

# PROTEÇÃO ANTI-HELMÍNTICA DO 2,6-DIODO-4-NITROFENOL, NA HEMONCOSE OVINA<sup>1</sup>

JOÃO CARLOS GONZALES<sup>2</sup> e PEDRO CABRAL GONÇALVES<sup>3</sup>

**SINOPSE.**— Observações preliminares a campo revelaram proteção anti-helmíntica em ovinos tratados com 2,6-diiodo-4-nitrofenol (Disofen) contra a infestação natural por *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803) durante o período aproximado de 60 dias, porém, não contra *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Strongyloides* e *Oesophagostomum*.

Em três grupos de ovinos sensíveis e mantidos em condições indenes, as infestações artificiais com 25.000 larvas de *H. contortus*, aos 17, 36 e 56 dias após a medicação com Disofen, foram inibidas pela ação do anti-helmíntico. Verificou-se ainda o prolongamento do período pré-patente da infestação experimental para 64, 32 e 25 dias, respectivamente, nos três grupos.

## INTRODUÇÃO

Dentre as endoparasitoses dos ovinos, a produzida por *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803) se constitui num dos maiores problemas para os ovinos no Rio Grande do Sul. O seu combate repousa predominantemente nas medicações com anti-helmínticos que asseguram, em geral, controle satisfatório das infestações.

As drogas, em geral, não asseguram proteção por intervalo maior que um mês entre as medicações, por não possuírem poder residual, manifestado pela proteção anti-helmíntica.

O uso a campo do Disofenol permitiu um maior espaçamento entre as medicações, em determinadas épocas do ano, principalmente no verão, quando os ovinos são infestados por *H. contortus*.

Wood *et al.* (1961) introduziram o uso do Disofenol injetável para tratamento de *Ancylostoma caninum*, *A. braziliense* e *Uncinaria stenocephala* em cães dos Estados Unidos da América do Norte. Usaram a dose de 7,5 mg/kg, por via subcutânea. Não observaram atividades contra *Toxocara* sp, cestódeos e formas imaturas de *Ancylostoma* sp.

Darne e Webb (1964) confirmaram a eficácia do referido produto no combate à ancilostomose canina. Observaram também a sua eficácia contra *Spirocerca lupi*, assim como a sua ineficácia em infestações por *Dipylidium caninum*, *Toxocara canis* e *Dirofilaria immitis*.

Amaya (1962) usou o Disofenol no homem, nas doses de 1, 2, 3 e 4 mg/kg, com resultados negativos frente à infestação por *Ancylostoma duodenale*. Observou que o produto é absorvido rapidamente, alcançando concen-

tração sanguínea máxima dentro de seis horas. Após, sofre um decréscimo com estabilização dentro de 24 horas. A partir das 24 horas, a droga sofre uma eliminação lenta. Aos 30 dias ainda se observa uma quantidade detectável. Conclui que a vida média do produto no plasma sanguíneo é de, pelo menos, um mês de duração. Ressalva, ainda, que tal aspecto contra-indica a administração continuada e repetida do produto, pois se produziria um efeito acumulativo com possibilidades de aparecimento de sinais de intoxicação.

Rocha *et al.* (1966) usaram o Disofenol por via oral na dose de 15 mg/kg e obtiveram bons resultados frente à ancilostomose canina. O mesmo tratamento não mostrou efeito sobre *Trichuris vulpis*.

Rocha *et al.* (1965) utilizaram o Disofenol em ovinos, por via subcutânea, na dose de 7,5 mg/kg. Observaram boa eficácia contra *H. contortus*.

Gonçalves e Gutierrez (1966) usaram o Disofenol injetável em bovinos, na dose de 10 mg/kg. Observaram eficácia frente a *H. placei*, *Bunostomum phlebotomum* e *Oesophagostomum radiatum*. Não observaram eficácia em infestações por *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei* e *Cooperia* sp.

Rocha *et al.* (1967) relataram suas observações sobre o poder residual do Disofenol. Afirmaram que mais de 10.000 ovinos e mais de 500 bovinos de São Paulo, Rio Grande do Sul e Paraná, tratados com 7,5 e 10 mg/kg, respectivamente, por via subcutânea, permaneceram com contagens de ovos por grama de fezes iguais ou próximas a zero durante cinco a oito meses. Esclarecem também que lotes testemunhas, mantidos nas mesmas condições, exibiram altas contagens de ovos por grama de fezes, durante o mesmo período, e muitos deles manifestaram sintomas clínicos de verminose. Necropsias de animais de ambos os grupos revelaram que os tratados estavam livres de infestação gastrointestinal por Strongyloidea e Rhabdiasoidea enquanto os testemunhas apresentavam-se intensamente parasitados.

Barbério (1969), trabalhando com I<sup>131</sup> incorporado à molécula de Disofenol, acompanhou sua permanência e distribuição no organismo de ovinos. Sugere que a substância em estudo alcança e mantém no plasma con-

<sup>1</sup> Aceito para publicação em 29 jun. 1972.

<sup>2</sup> Apresentado como tese do Curso de Pós-Graduação (M.S.) e realizado com bolsa do Conselho Nacional de Pesquisas.

<sup>3</sup> Aux. Ensino da Disciplina de Doenças Parasitárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Caixa Postal 778, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Professor Adjunto, Responsável pela Disciplina de Doenças Parasitárias da Faculdade de Veterinária da UFRGS.

centrações particularmente elevadas durante longo tempo.

Gordon (1969), em observação prévia, refere que 40 dias após o tratamento oral com Disofenol não se observou efeito protetor quando se administraram larvas de *H. contortus*. Refere ainda que a medicação subcutânea com Disofenol mostrou um período de marcada proteção acima de 60 dias, e que falharam as tentativas de infestação quando efetuadas aos 30 e 40 dias após a medicação. Refere também que com larvas administradas aos 60 dias o efeito protetor foi variável.

Correa (1969), trabalhando em controle de verminoses ovinas no município de Livramento, Rio Grande do Sul, observou que os rebanhos de ovinos tratados com Disofenol por via subcutânea permaneceram livres de *H. contortus* por períodos aproximados de 90 dias na época de verão.

O objetivo deste trabalho foi esclarecer algumas dúvidas existentes entre as observações referentes ao uso do Disofenol.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, 10 ovinos fêmeas mestiças Corriedale, com dois anos e meio, foram desinfestadas com sucessivas doses de anti-helmínticos de largo espectro e mantidas no estábulo. Posteriormente tais animais foram medicados com Disofenol\*, na dose de 7,5 mg/kg, por via subcutânea, e soltos num potreiro.

De 15 em 15 dias eram soltos, nesse potreiro, lotes de cinco ovinos num total de cinco lotes, com as mesmas características e desinfestados também com produtos de amplo espectro, mas não com Disofenol, pois serviam de testemunhas ao lote tratado.

Posteriormente, iniciou-se uma nova fase experimental em que se utilizaram as infestações artificiais de *H. contortus*.

Para tal foi usado um estábulo com piso ripado e elevado do chão. Foram estabelecidos 21 ovinos com idades aproximadas de dois anos e meio, fêmeas mestiças Corriedale e que nunca haviam sido medicadas com Disofenol. Tais animais receberam 10 medicações com anti-helmíntico de amplo espectro, com intervalos de sete dias. Durante esse período, efetuaram-se exame de fezes (técnica de Gordon & Whitlock) e cultura de larvas. Quando todos os animais se apresentavam com vários e sucessivos exames de fezes e culturas de larvas negativos, efetuou-se a inoculação de 25.000 larvas infestantes.

As larvas foram obtidas através de cultura em estufa a 25° C, durante sete dias, de macerado de fêmeas de *H. contortus*.

As infestações, além de serem controladas por exames de fezes, também o eram por cultura de larvas.

Quando as infestações demonstraram contagens elevadas e já em fase decrescente, com alguns ovinos apresentando sintomas clínicos de hemoncose, foi efetuada a medicação com Disofenol.

Os animais foram medicados de acordo com o peso e receberam Disofenol na dose de 7,5 mg/kg, por via subcutânea.

Após 17 dias de medicação, um lote de cinco animais (A) dos 15 infestados primitivamente e medicados com Disofenol, recebeu por via oral 25.000 larvas infestantes de *H. contortus*. Após 36 dias da medicação, um segundo lote de cinco animais (B) recebeu a inoculação e após 56 dias da medicação um terceiro lote de cinco animais (C) recebeu a mesma inoculação.

Do lote primitivo de 21 animais, restavam seis que ainda permaneciam livres de qualquer infestação e que em grupos de dois serviram de testemunhas dos grupos infestados. Tais ovinos foram utilizados apenas para comprovar a viabilidade das inoculações nos diversos grupos, entre os quais foram distribuídos ao acaso.

Após as inoculações fizeram-se exames de fezes e cultura de larvas de cinco em cinco dias.

#### RESULTADOS

##### *Experimento a campo*

O lote de 10 ovinos desinfestados e medicados com Disofenol, que foi colocado num potreiro, estabeleceu infestações por *Thichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp., *Strongyloides* spp. e *Oesophagostomum* spp., alterando sensivelmente seu estado físico, ocorrendo inclusive a morte de dois animais.

Desse lote, apenas três animais estabeleceram infestações por *H. contortus* aos 60 dias de permanência nesse potreiro.

Nessa oportunidade, os animais apresentavam-se em péssimo estado de saúde, motivando desta forma a suspensão das observações a campo.

Os animais testemunhas, que eram colocados junto aos tratados de 15 em 15 dias, desenvolveram pesadas infestações por *H. contortus* e pelos outros helmintos citados.

##### *Experimento em estábulo*

Conforme o Quadro 1, observa-se que as infestações efetuadas próximo da medicação (lote A) apresentaram um período pré-patente longo. Neste lote, dois dos animais não estabeleceram a infestação até 120 dias, quando se deu por concluída a experimentação.

No entanto, as infestações efetuadas distante da medicação (lote C) se estabeleceram com períodos pré-patentes curtos e próximos da normalidade. Infestações efetuadas após 36 dias da medicação (lote B) apresentaram um período pré-patente intermediário quando comparado com os demais obtidos.

Observou-se também que os lotes A e B apresentaram baixas contagens de ovos por grama de fezes, sem evidenciar sintomatologia clínica de hemoncose. No lote C, as contagens de ovos foram elevadas e os animais apresentaram sintomatologia clínica de hemoncose.

\* Disoffen, marca registrada da Usafarma S.A.

QUADRO 1. Comportamento dos lotes infestados a diferentes intervalos após medicação com Disofenol.

Lotes	Infestação após medicação (dias)	Animais	Contagem* (ovos por grama de fezes)	Período pré-patente (dias)	N.º de dias com exame de fezes negativo <sup>b</sup>	Sintomas clínicos de hemocose
A	17	1	100	64	81	não
		2	900	69	86	"
		3	200	74	91	"
		4	0	—	120 <sup>c</sup>	"
		5	0	—	120 <sup>c</sup>	"
		Test.	9.000	20		sim
		Test.	10.000	20		sim
B	36	1	200	32	68	não
		2	700	37	73	"
		3	400	37	73	"
		4	400	42	78	"
		5	0	—	120 <sup>c</sup>	"
		Test.	12.000	20		sim
		Test.	7.000	20		"
C	56	1	3.700	25	81	"
		2	400	25	81	"
		3	1.400	25	81	"
		4	1.300	30	86	"
		5	1.700	30	86	"
		Test.	7.400	20		"
		Test.	15.600	20		"

\* Os exames de fezes se referem a valores máximos observados durante a experimentação.

<sup>b</sup> Refere-se à soma do período pré-patente com o número de dias decorridos entre a medicação e infestação.

<sup>c</sup> Estes animais permaneceram com exames de fezes e cultura de larvas negativos até 120 dias, quando se deu por concluída a experimentação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os trabalhos, visando evidenciar a permanência do Disofenol no organismo do homem (Amaya 1962), e dos animais (Barbério 1969), demonstraram a presença de resíduos deste medicamento no plasma sanguíneo por mais de 30 dias.

Um fato observado, qual seja, o maior espaçamento entre as medicações contra o *H. contortus*, quando utilizado o Disofenol nos meses de verão, permitiu supor que tal permanência do produto no organismo protegê-lo-ia contra as reinfestações.

Rocha *et al.* (1967) atribuem poder residual ao Disofenol, afirmando que os animais medicados com essa droga permaneceram por cinco a oito meses com contagens de ovos por grama de fezes iguais ou próximas a zero, e que os exames necroscópicos revelaram a inexistência de helmintos gastrintestinais pertencentes às superfamílias Rhabdiasoidea e Strongyloidea.

Em nosso trabalho, verificamos proteção anti-helmíntica do Disofenol somente em *H. contortus*. As verificações preliminares a campo evidenciaram a falha do produto em infestações por *Strongyloides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp. e *Oesophagostomum* spp., contrariando as observações de Rocha *et al.* (1967).

Além disso, observamos um período menor de proteção contra as infestações, em discordância com os achados dos mesmos autores.

O Disofenol apresenta proteção ao estabelecimento das infestações artificiais e naturais por *H. contortus*, em ovinos.

As infestações com larvas infestantes de *H. contortus* aos 17 e 36 dias após a medicação com Disofenol estabeleceram-se em períodos pré-patentes longos com baixas contagens de ovos por grama de fezes e sem sintomatologia clínica. No entanto, as infestações aos 56 dias após a medicação se estabeleceram com períodos pré-patentes aproximados do normal, com altas contagens de ovos por grama de fezes e com sintomatologia clínica, em ovinos.

O Disofenol não apresenta proteção ao estabelecimento das infestações por *Trichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp., *Strongyloides* spp. e *Oesophagostomum* spp., em ovinos.

REFERÊNCIAS

Amaya, F. 1962. Resultados clínicos del 2,6-diiodo-4-nitrofenol. Revta Fac. Med. Bogotá 30(3):45-50.

- Barbério, J.C. 1969. 2,6-diiodo-4-nitrofenol<sup>125</sup>I (Disofen). Mecanismo de ação da droga em carneiros. *Ciência e Cultura*, S. Paulo, 21(2):426.
- Correa, J.A.B. 1969. Comunicação pessoal.
- Darne, A. & Webb, J.L. 1964. The treatment of ankilostomiasis and spirocercosis in dogs by the new compound, 2,6-diiodo-4-nitrofenol. *Vet. Rec.* 76(6):171-172.
- Gonçalves, P.C. & Gutierrez, V.C. 1966. Ensaio de 2,6-diiodo-4-nitrofenol para tratamento de nematodíase de bovinos naturalmente infestados. XXI Conf. Anual Soc.Paulista Med. Vet., São Paulo.
- Gordon, H. McL. 1969. Comunicação pessoal.
- Rocha, U.F., Campos, M.S., Pruculi, J.O., Serra, G.R., Rocha, C.A. & Fonseca, N. 1965. Disofenol, novo antihelmíntico injetável contra a hemoncose óvina (Nota prévia). *Biológico*, S. Paulo, 31(9):195-197.
- Rocha, U.F., Campos, M.S., Serra, R.G. & Rocha, C.A. 1966. Ensaio do tratamento da ancilostomose e da Tricuriase, em cães naturalmente infestados, por meio do 2,6-diiodo-4-nitrofenol (Disofen) administrado por via oral. *Revta Med. Vet.*, S. Paulo, 2(1):33-39.
- Rocha, U.F., Serra, R.G., Rocha, C.A., Mendes, M.F.M., Campos, M.S., Pruculi, J.O., Costa, J.N. & Ribeiro, R. 1967. O poder residual do 2,6-diiodo-para-nitrofenol no tratamento das nematodíases de ovinos e bovinos. *Bolm Ind. Anim.*, S. Paulo, 24:105-110.
- Wood, I.B., Pankavich, J.A., Wallace, W.S., Thorson, R.E., Burkhart, R.L. & Waletzky, E. 1961. Disofenol and injectable anthelmintic for canine hookworms. *J. Am. vet. med. Ass.* 139(10):1101-1105.

ABSTRACT.- Gonzales, J.C.; Gonçalves, P.C. [Anthelmintic effectiveness of 2,6-diiodo-4-nitrofenol against *Haemonchus contortus* in sheep]. Proteção anti-helmíntica do 2,6-diiodo-4-nitrofenol, na hemoncose ovina. *Pesquisa Agropecuária Brasileira, Série Veterinária* (1973) 8, 21-24 [Pt, en] Univ. Fed. Rio Grande do Sul, Caixa Postal 776, Porto Alegre, RS, Brazil.

Preliminary field observations showed anthelmintic effectiveness of 2,6-diiodo-4-nitrofenol (Disofen) when used against natural infections of *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803) in sheep during a period of approximately 60 days. No protection against *Trichostrongylus* sp., *Ostertagia* sp., *Strongyloides* sp., and *Oesophagostomum* sp., was observed.

Three groups of sheep, free of *Haemonchus contortus* as determined by fecal examinations and maintained in worm-free quarters, were experimentally infected with 25,000 larvae of *H. contortus* 17, 36 and 56 days after medication with Disofen. Disofen significantly reduced the number of larvae that matured to adults, as determined by egg count, and lengthened the prepatent period in correlation with the approximation of infection to time of medication, i.e., to 64, 32 and 25 days, respectively, for the groups infected 17, 36 and 56 days after medication with Disofen.