

# CLOSANTEL (R 31.520) NO TRATAMENTO DA DERMATOBIA HOMINIS (LINEU JR., 1781)<sup>1</sup>

GERALDO CHAIA<sup>2</sup>, LOURENÇO CHIARI, DALVA CÂNDIDO DA SILVA<sup>3</sup> e JORGE GUERRERO<sup>4</sup>

**RESUMO** - A ação terapêutica do Closantel (R 31.520) (sintetizado pela Janssen Pharmaceutica - Besse - Bélgica) foi verificada em roedores e bovinos experimentalmente infestados pelo berne (*Dermatobia hominis*) (Lineu Jr., 1781). Em ratos tratados com dose única de 20 mg/kg I.M. o percentual de cura foi de 88,9%, enquanto que em bezerros (dose única de 10 e 12,5 mg/kg) os percentuais de cura foram de, respectivamente, 95,5 e 97,3%. Foram também observadas a ação profilática e a ação larvívica do closantel, em dermatobiose de rato e de bovino.

Termos para indexação: terapêutica, dermatobiose bovina, *Dermatobia hominis*, bernas.

CLOSANTEL (R 31.520) IN THE TREATMENT OF "BERNES" (DERMATOBIA HOMINIS) (Lineu Jr. 1781).

**ABSTRACT** - The therapeutical activity of closantel (R 31.520), a compound synthesized by Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium, was observed in rats and bovines experimentally infested by "bernes" (*Dermatobia hominis*). Rats treated with a single dose (20 mg/kg I.M.) presented a percentage of cure of 88.9%, while in bovines a single dose of 10 and 12.5 mg/kg showed a percentage of efficacy of 95.5 and 97.3%, respectively. The preventive and larvicidal activities were also observed in rats and bovines infested by larvae of *D. hominis*.

Index terms: bovine dermatobiosis, therapy, *Dermatobia hominis*, bots.

## INTRODUÇÃO

A atividade terapêutica do closantel tem sido demonstrada para algumas espécies de nematódeos, trematódeos e artrópodes de ovinos e bovinos.

Chaia et al. (1975) desenvolveram uma técnica para a seleção de compostos com suposta atividade em berne (*Dermatobia hominis*), utilizando ratos experimentalmente infestados em laboratório. Na mesma época, utilizando a referida técnica em testes preliminares de novos compostos, foi encontrado o closantel (R 31.520) com atividade para esta parasitose em roedores. Posteriormente, a atividade deste composto foi verificada também contra larvas de berne (*Dermatobia hominis*) num pequeno número de bovinos (Guerrero et al. 1975 e Lombardero & Luciani 1978). O presente trabalho relata um processo de pesquisa para estudar a atividade larvívica e profilática do closantel contra

larvas de *Dermatobia hominis*, e procura também ampliar os dados obtidos anteriormente.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Infecção dos animais - Ratos

Setenta e nove ratos da cepa *Wistar* (100 g) foram infestados individualmente com quatro larvas de *D. hominis* e mantidos em condições de laboratório. Os ratos foram divididos em diferentes grupos, sendo os primeiros grupos, a.1 e a.2, constituídos de quatorze animais e os outros grupos, de b.1 a b.13, constituídos pelos restantes 65 animais.

### Bovinos

Dezesseis bezerros de, aproximadamente, 100-150 kg, mantidos isoladamente em boxes cimentados e cobertos por tela (malha de um centímetro), foram infestados com larvas de *D. hominis* e divididos em cinco grupos assim discriminados:

### Grupo a

Constituído por quatro animais infestados individualmente com 250 larvas.

### Grupo b

Os quatro animais pertencentes a este grupo foram infestados por duas vezes, a cada sete dias, com um número variável de larvas. Os dois primeiros animais receberam,

<sup>1</sup> Aceito para publicação em 22 de maio de 1980.

<sup>2</sup> Farmacêutico, Ph.D., Instituto de Pesquisas Johnson & Johnson - Doenças Endêmicas, Via Anhanguera km 106, Caixa Postal 105, CEP 13.170 - Sumaré, SP.

<sup>3</sup> Biólogo, Sumaré, SP.

<sup>4</sup> Med. Vet., Ph.D., Pitman-Moore, Inc., P.O. Box 344, Washington Crossing, NJ 08560, USA.

respectivamente, 400 + 1.060, 200 + 800 e o terceiro bezerro 270 + 900 larvas.

#### Grupos c e e

Quatro bezerros foram infestados por três vezes com 400 larvas cada. Os intervalos entre as infestações foram os mesmos já mencionados no grupo b (Tabela 2).

#### Grupo d

Constituído de quatro bezerros infestados por duas vezes com 300 larvas cada, obedecendo o mesmo intervalo das infestações do grupo b.

#### Larvas infestantes

As infestações, por essas larvas, foram realizadas de acordo com a técnica descrita por Chaia et al. (1975).

#### Composto R 31.520

O composto R 31.520 (closantel) foi administrado sob a forma de solução a 5%.

#### Tratamento - Ratos

Sete ratos (a.1) foram tratados por via intramuscular (I.M.), com dose única de 20 mg/kg do R 31.520, quinze dias após a infestação. Os sete ratos restantes (a.2) ficaram sem tratamento, formando o grupo-testemunha.

Os ratos pertencentes aos grupos b.1, b.4, b.7 e b.10 (cinco ratos por grupo) receberam o closantel (I.M.) nas doses únicas de 10, 7,5, 5,0 e 2,5 mg/kg, respectivamente, um dia antes da infestação. Os grupos restantes (b.2 e b.3, b.5 e b.6, b.8 e b.9, b.11 e b.12), constituídos também de cinco animais por grupo, receberam as mesmas doses do closantel já mencionadas anteriormente, respectivamente sete e quatorze dias antes da infestação. Os cinco ratos pertencentes ao grupo b.13 permaneceram como testemunhas. (Tabela 1).

#### Bovinos - Grupo a

Dois quatro bezerros, três foram individualmente tratados (I.M.) com dose única de 8 mg/kg de closantel, respectivamente no 7º, 14º e 28º dias após a infestação. O animal restante ficou para testemunha (Tabela 2).

TABELA 1. Atividade do R 31.520 (Closantel) em dose única, em ratos experimentalmente infestados por quatro larvas (L<sub>1</sub>) de berne (*Dermatobia hominis*).

Ação	Grupos	Tratamento		Larvas vivas na necrópsia				Eficácia controlada %
		Dias antes (-) ou após (+) a infestação	Dose mg/kg I.M. x 1	Σ	X	Mínimo	Máximo	
Terapêutica*	a.1	+ 15	20	2	0,2	0	1	88,9
	a.2		T	13	1,8	1	4	0,0
	b. 1	- 1		0	0,0			100,0
	b. 2	- 7	10	0	0,0			100,0
	b. 3	- 14		2	0,5	0	2	87,5
	b. 4	- 1		0	0,0	0	0	100,0
Profilática**	b. 5	- 7	7,5	8	1,6	0	3	60,0
	b. 6	- 14		14	2,8	1	4	30,0
	b. 7	- 1		12	2,4	1	4	40,0
	b. 8	- 7	5,0	19	3,8	3	4	5,0
	b. 9	- 14		17	3,4	1	4	15,0
	b.10	- 7		19	3,8	3	4	5,0
	b.11	- 14	2,5	20	4,0	4	4	0,0
	b.12	- 21		20	4,0	4	4	0,0
	b.13		T	20	4,0	0	4	0,0

\* = 7 ratos por grupo, avaliados 10 dias após o tratamento

\*\* = 5 ratos por grupo, avaliados 17 dias após a infestação

T = Testemunha

a.2 e b.13 = Testemunha

TABELA 2. Atividade do R 31.520 (Closantel) em bezerros experimentalmente infestados por (*Dermatobia hominis*).

Grupo	Nº de bezerros usados	Dose mg/kg I.M. x 1	Infestação <sup>+</sup> (Nº de larvas por bezerro)			Condições na época do tratamento		Larvas vivas eliminadas			Eficácia controlada %
			1ª	2ª	3ª	Estádio larvário	Dias após infestação	Σ	X	%	
a	1		250			L <sub>1</sub>	7	5		2,0	82,0
	1	8	250			L <sub>2</sub>	14	5		2,0	82,0
	1		250			L <sub>3</sub>	28	6		2,4	78,6
	1*		250					28		11,2	0,0
b	1		400	1.060		L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub>	14	140		9,6	68,7
	2	8	200	800		L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub>	14	94	47,0	4,7	89,5
	1*		200	900				448		38,3	0,0
c	1	8	400	400	400	L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>3</sub>	28	115		9,6	69,3
	1*		400	400	400			375		31,2	0,0
d	2	10	300	300		L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub>	14	36	18,0	3,0	95,5
	1	12,5	300	300		L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub>	14	11		1,8	97,3
	1*		300	300				397		66,2	0,0
e <sup>++</sup>	2	8	400	400	400		x	219	109,5	9,1	70,8

+ = intervalo de seis dias

++ = tratamento preventivo

x = composto administrado sete dias antes da primeira infestação

\* = Testemunha

\*\* = o mesmo controle do grupo c

#### Grupo b

De quatro bezerros, um foi separado para testemunha e os três restantes foram tratados com closantel (dose única de 8 mg/kg intramuscular), quatorze dias após a infecção.

#### Grupo c

Dos dois bezerros, um foi separado para testemunha, e o outro, tratado com closantel (8 mg/kg I.M. x 1), 28 dias após a infestação.

#### Grupo d

Dos quatro bezerros, três foram tratados com closantel quatorze dias após a infestação, sendo dois com dose de 10 mg/kg I.M. x 1 e o outro com dose de 12,5 mg/kg. O bezerro restante foi considerado como testemunha.

#### Grupo e

Dois bezerros receberam o closantel (8 mg/kg x 1 I.M.) sete dias antes da primeira infestação. O animal testemunha deste grupo foi o mesmo do grupo c.

#### Avaliação terapêutica - Ratos

Os animais pertencentes ao Grupo a.1 foram necropsiados dez dias após o tratamento e os pertencentes aos Grupos b.1 a b.12, 17 dias após a infestação. Os bernes recolhidos em placa-de-Petri foram levados ao microscópio de dissecação e examinados, observando-se, principalmente, a sobrevivência dos mesmos.

#### Bovinos

Diariamente, após a administração do composto e durante 40 dias consecutivos, observou-se o piso dos boxes, coletando e examinando os bernes que porventura fossem eliminados. Ao mesmo tempo, examinaram-se também os animais, verificando-se os bernes mortos e retidos no tecido subcutâneo.

#### Eficácia controlada

A eficácia controlada foi tomada em relação ao número de bernes eliminados pelo grupo dos animais testemunhas, em relação ao número de bernes eliminados pelo grupo tratado.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 1 e 2. A Tabela 1 apresenta resultados dos testes efetuados em ratos. Analisando-se os resultados, pode-se concluir que o closantel, na dose de 20 mg/kg, tem efeito letal sobre as larvas de *D. hominis*. O efeito profilático aumenta em relação direta ao incremento da dose administrada, sendo que a dose de 10 mg/kg apresenta o maior índice larvicida e protetor.

A Tabela 2 mostra resultados dos testes do efeito bernicida e profilático do closantel em bezerros. Como no caso anterior, observa-se que o efeito larvicida do closantel aumenta proporcionalmente à dose injetada, sendo que a dose larvicida mais efetiva foi a de 12,5 mg/kg.

Foi observada atividade profilática de 70,8% em dois bezerros injetados com closantel na dose de 8 mg/kg, sete dias antes da infestação.

## DISCUSSÃO

O closantel é um composto químico, dotado de ação terapêutica polivalente, tendo a sua eficácia já comprovada em bovinos e ovinos para alguns nematódeos, trematódeos e artrópodes (Janssen Pharmaceutica 1977).

Westhuizen et al. (1977) verificaram, na África do Sul, a ação do closantel sobre a inibição de ovos do *Boophilus decoloratus* e Perez Arrieta et al. (1978), na Argentina, utilizando dose única de 15 mg/kg (S.C.) em bovinos quinze dias antes da infestação experimental com *Boophilus microplus*, verificaram que o desenvolvimento das teleoginas foi praticamente nulo (0 a 0,1%). Schmied & Luciani (1978) fizeram um estudo comparativo em bovinos entre o closantel (dose única 15 mg/kg S.C.) e o Asuntol - ester fosforado (banho sol. 1:600), observando, 23 dias após o tratamento uma redução de 98% de *B. microplus* nos animais tratados com closantel, quando comparados com aqueles tratados pelo Asuntol. Recentemente, Schmied<sup>5</sup> tem verificado, em trabalho de campo, que, aplicando-se uma dose de 15 mg/kg de closantel por via subcutânea cada 28 dias, os bovinos tratados permane-

ceram praticamente isentos do parasitismo pelo *B. microplus*.

Conforme podemos observar, o closantel, quando administrado em ratos, infestados pela *D. hominis*, demonstrou uma atividade terapêutica (88,9%) como também profilática, pois, principalmente nos grupos de roedores que receberam este composto (10 mg/kg x 1) no primeiro, sétimo, e décimo quarto dias antes das respectivas infestações, os percentuais de animais parasitados foram praticamente nulos (0 a 0,5% Tabela 1). A atividade do closantel em bovinos experimentalmente infestados também foi evidente, pois os percentuais de cura dos animais tratados com dose única de 8 mg/kg variaram de 68,7 a 89,5% (grupos a, b, c, Tabela 2). Entretanto, quando outros animais foram tratados com doses únicas um pouco mais elevadas (10 e 12,5 mg/kg), os percentuais de cura tornaram-se notáveis (95,5 a 97,3% - Tabela 2 - Grupo d). Outro fato importante foi o de os animais terem sido infestados por mais de uma vez antes do tratamento, para que se pudesse estudar o efeito do closantel em larvas de diferentes estádios, bem como verificar a ação do closantel sobre as formas imaturas da *Dermatobia hominis*. Este fato também foi comprovado quando os animais foram tratados isoladamente no 7º, 14º e 28º dias após as infestações, dando-nos um percentual de eficácia terapêutica de 78,6 a 82% (Tabela 2 - grupo a), mesmo quando tratados com dose menor (8 mg/kg) do que aquelas que julgamos ideais (10 e 12 mg/kg). O outro fato notado foi a ação preventiva do closantel em dermatobiose, pois este composto foi administrado em dois bovinos sete dias antes da primeira infestação, demonstrando assim uma ação terapêutica residual relativa (70,8%) até 21 dias após a sua administração (Tabela 2 - grupo e<sup>+</sup>). Aliás, esta ação residual, conforme já citado anteriormente, também tem sido verificada por Schmied (1980) em animais tratados com a dose de 15 mg/kg cada 28 dias, os quais permaneceram praticamente isentos de parasitismo pelo *B. microplus*. Devem-se ressaltar, também, os excelentes dados obtidos por Lombardero & Luciani (1978) que, ao utilizarem o closantel em dose única de 10 mg/kg em bovinos naturalmente infestados, observaram uma redução de 95 a 100% do parasitismo pela *D. hominis*.

<sup>5</sup> Johnson & Johnson Argentina, Darwin 471, Buenos Aires. Informação pessoal, janeiro 1980.

Pelos dados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir ser o closantel um composto dotado de ação terapêutica e profilática para a dermatobiose de bovinos. A prova do closantel, em condições de campo, utilizando doses mais elevadas (15 mg/kg) em animais infestados pela *Dermatobia hominis* e pelo *Boophilus microplus* indicará a utilidade prática deste composto para o controle destes dois artrópodes, de real importância econômica em nosso meio.

### CONCLUSÕES

O closantel (R 31.520) é um composto que demonstrou atividade terapêutica em roedores e bovinos experimentalmente infestados pela *Dermatobia hominis*. Em ratos, tratados com dose única de 20 mg/kg I.M. o percentual de cura foi de 88,9%, enquanto que em bezerros (dose única de 10 e 12,5 mg/kg), os percentuais de cura foram de 95,5 e 97,3%. Pelos dados obtidos, ficaram também demonstradas as ações profiláticas e larvicidas deste composto em dermatobiose de rato e bovino.

### REFERÊNCIAS

- CHAIA, G.; BORJA, G.E.M.; CHIARI, L.; SANTOS, C.N. & ABREU, R.T.L. Experimental chemotherapy of dermatobiasis in laboratory animals. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 17(5):298-306, 1975.
- GUERRERO, J.R.; CHIARI, L. & CHAIA, G. Resultados dos testes preliminares do efeito do closantel em bovinos. São José dos Campos, Instituto de Pesquisas Doenças Endêmicas, 1975. Relatório Interno Johnson & Johnson.
- JANSSEN Pharmaceutica nv internal report - basic information on closantel (R 31.520), Beerse 2340, Belgium, 1977.
- LOMBARDERO, O.J. & LUCIANI, C.A. R 31.520 Insectable and 5% en dermatobiasis del ganado bovino. Argentina, Reporte Facultad de Veterinaria de Corrientes, 1978.
- PEREZ ARRIETA, A.; MARTI VIDAL, J.; ARISTORIAN, J. & SCHMIED, L.M. Report Johnson & Johnson Argentina, Buenos Aires, 1978. (Darwin, 471).
- SCHMIED, L.M. & LUCIANI, C.A. Preventive treatment with closantel (R 31.520) 5% infection in cattle naturally infested by *Boophilus microplus* - Report Johnson & Johnson Argentina, Buenos Aires, 1978. (Darwin, 471).
- WESTHUIZEN, B.V.D.; BROODRIK, S.W. & VAN VUUREN, A. Trial report 2/77 on *Boophilus decoloratus*. South Africa, Vet. Research and Development, Transvaal, 1977.