



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Marcela Dastre

**MÉTODOS CONVENCIONAIS PARA O TRATAMENTO DE
FIBROPAPILOMATOSE EM TESTUDINES MARINHOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA
TRABALHO CIENTÍFICO**

Araçatuba- São Paulo

2017

Marcela Dastre

**MÉTODOS CONVENCIONAIS PARA O TRATAMENTO DE
FIBROPAPILOMATOSE EM TESTUDINES MARINHOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho Científico de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Leydson Formiga Feitosa

Araçatuba- São Paulo

2017

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

Marcela Dastre

Prof. Dr. Francisco Leydson Formiga Feitosa

Araçatuba – São Paulo

2017

Métodos convencionais para o tratamento de fibropapilomatose em testudines marinhos: Revisão Sistemática

Marcela Dastre

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão sistemática das alternativas de tratamento da fibropapilomatose em tartarugas marinhas, visando evitar sua recidiva. A fibropapilomatose é uma doença emergente no mundo inteiro e apresenta-se cada vez mais frequente nos quelônios marinhos, afeta todas as espécies das tartarugas, incluindo as cinco encontradas no Brasil, consideradas vulneráveis na lista vermelha da União Internacional para a Conservação da Natureza e dos Recursos Naturais (*IUCN*) das espécies ameaçadas. De caráter viral, acomete principalmente as tartarugas que vivem nas costas litorâneas, sendo a poluição marinha um fator agravante de infecção, tornando mais difícil a reintrodução desses animais ao seu habitat natural. Apresenta-se como nódulos verrucosos a grandes massas tumorais localizadas aleatoriamente no corpo das tartarugas. O tratamento de eleição das últimas décadas consiste na remoção cirúrgica dos tumores, entretanto essa prática pode ser inviável para alguns animais debilitados, principalmente aqueles que apresentam grandes extensões das massas tumorais. A análise dos artigos aqui selecionados mostra vantagens e desvantagens específicas das técnicas de eletrocautério, terapia fotodinâmica, eletroquimioterapia, criocirurgia e terapia suporte no tratamento da fibropapilomatose, estimando-se que a associação entre as terapias possa propiciar maior eficácia com mínimas recidivas das lesões; entretanto, novos estudos sobre alternativas terapêuticas devem ser realizados.

Palavras-Chave: Fibropapilomatose. Eletroquimioterapia. Tartarugas marinhas.

Conventional methods for the treatment of fibropapillomatosis in marine testudines: Systematic Review

Marcela Dastre

SUMMARY

The present work aims to present a systematic review of the alternatives of treatment of fibropapillomatosis in marine turtles, in order to avoid their recurrence. Fibropapillomatosis is an emerging disease worldwide and is becoming increasingly common in marine chelonians, affecting all species of turtles, including five as found in Brazil, considered to be vulnerable on the red list of the International Union for Conservation of Nature and Natural Resources (IUCN) of endangered species. Of viral character, it mainly affects like turtles that live in the coastlines, being a marine pollution an aggravating factor of infection, becoming more difficult a reintroduction of the animals to their natural habitat. It presents as verrucous nodules to large tumor masses located at random in the body of the turtles. The treatment of choice in the last decades consists of the surgical removal of the tumors, however the practice may be infeasible for some debilitated animals, mainly those with large extensions of the tumor masses. An analysis of the articles selected here shows specific advantages and disadvantages of the techniques of electrocautery, photodynamic therapy, electrochemotherapy, cryosurgery and supportive therapy on treatment of fibropapillomatosis, and it is estimated that is association between therapies to provide greater efficacy with minimal lesion recurrences; However, new studies on therapeutic alternatives should be performed.

Keywords: Fibropapillomatosis. Electrochemotherapy. Sea turtles.

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Material e Métodos	9
3. Resultados e Discussão.....	10
3.1. Exérese Cirúrgica e Eletrocauterização.....	10
3.2. Terapêutica	11
3.3. Terapia Fotodinâmica	12
3.4. Eletroquimioterapia	13
3.5. Crioterapia.....	15
4. Conclusão	15
5. Referências Bibliográficas	16

1. INTRODUÇÃO

A fibropapilomatose (FP) da tartaruga marinha é uma doença epizootica, emergente e debilitante, caracterizada por proliferação de papilomas cutâneos, fibropapilomas e, eventualmente, fibromas viscerais, que compromete a sobrevivência e perpetuação das tartarugas marinhas (HEBST, 1994; BAPTISTOTTE, et al 2014). As primeiras descrições dessa enfermidade foram realizadas na Flórida por Lucke (1938) e Smith e Coates (1938), e desde então só tem aumentado os relatos de sua ocorrência juntamente com as pesquisas acerca da doença (HERBST et al., 1998; BAPTISTOTTE et al., 2004; BRITO et al., 2004;). Houve muitos avanços no estudo de FP em tartarugas marinhas, principalmente em relação à etiologia, epidemiologia e comportamento tumoral. Contudo, existem poucas pesquisas sobre o tratamento em animais de vida livre ou criados em cativeiro (BRUNNER, 2013).

A etiologia está fortemente relacionada à causa viral, associada a um herpesvírus, (*Chelonid alphaherpesvirus 5* – ChHV5), (HERBST, 1994; QUAKENBUSH et al., 1998; LACKOVICH et al. 1999; ORÓS et al. 1999; LU et al. 2000; QUAKENBUSH et al. 2001; COBERLY et al. 2002; GREENBLATT et ai. 2005; ENE et al. 2005) e é reforçada por fatores predisponentes como: genética; presença de parasitas; alterações ambientais; ferimentos e estresse (KNOBL, 2011; CHAVES, 2013). A doença afeta todos os testudines marinhos incluindo as espécies encontradas nas costas brasileiras: *Caretta caretta* (tartaruga-cabeçuda), *Eretmochelys imbricata* (tartaruga-de-pente), *Lepidochelys olivacea* (tartaruga-oliva), *Dermochelys coriacea* (tartaruga-de-couro) e *Chelonia mydas* (tartaruga-verde), sendo esta última, a principal representante da maior população de tartarugas marinhas no Brasil (FILIPPINI, 1988). As faixas etárias mais afetadas são juvenis, com maior predomínio em fêmeas da espécie *C. mydas* (AGUIRRE, 1998; BAPTISTOTTE et al., 2001)

Os tumores fibroepiteliais estão distribuídos amplamente no corpo dos animais, encontrados comumente no tecido mole, são observados em torno dos olhos e boca, mas principalmente na região axilar, pescoço e nadadeiras, podendo variar em números, tamanhos e colorações, sendo capazes de interferir na visão,

alimentação e locomoção do animal. Os órgãos podem ter seu funcionamento comprometido com a ocorrência ocasional de fibromas viscerais, apresentando metástases com múltiplos tumores fibrosos nos pulmões, fígado, rins e trato gastrointestinal, causando problemas de flutuação, obstrução intestinal, insuficiência renal e necrose por compressão (HERBST, 1994; HERBST et al., 2001; KNÖBL, 2011). Apesar do caráter benigno, as eventuais dificuldades apresentadas comprometem o estado normal do animal fatalmente. (HERBST, 1994; AGUIRRE, 1998).

O diagnóstico é realizado com a visualização das massas tumorais anormais nas tartarugas, as quais variam desde pequenas lesões em forma de verruga até grandes massas semelhantes a uma couve-flor (CHAVES, 2013), os tumores são encapsulados, sésseis ou pedunculados e sangram facilmente quando traumatizados (PETERSON E COUTO, 1998). Os tumores internos podem ser diagnosticados através de radiografias, ressonância magnética, laparoscopia ou à necropsia (SCHUMACHER, 1996; KARJIAN, 2013), e seu prognóstico é reservado (KNÖBL, 2011). A histologia confirma o diagnóstico, caracterizada por uma proliferação estromal e epidermal hiperplásica, degeneração e necrose de queratinócitos e frequentes inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, ovos semelhantes a espiroquídeos na derme sob os fibropapilomas também têm sido bastante relatados (SHUMACHER, 1996; MATUSHIMA, 2003; BRITO et al 2004; CHAVES 2013).

O perfil hematológico dos animais acometidos revela um processo de anemia não regenerativa, com diminuição progressiva de contagem de linfócitos, basófilos e eosinófilos, associados aos estágios iniciais de infecções virais ocasionados pela supressão do sistema imunológico, e aumento progressivo de heterofilos e monócitos, como resposta à estimulação imunogênica ou processo infeccioso crônico; a ausência de monócitos pode ser um achado comum em tartarugas com tumores. Exames clínico-laboratoriais costumam evidenciar hipocromia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, elevação de enzimas hepáticas e desequilíbrio na porção cálcio e fósforo, indicadores de condições crônicas ou patológicas devido a uma resposta inadequada do organismo (NORTON et al, 1990; MENESES et al, 1993; AGUIRRE et al, 1995; WORK E BALAZS, 1999; MATUSHIMA, 2003; KARJIAN, 2013).

As tartarugas que apresentam pequenos papilomas podem recuperar-se espontaneamente (KNOBL, 2011). Em outros casos, a remoção cirúrgica dos nódulos tem sido adotada como principal estratégia de tratamento, diminuindo a mortalidade das tartarugas. Porém, a anestesia geral e o procedimento invasivo são fatores de risco aos animais debilitados, a cicatrização lenta dos répteis torna-os suscetíveis a infecções secundárias e os altos índices de recidivas são constantemente evidenciados (BRUNNER, 2014). Além disso, a devolução dos animais acometidos ao seu hábitat parece contribuir para a disseminação da doença no ambiente aquático, devido seu caráter epidemiológico (KNÖBL, 2011), sendo assim necessários estudos mais eficazes para o seu tratamento.

Diante deste contexto, o objetivo dessa revisão foi estabelecer as melhores opções de terapias para esta enfermidade, tanto para o pronto atendimento, quanto para a manutenção da vida do animal, evitando recidivas da fibropapilomatose, contribuindo, assim, para a reintrodução dos animais ao seu habitat natural e a disseminação da doença no ambiente aquático.

2. MATERIAIS E METODOS

Trata-se de uma revisão sistemática em que se objetivou levantar dados sobre alternativas terapêuticas da fibropapilomatose em testudines marinhos. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de maio a junho de 2017 e utilizou como base de pesquisa os seguintes bancos de dados: Periodicos Capes, Scielo, Google Acadêmico e Science Direct.

As perguntas para a realização da revisão sistemática foram: “Qual o melhor tratamento para fibropapilomatose das tartarugas marinhas?” e “Como evitar recidivas dos tumores de fibropapilomatose?”. As palavras chaves usadas como estratégia de busca foram: “*treatment AND Chelonia mydes OR turtles AND fibropapillomatosis*”, “*electrochemotherapy AND fibropapillomatosis*”, “*Photodynamic Therapy AND fibropapillomatosis*”, “*criosurgery AND reptiles*”.

Por meio de análise do conteúdo dos artigos, a partir da leitura de resumos e resultados, foram selecionados trabalhos científicos que discorriam sobre a etiologia, patologia e terapia de fibropapilomatose em tartarugas marinhas, e oncologia e terapia de répteis. Os artigos selecionados foram publicados entre 1994

a 2016. Outros artigos adicionais e livros “online” foram utilizados com o intuito de acrescentar conhecimento e aspectos introdutórios a presente pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fibropapiloma desenvolve-se em tartarugas marinhas de forma semelhante ao dos mamíferos (HERBST et al., 1999; GREENBLATT al., 2005; RODENBUSCH et al., 2012). Com base nessa citação e dos achados bibliográficos, são feitas comparações dos tratamentos mais usados nos casos de fibropapilomatose em diversas espécies de animais: Excisão cirúrgica, Terapêutica, Criocirurgia, Terapia Fotodinâmica, Eletrocauterização e Eletroquimioterapia, para melhor compreensão das vantagens e desvantagens de cada terapia e futuro sucesso em sua aplicação nas tartarugas marinhas.

Os tumores de fibropapilomatose recebem pontuações de acordo com suas extensões e severidade, os escores variam de 0-3, sendo: (0) não afetados, (1) levemente afetados, (2) moderados e (3) e fortemente afligidos (WORK, 1999).

Seguindo a escala, Karjian (2013) enaltece que as tartarugas com pontuação “3” do tumor devem ser consideradas candidatas à eutanásia; e aquelas com pontuações de tumor “1 ou 2” devem ser tratadas caso a caso, levando em consideração condições concomitantes, opções de tratamento disponíveis, progressão de caso e capacidades de quarentena.

Em geral, os motivos mais consistentemente aplicados para a eutanásia dos pacientes com FP são envolvimento tumoral bilateral das córneas (resultando em cegueira), recorrência de tumor agressivo e/ou presença de tumores internos (KARJIAN, 2013).

3.1. EXÉRESE CIRÚRGICA E ELETROCAUTERIZAÇÃO

Essa técnica tem sido o tratamento de eleição das últimas décadas nos casos de fibropapilomatose dos quelônios marinhos. No entanto, a excisão cirúrgica dispõe alta taxa de recidiva local e infecções secundárias (KNOBL, 2011). A cirurgia para tratar neoplasias pode ser usada sozinha adotando-se certa margem de

segurança ou em combinação com outros tratamentos, com intuito de minimizar a chance de recorrência e aumentar a eficácia dos tratamentos.

A excisão tumoral também pode ser feita com aplicação de cautério ou um laser de comprimento de onda específica na área eleita, diminuindo o crescimento de células neoplásicas e proliferação tumoral, além de estancar sangramentos imediatamente (CHRISTMAN, 2016) e auxiliar na sutura, fatos interessantes nesses casos.

Segundo o experimento de Karjian (2013), 5/13 (38,5%) das tartarugas-verdes tratadas por exérese cirúrgica com laser CO2 experimentaram rebrotamento de FP em uma média de 36 dias após a cirurgia. 23 lesões de FP total foram cirurgicamente removidas dos 13 animais, 14/23 (60,9%) das lesões resultaram em rebrota de tumor e 9/23 (39,1%) não. A autora reafirma que a cirurgia de remoção pode ajudar a prevenir ou reduzir a probabilidade de recidiva tumoral, mas outras medidas podem ser associadas a fim de cessar o crescimento do tumor, ela inclui em seu trabalho a administração de lisina, antivirais e neutracêuticos.

Yonkers (2015) descreve ressecção, sem eletrocautério, de lesões semelhantes às massas de FP em um quelônio de água doce (*Terrapene carolina*) diagnosticado com herpesvírus, após a remoção cirúrgica o animal apresentou remissão por 8 meses, entretanto também houve recidiva das lesões fazendo-se necessário a realização de uma nova cirurgia associada a terapia com aciclovir.

Em geral, os estudos selecionados com a terapia cirúrgica fazem associação da exérese (com ou sem eletrocautério) e terapêutica.

3.2. TERAPÊUTICA

A quimioterapia envolve a aplicação de um agente químico danificando o tecido neoplásico e proliferativo. É usada com intenção curativa ou paliativa, melhorando a qualidade de vida em curto prazo.

Christman (2016) descreve quimioterapia sendo menos eficaz em tumores volumosos em decorrência da impossibilidade de atingir concentrações sistêmicas suficientes para se tratar doença metastática. Por outro lado, quando os quimioterápicos são aplicados localmente associados às demais terapias provam ter

maior efetividade. Antibióticos antitumorais (bleomicina), agentes de platina (cisplatina), inibidores de tirosina quinase receptora são demonstrados eficazes por alguns autores dessa revisão.

O antiviral aciclovir possui atividade inibidora por herpes vírus (GIBBONS, 2013). A administração oral (80 mg/kg, BID) foi administrado por Karjian (2013) e Yonkers (2015) em seus pacientes associado a exérese cirúrgica citada anteriormente. Outros fármacos com propriedades antivirais também são usados por Karjian, como SHaNa Vet™ oral (25-30 mg/kg, q 24 BI) e o creme tópico SHaNa Vet™; um gel oftálmico tópico à base gangciclovir, também foi escolhido pela autora usado em algumas tartarugas com FP ocular.

A terapia suporte faz-se essencial para pacientes com FB grave, que se apresentam imunossuprimidos, incluindo sinais de caquexia, letargia e anemia (WORK, 2001). Multivitaminas orais: vitamina A (209 UI), vitamina E (6,25 UI), vitamina C (6,25 UI) e 6 mg de vitamina B1/tiamina e cálcio com vitamina D (150 mg BID) foram suplementados no estudo de Karjian (2013). Os pacientes anêmicos também foram medicados com ferro dextrano injetável (10 mg/kg de SC) ou ferrosos orais (Sulfato (10 mg/kg).

Além do suporte nutricional, a terapia fluida, tratamento de infecções secundárias ou outras condições, como minimização do estresse durante o cativeiro, limpeza e desbridamento de lesões traumáticas externas e correção de anormalidades flutuantes (lesão pulmonar ou impactação gastrointestinal) podem ser utilizadas conforme necessário.

3.3. TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (PDT) consiste na administração sistêmica ou local de um fotossensibilizador não tóxico (PS), que é seletivamente retido no tecido tumoral. Após o tempo de pré-irradiação (PIT), a área fotossensibilizada é irradiada por infravermelho, resultando em processos fotoquímicos que formam uma variedade de espécies reativas causadoras de danos graves que levam à necrose e/ou apoptose celulares (RIBEIRO, 2005). O azul de metileno é um

fotossensibilizador de baixo custo e tem sido amplamente utilizado nessa prática com toxicidade irrelevante em baixas concentrações (LIM et al., 2013).

Acredita-se que a terapia fotodinâmica induz um processo inflamatório local, reduzindo a capacidade de evasão do tumor e estimulando o reconhecimento do sistema imunológico melhorando a resposta imune antitumoral (DAVIDS, 2008).

Em contrapartida, Sellera (2014), indica em suas análises, que PDT não desencadeia imunidade antitumoral sistêmica relevante em seus espécimes tratados, e esta conclusão corrobora com a literatura sobre a seletividade de PS para células tumorais e sua ação fototóxica sendo observada apenas no local irradiado (MACHADO 2000; LUKSIENE, 2003).

No trabalho de Sellera (2014), cinco *C. mydes* diagnosticadas com fibropapilomatose foram tratadas com PDT durante 30 dias. No sétimo dia pós-tratamento, todas as lesões tratadas com PDT apresentavam-se edemaciadas com consistência firme; no 14º dia começaram a ter uma consistência suave e características de necrose tecidual. Vinte e um dias após a primeira sessão de PDT, as lesões mostraram perda parcial de adesão à pele, possuíam cor castanho claro, consistência suave e características evidentes de necrose tecidual. No trigésimo dia, as lesões foram facilmente separadas da epiderme com auxílio de uma pinça. Os resultados indicam que a terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno é um tratamento novo e com evidente potencial para os tumores da fibropapilomatose da tartaruga marinha, de baixo custo e minimamente invasivo (SELLERA, 2014). Entretanto, o autor frisa a ausência da ciência da recidiva com esse tratamento alternativo, sendo contemplado quando o procedimento cirúrgico não está disponível.

3.4. ELETROQUIMIOTERAPIA

A eletroquimioterapia (ECT) tem sido utilizada em tratamentos de neoplasias epiteliais em várias espécies animais (BRUNNER, 2013). Esta técnica baseia-se na combinação de quimioterapia e eletroporação, conduzindo uma série de impulsos elétricos que levam ao aumento da permeabilidade da membrana e ao transporte dos antineoplásicos através da membrana celular (LEBAR, 2002), aumentando sua concentração e conseqüentemente a sua eficácia em baixas doses

(SERSA, 2006). Os fármacos mais utilizados são bleomicina e cisplatina e podem ser administrados por via intravenosa ou intralesional, dependendo do tamanho do tumor e o número de lesões. (TOUNEKTI, 1990; MALI, 2013).

Segundo Lanza (2015), a bleomicina tem sua eficácia significativamente aumentada após a eletroporação, sendo utilizado em doses que não são tóxicas para os pacientes, principalmente quando injetados. A cisplatina, por outro lado, pode ser nefrotóxica.

Essa terapia aponta três principais vantagens: 1) seletividade do tumor, portanto menos tóxicos para as células normais (MIR, 1996); 2) doses baixas do fármaco quimioterápico, apresentando menos efeitos colaterais quando injetados localmente (SERSA, 2006; SERSA, 2008; REINHOLD, 2011); e 3) A ativação do sistema imune em resposta ao tumor, pois induz a extensa apoptose de células tumorais (LARKIN, 2007) seguida pela liberação de antígeno tumoral e recrutamento de células inflamatórias (GERLINI, 2013; MIYAZAKI, 2003).

Lanza (2015) descreve a terapia eficiente em tumores cutâneos e subcutâneos independentemente da origem histológica. Em seu experimento descreve o sucesso da terapia por ECT em um quelônio de água doce apresentando tumor cutâneo de outra etiologia.

Brunner (2014) alega completa regressão de dois exemplares de tartarugas-verdes positivas para fibropapilomatose tratadas com ECT, sem recidivas observadas após um ano do tratamento, ressaltando grandes vantagens da técnica, como procedimento minimamente invasivo, efeitos tóxicos baixos e ausência de efeitos adversos.

As desvantagens da ECT incluem associação essencial de anestésicos locais, devido aos impulsos elétricos dolorosos, resposta demorada à terapia e o desconhecimento das doses dos agentes com essas espécies. Para analgesia ambulatorial, são comumente usados tramadol e anti-inflamatórios não esteroidais. A lidocaína e outros anestésicos locais também merecem consideração pelo uso em répteis submetidos a remoção em massa. (CHRISTMAN, 2016)

3.5. CRIOTERAPIA

Na crioterapia agentes de congelação como óxido nitroso ou nitrogênio líquido são usados para ablação de tumores superficiais (CHRISTMAN 2016). A técnica baseada na aplicação de baixas temperaturas nas áreas destinadas resulta na destruição local das células e tecido, devido a uma série de reações como alterações osmóticas, dano às membranas celulares e à microcirculação da pele.

Nogueira e Werneck (2005) experimentaram a criocirurgia com nitrogênio líquido para excisionar tumores de FP em dois jovens *C. mydes*, vinte e um dias após a aplicação, os tumores apresentaram necrose, especialmente os pequenos.

Desafios e restrições apontados por Brunner (2014) são a ineficiência da técnica para tumores grandes e o impedimento em regiões delicadas como as pálpebras, o sucesso pós-operatório também pode ser desafiador devido aos longos tempos de cura.

Os resultados de Nogueira e Werneck (2005) sobre eventuais recidivas tumorais não puderam ser observados no artigo apresentado, embora os autores sugiram que a criocirurgia pode ser uma técnica útil em alguns casos da enfermidade, salvo os apontamentos de Brunner (2014).

4. CONCLUSÃO

Estudos antigos apontavam que não existia tratamento efetivo para a fibropapilomatose em testudines marinhos além da remoção cirúrgica, e embora existam opções limitadas para a terapia, cada uma das modalidades apresentadas mostra-se promissora na evolução satisfatória da doença, desde que a condição do paciente, localização e o tipo do tumor sejam levados em consideração.

A exérese cirúrgica tornou-se eletiva nos últimos anos, pois além de remover os tumores danosos, o uso de cautério auxilia na técnica de hemostasia e sutura; geralmente essa técnica é associada à terapia antiviral, minimizando a capacidade do herpevírus de se multiplicar.

A fototerapia faz-se uma alternativa interessante quando a cirurgia não pode ser realizada em pacientes muito debilitados; devido à praticidade é realizada no ambulatório e tem baixo custo. Se associada às terapêuticas, pode ser capaz de evidenciar o sucesso do tratamento.

A criocirurgia é nociva se aplicada em áreas sensíveis, próximo aos olhos e genitais, devendo ser evitada para esses fins, entretanto pode ser usada certamente no tratamento de pequenas lesões.

A eletroquimioterapia mostra-se eficaz sozinha e deveria ser mais estudada para cessar os tumores de fibropapilomatose.

As terapêuticas, imunoterapia, modulação imune tópica e agente antiviral, trazem melhores resultados aos diversos tratamentos quando associados simultaneamente.

Portanto, o estudo conjectura que a associação das técnicas de tratamento seria a melhor opção a fim de eliminar os tumores e recidivas dos mesmos.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUNNER, **Electrochemotherapy for the treatment of fibropapillomas in *Chelonia mydas***. 2014

CHAVES, L B., BERROCAL, A., MENESES, A., SANCHEZ, C. J. & VASQUEZ, C. M. O. **Study on the etiology of fibropapillomatosis of olive ridley sea turtles (*Lepidochelys olivacea*) nesting in the National Wildlife Refuge at Ostional, Guanacaste, Costa Rica**. Rev. Mar. Cost. Vol. 5: 119-134, 2013.

CHISTMAN, J. et. al. **Oncology of Reptiles Diseases, Diagnosis, and Treatment**. Vet Clin Exot Anim 20 (2017), pg. 87-110, 2016.

ELLEN, A. **Viruses in reptiles**. Veterinary Research 42:100,pg. 2-4, 2011.

GIBBONS, P. M. **Advances in Reptile Clinical Therapeutics**. Dip. ABVP (Reptiles and Amphibians) pagina 33-34, 2013.

HERBST, L. H. **Fibropapillomatosis of marine turtles**. Department of Infectious Diseases and Comparative and Experimental Pathology, College of Veterinary

Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610, USA, Annual Review of Fish Diseases, Vol. 4, pp. 389-425, 1994.

KARJIAN, A. P. et. al. **Factors influencing survivorship of regabilitating green sea turtles (*Chelonia mydas*) with fibropapillomatosis.** Copyright 2014 by American Association of Zoo Veterinarians, source Journal of Zoo and Wildlife Medicine 45(3): 507–519, 2014.

KENT, M. S. **The use of chemotherapy in exotic animals.** Vet Clin Exot Anim 7, pg. 807–820, 2004.

KNOBL, T., REICHE, R., MENÃO, M. C. **Fibropapilomatose em tartarugas marinhas.** Neotropical Biology and Conservation (1):64-69, 2011.
NOGUEIA, G. F. & WERNECK, M. R. **Criocirurgia em fibropapilomatose em tartarugas verdes (*Chelonia mydas*) no projeto TAMAR UBATUBA-SP.** Anais do IX Congresso e XIV Encontro da ABRAVAS, São José do Rio Preto/SP, pg. 55, 2005.

LANZA, A., Baldi, A. & Spugnini, E. P. **Surgery and electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma in a yellow-bellied slider (*Trachemys scripta scripta*).** Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol. 246, No. 4, Pages 455-457, 2015.

SELLERA, F., SABINO, C. P., FERNANDES, L. T., POGLIANI, F.C., TEIXEIRA, C. R., DUTRA, G. H. P. & NASCIMENTO, C. **Green Turtle (*Chelonia mydas*) Cutaneous Fibropapillomatosis Treatment by Photodynamic Therapy.** Marine Turtle Newsletter No.142:6-10, 2014.

WORK, T. M., RAMEYER, R. A., BALAZS, G. H., CRAY, C. & CHANG, S. P. **Immune status of free-ranging green turtles with fibropapillomatosis from Hawaii.** Journal of Wildlife Diseases 37(3):574-581, 2001.

YONKERS, S. B., SCHNEIDER, R., REAVILL, D. R., ARCHER, L. L., CHILDRESS, A. L. & WELLEHAN J. F. X. **Coinfection with a novel fibropapilloma-associated herpesvirus and a novel *Spirorchis* sp. in an eastern box turtle (*Terrapene carolina*) in Florida.** Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 2015, Vol. 27(4) 408–413.