

# COMPATIBILIDADE ENTRE DORAMECTIN E VACINA CONTRA A FEBRE AFTOSA ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE EM BOVINOS.

O. UMEHARA<sup>1</sup>; M. LANG<sup>1</sup>; R. R. MEDEIROS NETO<sup>1</sup> & D. LUCCA NETO<sup>1</sup>.

(1) Laboratórios Pfizer Ltda - Av. Pres. Tancredo de A. Neves, 1.111, CEP 07190-916, Guarulhos, SP, Brasil.

**SUMÁRIO:** Foi realizado no Mato Grosso do Sul, Brasil, um estudo para avaliar a possível interferência da administração simultânea de doramectin e vacina contra a febre aftosa em bovinos. Trinta (30) novilhas mestiças zebu, suscetíveis à febre aftosa, naturalmente infestadas por ecto e endoparasitas foram distribuídas aleatoriamente em três grupos de dez (10) animais cada, com base no peso corporal. No dia do tratamento (Dia 0), todos os animais receberam injeção subcutânea na linha média lateral do pescoço. Os animais do primeiro grupo (T1) receberam doramectin na dosagem de 200 mcg/kg (1 ml/50 kg). Os animais do segundo grupo (T2) receberam 5 ml de vacina contra febre aftosa e os animais do terceiro grupo (T3) receberam doramectin e vacina contra febre aftosa simultaneamente na mesma dosagem usada para os animais dos grupos T1 e T2. Todos os animais foram examinados no dia 0 antes do tratamento e aos 28 dias pós-tratamento. A cada dia de observação, foram anotados os escores de carrapatos, o número de ovos de nematódeos presentes por grama de fezes e títulos de anticorpos neutralizantes do vírus da febre aftosa no soro. O doramectin foi altamente eficaz na remoção de carrapatos e ovos de nematódeos dos animais quando administrado só ou simultaneamente com a vacina contra a febre aftosa, enquanto os animais que receberam apenas a vacina tiveram números significativamente mais altos ( $p < 0,0001$ ) de parasitas. Inversamente, a vacina contra a febre aftosa induziu um alto nível de anticorpos neutralizantes nos animais quando aplicada sozinha ou simultaneamente com doramectin. Concluiu-se que a administração simultânea de doramectin e vacina contra a febre aftosa não teve interferência na atividade endo e ectoparasiticida do doramectin ou na resposta imunológica dos animais à vacina antiaftosa. Não foram observados sinais clínicos de reações adversas.

**Palavras chave:** Doramectin, vacina, febre aftosa, anticorpos, carrapatos, nematódeos, bovinos.

## INTRODUÇÃO

As práticas de manejo necessárias para o controle de parasitas embora consideradas em separado, são geralmente realizadas simultaneamente com outras atividades (HONER & BIANCHIN, 1987). No Brasil, onde a vacinação contra a febre aftosa é compulsória, a aplicação de antiparasitários geralmente é feita simultaneamente com a vacinação para reduzir custos de manejo. Esta prática é aceita sem restrições, embora a literatura seja pobre em publicações que demonstrem a não interferência na resposta imune à vacina contra a febre aftosa ou na atividade antiparasitária de um produto.

Muitos agentes infecciosos ou não infecciosos podem induzir imunossupressão. Os agentes infecciosos incluem bactérias, vírus e helmintos, enquanto que agentes não infecciosos

incluem substâncias químicas, hormônios, antibióticos e toxinas (MUNFER *et alii*, 1988). Em contraste, o tetramizole e o levamisole, por exemplo, largamente usados como antihelmínticos, têm sido relatados como imunoestimulantes ou imunomoduladores em animais ou humanos imuno deficientes (FAANES *et alii*, 1977; RAMIREZ MILLER *et alii*, 1975; THIENPONT, 1978; THORNE, 1977). Eles também podem ter efeito imunossupressivo dependendo da dosagem da droga e do estímulo antigênico (RENOUX & RENOUX, 1974).

Doramectin (Dectomax<sup>MR</sup>, Pfizer Inc.), um novo endectocida de amplo espectro, obtido pela biossíntese mutacional de *Streptomyces avermitilis* (DUTTON *et alii*, 1991), demonstrou ser altamente eficaz contra ecto e endoparasitas de bovinos (EDDI *et alii*, 1993; GONZALES *et alii*, 1993; JONES *et alii*, 1993; MOYA BORJA *et alii*, 1993a; 1993b;

VERCRUYSSSE *et alii*, 1993) e foi lançado recentemente no mercado brasileiro. Não se encontrou na literatura, informações disponíveis sobre a interação de doramectin com vacina antiaftosa. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do doramectin na resposta de anticorpos à vacina contra a febre aftosa quando ambos são administrados simultaneamente em bovinos.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Local de estudo e animais:** O estudo foi realizado em uma fazenda comercial localizada em Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, Brasil. Foram selecionadas trinta (30) novilhas mestiças zebu, com doze meses de idade, suscetíveis ao vírus da febre aftosa, sendo portadoras de infestações naturais de carrapatos e nematódeos.

**Tratamento:** Foram utilizados neste experimento, doramectin injetável a 1% em veículo oleoso (WICKS *et alii*, 1993) e a vacina comercial contra a febre aftosa - Pfizervac-Avridine, contendo os antígenos O1 Campos, A24 Cruzeiro e C3 Indaial, inativados por etileneimina binária (BAHNEMANN, 1975) e adjuvada com avridine (UMEHARA, 1991).

Todos os animais foram tratados por injeção subcutânea na linha média lateral do pescoço. Nos grupos tratados com doramectin, os animais receberam doramectin na dosagem de 200 mcg/kg de peso corporal e os animais nos grupos vacinados receberam vacina contra a febre aftosa na dosagem de 5 ml. Os animais foram a seguir, observados por 6 horas pós-injeção para sinais clínicos de reação adversa à medicação.

**Procedimento:** No dia do tratamento (dia 0), os animais foram pesados e listados em ordem decrescente com base no peso corporal. Os três primeiros animais da lista, foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de tratamento e o procedimento foi repetido com os três animais seguintes e assim sucessivamente até que todos os 30 animais fossem alocados a três grupos de 10 animais cada. Os animais do primeiro grupo (T1) receberam uma injeção de doramectin. Os do segundo grupo (T2) receberam apenas vacina contra a febre aftosa e os do terceiro grupo (T3) receberam doramectin e vacina simultaneamente nos lados opostos do pescoço. Todos os animais foram examinados no dia 0, antes do tratamento e no dia 28 pós-tratamento (p.t.). Em cada dia de observação, foram realizadas as seguintes operações:

1. Foi contado o número de fêmeas ingurgitadas de carrapatos *Boophilus microplus* no lado direito do animal e anotado em forma de escores: 0 (zero) quando não havia presença de carrapatos; 1 (um) quando foram encontrados até 3 carrapatos e; 2 (dois) quando havia mais do que três.
2. Foram coletadas amostras fecais para avaliar o número de ovos de nematódeos por grama de fezes (OPG).

Tabela 1- Média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes ( $\log_{10}$  SN<sub>50</sub>) do vírus da febre aftosa segundo os dias de amostragens e tratamentos.

Tratamento	Nº de animais	Títulos de anticorpos neutralizantes ( $\log_{10}$ SN <sub>50</sub> )					
		Virus O1 Campos		Virus A24 Cruzeiro		Virus C3 Indaial	
		Dia 0	Dia 28	Dia 0	Dia 28	Dia 0	Dia 28
T1 Doramectin	10	0,825 <sup>a</sup>	0,780 <sup>a</sup>	0,740 <sup>a</sup>	0,870 <sup>a</sup>	0,655 <sup>a</sup>	0,680 <sup>a</sup>
T2 Vacina antiaftosa	10	0,855 <sup>a</sup>	1,935 <sup>b</sup>	0,735 <sup>a</sup>	1,580 <sup>b</sup>	0,673 <sup>a</sup>	1,755 <sup>b</sup>
T3 Doramectin + Vacina antiaftosa	10	0,835 <sup>a</sup>	1,840 <sup>b</sup>	0,745 <sup>a</sup>	1,570 <sup>b</sup>	0,666 <sup>a</sup>	1,775 <sup>b</sup>

a,b = Números com letras diferentes são significativamente diferentes ( $p < 0,0001$ ).

3. Foram coletadas amostras de sangue para determinação de títulos de anticorpos neutralizantes do vírus da febre aftosa no soro.

A contagem de ovos de nematódeos foi feita de acordo com WHITLOCK (1948) e as titulações de anticorpos neutralizantes do vírus da febre aftosa, de acordo com MARTIN & CHAPMAN (1961), modificados para micro titulação.

**Análise estatística:** A análise foi feita usando-se o método estatístico de análise de variância para dividir o total da variação (log) em fontes que fossem funções do desenho e estrutura do experimento. O erro, isto é, a variação entre animais dentro dos grupos de tratamento, foi usado para testar a significância estatística da diferença entre os tratamentos. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi pré-fixada em 0,05.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes do vírus da febre aftosa expressos em logaritmo de base 10 ( $\log_{10}$  SN<sub>50</sub>) em cada dia de amostragem está apresentada na Tabela 1. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos nos animais que receberam apenas a vacina contra a febre aftosa foram similares ao grupo que recebeu a vacina e doramectin simultaneamente. Os títulos de anticorpos neutralizantes nestes dois grupos foram significativamente mais altos ( $p < 0,0001$ ) do que os do grupo que recebeu apenas doramectin que manteve seu nível inicial independentemente da cepa de vírus, O1 Campos, A24 Cruzeiro ou C3 Indaial, homólogos à vacina. O nível de anticorpos nos grupos vacinados correspondeu a uma expectativa de porcentagem de proteção maior do que 85%. Estes resultados confirmam a potência da vacina que protegeu 100% contra o desafio de vírus O1 Campos realizado pelo Ministério da Agricultura para o mesmo lote de vacina.

As médias geométricas de OPG e de escores de carrapatos em cada dia de amostragem estão apresentadas na Tabela 2. No dia 28 p.t., os animais que receberam apenas a vacina contra a febre aftosa, tiveram diferença significativa ( $p < 0,0001$ ) no

Tabela 2 - Média geométrica de ovos de nematódeos por grama de fezes (OPG) e média geométrica de escores de carrapatos segundo os dias de amostragens e tratamento.

Tratamento	Nº de animais	Média geométrica OPG		Média geométrica escores de carrapatos	
		Dia 0	Dia 28	Dia 0	Dia 28
T1 Doramectin	10	253	0 <sup>a</sup>	1,7	0 <sup>a</sup>
T2 Vacina anti-aftosa	10	249	96 <sup>b</sup>	1,8	0,6 <sup>b</sup>
T3 Doramectin + vacina anti-aftosa	10	507	0 <sup>a</sup>	1,9	0 <sup>a</sup>

a,b = Números com letras diferentes são significativamente diferentes (p<0,0001).

número de parasitas presentes quando comparados com os grupos de animais que receberam apenas doramectin ou a vacina simultaneamente, que apresentaram-se negativos tanto para OPG como para carrapatos. O doramectin foi altamente eficaz na remoção de ovos de nematódeos em fezes de animais tratados, confirmando as observações de outros autores (EDDI *et alii*, 1993; JONES *et alii*, 1993) e contra carrapatos (GONZALES *et alii*, 1993). Não foi encontrada diferença significativa na atividade endectocida do doramectin quando administrado sozinho ou simultaneamente com a vacina contra a febre aftosa.

Nenhum animal tratado exibiu quaisquer sinais clínicos de reações adversas à medicação.

Os resultados obtidos no presente trabalho, permitem concluir-se que a aplicação simultânea do doramectin e vacina contra a febre aftosa não interferiu na atividade endectocida do doramectin ou na resposta imune dos animais à vacina contra a febre aftosa.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração da Dra. Maria Cecília R.Vieira Bressan pela execução das técnicas parasitológicas e à Sra. S. Michener, da Pfizer Nova York - USA, pelas análises estatísticas dos dados.

## SUMMARY

A study was conducted in Mato Grosso do Sul, Brazil, to evaluate the possible interference of the simultaneous administration of doramectin and foot-and-mouth disease (FMD) vaccine to cattle. Thirty (30) FMD susceptible crossbred zebu heifers, naturally infested by endo- and ectoparasites were randomly allocated to three groups of ten animals each, based on body weights. On the day of treatment (Day 0), all animals were injected subcutaneously in the lateral midline of the neck. Animals of the first group (T1) received doramectin at a dose rate of 200 mcg/kg (1 ml/50 kg). Animals of the second group (T2) received 5 ml of FMD

vaccine and animals of the third group (T3) received doramectin and FMD vaccine simultaneously at the same doses used for animals of groups T1 and T2. All animals were examined on day 0 before treatment and at 28 days post-treatment. At each observation day, the tick scores, the number of nematode eggs present per gram of faeces and FMD virus neutralizing antibody titers in the serum were recorded. Doramectin was highly effective in removing ticks and nematode eggs from animals when administered alone or simultaneously with FMD vaccine while animals that received FMD vaccine alone had significantly (p<0,0001) higher numbers of parasites. Conversely, FMD vaccine elicited a high level of neutralizing antibody titers in vaccinated animals when given alone or simultaneously with doramectin. It was concluded that the simultaneous administration of doramectin and FMD vaccine has no interference with the ecto- and endoparasiticide activity of doramectin or with the immune response of animals to FMD vaccine. No clinical signs of adverse reaction to medication was observed.

KEY WORDS: Doramectin, vaccine, foot-and-mouth disease, antibodies, ticks, nematode, cattle.

## REFERÊNCIAS

- BAHNEMANN, H. G. (1975). Binary ethyleneimine as an inactivant for foot-and-mouth disease virus and its application for vaccine production. *Arch. Virol.*, 47: 47-56.
- DUTTON, C. J.; GIBSON, S. P.; GOUDIE, A. C.; HOLDOM, K. S.; PACEY, M. S.; RUDDOCK, J. C.; BU'LOCK, J. D. & RICHARDS, M. K. (1991). Novel avermectins produced by mutational biosynthesis. *J. Antibiot.*, 44: 357-365.
- EDDI, C.; BIANCHIN, I.; HONER, M. R.; MUNIZ, R. A.; CARACOSTANTO GOLO, J. & NASCIMENTO, Y. A. (1993). The efficacy of doramectin against field nematode infections of cattle in Latin America. *Vet. Parasitol.*, 49: 39-44.
- FAANES, R. B.; DILLON, P. & SUNG CHOI, Y. (1977). Levamisole augments the cytotoxic T-cell response depending on the dose of drugs and antigen administered. *Clin. Exp. Immunol.*, 27: 502-506.
- GONZALES, J. C.; MUNIZ, R. A.; FARIAS, A.; GONÇALVES, L.C.B. & REW, R. S. (1993). The therapeutic and persistent efficacy of doramectin against induced infections of *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887). *Vet. Parasitol.*, 49: 107-119.
- HONER, M. R. & BIANCHIN, I. (1987). Considerações básicas para um programa de controle estratégico da verminose bovina em gado de corte no Brasil. Campo Grande, EMBRAPA-CNPGC, 53 p. (EMBRAPA-CNPGC. Circular Técnica, 20).

- JONES, R. M.; LOGAN, N. B.; WEATHERLEY, A. J.; LITTLE, A. S. & SMOTHERS, C.D. (1993). Spectrum of activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 27-37.
- MARTIN, W.B.; CHAPMAN, W.G. (1961). The tissue culture colour test for assaying the virus neutralizing antibody of foot-and-mouth disease and its application to the measurement of immunity in cattle. *Res. Vet. Sci.*, 2: 53-61.
- MOYA BORJA, G. E.; MUNIZ, R. A.; SANAVRIA, A. & GONÇALVES, L. C. B. & REW, R. S. (1993a). Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Dermatobia hominis* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 85-93.
- MOYA BORJA, G. E.; OLIVEIRA, C. B. M.; MUNIZ, R. A. & GONÇALVES, L. C. B. (1993b). Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 95-105.
- MUNEER, M. A.; FARAH, I. O.; NEWMAN, J. A. & GOYAL, M. (1988). Immunosuppression in animals. *Br. Vet. J.*, 144: 288-301.
- RAMIREZ MILLER, A.; WOOD, I. B. & GROSSE, J. (1975). Tetramisole - levamisole and immunostimulation of vaccines. *PROCEEDINGS 20th WORLD VETERINARY CONGRESS*, 2: 600.
- RENOUX, G. & RENOUX, M. (1974). Modulation of immune reactivity by phenylimidothiazole salts in mice immunized by sheep red blood cells. *J. Immunol.*, 113: 779.
- THIENPONT, D. (1978). The history of levamisole. *The Practicing Veterinarian*, 49: 27-29.
- THORNE, R. D. (1977). Chronic human brucellosis and anti-energetic treatment with levamisole. *The Vet. Rec.*, 101: 27-30.
- UMEHARA, O. *Estudo comparativo da resposta imunitária humoral induzida em bovinos jovens, pelo emprego de vacinas antiaftosa formuladas com Avridine e com emulsão primária de óleo mineral. São Paulo, USP, 1991. 124 p.* Dissertação de Mestrado.
- VERCRUYSE, J.; DORNY, P.; HONG, C.; HARRIS, T. J. HAMMET, N. C.; SMITH, D. G. & WEATHERLEY, A. J. (1993). The efficacy of doramectin in the prevention of gastrointestinal nematode infections in grazing cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 51-59.
- WHITLOCK, H. V. (1948). Some modification of the McMaster eggs counting technique and apparatus. *J. Counc. Sci. Ind. Res.*, 21: 177-180.
- WICKS, S. R.; KAYE, B.; WEATHERLEY, A. J.; LEWIS, D.; DAVISON, E.; GIBSON, S. P. & SMITH, D. G. (1993). The effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Vet. Parasitol.*, 49: 17-26.

(Received 30 April 1994, Accepted 30 June 1994)