

DEPARTAMENTO DE TERAPEUTICA, FARMACOLOGIA E ARTE DE FORMULAR

Diretor: Prof. Dr. Fernando Varela de Carvalho

DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E CLINICA MEDICAS (2.ª CADEIRA)

Diretor: Prof. Dr. Romeu Diniz Lamounier

TRATAMENTO DA PAPILOMATOSE BOVINA PELO
DIACETURATO DO di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno

(TREATMENT OF BOVINE PAPILLOMATOSIS WITH
di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazene diacetate)

FERNANDO VARELA DE CARVALHO
Prof. Catedrático

PAULO DE CARVALHO PEREIRA
Prof. Assistente

EDUARDO HARRY BIRGEL
Instrutor

A papilomatose bovina não provoca mortalidade apreciável, entretanto deprecia os animais infectados.

Este fato deriva da incidência da doença em bovinos mantidos em criação extensiva, criando dificuldades para sua venda devido ao aspecto do animal doente, a despeito do bom estado de nutrição que possam apresentar.

Ao lado deste aspecto, os animais com lesões extensas estão sujeitos a invasão bacteriana secundária e quando os papilomas atingem as tétas das fêmeas, advêm dificuldades podendo tornar impossível a ordenha, amamentação e secundariamente até a secreção do leite.

Além de bovinos, eqüinos, caprinos (3), e caninos (4) são susceptíveis a esta doença. Na primeira espécie mencionada é considerada como condição associada com a ocorrência de carcinoma do úbere (6).

A papilomatose cutânea, é atribuída a vírus (4), podendo, no caso de localização no pênis e vulva, ser transmitida pelo coito (5).

Animais jovens são mais afetados que os adultos, crendo-se que os últimos mencionados adquirem imunidade por infecções menos severas na idade jovem.

Vários tratamentos já foram tentados sendo atualmente empregadas vacinas obtidas pelo crescimento do vírus em ovos em-

brionados, ou preparadas de papilomas dos animais. Pelo uso destas vacinas a cura ocorre dentro de 3 a 6 semanas, mas as porcentagens para as formas de localizações diversas da papilomatose cutânea e daquela situada nas tétas são de 60 a 85% e 33%, respectivamente (7).

Há diferenças nos tipos de vacinas quanto a profilaxia, pois naquelas preparadas a partir de papilomas dos bovinos (1) há somente imunidade parcial, enquanto que as obtidas de ovos embrionados apresentam falhas.

Ao lado destes métodos terapêuticos, outros são empregados, tais como a remoção cirúrgica e o pincelamento dos papilomas com tintura de iodo, ácido acético glacial e óleo de ricino (8).

Tem sido observado que o problema da papilomatose bovina tem se agravado, principalmente nas criações de gado leiteiro devido as dificuldades na erradicação da doença, ou devido ao tempo requerido para o tratamento dos animais seriamente afetados, queda na produção de leite, necessidade de manter os animais doentes em espaços isolados dos animais sãos, e muitas outras causas.

A importância destes fatos que obviamente, resulta em perdas econômicas, requer o uso de terapia eficiente e de fácil aplicação.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta bovinos selecionados de uma fazenda de criação de gado da raça Holandesa preta e branca, foram divididos ao acaso em quatro grupos de dez animais cada um. Todos os animais eram fêmeas, criados na mesma fazenda situada no município de Pirassununga — Estado de São Paulo, sob regime de semi-estabulação. A papilomatose era problema grave nessa fazenda desde quatro anos atrás, a despeito do uso de vacinas e outros tratamentos.

Depois que o tratamento por vacinas foi abandonado por falta nos resultados o proprietário dessa fazenda resolveu usar o método de remoção cirúrgica dos papilomas, usando-o somente nos animais não gravemente afetados, obtendo também com este método resposta terapêutica insatisfatória.

Os quatro grupos acima mencionados foram sorteados ao acaso com o fito de instituir o tratamento que queríamos usar. Assim, os quatro grupos ficaram constituídos por:

GRUPO A — Animais a serem tratados semanalmente pela via intramuscular com uma solução a 7% de diaceturato do di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno, em água destilada esterilizada, na dose de 3,5 mg por quilo de peso vivo.

GRUPO B — Animais a serem tratados quinzenalmente pela via intramuscular com uma solução a 7% de diacetato do di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno, em água destilada esterilizada, na dose de 3,5 mg por quilo de peso.

GRUPO C — Animais a serem tratados mensalmente pela via intramuscular com uma solução a 7% de diacetato do di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno, em água destilada esterilizada, na dose de 3,5 mg por quilo de peso.

GRUPO D — Animais testemunhos, sem nenhum tratamento.

Todos os animais incluídos nos quatro grupos foram mantidos sob as mesmas condições nas quais se encontravam antes da instituição do tratamento e não receberam nenhum outro tratamento antes ou durante o período de observação. Também foram conservados no mesmo local onde se encontravam antes da experiência, pois há casos descritos na literatura sobre o desaparecimento da doença levado pelo simples fato da transferência dos animais infectados de um local para outro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de aplicações requerido para se obter a cura completa variou de quatro a quinze, dependendo do tempo decorrido entre a administração de duas doses e da gravidade do processo apresentado pelo animal.

Em alguns animais tratados por um tempo mais prolongado, a quantidade da droga injetada não foi a mesma, isto é, da primeira à última dose, por causa da alteração do peso vivo desses animais.

Nossos comentários concernentes aos grupos são os seguintes:

GRUPO A — Todos os animais deste grupo foram curados com o tratamento instituído, mostrando, entretanto, variações quanto ao tempo de tratamento e ao número de aplicações. Dos dez animais tratados, a cura foi observada em oito animais na sétima semana de tratamento, isto é, com sete aplicações; em outro, na décima terceira semana de tratamento, isto é, com treze aplicações; no último animal deste grupo a cura foi observada na décima quinta semana, isto é, com quinze aplicações. As fotografias 1 e 2, tomadas antes da instituição do tratamento às distâncias de 1 e 4 metros respectivamente, mostram um dos animais deste grupo. As fotografias 3 e 4 mostram o mesmo animal cinco meses após. Este animal foi considerado curado na sétima semana de tratamento.

As fotografias 5 e 6, tomadas a uma distância de 1 a 5 metros, respectivamente, mostram um outro animal deste grupo conside-



Fotografia 1 — Antes do tratamento



Fotografia 2 — Antes do tratamento



Fotografia 3 — Após o tratamento.



Fotografia 4 — Após o tratamento.
Tempo decorrido entre a tomada das fotografias antes e depois do tratamento: 20 semanas. Tempo de tratamento: 7 semanas.



Fotografia 5 — Antes do tratamento.



Fotografia 6 — Antes do tratamento.



Fotografia 7 — Após o tratamento.



Fotografia 8 — Após o tratamento.

Tempo decorrido entre a tomada das fotografias antes e depois do tratamento: 20 semanas. Tempo de tratamento: 15 semanas.

rado curado depois da décima quinta dose, antes do tratamento; as fotografias 7 e 8, tomadas a uma distância de 1 e 3 metros, respectivamente, mostram o mesmo animal cinco meses após.

GRUPO B — Neste grupo todos os animais, excepto um, foram considerados curados depois de doze semanas de tratamento, isto é, após a aplicação da sexta dose. O animal restante requereu o prolongamento do tratamento por um período adicional de doze semanas, elevando o total de aplicações a doze.

As fotografias 9 e 10, tomadas antes do tratamento, a uma distância de 0,80 e 5 metros, respectivamente, mostram o animal deste grupo que requereu prolongamento do tratamento; as fotografias 11 e 12, tomadas a uma distância de 0,80 e 3 metros, respectivamente, mostram o mesmo animal 24 semanas após. Dese-



Fotografia 9 — Antes do tratamento.



Fotografia 10 — Antes do tratamento.



Fotografia 11 — Após o tratamento.



Fotografia 12 — Após o tratamento.

Tempo decorrido entre a tomada das fotografias antes e depois do tratamento: 24 semanas. Tempo de tratamento: 24 semanas.

jamos chamar a atenção para estas duas últimas fotografias que revelam mancha na região da barbela, que poderia ser considerada como apresentando ainda papilomas; entretanto, essa mancha corresponde a sinal bastante visível de cicatrizes, pois que as fotografias foram tomadas no dia seguinte à queda de uma volumosa massa de papilomas, claramente revelada pelas fotografias 9 e 10.

As fotografias 13 e 14, tomadas antes do tratamento, a uma distância de 0,80 e 3 metros, respectivamente, são de um dos animais deste grupo curados em 12 semanas; as fotografias 15 e 16, tomadas à mesma distância das anteriores, mostram o mesmo animal depois do tratamento, isto é, 24 semanas após.



Fotografia 13 — Antes do tratamento.



Fotografia 14 — Antes do tratamento.



Fotografia 15 — Após o tratamento.



Fotografia 16 — Após o tratamento.
Tempo decorrido entre a tomada das fotografias antes e depois do tratamento: 24 semanas. Tempo de tratamento 12 semanas.

GRUPO C — Neste grupo todos os animais, excepto um, foram considerados curados após a administração da quarta dose, isto é, após 16 semanas. O animal restante requereu duas doses adicionais (mantendo-se o tratamento por mais dois meses) para ficar completamente curado.

As fotografias 17 e 18, tomadas antes do início do tratamento a uma distância de 0,80 e 1,5 metros, respectivamente, referem-se a este animal; as fotografias 19 e 20 são do mesmo animal, tomadas depois do tratamento e a uma distância de 1 e 1,5 metros, respectivamente.



Fotografia 17 — Antes do tratamento.



Fotografia 18 — Antes do tratamento.



Fotografia 19 — Após o tratamento.



Fotografia 20 — Após o tratamento.

Tempo decorrido entre a tomada das fotografias antes e depois do tratamento: 24 semanas. Tempo de tratamento: 24 semanas.

GRUPO D — Os animais deste grupo, como anteriormente foi mencionado, não receberam tratamento algum. Cura espontânea não ocorreu em nenhum, ao contrário, na maioria deles desenvolveram-se novos papilomas durante o período de observação.

A fotografia 21 tomada 24 semanas após a seleção, ao acaso, dos animais para este grupo, mostra um destes animais e revela nitidamente o grande número de papilomas presentes.

Durante o decorrer da experiência decidiu-se manter os animais, tanto os tratados como os testemunhos, no mesmo local e sob as mesmas condições anteriores ao início do tratamento, no que diz respeito a alimentação, manuseio, condições climáticas, etc.



Fotografia 21 — Animal testemunho. Tomada 24 semanas após a seleção, ao acaso, dos animais para a experimentação.

EVOLUÇÃO

A respeito da evolução dos papilomas deve ser observado o seguinte: inicialmente, cêrca de 20 dias após a administração da primeira dose, em todos os animais tratados, independente do esquema de tratamento levado em consideração, observou-se um aumento de volume dos papilomas, por entumescimento, tornando-se bastante brilhante. Depois do primeiro mês de tratamento observou-se uma alteração mais pronunciada na coloração, que se tornou esbranquiçada e com a superfície em esfoliação.

A êsse tempo, o volume dos papilomas mostrava-se consideravelmente diminuído e podiam ser fêcilmente destacáveis por tração manual, em contraste com os papilomas dos animais testemunhos nos quais estavam firmemente aderidos e só poderiam ser destacados com extrema dificuldade. Quando destacados por tração, hemorragia de pouca intensidade ou nenhuma hemorragia era observada nos animais tratados, diferenciando-se, nêste aspecto, dos animais testemunhos.

Os papilomas de tamanho maior, apesar de se mostrarem com o aspecto descrito, quando não pediculados, ainda apresentavam uma resistência um pouco maior à tração.

É conveniente relatar aqui um outro fator importante que exerce decisiva influência sobre o sucesso do tratamento; referimo-nos ao reajuste da dose aplicada dependendo do aumento do peso dos animais.

Para uma boa explanação devemos chamar a atenção para aqueles animais cuja cura somente foi obtida quando foi aplicado um número considerável de doses suplementares àquelas requeridas pela maioria. Isto pode ser explicado pelo fato dos pesos dos animais serem determinados por estimativa, pois não se dispôs de uma balança para pesá-los, pode-se cometer erro de cálculo e o animal apresentar melhora, mas não suficiente para ser considerado curado. Quando se apresentava a suposição de que pudesse ter havido um erro de cálculo do peso, as doses eram reajustadas a resposta terapêutica mostrava-se evidente e a cura era rapidamente obtida.

Uma vez obtida a cura, não foi observada recidiva nos animais tratados com diaceturato do di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno, enquanto isso era comum em animais da mesma fazenda quando submetidos a outros tipos de tratamento.

Nos animais testemunhos não foi notada cura espontânea em um só caso, e no final do período de observação os papilomas eram grandes e presentes em maior número que no início da experimentação.

As observações revelam um processo mais regular de cura nos animais tratados quinzenalmente, isto é, naqueles do Grupo B e naqueles tratados semanalmente, isto é, nos animais do Grupo A.

Do resultado obtido pode ser obviamente concluído que a droga, diaceturato do di-(4-amidinofenil)-(4-1,3)-triazeno, é eficaz no tratamento da papilomatose cutânea bovina, quando administrada em solução aquosa a 7%, pela via intramuscular e na dose de 3,5 mg por quilo de peso vivo.

Quanto a eficiência do tratamento, em relação à uniformidade de administração, observou-se que não houve diferença prática entre a administração de uma dose semanalmente ou uma quinzenalmente.

Do mesmo modo, tomando em consideração o tempo de tratamento, julgamos que a administração de doses mensais, embora eficazes não ofereceu respostas terapêuticas tão rápidas como nas doses semanais e quinzenais.

Sob o ponto de vista econômico pode ser recomendada a aplicação quinzenalmente de uma dose para o tratamento.

SUMMARY

Bovines injected by intramuscular route with a 7% solution of di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazene diacetate, in a dose of 3,5 mg/Kg of body weight, weekly, biweekly or monthly, affected by cutaneous papillomatosis, were cured without another treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — BAGDONAS, V. & OLSON Jr., C. — 1954 — Observations on immunity in cutaneous bovine papillomatosis. *Amer. J. Vet. Res.*, 15:240-245.
- 2 — COOK, R. H. & OLSON Jr., C. — 1951 — Experimental transmission of cutaneous papilloma of the horse. *Amer. J. Path.*, 27:1087-1097.
- 3 — DAVIS, C. L. & KEMPER, H. E. — 1936 — Common warts (Papillomata) in goats. *J. Amer. Med. Assn.*, 86: 175-179.
- 4 — KITT, T. — 1942 — Patologia General Veterinaria — ed. Labor S. A. — 6.^a ed. — Barcelona.
- 5 — McENTEE, K. — 1950 — Fibropapillomas of the external genitalia of cattle. *Cornell Vet.*, 40: 304-312.
- 6 — MOULTON, J. E. — 1954 — Cutaneous papillomas on the udders of milk goats. *North Amer. Vet.*, 35: 29-33.
- 7 — PEARSON, J. K. L.; KERR, W. R.; CARTNEY, W. D. J. & STEELE, T. H. J. — 1958 — Tissue vaccines in the treatment of bovine papillomas. *Vet. Rec.*, 70: 971-973.
- 8 — SIEGMUND, O. H. — 1961 — The Merck Veterinary Manual, 2nd. ed. Merck & Co., Inc. — N. J. — USA.

AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossos agradecimentos às seguintes pessoas e Instituições que permitiram a execução de nosso trabalho:

— Prof. Dr. Charles E. Corbett, proprietário da fazenda onde foram feitas observações preliminares.

— Dr. Luiz Antônio Rego, proprietário da “Fazenda Boa Vista”, em Pirassununga, Estado de São Paulo.

— Squibb Indústria Química S.A. — pelo fornecimento do GANASEZ (diacetato do di-(4-amidinofenil)-(N-1,3)-triazeno.