

Efecto del etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre y del lactobionato de cobre parenteral en el tratamiento de la papilomatosis cutánea bovina

The effect of injectable calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate or copper lactobionate in the treatment of bovine cutaneous papillomatosis

Luiz Antônio Franco da Silva^a, Vinícius Rodrigues de Sousa^b, Marco Augusto Machado Silva^a, Leandro Guimarães Franco^a, Maria Clorinda Soares Fioravanti^a, Rogério Elias Rabelo^c, Maria Ivete de Moura^a, Lorena Karine Soares^d, Paulo Henrique Jorge da Cunha^a

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia de la aplicación parenteral de compuestos de cobre, en diferentes formas clínicas de la papilomatosis cutánea, en 50 hembras bovinas mestizas (Cebú x Europeo), de aptitud lechera y diferentes edades, distribuidas en cinco grupos (GI, GII, GIII, GIV e GV) de 10 bovinos. GI e GIII eran portadores de la forma clínica pedunculada, los GII y GIV, con la forma plana y el GV por cinco animales con forma pedunculada y cinco con lesiones planas. Los animales de los GI y GII fueron tratados con 200 mg de etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre parenteral, y los bovinos de GIII y GIV con 287.4 mg de una combinación de cobre orgánico, constituida principalmente de lactobionato de cobre. El GV, testigo, recibió la aplicación parenteral de 10 ml de solución fisiológica. La utilización parenteral de etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre fue más eficaz ($P < 0.05$) que el lactobionato de cobre, considerando que nueve (45 %) bovinos contra apenas un 5 % respectivamente, obtuvieron la cura. Los animales portadores de la forma clínica pedunculada presentaron mayor frecuencia ($P < 0.05$) de cura (36 %) comparados con la forma plana (8 %). El rango de edad de bovinos que respondió mejor al tratamiento fueron los de hasta 12 meses de edad ($P < 0.05$), presentando un 45 % de cura contra 6,7 % de los bovinos entre 13 y 36 meses y un 6.7 % entre 37 y 72 meses de edad.

PALABRAS CLAVE: Ganado vacuno, Papilomatosis, Tratamiento, Cobre.

ABSTRACT

The purpose of this study was to compare the effect of parenteral copper compounds on different clinical presentations of bovine cutaneous papillomatosis in 50 crossbred (Zebu x European) dairy type female cattle of different ages. Animals were distributed among five 10-animal groups (GI, GII, GIII, GIV, and GV). GI and GIII were affected by the pediculated clinical presentation; GII and GIV had the flat presentation; and GV included five animals with the pediculated form and five animals with flat lesions. Animals in GI and GII were treated subcutaneously with 200 mg calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate, and animals in GIII and GIV received 287.4 mg of an organic copper combination (mostly copper lactobionate). Control group GV was treated with 10 ml saline. Calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate was more efficacious ($P < 0.05$) than copper lactobionate since 9 cows (45 %) vs only 5 % were cured respectively. Cure rate was higher ($P < 0.05$) among animals with the pediculated form (36 %) than those with the flat form (8 %). Cattle younger than 12 mo of age showed the best ($P < 0.05$) response to treatment with a 45 % cure rate, as compared with 6.7 % among the 13-36 mo and 6.7 % among the 37-72 mo old brackets.

KEY WORDS: Cattle, Papillomatosis, Treatment, Copper.

Recibido El 23 de enero de 2006 y aceptado para su publicación el 10 de abril de 2007.

^a Escuela de Veterinaria, Universidad Federal de Goiás. Campus Samambaia. Caja Postal 131, CEP 74001-970, Goiânia, Goiás, Brasil., Tel: 521-1572,9972-0013,229-0672. lafranco@vet.ufg.br. Correspondencia al primer autor.

^b Médico Veterinario Autónomo.

^c Centro de Ciencias Agrarias, Campus de Jataí, Universidad Federal de Goiás, Brasil.

^d Alumna de Graduación en Medicina Veterinaria, Universidad Federal de Goiás, becario de Iniciación Científica - CNPq, Brasil.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis cutánea bovina es una enfermedad viral crónica, de carácter infecto-contagioso, causada por el *Papilomavirus* de la familia *Papoviridae*. Se caracteriza por tumores benignos de naturaleza fibroepitelial, generalmente nombradas como verruga de los bovinos, y puede alcanzar hasta el 30 % del hato^(1,2). De acuerdo con algunos investigadores^(3,4,5), los papilomas se presentan como brotes sólidos de forma plana o pedunculada en la epidermis, afectan uno o más animales y se desarrollan en la piel o mucosas.

Los perjuicios económicos en la bovinocultura inherentes a la enfermedad han sido relacionados a la ceguera de los animales, desarrollo retardado, desvalorización del cuero, caída de la fertilidad, dificultad locomotora, cuadros de mastitis y, consecuentemente, disminución de la productividad^(6,7,8,9).

Los resultados de los tratamientos han sido contradictorios y deficientes, llevando a la repetición continua de los mismos⁽¹⁰⁾. Como alternativas de protocolos terapéuticos, Silva⁽¹¹⁾ ha evaluado la eficacia de la auto-hemoterapia, diaminazina, clorobutanol, y levamisole como agentes estimuladores del sistema inmune para el tratamiento de la papilomatosis en bovinos, no obteniendo resultados satisfactorios. Según algunos autores, el *Papilomavirus bovino* puede despertar la inmunidad humoral y la citomediada, promoviendo la cura espontánea de la enfermedad^(4,12,13). Sin embargo, esta respuesta suele ser tardía, llevando a mayores pérdidas económicas por demora en la rehabilitación de los animales o incluso su muerte.

Se sabe que el elemento cobre se encuentra asociado a diversos sistemas enzimáticos del organismo, bajo la forma de cuproenzimas y ceruloplasmina, desempeñando un importante papel en el sistema inmune⁽¹⁾. Se cree que de esa forma, este elemento podría ayudar en el combate de la infección viral del *Papilomavirus bovino*. Por lo tanto, considerando la escasez de publicaciones sobre el tema de medidas terapéuticas eficaces contra esta enfermedad, y sabiendo de la importancia del elemento cobre sobre la respuesta inmune, el objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia de

INTRODUCTION

Bovine cutaneous papillomatosis is a chronic, infectious contagious, viral disease of cattle caused by *Papillomavirus*, *Parvoviridae* family. The disease is characterized by fibroepithelial benign tumors, commonly known as cattle warts. This condition can affect up to 30 % of the herd^(1,2). Some workers^(3,4,5) have documented that papillomas appear as solid eruptions in the epidermis, either flat or pediculated in shape, affecting the skin or mucous membranes of one or more animals.

Cutaneous papillomatosis results in economic losses associated with lameness, retarded growth, reduced hide value, infertility, difficult gate, mastitis, and reduced productivity^(6,7,8,9).

Treatment results have been poor or at least conflicting. Repeated treatments are continuously needed⁽¹⁰⁾. Silva⁽¹¹⁾ showed non-satisfactory results after using alternative therapeutic protocols including autohemotherapy, diaminazine, chlorobutanol, and levamisole as immunostimulating agents in the treatment of this disease. In accordance with other authors^(4,12,13) bovine papillomavirus can stimulate both humoral and cell-mediated immunity, resulting in spontaneous cure. Nevertheless, the immune response can occur late thus resulting in major economic losses due to delayed animal rehabilitation or even death.

Copper is known to participate in several bodily enzyme systems (i.e. copper enzymes and ceruloplasmine) thus playing an important role in the immune system⁽¹⁾. This way, copper is believed to aid in the combat of bovine papillomavirus infection. Considering the scarcity of publications on the efficacious therapeutic measures for this disease, and knowing the importance of copper in the immune response, the purpose of this research was to compare the efficacy of both parenteral calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate and copper lactobionate for up to 180 d after treatment initiation against the different clinical forms of bovine cutaneous papillomatosis in crossbred, dairy type female cattle, at different ages.

la aplicación parental del etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre y del lactobionato de cobre hasta los 180 días desde el inicio del tratamiento de las diferentes formas clínicas de la papilomatosis cutánea, en hembras bovinas mestizas de aptitud lechera (Cebú x Europeo), de diferentes edades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 50 hembras bovinas mestizas (Cebú x Europeo), de aptitud lechera, portadoras de papilomatosis cutánea, con edades variadas de entre cero y 72 meses, criadas extensivamente, procedentes de varios criaderos que están alrededor, en un radio de 30 km, localizados en el municipio de Jaraguá, en el Estado de Goiás, Brasil, en el período de marzo de 2002 hasta mayo de 2003. Se seleccionaron sólo los animales que nunca hubieran recibido vacuna o algún tratamiento contra papilomatosis cutánea. Los bovinos seleccionados fueron enviados hacia una hacienda de experimentación animal, localizada en el municipio de Jaraguá, Goiás, donde pasaron por un período de adaptación pre-experimental de 30 días y mantenidos en *Brachiaria decumbens*, recibiendo suplemento mineral y agua *ad libitum*, en régimen extensivo. Las hembras fueron entonces distribuidas por sorteo, independiente del rango de edad, en cinco grupos de 10 bovinos, de acuerdo con el tipo de papiloma y el tratamiento utilizado. El diagnóstico y la clasificación de los papilomas se fundamentó en las descripciones de Santini⁽¹⁴⁾.

Los bovinos del grupo I (GI) eran portadores de papilomas pedunculados y los que estaban en el grupo II (GII) de papilomas planos. Ambos grupos recibieron por vía subcutánea, dos aplicaciones de 200 mg de etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre (Glypondin® – Laboratorio König S.A. Buenos Aires – Argentina), con intervalo de 60 días (tratamiento 1). Los bovinos que constituyeron el grupo III (GIII), diagnosticados con papilomatosis pedunculada y los del grupo IV (GIV), portadores de la forma clínica plana, recibieron por vía subcutánea, dos aplicaciones de 287.4 mg de una combinación de cobre orgánico constituida de lactobionato de cobre (5.500 mg), gluconato de cobre (3.100 mg) y octadecanoato de cobre (980

MATERIALS AND METHODS

Fifty 0-72 mo-old, range, crossbred (zebu x European), dairy type female cattle affected by cutaneous papillomatosis were used. The study ran from March 2002 to May 2003. Animals were acquired from several cow-calf operations located within 30 km from the experimental site, in Jaraguá Municipality, State of Goiás, Brazil. Only animals with history of no cutaneous papillomatosis vaccination/treatment were selected then submitted to the experimental station. Prior to the experiment, cattle spent a 30-d adaptation period grazing on *Brachiaria decumbens* pasture, with mineral supplement and water *ad libitum*. Females were then sorted regardless of their age in five 10-animal groups (G), in agreement with their papilloma type and treatment. Papilloma diagnosis and classification was done as described by Santini⁽¹⁴⁾.

Cattle in GI had pediculated papillomas, while those in GII showed flat papillomas. Both GI and GII received two subcutaneous (SQ) injections of 200 mg calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate (Glypondin® Laboratorio König S.A., Buenos Aires, Argentina), 60 d apart (treatment 1). Animals in GIII, with pediculated papillomatosis and those in GIV with the flat form of the disease received 2 SQ injections of 287.4 mg of an organic copper combination (5,500 mg copper lactobionate; 3,100 mg copper gluconate, and 980 mg copper octadecanoate) associated with 60 mg highly available cobalt octadecanoate (Cuprho Plus®, Laboratorio Chemitec Agroveterinaria S.A., Buenos Aires, Argentina) with a 2-mo interval (treatment 2). Control group (GV) included five animals with the pediculated form and five animals with the flat form of cutaneous papillomatosis, which received a SQ injection of 10 ml 0.9 % saline under the same methodology used for all other groups. All groups were treated on the same day.

Clinical cure was evaluated every 30 d after treatment initiation, for up to 180 d. Animals were considered as cured if all papillomas had been detached from the skin, with full wound healing, and hair regrowth at lesion site. Group results were statistically evaluated on a per-treatment (calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate or copper lactobionate), cure of the two disease clinical presentations (flat or pediculated), age range

mg) asociado al octadecanoato de cobalto (60 mg) de alta disponibilidad (Cuprho Plus® -Laboratorio Chemitec Agroveterinária S.A. - Buenos Aires - Argentina), en un intervalo de dos meses (tratamiento 2). El Grupo V (GV), compuesto por cinco bovinos portadores de papilomatosis cutánea pedunculada y cinco acometidos por papilomatosis cutánea plana, se utilizaron como testigo y recibieron, vía subcutánea, 10 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, siguiendo la misma metodología adoptada para los demás grupos. Todos los grupos fueron tratados el mismo día.

La evaluación de la recuperación clínica de los animales se realizó cada 30 días después del inicio del tratamiento hasta completar 180 días. Se consideró como recuperados a los animales en los que todos los papilomas se desprendieron de la piel, con cicatrización total de las heridas y crecimiento de pelo en el lugar de la lesión.

Se evaluaron estadísticamente los grupos según la clase de tratamiento empleado (etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre o lactobionato de cobre), la recuperación entre las dos manifestaciones clínicas de la enfermedad (plana o pedunculada), al rango de edad de los bovinos recuperados independiente del tratamiento recibido (inferior a 12 meses, entre 13 y 36, de 37 a 72 meses) y en el tiempo de recuperación tras el inicio del tratamiento (T1: recuperación desde cero a 30 días;

regardless of treatment (< 12, 13-36 or 37-72 mo), and cure time after treatment initiation (T1: 0-30 d; T2: 31-60 d; T3: 61-90 d; T4: 91-120 d; T5: 121-150 d; T6: 151-180 d) basis. Cure time was not considered as a category itself, but as a continuous variable.

A Kaplan-Meier survival curve was plotted in order to evaluate per-treatment cure rates and cure times among the different treatment groups. A Log Rank test with a 5% significance level was used to compare the difference between cure rates of animals receiving the different treatments. In order to verify whether differences existed between lesion types and among age brackets, a univariate logistic regression analysis was performed, and both the relative risks and confidence intervals were calculated. In order to determine the influence of treatment x clinical lesion x age interactions over cure rates, a multivariate logistic regression analysis⁽¹⁵⁾ was performed.

RESULTS AND DISCUSSION

A significant ($P < 0.05$) difference was observed regarding cure rates after treatment with the different copper pharmacological formulations regardless of the clinical lesion forms. Nine (45 %) animals treated with calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate (treatment 1, GI and GII) were cured after 180 d of treatment initiation, as compared with only 5 % animals treated with the cobalt-

Cuadro 1. Bovinos curados de papilomatosis cutánea después del tratamiento con etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre (tratamiento 1, grupos I y II), lactobionato de cobre (tratamiento 2, grupos III y IV) o solución salina (testigo, grupo V)

Table 1. Bovine cutaneous papillomatosis cure rates after treatment with calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate (treatment 1, GI and GII), copper lactobionate (treatment 2, GIII and GIV), or saline (control GV)

	Time (months)													
	0		1		2		3		4		5		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Treatment 1	0	0.0	0	0.0	1	5.0	6	30.0	6	30.0	9	45.0	9	45.0
Treatment 2	0	0.0	0	0.0	1	5.0	1	5.0	1	5.0	1	5.0	1	5.0
Control	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0

Log-Rank test between treatment 1 and control: $\chi^2=3,680$, $P=0.055$; between treatment 2 and control: $\chi^2=0,231$, $P=0.631$; between treatments 1 and 2: $\chi^2 =7,807$, $P=0.005$.

T2: 31 a 60 días; T3: 61 a 90 días; T4: 91 a 120 días; T5: 121 a 150 días; T6: 151 a 180 días). El tiempo de recuperación se consideró como variable continua, no como una categoría.

Se estableció la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier para evaluar la tasa y el tiempo de recuperación de los animales de acuerdo con el tratamiento empleado, y para comparar la diferencia entre las tasas de recuperación de los bovinos entre los diferentes tratamientos, se utilizó la prueba de Log Rank, con un nivel de significación de 5%. Para verificar si hubo diferencia de la recuperación entre los tipos de lesiones y entre las diferentes edades, se realizó el análisis de regresión logística univariada y se calcularon los riesgos relativos e intervalos de confianza. Para determinar la influencia de la interacción entre los factores tratamiento, forma clínica de la lesión y edad en conjunto sobre la recuperación de los animales enfermos, se realizó el análisis de regresión logística multivariada⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se observó una diferencia significativa ($P < 0.05$) en lo que se refiere a la recuperación de los animales mediante el tratamiento con las diferentes muestras farmacológicas de cobre. Independiente de la forma clínica de la lesión, entre los bovinos que recibieron tratamiento parental con etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre (tratamiento 1, grupos I e II), nueve (45 %) se recuperaron después de pasados 180 días desde el inicio del experimento, en comparación a apenas un 5 % de los animales tratados con una combinación de cobre orgánico asociado al cobalto (tratamiento 2, grupos III e IV) tuvieron cicatrización completa (Cuadro 1).

Entre el tratamiento 1 (GI e GII) y el grupo testigo (GV), no se encontraron diferencias significativas, probablemente, por el escaso número de animales en cada uno de los grupos. Esta tendencia puede ser mejor visualizada en la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier (Figura 1). No hubo diferencia entre el tratamiento 2 (GIII e GIV) y el grupo control. En el presente trabajo, ocurrió cura espontánea en apenas un 5 % de los animales del GV, corroborando lo descrito por Rebhun⁽¹⁶⁾, quien

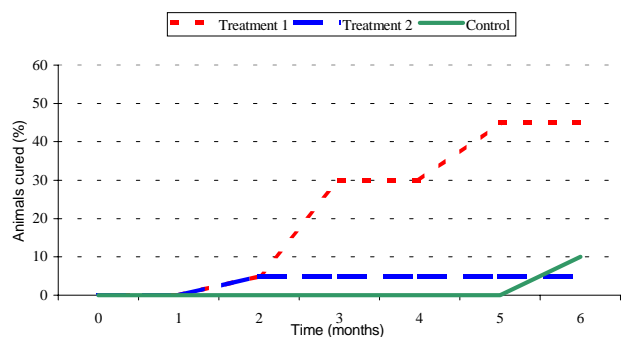
associated copper combination (treatment 2, GIII and GIV) with full wound healing (Table 1).

No statistically-significant differences were observed between treatment 1 (GI and GII) and the controls (GV), perhaps due to the reduced number of animals used in each group. The trend can be better visualized using the Kaplan-Meier survival curve (Figure 1). No statistical difference was observed between treatment 2 (GIII and GIV) and the controls (GV). In this study, a spontaneous cure rate of only 5 % was observed among G5 animals, matching Rebhun's⁽¹⁶⁾ report, that spontaneous cure is rare in untreated cattle, and it can occur only 6 mo after lesion appearance.

The logistic regression analysis of cure rates after the different treatments regardless of cure times shows differences ($P < 0.05$) among groups (Table 2). SQ injection of calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate yielded a higher number of animals cured (45.0 %) at the end of the experimental period, as compared with copper lactobionate (5 %) and the controls (10 %). The presence of edema, hypersensitivity and hyperemia at injection site of animals with non-pigmented skin suggests that treatment 1 resulted in a clinically-stronger inflammatory reaction which might have promoted a non-specific immune response,

Figura 1. Tiempo de recuperación de bovinos con papilomatosis cutánea tratados con etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre (Tratamiento 1), lactobionato de cobre (Tratamiento 2) o salina (Testigo)

Figure 1. Cure times of cattle with cutaneous papillomatosis treated with calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate (Treatment 1), copper lactobionate (Treatment 2) or saline (Control)



manifiesta que es rara la cura espontánea de bovinos no tratados, pudiendo ocurrir hasta después de seis meses del surgimiento de las lesiones.

Analizando el efecto de las clases de tratamiento sobre la cura de la papilomatosis cutánea con el análisis de regresión logística, independientemente del tiempo de recuperación, también se constató diferencia ($P < 0.05$) entre los grupos (Cuadro 2). La aplicación parental de etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre propició un mayor número de animales recuperados (45.0 %) al término del período experimental, comparada al empleo de lactobionato de cobre (5 %) y al grupo control (10 %). La presencia de edema, aumento de sensibilidad e hiperemia en el lugar de aplicación observada en los animales de piel despigmentada, sugieren que el principio activo del fármaco empleado en el Tratamiento 1 ha desencadenado clínicamente mayor reacción inflamatoria, pudiendo haber favorecido una respuesta inmunológica inespecífica, y consecuentemente, resultando en la recuperación de los animales. Contradiendo lo encontrado, Bala *et al*⁽¹⁾ afirmaron que el cobre ejerce actividad anti inflamatoria, especialmente cuando está asociado a enzimas como la ceruloplasmina y la súper óxido dismutasa.

therefore animal cure. This is opposite to the findings reported by Bala *et al*⁽¹⁾, who assured that copper exerts an antiinflammatory activity, particularly in association with enzymes such as seruloplasmine and superoxide dismutase. Serum copper concentration-dependant oxidative and antiinflammatory activities of seruloplasmine have been described⁽¹⁷⁾. In other words, low copper concentrations are associated with reduced seruloplasmine activity, therefore producing a milder inflammatory reaction. On the other hand, Radostitis *et al*⁽²⁾ stated that experimental bacterial and viral infections of cattle can rapidly cause transient inflammation despite of serum seruloplasmine activity or plasma copper concentrations, suggesting that copper plays an important protective role against infectious diseases, thus exerting a positive influence on animal convalescence, even though in this study no serum seruloplasmine was given.

When the clinical forms of lesions were compared separately –regardless of treatment–, a difference ($P < 0.05$) was found among groups with pediculated *vs* flat lesions (Table 2). Nine animals (36 %) with pediculated papilloma out of all treated cattle were cured, while only 2 (8 %) animals with flat papillomatosis were cured. In a study published by

Cuadro 2. Vacas curadas de papilomatosis cutánea de acuerdo con el tratamiento recibido, la forma clínica de la lesión y la edad

Table 2. Female cattle cured from cutaneous papillomatosis in accordance with treatment, clinical presentation, and age

Factor	Total N	Cured		CI (95,0%)		P_1	P_2	OR
		N	%	Min.	Máx.			
Treatment:						0.016	0.012	5.032
Treatment 1	20	9	45.0 ^a	23.2	66.8			
Treatment 2	20	1	5.0 ^b	0.0	14.6			
Control	10	1	10.0 ^b	0.0	28.6			
Clinical form:						0.027	0.049	6.469
Pediculated	25	9	36.0 ^a	17.2	54.8			
Flat	25	2	8.0	0.0	18.6			
Age (months):						0.012	0.016	4.701
00 — 12	20	9	45.0 ^a	23.2	66.8			
13 — 36	15	1	6.7 ^b	0.0	19.3			
37 — 72	15	1	6.7 ^b	0.0	19.3			

¹Univariate logistic regression analysis; ²multivariate logistic regression analysis; ^asignificant; ^bnon significant.

También se ha descrito que la actividad oxidativa sérica y anti inflamatoria de la ceruloplasmina es directamente proporcional a la concentración sérica del cobre⁽¹⁷⁾, es decir, la baja concentración de este elemento está asociada a una menor actividad de ceruloplasmina, y consecuentemente, menor reacción inflamatoria. En contrapartida, Radostitis *et al*⁽²⁾ han citado que las infecciones bacterianas y virales experimentales de bovinos pueden causar rápida inflamación, aunque transitoria, de la actividad de la ceruloplasmina sérica y de la concentración plasmática del cobre, sugiriendo que el micro elemento tiene un papel protector importante ante las enfermedades infecciosas, pudiendo influenciar positivamente la convalecencia del animal. Aunque en el presente estudio no se realizó la dosificación sérica de ceruloplasmina.

Al comparar aisladamente la forma clínica de las lesiones, independiente del tratamiento empleado, se encontró diferencia ($P < 0.05$) entre los grupos de forma pedunculada y plana (Cuadro 2). Del total de bovinos tratados, nueve (36 %) portadores de papiloma pedunculado se recuperaron, mientras tanto solamente en dos (8 %) animales acometidos de papilomatosis plana los procedimientos terapéuticos empleados resultaron eficientes. En un estudio realizado por Santin⁽¹⁴⁾, empleando diferentes protocolos de tratamiento, también hubo mejores resultados en animales con papilomas pedunculados. No obstante, se ha establecido⁽¹⁸⁾ que también puede haber caída de los papilomas sin ningún tratamiento, suponiendo la ocurrencia de una inmunidad natural, hecho más evidente en bovinos adultos. Mientras tanto, esta cura espontánea es extremadamente lenta y a los animales les lleva mucho tiempo para recuperarse de las consecuencias de los daños orgánicos secundarios sufridos durante la manifestación clínica de la enfermedad. También otros investigadores mencionan, que animales portadores de papilomas de la clase pedunculado respondieron mejor a los tratamientos empleados^(19,20,21). Capellaro *et al*⁽²²⁾, al estudiar papilomas típicos (pedunculados) y atípicos (planos), mencionan que cuando el animal presentaba al mismo tiempo ambas clases de papiloma, el típico responde con mayor facilidad que el atípico. Silva *et al*⁽²³⁾, al repetir el tratamiento de bovinos no recuperados tras 90 días, se obtuvieron apenas 45

Santin⁽¹⁴⁾ with different treatment protocols, better results were obtained among animals with pediculated papilloma. It has also been stated⁽¹⁸⁾ that papillomas can also be cured with no treatment, assuming natural immunity. This is particularly valid for adult cattle. Spontaneous cure is extremely slow, and animals typically spend a long time to recover from the secondary damages associated with the clinical expression of the disease. Other authors^(19,20,21) have also stated that animals with pediculated papillomas have responded better to treatment. Capellaro *et al*⁽²²⁾ published that in animals with the simultaneous presentation of both papilloma types (i.e.: typical or pediculated, and atypical or flat papillomas), typical papillomas responded to treatment more readily than atypical papillomas. Retreatment of cattle showing no cure 90 d after the first therapy⁽²³⁾, resulted in 45 (29.6 %) and 33 (30.8 %) animals cured with the flat and pediculated presentations, respectively. Contrary to these results, other authors⁽²⁴⁾ have stated that animals with flat papilloma responded better to repeated treatments than those with pediculated papilloma.

A higher ($P < 0.05$) cure rate (45 %) was obtained in the 0-10 mo-old bracket (Table 2). This is in agreement with other authors⁽²¹⁾ who evaluated 570 cattle with various age ranges with cutaneous papillomatosis, showing a trend among animals < 24 mo of age for improved response to treatment. Rosenberger⁽⁹⁾ described that the extent and duration of papilloma growth are related with the increased age, genetic susceptibility, poor management, and immunodeficiency. The problem can affect up to 75 % of the herd, and due to the introduction of new susceptible animals, this enzootic condition can last for years. In accordance with some workers⁽²⁴⁾, the incidence of bovine cutaneous papillomatosis can be higher among young cattle, from 6 mo to 2 yr of age. The disease can adopt several different forms and it can affect several different body sites.

The multivariate logistic regression analysis of the three factors studied together (treatment, lesion form and age) throughout the experiment revealed that all three factors have an influence on cure rates ($P < 0.05$).

(29.6 %) bovinos recuperados, portadores de la forma plana y 33 (30.8 %) de los animales acometidos por la forma pedunculada. Al contrario de estos resultados, otros autores⁽²⁴⁾ han citado que aparentemente los animales que poseían papilomas planos presentaron mejores respuestas a la repetición de los tratamientos que los que mostraron papilomas pedunculados.

Se obtuvo un mayor porcentaje (45 %) de animales recuperados ($P < 0.05$) en el rango de cero a 12 meses de edad (Cuadro 2). Este resultado está de acuerdo con la afirmación de otros autores⁽²¹⁾ quienes evaluaron 570 bovinos en diferentes rangos de edad, portadores de papilomatosis cutánea y resaltaron que hubo una tendencia de los bovinos con edad inferior a 24 meses a responder mejor a los tratamientos que los demás. Rosenberger⁽⁹⁾ ha descrito que la extensión y duración del crecimiento de los papilomas están relacionadas con la edad, receptividad genética, manejo inadecuado y a la inmunodeficiencia. El problema puede alcanzar hasta el 75 % de un hato y por la existencia de nuevos animales susceptibles, la enzootia puede durar años. De acuerdo con algunos investigadores⁽²⁴⁾, la papilomatosis cutánea bovina tiene mayor incidencia en animales jóvenes, entre seis meses y dos años, pudiendo presentarse bajo formas y localizaciones variadas.

Analizando la influencia de los tres factores estudiados en conjunto (tratamiento empleado, forma clínica de las lesiones y edad) sobre la tasa de recuperación de los animales a lo largo del experimento, el análisis de regresión logística multivariada reveló que todos ejercen influencia sobre la recuperación de la enfermedad ($P < 0.05$).

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

La utilización parental del etilenodinitrilo tetracetato de calcio y cobre fue más eficaz en el tratamiento de la papilomatosis cutánea bovina cuando se comparó con la aplicación de lactobionato de cobre y asociaciones. Los animales portadores de la forma clínica pedunculada de la papilomatosis presentaron mayor frecuencia de cura que los portadores de la forma plana. Los bovinos que respondieron mejor al tratamiento fueron los de hasta 12 meses de edad.

CONCLUSIONS AND IMPLICATIONS

Calcium/copper ethylenedinitrile tetraacetate was more efficacious than copper lactobionate and other copper combinations in the treatment of bovine cutaneous papillomatosis. Cattle with the pediculated clinical presentation had a higher cure rate than those with the flat form. The best response to treatment was seen among animals up to 12 mo of age.

End of english version

LITERATURA CITADA

1. Bala S, Lunney JK, Failla ML. Effects of copper deficiency on T-cell mitogenic responsiveness and phenotypic profile of blood mononuclear cells from swine. *Am J Vet Res* 1992;53:1229-1231.
2. Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. Clínica Veterinária: um tratado de doença dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos. 7th ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 2002.
3. Jubb TF, Schugel LM. The role of trace minerals in bovine lameness requiring veterinary treatment in pasture-fed dairy cows in East Gippsland. *Aust Vet J* 1991;21:24.
4. Corrêa WM, Corrêa CNM. Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos. 2nd ed. Rio de Janeiro, Brasil: Medsi; 1992.
5. Smith BP. Tratado de medicina interna de grandes animais. 1st ed. São Paulo, Brasil: Manole; 1994.
6. Bloch N, Sutton RH, Breen M, Spradbrow PB. Identification of papillomaviruses in scrapings from bovine warts by use of the polymerase chain reaction. *Vet Res Com* 1997;21(1):63-68.
7. Horn SC, Artech CCP. Situação parasitária da pecuária no Brasil. *A Hora Veterinária* 1985;4(23).
8. Rai RB, Ahlawat SPS, Surgriv S, Nagarajan V, Singh S. Levamisole hydrochloride: an effective treatment for stephanofilarial dermatitis (humpsore) in cattle. *Trop Anim Heal Prod* 1994;26(3):175-176.
9. Rosenberger G. Enfermidades de los bovinos. 1st ed. Buenos Aires, Argentina: Hemisfério Sur, 1989.
10. Sturion DJ, Pardo PE, Tanaka NM. Tratamento da papilomatose bovina com implante axilar. *Unimar Ciência* 1997;6:51-56.
11. Silva LAF. Tratar das verrugas é uma dor de cabeça. *DBO* 2003;22(271):132-136.
12. Lee KP, Olson C. Histochemical studies of experimentally produced bovine fibropapillomas. *J Inv Derm* 1969;52(5):454-464.
13. Gupta MP, Gupta PP, Rathore SS, Gupta AK. Bovine cutaneous papillomatosis – a case report. *Ind Vet J* 1989;66:358-359.
14. Santin API. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros: comparação de diferentes tratamentos e caracterização anatomopatológica [tesis maestría]. Goiânia, GO, Brasil: Universidade Federal de Goiás; 2001.

TRATAMIENTO DE LA PAPILOMATOSIS CUTÁNEA BOVINA

15. Curi PR. Metodología e análise pesquisa em ciências biológicas, 1st ed. Botucatu, Brasil: Gráfica e Editora Tipomic, 1997.
16. Rebhun WC. Doenças do gado leiteiro. 1st ed. São Paulo, Brasil: Roca Ltda. 2000.
17. Borges AS, Amorim RM, Kuchembuck MRG, Araújo RS, Silva SB, Silva HF, *et al.* Correlação entre a atividade sérica da ceruloplasmina e os teores sérico e hepático de cobre em novilhas Nelore. *Arq Br Med Vet Z* 2005;57(2):150-155.
18. Melo CB, Leite RC. Papilomatose bovina. *C Vet Tr* 2003;6(1):1-12.
19. Silva LAF, Santin API, Fioravanti MCS, Dias Filho FC, Eurides D. Papilomatose bovina: comparação e avaliação de diferentes tratamentos. *A Hora Veterinária* 2001;21(121):55-60.
20. Santin API, Brito LAB. Estudo da papilomatose cutânea em bovinos leiteiros: comparação de diferentes tratamentos. *Ciência Animal Brasileira* 2004;5(1):39-45.
21. Silva LAF, Santin API, Fioravanti MCS, Jaime VS, Eurides D, Dias Filho FC, *et al.* Avaliação da eficiência de diferentes tratamentos da papilomatose cutânea bovina. *Vet Not* 2004;10(2):35-41.
22. Capellaro CEMPM, Ribeiro LOC, Mueller SBK, Piegas NS. Estudo da morfologia e histopatologia de diferentes tipos de papilomas bovinos. *Biológico* 1978;44:307-316.
23. Silva LAF, Veríssimo ACC, Viana Filho PRL, Fioravanti MCS, Eurides D, Linhares GFC, *et al.* Eficiência da repetição de diferentes protocolos de tratamento para a papilomatose bovina. *Rev Fac Z Vet Agr Ar* 2004;11(1):61-76.
24. Richtzental LJ, Ribeiro LOC. Papilomatose bovina (verruca-figueira). *Rev Br Med Vet* 1996;5(3):7-11.

