Equus Asinus papilomavirus* 1–2 (EaPV1–2) (LECIS et al., 2014).

2.2 Sinais Clínicos

2.2.1 Sarcoide

Os sarcoídes são enfermidades dermatológicas comuns, causada por papilomavirus, quando associados a um trauma cutâneo prévio e a predileção genética, tem a infecção pelo *Bos Taurus Papillomavirus* (BPV): 1, 2 e 13 (BPV) e desenvolvimento da doença (LUNARDI et al., 2013; MUNDAY; KIUPEL, 2010; NASIR; BRANDT, 2013; VALENTINE, 2006; WOBESER et al., 2010).

É uma afecção neoplásica de caráter benigno, sendo caracterizada pela proliferação fibroblástica, localmente invasiva, porém não metastática, com diferentes apresentações clínicas e de difícil tratamento pela alta taxa de recidiva (SELLON DC; LONG M., 2007).

2.2.2 Carcinoma de Células Escamosas

É uma doença oncológica maligna, caracterizada por lesões intraepiteliais precoces que progredem para um crescimento invasivo. Pode se desenvolver nas regiões da cabeça, pescoço, ocular e genital (SCOTT & MILLER, 2011). Sua etiologia não é completamente esclarecida, mas pode se associar o desenvolvimento dessa doença com a presença do PV (MIGLINCI et al., 2023).

Em um estudo realizado por Peters-Kennedy et al. (2019) foi associado o carcinoma de células escamosas (CCE) ao papilomavirus equino EcPV8. Em outro estudo tem – se a associação do CCE com a presença do EcPV2, principalmente para as lesões desenvolvidas na região genital dos equinos (MIGLINCI et al., 2023).

2.2.3 Papilomatose Clássica

A papilomatose clássica ou cutânea (SELLON DC; LONG M., 2007) é causada pelo EcPV1, acometendo animais jovens, com idade inferior a 3 anos, com lesões queratinizadas, que geralmente surgem ao redor dos lábios e extremidade de narinas (SCOTT & MILLER, 2011).

As lesões podem atingir até 20 mm e numerosas projeções que podem coalescer (JACKSON, 2003; TORRES; KOCH, 2013). Na maioria dos casos o animal desenvolve imunidade contra o vírus (SCOTT & MILLER, 2011). Porém, em casos de imunossupressão, pode haver persistência da lesão (JACKSON, 2003).

2.2.4 Papilomatose Genital

A papilomatose genital, esteve por muitos anos relacionadas ao EcPV2 e EcPV7, apresentando características de células escamosas em processos uretrais, podendo desenvolver carcinomas e neoplasias intraepiteliais (TORRES; KOCH, 2013).

No ano de 2019 foi detectado um novo papilomavirus equino relacionado à classificação de papilomatose genital, o EcPV9, primeiramente relatado em sêmen de um

garanhão com lesões penianas na Austrália, e posteriormente em cavalos italianos assintomáticos (DE PAOLIS et al., 2022; LI et al., 2019).

E mais recentemente foi encontrado EcPV 10 em equinos, proveniente de esfregaço realizado com escova cervical em mucosa vulvar de uma égua com histórico de subfertilidade e com exames ginecológicos negativos para outras doenças (TURCO et al., 2023).

2.2.5 Papilomatose Generalizada

O EcPV – 8 está envolvido nesse tipo de lesão, que se apresentam de forma disseminada, com papilomas em região ventral do abdome, inguinal e prepucial, pescoço, axilas e coxas, e menos distribuídas nas regiões da face, orelhas e membros distais (LINDER ET AL., 2018; PETERS-KENNEDY ET AL., 2019).

As lesões são como placa epitelial, com hiperqueratose de forma persistente e grave. A papilomatose generalizada pode estar relacionada à imunodeficiência e/ou fatores de virulência viral, apesar de não haver evidências clínicas de uma doença imunossupressora nos casos relatados (LINDER et al., 2018). A doença foi descrita poucas vezes, mas não é possível afirmar se a infecção EcPV8 é realmente rara ou apenas não reconhecida (PETERS-KENNEDY ET AL., 2019).

2.2.6 Papilomatose Auricular

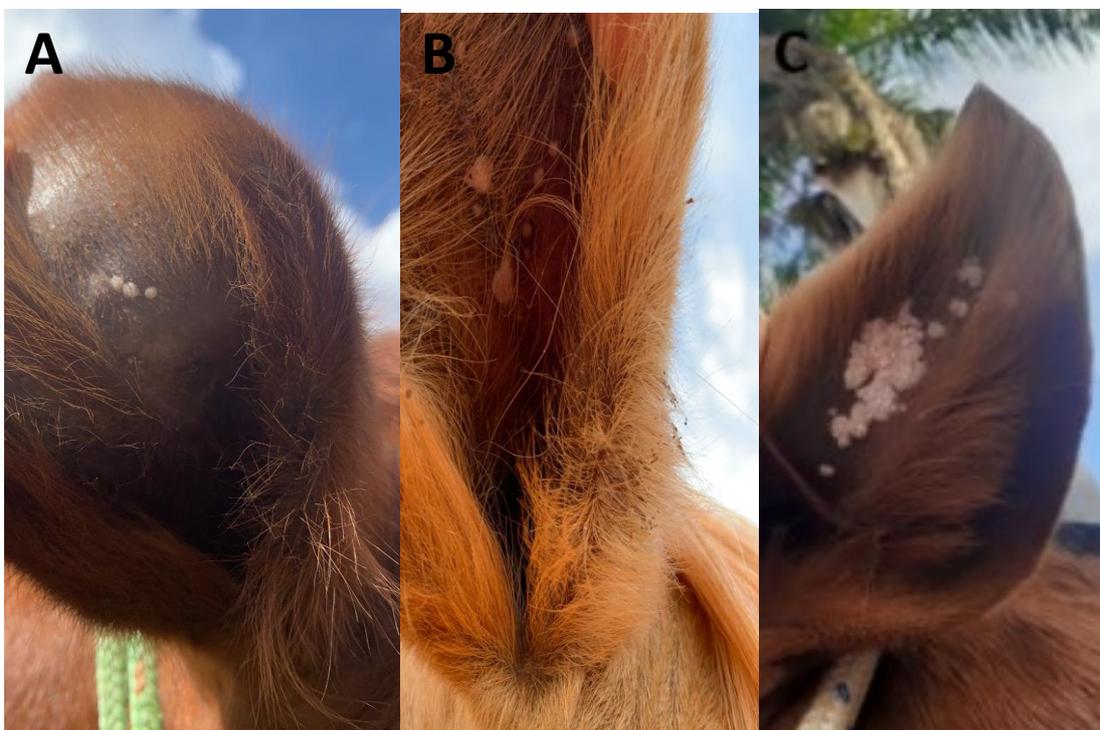
A placa aural é causada por uma papilomatose auricular, através dos vírus EcPV1, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 (LANGE et al., 2011; LINDER et al., 2018; SCASE et al., 2010; TORRES & KOCH, 2013; TURCO et al., 2023). O EcPV8 se relaciona com essa classificação de papilomatose, já que apresenta lesões de forma generalizadas, que incluem o pavilhão auricular (PETERS-KENNEDY et al., 2019).

É caracterizada por uma enfermidade que acomete o pavilhão auricular de equinos, podendo ser encontrada em uma ou ambas as orelhas (SOUSA et al., 2008). É uma neoplasia de caráter benigno, onde não ocorre a regressão espontânea como a papilomatose clássica. Nessa apresentação essa enfermidade é aparentemente indolor e não pruriginosa (SELLON DC; LONG M., 2007), porém alguns autores relataram casos de hipersensibilidade do pavilhão auricular (KNOTTENBELT DC., 2009; RODRIGUES, 2023; TORRES et al., 2010) o que dificulta o manejo dos equinos acometidos (RODRIGUES, 2023).

Pode ocorrer de forma isolada ou múltipla, com aspecto de pápulas esbranquiçadas de 1 a 2 mm de diâmetro, podendo ou não coalescer e formar placas queratinizadas (SCOTT & MILLER, 2011), pode ter um aspecto verrucoso e estender por quase toda a superfície da pina (SOUSA et al., 2008).

As lesões podem variar de acordo com a classificação descrita por Mira et al., (2018) em três tipos: tipo A, orelhas com um a cinco lesões puntiformes; tipo B, orelhas com mais de dez lesões puntiformes; ou tipo C, orelhas com lesões de placa aurál coalescente, conforme apresentado na figura 2.

Figura 2 – Orelhas com lesões de placa aurál. Classificação A — um a cinco pontos, B — multiponto, C — coalescente.



Fonte: Arquivo pessoal

2.3 Epidemiologia

A placa aurál é uma doença comum nas diferentes regiões do Brasil. Em um estudo que avaliou a prevalência da enfermidade, foi detectado pelo menos um tipo viral em 97% das amostras, além de uma maior frequência na região sudeste com 25,7% dos animais acometidos, estando presente em 85% dos haras visitados (MIRA et al., 2018).

Em outros estudos realizados 62,3% (GORINO et al., 2013), 68,8% (TORRES et al., 2010), 52,4% (ZAKIA et al., 2015) dos animais avaliados foram positivos para a patologia.

Segundo Rodrigues (2023) em um estudo realizado no estado de Minas Gerais, 37,45% (309/825) dos equinos avaliados, foram positivos para placa aural, além de ter sido identificada a doença em 100% (53/53) das propriedades visitadas. Nesse mesmo estudo, os animais da raça Mangalarga Marchador foram mais acometidos pela placa aural quando comparados aos animais da raça Quarto de Milha, confirmando o que já havia sido descrito anteriormente por Sousa et al. (2008) em um estudo realizado no estado de São Paulo, porém sem diferenciar os cavalos da raça Mangalarga em Paulista e Marchador.

2.4 Diagnóstico da Placa Aural

Para diagnosticar a placa aural, pode-se avaliar o aspecto clínico das lesões, já que essas são típicas da doença (SCOTT & MILLER, 2011). Porém não é possível, nessa forma de diagnóstico, a identificação da variedade do vírus.

Para realização do diagnóstico dessa enfermidade dermatológica, não é possível realizar o isolamento em cultivo convencional (BRAVO; FÉLEZ-SÁNCHEZ, 2015; KING et al., 2012), mas se pode realizar por meio da microscopia eletrônica, onde são observadas as partículas virais do tecido afetado. Porém é um método com o custo elevado, e limitado à certas localidades (TORRES; KOCH, 2013). Pode ser feito a imunohistoquímica para detecção da proteína viral no interior do núcleo de células infectadas (POSTEY et al., 2007) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) como uma boa opção de diagnóstico (LANGE et al., 2011; ZAKIA et al., 2019).

Entre as técnicas de diagnóstico, a mais utilizada tem sido o PCR, por contar com uma alta sensibilidade, que proporciona a identificação dos agentes a partir do isolamento viral. A disponibilidade do genoma completo dos diferentes tipos de papilomavírus permite essa identificação (GORINO et al., 2013; LANGE et al., 2011).

Para realização da técnica do PCR é necessário colher amostras de pele lesionada, por meio da utilização de “punch” de tamanhos que variam de 6 a 8 mm de diâmetro. Os animais são submetidos a contenção física e em alguns casos é necessário realizar a contenção química, que geralmente é realizada através da administração de fármacos sedativos como xilazina ou detomidina por via intravenosa. Depois, o local biopsiado é

limpo e realiza-se a aplicação tópica de repelentes até a completa cicatrização (HERNANDEZ, 2015; RODRIGUES, 2023; SCHADE et al., 2017). As amostras colhidas são armazenadas em criotubos e submetidas ao congelamento a -20°C até a análise dos dados em laboratório (HERNANDEZ, 2015).

2.4.1 Diagnóstico Diferencial

Os diferentes tipos de PV podem afetar os equinos desenvolvendo neoplasias benignas ou neoplasias de aparência maligna. Os PV podem se manifestar de seis formas: sarcóide, carcinoma de células escamosas, papilomatose clássica, papilomatose genital, papilomatose auricular, também conhecida como placa aural (SCOTT & MILLER, 2011), e papilomatose generalizada (LINDER et al., 2018).

Como diagnóstico diferencial para placa aural podemos citar os sarcoídes, esses são enfermidades dermatológicas também causadas por papilomavirus, porém causada pelo *Bos taurus* Papillomavirus (BPV): BPV1 e BPV2 (MUNDAY; KIUPEL, 2010), essa é uma afecção neoplásica de caráter benigno, sendo caracterizada pela proliferação fibroblástica, localmente invasiva, porém não metastática, com diferentes apresentações clínicas e de difícil tratamento pela alta taxa de recidiva (SELLON DC; LONG M., 2007).

Em um estudo realizado por Peters-Kennedy et al., (2019) foi associado o carcinoma de células escamosas (CCE) ao papilomavirus equino EcPV8, que apresentam lesões de forma generalizadas, incluindo o pavilhão auricular.

A dermatofitose tem sua relevância relacionada ao elevado potencial contagioso e zoonótico (BOND, 2010). Se manifesta clinicamente com a presença de placas ou máculas circulares, com diferentes formas de apresentação de alopecia, assim como, por áreas descamativas, eritematosas e hiperocrômicas (MONTEIRO et al., 2008) em padrão anelar inicialmente bem demarcado e, mais raramente, na forma de crostas espessas. Esta dermatite pode surgir em qualquer região do cavalo, desde que tenha uma agressão prévia à pele porta de entrada (PILSWORTH & KNOTTENBELT, 2007).

2.5 Tratamento

As lesões de placa aural raramente regridem espontaneamente, sendo assim, é necessário um tratamento para resolução do problema. São relatados diversos tipos de tratamento. A eficácia de pouca ou nenhuma melhora foi relatada com a aplicação tópica

de corticosteroides e preparações antibióticas. A resposta à aplicação tópica de tretinoína (Retin-A[®] 0,025%, 0,05%, 0,1% creme; 0,01%, 0,025% gel; Ortho Dermatologics; Los Angeles, CA, EUA) tem sido variável (SCOTT & MILLER, 2011; TORRES et al., 2010).

O tratamento que apresenta a melhor eficácia é baseado no uso de imiquimod[®] a 5%, por via tópica (TORRES et al., 2010; ZAKIA et al., 2016). O imiquimod[®] é um medicamento quimioterápico a base de amina imidazoquinolina, que atua como modificador da resposta imune sintética, com atividade antiviral e antitumoral (TORRES et al., 2010).

Em um estudo realizado com animais atendidos nos Estados Unidos da América, foi observada que 16 de 16 cavalos tratados com creme de imiquimod[®] durante 1,5 a 8 meses, foi observada a remissão completa das lesões, dois cavalos tiveram recidiva após 13 meses e no outro cavalo 17 meses após o fim do tratamento, indicando assim, um acompanhamento veterinário a longo prazo. O tratamento instruído foi a aplicação de fina camada de creme de imiquimod[®] 5% nas placas auriculares três vezes por semana (em dias não consecutivos) em semanas alternadas (ou seja, seis tratamentos por mês) porém a recomendação dos autores ao fim do estudo foi a realização de tratamento duas vezes por semana em semanas alternadas e somente se a sensibilidade, devido às placas auriculares, estiver interferindo no uso do cavalo (dificuldade em frear, etc.) (TORRES et al., 2010).

Em um outro estudo realizado no Brasil por (ZAKIA et al., 2016), os autores obtiveram uma eficácia do tratamento em 93% nas orelhas tratadas, o método utilizado foi a aplicação do creme de imiquimod a 5%, por via tópica, a cada 48h até a resolução completa das lesões, o tratamento era interrompido ou seguido de acordo com a avaliação da orelha com uma evolução de 180 dias, até remissão completa clínica da lesão.

A observação a ser feita com relação a esse tratamento é que a sensibilidade auricular é um sinal clínico comum em cavalos com placas auriculares, achado esse observado em 76% dos animais (TORRES et al., 2010), esses animais apresentaram resistência ao toque nas orelhas e ao freio. Já Zakia et al. (2016) relata que em 91,6% (11 de 12) dos cavalos apresentavam sensibilidade nas orelhas afetadas antes do tratamento, e a extensão da lesão influenciou diretamente neste sinal clínico.

No período de tratamento os animais apresentam uma alta sensibilidade nas orelhas em decorrência da reação inflamatória causada pelo medicamento, porém após o fim do tratamento não é observado esse tipo de comportamento. Sendo assim, os

pesquisadores não recomendam o tratamento, a menos que os cavalos demonstrem sensibilidade auricular (TORRES et al., 2010; ZAKIA et al., 2016).

2.6 Prevenção

A forma de transmissão ainda não está totalmente esclarecida, mas a presença de artrópodes e simulídeos pode estar relacionada à patogênese da enfermidade (Scott & Miller, 2011). O trauma cutâneo, decorrentes do ambiente e da forma de higiene, também podem estar relacionados (PETERS-KENNEDY et al., 2019).

O mecanismo pelo qual o vírus penetra na pele do pavilhão auricular e a forma de contágio entre os animais, não está totalmente esclarecida, mas a presença de artrópodes e simulídeos pode estar relacionada à patogênese da enfermidade (SCOTT & MILLER, 2011). Outras supostas formas de infecção são o trauma cutâneo, decorrentes do ambiente e da forma de higiene (PETERS-KENNEDY et al., 2019). Como o vírus não é capaz de penetrar ativamente na pele, a porta de entrada é primordial para que o hospedeiro seja infectado (NASIR; BRANDT, 2013).

A prevenção está relacionada a redução da taxa de transmissão. Como descrito por alguns autores há uma correlação entre a presença de simulídeos e artrópodes e a transmissão do PV, sendo assim, uma forma de prevenção é a redução desses insetos no ambiente (TORRES et al., 2010).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma patologia comum no Brasil, que é constantemente estudada para otimizar as formas de prevenção e controle, além da possibilidade de descobrir novas formas de tratamento, uma vez, que a forma mais eficaz até o momento apresenta efeitos colaterais e possíveis recidivas.

4.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALFIERI, A. A.; LUNARDI, M.; ALFIERI, A. F. Papillomaviridae. Em: **Virologia Veterinária**. 2. ed. [s.l: s.n.]. p. 463–480.

ANTONSSON, A.; HANSSON, B. G. Healthy Skin of Many Animal Species Harbors Papillomaviruses Which Are Closely Related to Their Human Counterparts. **Journal of Virology**, v. 76, n. 24, p. 12537–12542, 15 dez. 2002.

BERNARD, H.-U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, p. 1–6, mar. 2005.

BERNARD, H.-U. et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, p. 70–79, 2010.

BERNARD, H.-U. Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: An overview and recent developments. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 18, p. 357–361, ago. 2013.

BOND, R. Superficial veterinary mycoses. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 226–236, mar. 2010.

BRAVO, I. G.; FÉLEZ-SÁNCHEZ, M. Papillomaviruses. **Evolution, Medicine, and Public Health**, v. 2015, n. 1, p. 32–51, 2015.

DANNY W. SCOTT; WILLIAM H. MILLER. **Equine Dermatology** . 2 ed ed. [s.l.] Maryland Heights, MO: Elsevier, 2011.

DE PAOLIS, L. et al. Equus caballus Papillomavirus Type-9 (EcPV9): First Detection in Asymptomatic Italian Horses. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 2050, 15 set. 2022.

DOORBAR, J. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55–F70, nov. 2012.

DUBOVI EDWARD J.; MACLACHLAN N. JAMES. **Fenner's Veterinary Virology**. [s.l.] Elsevier, 2011.

GHIM, S.-J. et al. Equine papillomavirus type 1: complete nucleotide sequence and characterization of recombinant virus-like particles composed of the EcPV-1 L1 major capsid protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 324, n. 3, p. 1108–1115, nov. 2004.

GORINO, A. C. et al. Use of PCR to estimate the prevalence of Equus caballus papillomavirus in aural plaques in horses. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 3, p. 903–904, set. 2013.

HERNANDEZ, J. M. Pesquisa do DNA viral de papilomavirus equino em lesões de placa aural. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**, 2015.

- JACKSON, H. A. Papillomatosis (Warts). . Em: **Current Therapy in Equine Medicine**. St. Louis: Saunders ed. [s.l: s.n.]. p. 212.
- KING, A. M. Q. et al. **Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses**. [s.l.] Elsevier, Amsterdam, 2012.
- KNOTTENBELT DC. **Princípios e Prática de Dermatologia Equina de Pascoe**. 2. ed. Londres, Reino Unido: Elsevier, 2009.
- LANGE, C. E. et al. Identification of two novel equine papillomavirus sequences suggests three genera in one cluster. **Veterinary Microbiology**, v. 149, n. 1–2, p. 85–90, abr. 2011.
- LECIS, R. et al. Equus asinus Papillomavirus (EaPV1) provides new insights into equine papillomavirus diversity. **Veterinary Microbiology**, v. 170, n. 3–4, p. 213–223, jun. 2014.
- LI, C. X. et al. Identification of a novel equine papillomavirus in semen from a thoroughbred stallion with a penile lesion. **Viruses**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2019.
- LINDER, K. E. et al. Generalized papillomatosis in three horses associated with a novel equine papillomavirus (Ec <scp>PV</scp> 8). **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 1, p. 72, 22 fev. 2018.
- LONGWORTH, M. S.; LAIMINS, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, p. 362–372, 2004.
- LUNARDI, M. et al. Bovine Papillomavirus Type 13 DNA in Equine Sarcoids. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 7, p. 2167–2171, jul. 2013.
- MCBRIDE, A. A. Chapter 4 Replication and Partitioning of Papillomavirus Genomes. Em: [s.l: s.n.]. p. 155–205.
- MIGLINCI, L. et al. Detection of Equine Papillomaviruses and Gamma-Herpesviruses in Equine Squamous Cell Carcinoma. **Pathogens**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2023.
- MIRA, J. et al. Frequency of Equus caballus papillomavirus in equine aural plaques. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 30, n. 4, p. 565–568, 1 jul. 2018.
- MONTEIRO, G. A. et al. **Diagnóstico das dermatoses alopecicas multifocais em eqüinos da Zona da Mata mineira do Brasil**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/262637978>>.
- MUNDAY, J. S.; KIUPEL, M. Papillomavirus-Associated Cutaneous Neoplasia in Mammals. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 2, p. 254–264, 31 mar. 2010.
- NASIR, L.; BRANDT, S. Papillomavirus associated diseases of the horse. **Veterinary Microbiology**, v. 167, n. 1–2, p. 159–167, nov. 2013.
- PETERS-KENNEDY, J. et al. Equus caballus papillomavirus 8 (EcPV8) associated with multiple viral plaques, viral papillomas, and squamous cell carcinoma in a horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 4, p. 470–474, 1 jul. 2019.

PILSWORTH, R. C.; KNOTTENBELT, D. Dermatophytosis (ringworm). **Equine Veterinary Education**, v. 19, n. 3, p. 151–154, 5 abr. 2007.

RODRIGUES, G. G. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA PLACA AURAL EM EQUINOS NO ESTADO DE MINAS GERAIS. **Uberlândia, 2023. 60p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, 2023.**

ROSEMARY C POSTEY; GREG D APPELYARD; BEVERLY A KIDNEY. Evaluation of equine papillomas, aural plaques, and sarcoids for the presence of Equine papillomavirus DNA and Papillomavirus antigen. **Can J Vet Res**, v. 71, p. 28–33, jan. 2007.

SCASE, T. et al. *Equus caballus* papillomavirus-2 (EcPV-2): An infectious cause for equine genital cancer? **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 8, p. 738–745, 8 nov. 2010.

SCHADE, J. et al. Placas aurais em equinos mestiços de tração. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 45, 23 set. 2017.

SELLON DC; LONG M. **Equine Infectious Diseases**. St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier, 2007.

SOUSA, N. R. et al. Características clínicas e histopatológicas da placa aural em equinos das raças Mangalarga e Quarto de Milha. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 6, p. 279–284, jun. 2008.

TANIWAKI, S. A. et al. Phylogenetic and structural studies of a novel equine papillomavirus identified from aural plaques. **Veterinary Microbiology**, v. 162, n. 1, p. 85–93, fev. 2013.

TORRES, S. M. F. et al. The efficacy of imiquimod 5% cream (Aldara[®]) in the treatment of aural plaque in horses: a pilot open-label clinical trial. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 5, p. 503–509, 6 out. 2010.

TORRES, S. M. F.; KOCH, S. N. Papillomavirus-Associated Diseases. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 29, n. 3, p. 643–655, dez. 2013.

TURCO, S. et al. Genetic Characterization of a Novel *Equus caballus* Papillomavirus Isolated from a Thoroughbred Mare. **Viruses**, v. 15, n. 3, p. 650, 28 fev. 2023.

VALENTINE, B. A. Survey of Equine Cutaneous Neoplasia in the Pacific Northwest. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 1, p. 123–126, 25 jan. 2006.

VAN DOORSLAER, K. Evolution of the Papillomaviridae. **Virology**, v. 445, n. 1–2, p. 11–20, out. 2013.

WOBESER, B. K. et al. Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. **The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne**, v. 51, n. 10, p. 1103–8, out. 2010.

ZAKIA1, L. et al. Equine papillomavirus detection in aural plaques by qPCR. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 12, n. 1, p. 1–4, 30 mar. 2019.

ZAKIA, L. S. et al. Detection of papillomavirus DNA in formalin-fixed paraffin-embedded equine aural plaque samples. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 4, p. 1193–1196, ago. 2015.

ZAKIA, L. S. et al. Imiquimod treatment for *Equus caballus* papillomavirus infection in equine aural plaques. **Veterinary Dermatology**, v. 27, n. 3, p. 175-e44, 1 jun. 2016.