

# Falha no uso de vacina autógena associada à *Propionibacterim acnes* no tratamento de papilomatose canina: relato de caso

## Failed use of autologous vaccine associated with *Propionibacterium acnes* in the treatment of canine papillomatosis: case report

### Resumo

Papilomatose canina é uma patologia infectocontagiosa causada pelo papilomavírus e caracterizada por neoformações benignas cutâneas na cavidade oral, lábios, faringe, esôfago e trato genital. Esta enfermidade é espécie-específica, de caráter autolimitante, com regressão entre quatro e oito semanas após o surgimento das lesões; em alguns casos, porém, pode se tornar crônica, causando disfagia e até obstrução faríngea. Sua transmissão se dá por meio de contato direto ou indireto com secreções ou sangue advindo de animais contaminados. O diagnóstico é obtido com a associação de aspectos clínicos e exame histopatológico. Devido ao potencial autolimitante, diferentes protocolos de tratamento são descritos, dentre eles, imunostimulantes, autovacinas, ressecção cirúrgica, fármacos antivirais e auto-hemoterapia. Este trabalho descreve um caso de papilomatose com enfoque na falha na utilização da vacina autógena associada à *Propionibacterium acnes*.

### Abstract

Canine papillomatosis is an infectious disease caused by papillomavirus and characterized by benign cutaneous neoformations in the oral cavity, lips, pharynx, esophagus and genital tract. This disease is species-specific, self-limiting, and usually can regress between four and eight weeks after lesions appearance, but in some cases, it may become chronic causing dysphagia and even pharyngeal obstruction. Its transmission occurs through direct or indirect contact with secretions or blood from contaminated animals. The diagnosis is obtained by the association of clinical aspects and histopathological examination. Due to its self-limiting potential, different treatment protocols are described, among them, immunostimulants, auto-vaccines, surgical resection, antiviral drugs and autohemotherapy. This study describes a case of papillomatosis focusing on the failed use of the autogenous vaccine associated with *Propionibacterium acnes*.

Recebido em 28 de novembro de 2018 e aprovado em 08 de maio de 2019.

Ana Carolina de Souza Luiz<sup>1</sup>

Poliana Silva Beker dos Reis<sup>2</sup>

Lucas Bessa<sup>3</sup>

Débora Quiqueti de Souza Franco<sup>4</sup>

Maria Lúcia Marcucci Torres<sup>5</sup>

Av. Cidade Jardim, 831,  
Apartamento 51, Jardim Satélite  
São José dos Campos/SP, Brasil  
CEP: 12231-675  
✉ anacarolinadesouzaluiz@gmail.com



#### Palavras-chave

Auto-hemoterapia. Auto-vacinação. Cães.  
Papiloma.

#### Keywords

Autohemotherapy. Autovaccination. Dogs.  
Papilloma.

**A**pilomatose canina é causada pelo papilomavírus, pertencente à família *Papovaviridae*. Possuem aproximadamente 55nm com DNA de fita dupla e ausência de envelope, são termoestáveis, resistentes ao pH ácido, ao éter e a solventes lipídicos. A ausência de envelope faz com que estes vírus sejam mais resistentes ao meio ambiente, podendo permanecer viáveis por até 63 dias em uma temperatura de 4°C a 8°C, ou 6 horas em temperaturas mais elevadas, por volta de 37°C, porém são inativados 60 minutos após a exposição a temperaturas de 45°C a 80°C (FERNANDES *et al.*, 2009).

A papilomatose canina é uma enfermidade tumoral benigna altamente contagiosa, adquirida com a infecção das células epiteliais pelo papilomavírus espécie-específico. Ocorrem neoformações principalmente na cavidade oral, lábios, língua e laringe, mas podem ocorrer lesões em região genital, ocular e cutânea. Não há relatos a respeito de predisposição por raça, sexo e sazonalidade, contudo sabe-se que acomete animais jovens e adultos que por algum motivo apresentem a imunidade deprimida (SUHETT *et al.*, 2016).

<sup>1</sup> Aprimoranda em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

<sup>2</sup> Aprimoranda em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

<sup>3</sup> Aprimorando em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

<sup>4</sup> Aprimoranda em Propeidética Complementar do Hospital Veterinário Vicente Borelli do Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

<sup>5</sup> Docente e orientadora da disciplina Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais no Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos (Unifeob), São João da Boa Vista/SP, Brasil.

A transmissão da papilomatose se dá pelo contato direto ou indireto com sangue e secreções provenientes dos papilomas, ou instalações previamente contaminadas (FERNANDES *et al.*, 2009). Vieira e Poggiani (2012) ainda citam como forma de transmissão iatrogênica o uso de instrumentos contaminados, fômites.

As lesões da papilomatose possuem como características macroscópicas massas salientes, de coloração acinzentada, múltiplas ou únicas, que se apresentam inicialmente aderidas em regiões cutâneas e muco-cutâneas de aspecto liso, porém evoluem rapidamente para nódulos verrugosos e pedunculados, semelhantes a uma couve-flor (DIAS *et al.*, 2013).

A papilomatose possui caráter autolimitante e a maioria dos casos apresentam total remissão entre quatro e oito semanas. Entretanto, alguns papilomas podem apresentar resistência ou recidivas, principalmente em animais imunossuprimidos, caracterizando, assim, a fase crônica da doença. Nestes casos podem ocorrer complicações do quadro clínico (MEGID *et al.*, 2001).

Vieira e Poggiani (2012) relatam que os animais que tiveram regressão total das verrucosidades da papilomatose se tornam resistentes a uma reinfeção pelo mesmo tipo de vírus, devido à formação de anticorpos contra as proteínas do capsídeo viral.

As lesões da papilomatose raramente podem progredir para a forma maligna, como o carcinoma de células escamosas, contudo o desenvolvimento maligno também pode ser encontrado após longos períodos de latência (HARGIS; GINN, 2013).

Os sinais clínicos da papilomatose dependem do local acometido. Quando as lesões se situam na cavidade oral, os animais podem apresentar dispneia, disfagia, halitose, sialorreia, saliva sanguinolenta e perda de apetite (VIEIRA; POGGIANI, 2012).

O diagnóstico da papilomatose é baseado nos aspectos clínicos, exame macroscópico e histórico do animal, levando em consideração possíveis fontes de contágio. Os outros métodos disponíveis incluem a detecção viral, a histopatologia, a imunohistoquímica, a microscopia eletrônica ou técnicas moleculares que visam à identificação específica do DNA viral (HARGIS; GINN, 2013). Rotineiramente é empregado histopatológico, pela facilidade de acesso e precisão do diagnóstico. Neste exame é evidenciada uma hiperplasia do epitélio pavimentoso estratificado que pode se estender para a derme (FERNANDES *et al.*, 2009).

Devido a sua característica autolimitante, o tratamento da papilomatose em cães por diversas vezes não é realizado. Todavia, em casos mais graves em que há comprometimento respiratório, podem ser adotados diferentes protocolos terapêuticos, tais como o uso de

imunoestimulantes, autovacinas, ressecção cirúrgica, fármacos antivirais e auto-hemoterapia (BAMBO *et al.*, 2012; ABREU *et al.*, 2015).

Os imunoestimulantes são substâncias que atuam no sistema imunológico proporcionando um aumento na produção de células de defesa contra determinados agentes patológicos (APPOLINÁRIO; MEGID, 2007). O *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) é um imunoestimulante composto por bactérias gram-positivas que atuam na indução da síntese de citocinas, ativação de macrófagos e incremento da resposta de anticorpos a antígenos timo-dependentes. Supõe-se ainda que este agente possua capacidade de estimular a atividade de células *natural killer* (NK) e células T citotóxicas, que são caracterizadas por sua ação tumoricida, proporcionando a resolução de alguns processos neoplásicos (MEGID *et al.*, 2001).

A autovacinação ou vacina autógena são vacinas produzidas com o emprego da coleta de material biológico de animais doentes, ou seja, é uma vacina obtida a partir do agente etiológico isolado do próprio animal (FREITAS, 2012). O preparo da auto-vacina consiste na maceração de aproximadamente cinco gramas de papilomas extraídos do animal, inativação com solução formalina 0,04% e conservação em estufa por um período de 24 horas. Após este período, pode-se aplicar o conteúdo pela via subcutânea ou intramuscular (a dose varia de um a dois mililitros por animal; sua administração é realizada a cada cinco dias e normalmente são realizadas seis aplicações). Este protocolo é amplamente utilizado em bovinos e sua ação é baseada na estimulação da imunidade humoral e celular, porém existem relatos a respeito de reações pós-vacinais, como desenvolvimento de processo infeccioso, carcinoma de células escamosas e outras neoplasias nos locais de aplicação (FERNANDES *et al.*, 2009; DIAS *et al.*, 2013).

A excisão cirúrgica dos papilomas possui grande eficácia nas lesões cutâneas, orais ou de conjuntivas, porém é contraindicada em papilomas de córnea, a fim de evitar a propagação das células tumorais (MEDLEAU; HNILICA, 2003).

Existem fármacos antivirais que possuem ação eficiente contra o papilomavírus (TIZARD, 2014). Entre eles são descritos dois tipos de vacina: a vacina profilática que estimula a formação de anticorpos vírus-neutralizantes, impedindo a propagação da doença, e a vacina terapêutica, que promove a regressão das lesões previamente estabelecidas antes de se tornarem malignas. O grande problema da produção dos antivirais é o que o vírus é incapaz 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).

A auto-hemoterapia baseia-se na colheita de sangue venoso do animal e em sua aplicação imediata pela via intramuscular no próprio animal, este processo determina um estímulo imunológico inespecífico com a ativação do sistema fagocitário, que proporciona uma elevação nos níveis de anticorpos (BAMBO *et al.*, 2012; SANTIN; BRITO, 2004).

Devido aos diversos protocolos de tratamento descritos para papilomatose, e levando em consideração sua regressão espontânea, é difícil identificar, comprovar e comparar a eficiência dos métodos apresentados, os resultados obtidos em cada protocolo podem variar de acordo com o paciente (FERNANDES *et al.*, 2009; ABREU *et al.*, 2015).

A taxa de morbidade da papilomatose é alta em canis, hospitais veterinários e locais onde ocorre a aglomeração de cães, devido ao elevado grau infectocontagioso, porém a taxa de mortalidade é baixa, com exceção dos casos com patologias secundárias que comprometem o estado geral do animal (FERNANDES *et al.*, 2009). Sendo assim, o prognóstico usualmente é bom, porém os fatores que levam à imunossupressão do animal acometido devem ser evitados (MEDLEAU; HNILICA, 2003).

### Relato de caso

Um canino, fêmea, de 10 anos de idade, com massa corpórea de 31,5 Kg, da raça pit bull, foi admitido no setor de Clínica Médica e Cirúrgica do Hospital Veterinário Vicente Borelli (UNIFEQB), com queixa de “dificuldade em se alimentar e verrugas em cavidade oral.” O tutor relatou que os sinais clínicos apareceram após a introdução de um novo animal que apresentava

a mesma sintomatologia havia cerca de quatro meses; relatou ainda que o paciente já havia sido tratado com imunomoduladores e auto-hemoterapia, suspeitando de papilomatose. Durante o exame físico, foram observados nódulos em cavidade oral, de aspecto verrugoso, altamente vascularizado, de coloração acinzentada e odor fétido (Figura 1 A e B), e o animal ainda apresentava saliva serosanguinolenta. Demais parâmetros vitais estavam dentro da normalidade.

Foram solicitados exames complementares de hemograma, para a avaliação de anemia, desidratação, quadros infecciosos, e exame histológico para a classificação da neoplasia. No hemograma foi constatado anemia normocítica normocrômica regenerativa. O histopatológico concluiu o diagnóstico de papiloma muco-cutâneo.

Devido aos tratamentos anteriormente realizados, optou-se pelo uso da vacina autógena associada ao imunomodulador *Propionibacterium acnes* (Infervac®); deste modo, o animal foi sedado e foram coletados 10 gramas de papilomas, que foram devidamente enviados ao setor de virologia da Universidade Federal de Santa Maria, responsável pela produção da vacina autógena.

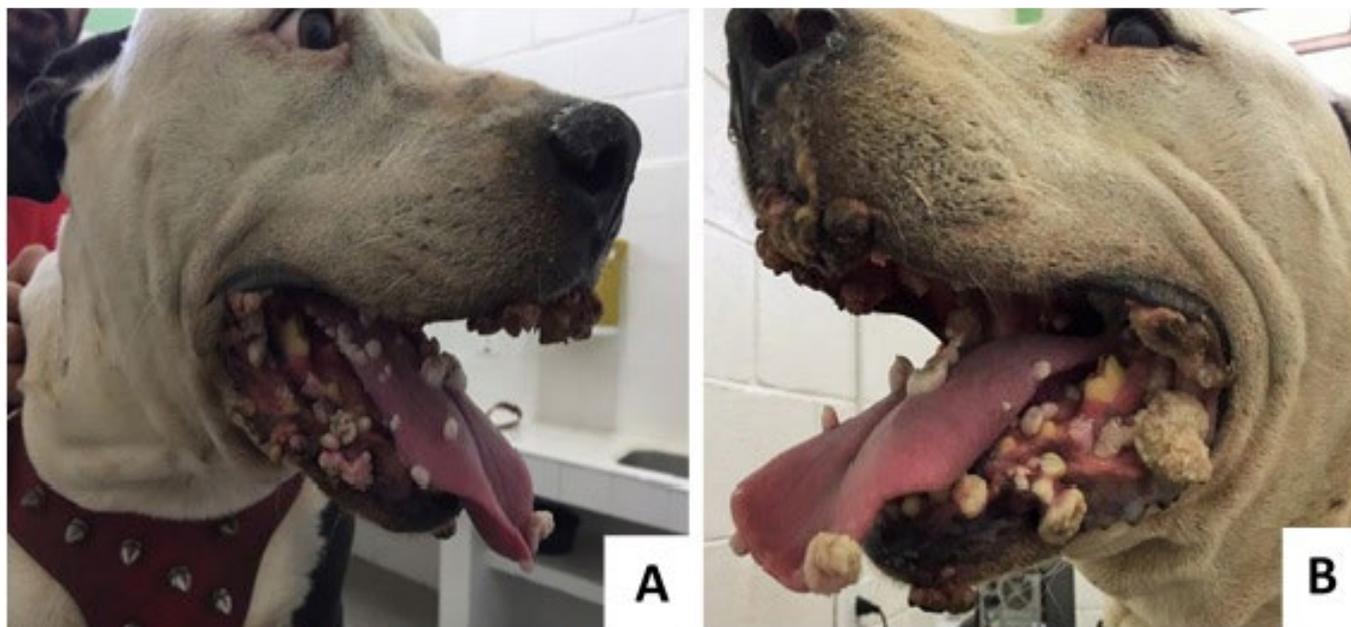
O protocolo estabelecido foi de 2 ml de vacina autógena aplicados pela via intramuscular a cada 15 dias e 2 ml de infervac® aplicados pela via subcutânea a cada 15 dias, intercalando-se uma aplicação e outra. Após a primeira administração da vacina, foi constatada a regressão de algumas nodulações e a diminuição do odor fétido (Figura 2A e 2B).



**Figura 1** – Canino, fêmea, 10 anos de idade, apresentando nodulações de aspecto verrucoso em cavidade oral, direita (A) e esquerda (B).  
Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Na segunda administração, o animal desenvolveu uma reação vacinal, causando a formação de um abscesso no local da aplicação. Foi então realizada drenagem do abscesso e terapia de suporte à base de cefalexina 30 mg/kg BID durante 15 dias, meloxicam 0,1 mg/kg SID durante 5 dias e dipirona 25 mg/kg BID durante 5 dias. O protocolo para papilomatose foi mantido, porém após a reação

vacinal, notou-se aumento significativo das verrucosidades; foi proposto ao tutor estender o tratamento. Este, por sua vez, não aceitou, e o quadro do animal evoluiu a uma única massa na cavidade oral, medindo cerca de 7 x 5 cm, aderido, irregular, de coloração avermelhada em alguns pontos, com odor fétido e caráter necrótico (Figura 3). Não houve retorno após a identificação do nódulo.



**Figura 2** – Canino, fêmea após a primeira aplicação da vacina autógena. Nota-se que houve diminuição das verrucosidades e algumas se tornaram de caráter enegrecido, necrótico. Face lateral direita e a esquerda (B).  
**Fonte:** Arquivo pessoal, 2018.



**Figura 3** – Canino, fêmea após reação vacinal. Nota-se a presença de um nódulo em cavidade oral, aderido à maxila esquerda.  
**Fonte:** Arquivo pessoal, 2018.

## Discussão

O caso trata-se de papilomatose muco-cutânea adquirida pelo contato com animal infectado, conforme descrito por Suett *et al.* (201); esta é uma patologia altamente contagiosa, disseminada pelo sangue ou secreções de animais contaminados pelo papilomavírus. Neste caso, o tutor informou que adotou um animal que apresentava a sintomatologia característica da enfermidade e o introduziu ao convívio do animal descrito no relato, desta forma, o histórico foi de extrema importância para a conclusão do diagnóstico, além do fato de o animal apresentar todos os sinais clínicos descritos por Vieira e Poggiani (2012): disfagia, halitose, sialorreia, saliva sanguinolenta e perda de apetite.

O diagnóstico foi estabelecido com base no histórico, sinais clínicos, exame físico e complementares; o exame histopatológico confirmou o caso de papilomatose muco-cutânea. A característica microscópica foi semelhante à descrita por Fernandes *et al.* (2009), e neste caso havia exuberante hiperplasia epitelial com epitélio estratificado escamoso acantótico e coberto por queratina espessa.

Bambo *et al.* (2008) referem a existência de diversos tratamentos para papilomatose canina, contudo, neste caso a opção adotada foi a vacina autógena associada à *Propionibacterium acnes*, devido à terapêutica anteriormente não ter surtido efeito. Medleau e Hnilica (2003) afirmam que vacinas autógenas não são eficientes, e neste caso houve uma resposta pouco significativa no início do tratamento. Como citado por Dias *et al.* (2013), o paciente desenvolveu uma reação vacinal no local da aplicação, notou-se piora significativa do quadro após reação adversa à vacina, os papilomas aumentaram e o paciente tornou-se refratário, após um período foi evidenciado um nódulo na cavidade oral, com característica macroscópica diferente da anterior, sugerindo certo grau de malignidade. Conforme citado por Hargis e Ginn (2013), em alguns casos os papilomas podem se tornar carcinoma de células escamosas. Foi sugerida uma nova avaliação histológica, porém o tutor optou pela não continuidade ao tratamento.

O prognóstico na maioria dos casos é considerado bom, isto devido à característica autolimitante da doença, contudo o surgimento de uma neoplasia maligna e em casos onde há patologias secundárias o prognóstico passa a ser de reservado a ruim, principalmente quando há comprometimento do trato respiratório (MEDLEAU; HNILICA, 2003).

## Conclusão

A papilomatose é uma patologia infecto-contagiosa espécie-específica, geralmente associada a outras patologias, e acomete animais imunodeprimidos. O diagnóstico usualmente é obtido com histórico e sinais clínicos, mas a análise histológica possibilita uma confirmação rápida e eficaz, agilizando a instituição do tratamento.

No caso relatado, o emprego da vacina autógena associada à *Propionibacterium acnes* não proporcionou o efeito esperado, porém os resultados variam de um animal a outro. ☺

## Referências

- ABREU, C. B. *et al.* Associação de sulfato de vincristina e *propionibacterium acnes* no tratamento de papilomatose oral canina: relato de caso. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 21, n. 1, p. 11-17, 2015.
- APPOLINÁRIO, C. M.; MEGID, J. Uso de imunomoduladores nas enfermidades infecciosas dos animais domésticos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 3, p. 437-448, 2007.
- BAMBO, O. *et al.* Auto-hemoterapia no tratamento da papilomatose oral canina: relato de caso. **Medvep Dermato**, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 50-56, 2012.
- DIAS, F. G. G. *et al.* Papilomatose oral em cães. **Enciclopédia Biosfera**, Jandaia, v. 9, n. 17, p. 2008, 2013.
- FERNANDES, M. C. *et al.* Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 30, n. 1, p. 2015-224, 2009.
- FREITAS, T. M. S. **Vacinas utilizadas no manejo sanitário de bovinos**. 2012. Monografia (Pós-graduação em Veterinária) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.
- 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, 2013. p. 1028-1030.
- MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. Dermatites causadas por vírus, riquetsias e protozoários: papilomavírus canino. In: HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca, 2003. p. 91-92.
- MEGID, J. *et al.* Tratamento da papilomatose canina com *Propionibacterium acnes*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 53, n. 5, p. 574-576, 2001.
- SANTIN, A. P. I.; BRITO, L. A. B. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 5, n. 1, p. 39-45, 2004.
- 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.
- TIZARD, I. R. Resistência a tumores. In: TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 832-837.
- VIEIRA, L. C.; POGGIANI, S. S. C. Papilomatose canina. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, Londrina, v. 6, n. 16, p. 1-17, 2012. Disponível em: <https://bit.ly/2m6mK6t>. Acesso em: 28 fev. 2019.