

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/02/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP  
CENTRO DE AQUICULTURA DA UNESP

**Eficácia do levamisol como modulador de  
respostas de estresse, do sistema imune  
inato e anti-helmíntico em tambaqui**

**Allana Feitoza da Silva**

**Eng. de Pesca**

Jaboticabal, São Paulo

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

CENTRO DE AQUICULTURA DA UNESP

**Eficácia do levamisol como modulador de  
respostas de estresse, do sistema imune  
inato e anti-helmíntico em tambaqui**

**Allana Feitoza da Silva**

**Orientadora: Dra. Elisabeth Criscuolo Urbinati**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Aquicultura do Centro de Aquicultura da UNESP – CAUNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Jaboticabal, São Paulo

2019

F311e Feitoza-Silva, Allana  
Eficácia do levamisol como modulador de respostas de estresse,  
do sistema imune inato e anti-helmíntico em tabaqui / Allana Feitoza  
da Silva. -- Jaboticabal, 2019  
xi, 64 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Centro de  
Aqüicultura, 2019  
Orientadora: Elisabeth Criscuolo Urbinati  
Banca examinadora: Eduardo Pahor Filho, Gabriela Tomas  
Jerônimo  
Bibliografia

1. *Colossoma macropomum*. 2. Cloridrato de levamisol. 3.  
Estressor. 4. Imunoestimulante. 5. Parasito. I. Título. II. Jaboticabal-  
Centro de Aqüicultura.

CDU 639.3.05

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP

Campus de Jaboticabal/SP - Karina Gimenes Fernandes - CRB 8/7418

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Eficácia do levamisol como modulador de respostas de estresse e do sistema imune inato e anti-helmínico em tambaqui

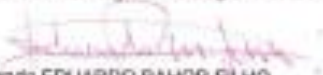
AUTORA: ALLANA FEITOZA DA SILVA

ORIENTADORA: ELISABETH CRISCUOLO URBINATI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em AQUICULTURA, pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. ELISABETH CRISCUOLO URBINATI  
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Pós-Doutorando EDUARDO PAHOR FILHO  
/ Centro de Aquicultura da UNESP-CALUNESP



Profa. Dra. GABRIELA TOMAS JERÔNIMO  
Departamento de Aquicultura / UFSC - Florianópolis-SC

Jaboticabal, 20 de fevereiro de 2019

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha querida mãe, Maria Olinda, por ter me ensinado a priorizar a educação e o aprendizado, por ser minha inspiração como pessoa, sem a senhora não estaria aqui, finalizando o mestrado.

À minha orientadora, Dra. Elisabeth Criscuolo Urbinati, pela oportunidade, orientação, compreensão e confiança durante estes dois anos, além de toda calma transmitida nos momentos de nervosismo, me sinto honrada ao ter trabalhado com a senhora, és admirável!

À Dra. Ligia Uribe Gonçalves, obrigada por ter aceitado a parceria para realização deste trabalho e por todo empenho em criar soluções durante os períodos caóticos decorridos ao longo do experimento, sem o seu comprometimento com o trabalho não teríamos conseguido.

À toda equipe de alunos do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA), Francisco Dantas, Driely Monteiro, Flávia Cuadal, Vanessa Celyan, Odair Rodrigues, Thiago Macedo, Sunique Poá, Ana Beatriz, Larissa Arouck, Claudia Epifânio, Nayara Dantas, Rebeca Fontenele, Hálice Paulene, Amanda Halum, Aline Marculino e Flávio Augusto. Vocês sabem o quanto são especiais para mim e o quanto se empenharam à ajudar na realização deste trabalho, nossos momentos juntos jamais serão esquecidos. Muito mais que parceiros profissionais, a amizade construída entre nós é meu maior presente!

Aos técnicos do setor de Aquicultura do INPA, Maria Inês, Suzana Kawashima, Atílio Storti, Gabriel Nobre, Marcos Makiyama (Marquinho), José Olegário (Fininho), por todo apoio nos momentos necessários. A funcionária de apoio ao setor Maria de Fátima (Fatinha), pela amizade e carinho.

A técnica, Damares Percim e aos amigos do Laboratório de Fisiologia de Peixes (LAFIP) – UNESP, Aurea Veras, Raissa Ribeiro, Adriane Bido, Mariana Maluli, Talísia Martins, Thaís Lucato, Larissa Frazão, Ana Paula, Mônica Serra, Renan Bin, Rudney Weiber e Camila Faria, com toda certeza o convívio e aprendizado com vocês será inesquecível, obrigada por me apresentarem um pouco mais desse Brasil!

Ao produtor de peixes, Sr. Miguel pela doação dos peixes utilizados em nosso trabalho.

Aos amigos Eike Nascimento e Rebeca Machado, pela disponibilidade nas coletas de sangue impecáveis, vocês são ótimos, meus sinceros agradecimentos!

Aos amigos Ivan Tribuzy, Aline Brilhante, Giulia Lopes, Aldessandro Amaral, Katrine Gomes, Thyssia Bomfim, Fernanda Cunha e Larissa Lira, são anos e muito carinho até aqui, vocês continuam me apoiando em momentos cruciais, obrigada por me socorrerem nas coletas ou na correria contra o tempo para que tudo desse certo, vocês são os melhores amigos que a vida poderia me dar!

Aos amigos Thiago Silva, Rodrigo Gimbo e Gabriela Almeida por serem sempre tão solícitos e gentis quanto a qualquer ajuda, mas principalmente quanto a estatística, vocês são maravilhosos!

À Andressa Tellechea (Andressita), por conviver comigo durante o mestrado e manter sempre a paciência quando possível, principalmente em meus dias de cortisol elevado!

Ao Nilço Meurer, por seu amparo até o início desta trajetória do mestrado, foi fundamental e me encheu de força, serei eternamente grata por suas nobres atitudes.

Aos amigos do Muay Thai, CAUNESP, as vizinhas, Marla Frasson, Rafaela Bortolotti, Laíza Silva, Marisa Rodrigues, Mareliza Menezes, Pantufa e Bella por me fazerem sentir em casa morando em Jaboticabal.

A minha Madrinha Jucineide Feitoza, ao meu irmão Domingos Alves e familiares, incluindo os de coração, por todo incentivo! Aos meus irmãos paternos que pesar do pouco contato sei que torcem e me enviam as melhores energias.

Ao Programa de Pós-Graduação em Aquicultura do Centro de Aquicultura da UNESP (CAUNESP), pela oportunidade.

Ao Dr. Eduardo Pahor Filho, Dra. Jaqueline D. Biller Takahashi e Dra. Gabriela Tomas Jerônimo, pelas contribuições e questionamentos durante o exame geral de qualificação e defesa do mestrado.

Aos colaboradores e professores do CAUNESP. Em especial à Profa. Fabiana Pilarsky, por ser sempre tão solícita e prestar qualquer ajuda necessária junto à sua equipe de alunos, tenho muito carinho pela senhora.

E a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*Muito obrigada!*



## **APOIO FINANCEIRO**

**CAPES, Bolsa de Mestrado, Processo n° 3300410-2.**

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| RESUMO .....  | x  |
| ABSTRACT .....  | xi |
| CAPÍTULO 1 .....  | 12 |
| 1. Aquicultura - cenário atual .....  | 13 |
| 2. Tambaqui ( <i>Colossoma macropomum</i> ) .....                                 | 4  |
| 3. Sistemas intensivos e agentes estressores na criação de tambaqui.....          | 14 |
| <u>3.1. Infecções parasitológicas por <i>Neoechinorhynchus buttnerae</i>.....</u> | 15 |
| 4. Estresse e seus efeitos nos peixes.....  | 16 |
| 5. Sistema Imunológico .....  | 16 |
| 6. Sistema Imunológico x estresse .....   | 17 |
| 7. Imunestimulantes na Aquicultura .....  | 18 |
| 8. Cloridrato de levamisol .....  | 19 |
| 9. Referências bibliográficas.....  | 20 |
| CAPÍTULO 2.....   | 28 |
| RESUMO .....  | 29 |
| ABSTRACT .....  | 30 |
| 1. Introdução .....   | 31 |
| 2. Objetivo.....  | 23 |
| 3. Material e métodos.....  | 33 |
| <u>3.1. Animais .....</u>   | 33 |
| <u>3.2. Dietas experimentais .....</u>  | 33 |
| <u>3.3. Delineamento e condições experimentais .....</u>                          | 33 |
| <u>3.4. Amostragens e análises laboratoriais .....</u>                            | 34 |
| 3.5. Indicador de infecção parasitária .....                                      | 26 |
| 3.6. Indicador de estresse.....   | 26 |
| <u>3.7. Indicador de imunidade inata .....</u>                                    | 35 |
| <u>3.8. Análise estatística .....</u>   | 36 |
| 4. Resultados .....   | 36 |
| <u>4.1. Indicadores de estresse .....</u>   | 36 |
| 4.2.1. Concentração plasmática do cortisol.....                                   | 27 |
| 4.2.2. Concentração plasmática da glicose.....                                    | 29 |
| <u>4.2.3. Indicador de imunidade inata .....</u>                                  | 40 |
| 5. Discussão.....   | 42 |

|  |    |
|--|----|
| 6. Conclusão .....   | 44 |
| 7. Referências bibliográficas.....                             | 45 |
| CAPÍTULO 3.....  | 51 |
| RESUMO .....   | 43 |
| ABSTRACT.....  | 53 |
| 1. Introdução .....  | 54 |
| 2. Objetivo.....   | 46 |
| 3. Material e métodos .....                                    | 55 |
| __3.1. Animais .....   | 55 |
| __3.2. Dietas experimentais .....                              | 55 |
| __3.3. Delineamento e condições experimentais .....            | 56 |
| __3.4. Administração oral de CL e análise parasitológica ..... | 56 |
| __3.5. Análise estatística .....                               | 57 |
| 4. Resultados .....  | 57 |
| __4.1. Índices parasitológicos .....                           | 57 |
| 5. Discussão .....   | 59 |
| 6. Conclusão .....   | 61 |
| 7. Referências bibliográficas .....                            | 61 |

## RESUMO

A aquicultura é uma atividade que vem se intensificando nos últimos anos e, por conseguinte a produção mundial de pescado. Neste contexto, manejos inerentes da piscicultura intensiva afetam a homeostasia dos peixes, desencadeiam respostas de estresse, imunossupressão e suscetibilidade às infecções parasitárias e bacterianas. O presente estudo avaliou a ação do cloridrato de levamisol (CL) no estresse e imunidade inata do tambaqui (*Colossoma macropomum*), e também como anti-helmíntico, em dois experimentos. No Exp. 1, os peixes tinham  $131,9 \pm 42,58$  g e  $15,48 \pm 1,37$  cm, com alta infecção parasitária por *Neoechornhynchus buttnerae* (Acanthocephala). No Exp. 2, os peixes tinham  $188,56 \pm 70,92$  g e  $17,00 \pm 2,07$  cm e baixa infecção parasitária do mesmo parasito. Os peixes foram alimentados durante 15 e 30 dias com dietas suplementadas com 100 (T1), 300 (T2) e 500 (T3) mg kg<sup>-1</sup> de CL e um grupo controle (T0) sem adição de CL. No Exp. 2, os peixes alimentados por 30 dias foram submetidos à exposição aérea. Os peixes de ambos experimentos foram eutanasiados com dose excessiva de anestésico após as amostragens de sangue e os intestinos removidos para análise parasitológica, no início e final do experimento, para determinação do grau de infecção. Foram determinados indicadores de estresse (cortisol e glicose plasmáticos) e do sistema imune inato (atividade hemolítica de proteínas do sistema complemento - via alternativa - ACH<sub>50</sub> no soro). Observamos que os peixes do Exp. 1 estavam com carga parasitária maior. O CL não influenciou o perfil da concentração plasmática de glicose ao longo das amostragens em ambos os experimentos. Em relação ao cortisol, no Exp. 1, o CL, nas 3 concentrações testadas, reduziu os níveis do hormônio após 15 dias de administração. Já no Exp. 2, com peixes menos infectados, após 15 e 30 dias, não observamos efeito do CL nos níveis de cortisol circulante. Uma hora após a exposição aérea dos peixes, as concentrações de cortisol aumentaram, de modo geral, mas o aumento maior foi observado nos peixes que receberam 500 mg kg<sup>-1</sup> de CL. O CL não interferiu na ACH<sub>50</sub> do Exp. 1, no entanto, no Exp. 2, 24 horas após a exposição aérea dos peixes, todas as concentrações de CL foram eficientes para ativar a ACH<sub>50</sub>. Adicionalmente, a utilização de CL na dieta reduziu a intensidade da infecção pelo parasita, nos Exp. 1 e 2 (15 dias de alimentação com CL), mas não interferiu na prevalência do parasito. Após 30 dias de alimentação (Exp. 2), os peixes alimentados com 500 mg kg<sup>-1</sup> de CL apresentaram redução da intensidade média de infecção. Concluindo, a administração oral de CL reduziu a resposta de estresse nos peixes com maior carga parasitária, ativou o sistema complemento após presença de um estressor, potencializou a resposta de estresse após exposição aérea dos peixes e como anti-helmíntico, promoveu redução na intensidade de infecção administrado por 15 dias para o tambaqui.

### PALAVRAS- CHAVE:

*Colossoma macropomum*, Cloridrato de levamisol, estressor, imunestimulante e parasito.

## ABSTRACT

Aquaculture is an activity that has intensified in recent years and, consequently, the world fish production. In this context, the unavoidable management in fish farming threatens fish homeostasis, triggering stress responses, immunosuppression and susceptibility to parasitic or bacterial infections. The present study evaluated the effect of levamisole hydrochloride (LHC) on the stress and innate immunity of tambaqui (*Colossoma macropomum*), as well as anthelmintic, in two experiments. In experiment 1, the fishes presented  $131.9 \pm 42.58$  g and  $15.48 \pm 1.37$  cm, with a high parasitic rate by *Neoechornhynchus buttnerae* (Acanthocephala). The experiment 2, contained fish with  $188.56 \pm 70.92$  g and  $17.00 \pm 2.07$  cm and low parasite infection of the same parasite. The fish were fed for 15 and 30 days with diets supplemented with 100 (T1), 300 (T2) and 500 (T3) mg kg<sup>-1</sup> of LHC and a control group T (0) without addition of LHC. In the second experiment, fish fed for 30 days were aerial exposed. Fish from both experiments were euthanized with excessive doses of anesthetics after blood samplings and intestines removed for parasitological analysis, at the beginning and end of the experiment to determine the degree of infestation. Indicators of stress (plasma cortisol and glucose) and of the innate immune system (serum hemolytic activity of proteins of the complement system - alternative pathway - ACH50) were determined. We observed that the fish in experiment 1 had a higher parasitic load. The LHC did not influence the plasma glucose concentration profile during the samplings in both experiments. Regarding cortisol, in the experiment 1, in which the fish had a higher parasitic load, the 3 concentrations of LHC reduced the levels of the hormone after 15 days of feeding. In experiment 2, with fish less infected, after 15 and 30 days, we did not observe effect of LHC on circulating cortisol levels. One hour after fish aerial exposure, cortisol concentrations increased overall but the higher increase was observed in fish that received 500 mg kg<sup>-1</sup> of LHC. LHC did not interfere with the ACH50 of experiment 1, however, in experiment 2, 24 hours after fish aerial exposure, all LHC concentrations were efficient to activate the ACH50. In addition, the use of LHC in the dietary reduced the intensity of infection by the parasite in experiments 1 and 2 (15 days of LHC feeding) but did not interfere in the prevalence of the parasite. After 30 feeding days (experiment 2), the fish fed with 500 mg kg<sup>-1</sup> of CL showed reduction of mean infection intensity. In conclusion, the oral administration of CL reduced the stress response in fish with higher parasite load, activated the complement system, potentiated the stress response after aerial fish exposition and promoted a reduction in the intensity of infection administered for 15 days to tambaqui.

### KEYWORDS:

*Colossoma macropomum*, immune stimulant, levamisole hydrochloride  
parasites and stressor.

## **CAPÍTULO 1**

### **Introdução Geral**

## 1. Aquicultura - cenário atual

A aquicultura é uma atividade agropecuária que vem se intensificando em todo o mundo, nos últimos anos, devido à grande demanda da população humana por alimentos. Além desse fato, de acordo com a FAO (2018), a produção da aquicultura já ultrapassou a produção de pescado proveniente da pesca extrativa, e há indicativos de que o setor produtivo continue a crescer, principalmente em razão da grande demanda de proteína de alta qualidade que o pescado oferece. Ainda, segundo a FAO (2018), o consumo de peixe per capita mundial alcançou recorde de 20 kg. Neste cenário, conferências internacionais de nutrição têm destacado a relevância do consumo de peixes e frutos do mar para saúde e nutrição da população, principalmente para crianças e mulheres em idade fértil. Seguindo o crescimento da aquicultura mundial, no Brasil, a produção de pescado também tem sido crescente. Em 2016, todas as unidades federativas apresentaram informações sobre produtos oriundos da aquicultura e o valor da produção de pescado foi de R\$ 4,61 bilhões. Dentre as espécies mais produzidas, destacam-se a tilápia (*Oreochromis niloticus*) como espécie exótica, representando 47,1% da produção, e o tambaqui (*Colossoma macropomum*) como espécie nativa, com produção de 136.991.478 kg, representando 27% da produção de piscicultura do país (IBGE, 2016).

## 2. Tambaqui (*Colossoma macropomum*)

Trata-se de uma espécie da região Amazônica, sendo o segundo maior peixe de escamas de água doce da América do Sul, com bom potencial de crescimento, alta produtividade e rusticidade (BALDISSEROTO *et al.*, 2013). Em sua região de origem, é o peixe mais comercializado e estudado por pesquisadores (DAIRIKI e SILVA, 2011; BALDISSEROTO *et al.*, 2013). Sua inclusão nas pisciculturas do sudeste do país iniciou-se na década de 70. Todavia, a principal restrição à criação do tambaqui nesta região tem sido a temperatura, pois a espécie apresenta problemas de adaptação durante o inverno e, além disso, a taxa de crescimento é reduzida (ZANIBONI-FILHO E MEURER, 1997; BALDISSEROTTO *et al.*, 2013). Em sua região natural, a

espécie apresenta boa adaptação ao cativeiro, além de algumas vantagens da região para criação, tais como grande quantidade de água doce disponível, suprimento contínuo de formas jovens, grandes áreas disponíveis para pisciculturas e alta demanda da espécie, devido ao seu grande consumo pela população (ARIDE *et al.*, 2004). Em relação à disseminação de patógenos no setor aquícola, poucos estudos relataram problemas com doenças na piscicultura do tambaqui. Contudo, no Norte do Brasil, produtores têm enfrentado problemas econômicos em razão de altas infecções por *Neoechinorhynchus buttnerae* (Acanthocephala), um endoparasito intestinal (CHAGAS *et al.*, 2015; SILVA-GOMES *et al.*, 2017).

### **3. Sistemas intensivos e agentes estressores na criação de tambaqui**

Na aquicultura, para se obter maior produtividade, comumente emprega-se o sistema de criação intensiva. Neste sistema de criação, destaca-se a alta densidade de estocagem, maior frequência de práticas de manejo, variações de temperatura, entre outras condições adversas e desafiadoras para os organismos em criação (CHAGAS *et al.*, 2015). Neste contexto, as práticas de manejo rotineiramente realizadas em pisciculturas, e que são inevitáveis, são agentes estressores e afetam a homeostasia dos peixes (WENDELAAR BONGA, 1997), levando-os a um quadro de estresse, de imunossupressão e resistência reduzida a infecções parasitárias e infecciosas (URBINATI *et al.*, 2014). O tambaqui, por seus atributos para intensificação da criação (ARIDE *et al.*, 2004), tornou-se alvo da disseminação de parasitoses causadas por *N. buttnerae* como relatado por numerosos casos na região Norte do Brasil (MALTA *et al.*, 2001; JERÔNIMO *et al.*, 2017; MATOS *et al.*, 2017; SILVA-GOMES *et al.*, 2017; PEREIRA E MOREY *et al.*, 2018).



### **3.1. Infecções parasitológicas por *Neoechinorhynchus buttnerae***

O *N. buttnerae* Golvan, 1956, é um acantocéfalo, do grupo dos helmintos, que chama a atenção dos piscicultores do Norte do Brasil, em razão das altas infecções em tambaquis (CHAGAS *et al.*, 2015). Estes parasitos possuem o corpo cilíndrico, são dotados de uma estrutura na extremidade anterior denominada probóscide invaginável e retrátil, rodeada de numerosos espinhos e ganchos utilizados para fixação na parede do intestino do hospedeiro (THATCHER, 1991). Os adultos normalmente possuem coloração esbranquiçada o tamanho pode variar entre 1,0 mm e 60,0 cm, de acordo com a espécie de acantocéfalo (BUSH *et al.*, 2001). Possuem ciclo de vida indireto, com base na cadeia trófica, na qual o consumo de um artrópode (hospedeiro intermediário) é necessário para completar seu ciclo de vida. Os peixes são os hospedeiros definitivos, em cujos intestinos os parasitos ingeridos alojam-se e vivem em média, até um ano (SANTOS *et al.*, 2013; CHAGAS *et al.*, 2015).

A continuidade deste ciclo se dá através da liberação das fezes dos peixes contendo os ovos fertilizados de acantocéfalos, e assim permanecem no ambiente até serem ingeridos pelo hospedeiro intermediário. Os ovos liberados no ambiente abrigam a fase infectante para o hospedeiro intermediário, denominada de acantor. Para os peixes, a fase infectante é denominada de cistacanto, quando a probóscide já está formada e invaginada (SANTOS *et al.*, 2013; CHAGAS *et al.*, 2015).

Devido à inserção da probóscide do acantocéfalo no tecido intestinal dos peixes, ocorrem alterações patológicas e na saúde dos animais (MELO *et al.*, 2014). Jerônimo *et al.* (2017) relataram em tambaquis juvenis e adultos, com infecção moderada a grave por *N. buttnerae*, enrijecimento e espessamento do tecido intestinal. Estes efeitos podem ser intensificados devido ao deslocamento dos acantocéfalos nos locais de infecção (SANTOS *et al.*, 2013). A intensidade da patogenia dos acantocéfalos depende da espécie, tamanho e quantidade de parasitos, tamanho dos hospedeiros e do grau de penetração da probóscide, podendo perfurar o intestino ou debilitar o hospedeiro. Além das lesões no intestino, o *N. buttnerae* pode causar obstrução intestinal interferindo na absorção de nutrientes do alimento (MALTA *et al.*, 2001), prejudicando o

crescimento dos peixes e, conseqüentemente, gerando perdas econômicas para os produtores (SILVA-GOMES *et al.*, 2017).

#### **4. Estresse e seus efeitos nos peixes**

O estresse pode ser entendido como um conjunto de respostas fisiológicas e comportamentais frente a estímulos ameaçadores que, se prolongados, podem afetar a homeostasia dos peixes, causando-lhes prejuízos no crescimento, reprodução e um quadro de imunossupressão, além de suscetibilidade a infecções parasitárias e bacterianas (WENDELAAR BONGA, 1997; URBINATI *et al.*, 2014).

O conceito de estresse foi definido por Selye (1950), como uma série de respostas, denominadas Síndrome de Adaptação Geral (SAG) que, de acordo com o nível de organização, podem ser classificadas como primárias, secundárias e terciárias (BARTON *et al.*, 1991). As primárias iniciam-se logo após percepção da presença do estressor e ocorrem em nível neuro-endócrino, com a ativação dos eixos hipotálamo - sistema nervoso simpático - células cromafins (HSC) e hipotálamo - hipófise - interrenal (HHI), resultando na liberação dos produtos finais: catecolaminas e cortisol, respectivamente. As secundárias ocorrem de forma aguda e estão relacionadas a alterações fisiológicas, metabólicas e osmorregulatórias, resultantes da ação dos hormônios liberados nas respostas primárias e são responsáveis pela adaptação e resistência dos animais à nova condição causada pelo estressor. As terciárias ocorrem de forma crônica quando a exposição do animal à condição estressante se estende, os sistemas biológicos falham por exaustão e há prejuízo no crescimento, processo reprodutivo e nas funções imunológicas, podendo causar inclusive a morte (WENDELAAR BONGA, 2011; URBINATI *et al.*, 2014).

#### **5. Sistema Imunológico**

O sistema imune é composto por estruturas e processos biológicos que protegem o organismo contra infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias. Nos peixes, é constituído por componentes cuja função é intervir

contra substâncias estranhas. Diante de desafios, este sistema é estimulado e, por conseguinte, desencadeiam-se processos de defesa de diferentes naturezas. É dividido em sistema inato (não específico) e adaptativo (específico) (ELLIS, 1999).

O sistema inato (não específico) é comum a todos os organismos multicelulares e atua sem a exposição prévia a qualquer microrganismo particular. Ele é composto por um conjunto de mecanismos de defesa que protegem um organismo contra infecções (BOLS *et al.*, 2001, MAGNADÓTTIR, 2006). Como componentes do sistema inato (não específico) podem ser mencionados o tegumento (pele e muco), as células de defesa orgânica (granulócitos, monócitos, macrófagos e células natural killer) e os componentes humorais (sistema complemento, sistema de enzimas antimicrobianas e mediadores não específicos (interferon e as interleucinas) (ELLIS, 1999, URBINATI *et al.*, 2014). Em contrapartida ao sistema inato (não específico), o sistema adaptativo (específico) é acionado na presença do antígeno. Ele é composto por linfócitos T e B, células imunocompetentes, responsáveis pelo reconhecimento e destruição de microrganismos invasores (bactérias, fungos, vírus e parasitos). As células T apresentam a capacidade de reconhecer o antígeno na presença de moléculas de histocompatibilidade (receptores glicoproteicos). Neste processo de reconhecimento, as células T secretam sinais químicos (citocinas) que ativam as células B, responsáveis pela produção dos anticorpos que irão atuar na destruição dos microrganismos invasores (ABBAS E LICHTMAN, 2004, URBINATI *et al.*, 2014).

## **6. Sistema Imunológico x estresse**

Os peixes quando expostos cronicamente aos agentes estressores, podem sofrer uma série de alterações patológicas, devido a diminuição da capacidade de resistência à doenças. Diversos estudos têm mostrado o efeito do estresse sobre a função imunológica (ANDERSON E SIWICK, 1995; DEMERS E BAYNE, 1997; FAST *et al.*, 2008). As respostas agudas durante a fase inicial da resposta ao estresse aparentam aumentar a imunidade inata e em contrapartida, condições prolongadas reduzem a imunocompetência dos peixes

(DHABHAR, 2000; TORT, 2011). Assim, o estresse crônico pode impor sobrecarga aos peixes e comprometer sua função imunológica. Entre os moduladores do sistema neuroendócrino, pode-se mencionar o cortisol, um corticosteroide do eixo hipotálamo-hipófise-interrenal comumente associado aos efeitos imunossupressores em peixes (URBINATI *et al.*, 2014). Deste modo, alguns trabalhos têm discutido a relação da imunossupressão de peixes com elevados níveis de cortisol circulante (WENDELAAR BONGA *et al.*, 1997; WEYTS *et al.*, 1998; VERBURG-VAN KEMENADE *et al.*, 2009).

## **7. Imunestimulantes na Aquicultura**

Problemas com parasitoses em peixes da aquicultura tornaram-se uma realidade a ser enfrentada nos sistemas de produção, e com isso aumentou o interesse nos mecanismos de defesa contra essas infecções/infestações (ALVAREZ-PELLITERO, 2008). Neste sentido, a aquicultura tem utilizado, cada vez mais, substâncias para melhorar as funções imunológicas e a resistência dos organismos produzidos contra doenças. Tais substâncias são os imunestimulantes, agrupados como compostos químicos sintéticos ou biológicos, que modulam o sistema imune e melhoram a imunocompetência dos animais, através dos mecanismos de defesa específicos e não específicos (SAURABH e SAHOO, 2008; URBINATI *et al.*, 2014; BILLER-TAKAHASHI *et al.*, 2016; PAHOR-FILHO, 2017a). Os imunestimulantes interagem diretamente com as células do sistema imune e as ativam (SAKAI, 1999; ALVAREZ-PELLITERO, 2008), além de promoverem a recuperação da condição de imunossupressão causada por qualquer forma de estressor (BARMAN *et al.*, 2013). Logo, o uso de imunestimulantes na aquicultura pode proteger os peixes de várias doenças infecciosas e evitar mortalidade (SAKAI, 1999). No Brasil, alguns estudos com diferentes imunestimulantes em peixes nativos mostraram resultados positivos destes compostos (URBINATI *et al.*, 2014), como por exemplo em pacu (ABREU, 2007; BILLER-TAKAHASHI *et al.*, 2014; BILLER-TAKAHASHI *et al.*, 2016; PAHOR-FILHO *et al.*, 2017b; ZANUZZO *et al.*, 2017), tambaqui (CHAGAS *et al.*, 2013) e matrinxã (ZANUZZO *et al.*, 2012; FRANCO MONTROYA *et al.*, 2017).

## 8. Cloridrato de levamisol

Dentre as substâncias usadas em peixes que mostraram ação imunestimulante o cloridrato de levamisol apresenta efeitos promissores em diferentes parâmetros imunes (SIWICKI, 1989; CUESTA *et al.*, 2002; GOPALAKANNAN e ARUL, 2006; BILLER-TAKAHASHI *et al.*, 2016; PAHOR FILHO *et al.*, 2017a), além de ser conhecido por sua ação antiparasitária. O cloridrato de levamisol é um composto sintético amplamente utilizado como anti-helmíntico em animais (GEETS *et al.*, 1992; MARTIN *et al.*; 2012; PAHOR-FILHO *et al.*, 2017b). Apesar de não estar na lista de fármacos registrados para uso na aquicultura pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), estudos têm apresentado a grande atividade deste medicamento contra nematoides strongilídeos e tricostrongilídeos de mamíferos (MARTINS *et al.*, 2017).

Como antiparasitário, Xavier (2015) verificou 100% de eficácia do levamisol em banhos terapêuticos contra *Gyrodactylus* sp. nas dosagens igual ou superior a 15 mg/L, no entanto, na vermifugação de *Ligophorus uruguayense* não foram verificados resultados satisfatórios. Tarachewsk *et al.* (1988), observaram a eficiência de banhos terapêuticos com 1 mg/L de levamisol durante 24 horas no controle do nematoide *Anguillicola crassus*. Schalch *et al.* (1987), também observaram a eficiência de banhos terapêuticos para monogenas parasitando *Gasterosteus aculeatus*, o antiparasitário foi eficaz num intervalo de concentrações de 20-50 microgramas/ml durante 120 minutos. Guz *et al.* (2015), verificaram eficácia ao combinar levamisol e triclorfon para o controle da capilariose intestinal em peixe zebra, foram realizados banhos de levamisol em diferentes concentrações (2, 5 e 10 mg) por 72 horas mais administração de triclorfon pela dieta 3 vezes ao dia (0,2 mg/100 g de dieta).

Os estudos com levamisol que verificaram efeito imunestimulante utilizam diferentes protocolos, com diferentes concentrações e formas de administração, como por via oral (suplementação de ração), por banhos ou como coadjuvantes em vacinas (KAJITA *et al.*, 1990; BABA *et al.*, 1993; HANG *et al.*, 2014; BILLER-TAKAHASHI *et al.*, 2016; PAHOR FILHO *et al.*, 2017b).

Segundo Siwicki (1989), a administração oral de levamisol em carpa, *Cyprinus carpio*, melhorou a atividade metabólica e fagocitária dos neutrófilos, aumentou o número de células fagocíticas e leucócitos e os níveis de lisozima no soro. Baba *et al.* (1993) também avaliaram a ativação de mecanismos de defesa inespecíficos em carpa, após a administração por imersão em solução de levamisol. A resposta positiva foi observada 1 dia após a exposição dos peixes, a ativação da atividade fagocitária pode ter fornecido proteção reforçada ao desafio de *Aeromonas hydrophila*. Kajita *et al.* (1990) verificaram que 5 dias após injeção intraperitoneal de levamisol em truta arco-íris, *Oncorhynchus mykiss*, os animais mostraram proteção contra *Vibrio anguillarum*.

Além disso, os animais tratados com levamisol apresentaram atividade fagocítica e atividade de células natural killer aumentadas, e a via alternativa do sistema complemento ativada. Sado *et al.* (2010) relataram que a suplementação de dietas para pacu com 100 mg/kg de levamisol durante 15 dias estimulou a produção de leucócitos. Recentemente, Pahor-Filho *et al.* (2017b) avaliaram a eficácia do cloridrato de levamisol como imunestimulante, redutor de estresse e antiparasitário no pacu e observaram que a suplementação da dieta com o composto reduziu as respostas de estresse, promoveu melhora no sistema imune inato dos peixes, com aumento da atividade respiratória de leucócitos e do sistema complemento durante infecção por *A. hydrophila*. Após alimentar pacus por sete dias com CL, Biller-Takahashi *et al.* (2016) observaram que houve melhora nos sistemas imune inato e adquirido dos peixes e sugeriram que o composto pode ser usado como adjuvante durante imunização com *A. hydrophila*.

## 9. Referências bibliográficas

ABBAS, A.K.; LICHMAN, A.H. **Imunologia Celular e Molecular**, 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ABREU, J. S. **Suplementação alimentar de pacu (*Piaractus mesopotamicus* Holmberg, 1887) com  $\beta$ -Glucano: atividade respiratória de leucócitos, lisozima, e estresse por captura**. 2007. Tese (Doutorado em Aquicultura) –

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, 2007.

ALVAREZ-PELLITERO, P. **Fish immunity and parasite infections**: from innate immunity to immunoprophylactic prospects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, Espanha, v. 126, p. 171-198, 2008.

ANDERSON, D.P ; SIWICKI, A.K. **Basic haematology and serology for fish health programs**. In: SHARIFF, M.; ARTHUR, J.R.; SUBASINGHE, R.P. *Diseases 77 in Asian Aquaculture II*. Manila: Fish Health Section, Asian Fisheries Society, p. 185- 202, 1995.

ARIDE P.H.R.; ROUBACH R.; VAL A.L. **Water pH in Central Amazon and its importance for tambaqui culture**. *World Aquaculture Society Magazine*, v. 35, n. 2, p. 24-28, 2004.

BABA, T.; WATASE, Y.; YOSHINAGA, Y. **Activation of mononuclear phagocyte function by levamisole immersion in carp**. *Nippon Suisan Gakkaishi*, Japão, v.59, p.301-307, 1993.

BALDISSEROTTO, B.; CARVALHO GOMES, L. **Espécies nativas para piscicultura no Brasil**, 2ª edição. Santa Maria: UFSM, 2013.

MARTINS, M.L.; MOURINO, J.L.P.; CHAGAS, E.C.; SILVA, B.C.; FUJIMOTO, R.Y.; PÁDUA, S.B. **Ectoparasitários na Aquicultura**. In: BALDISSEROTTO, B.; GOMES, L.C.; HEINZMANN, B.M.; CUNHA, M.A. (Org.). **Farmacologia aplicada à aquicultura**. Editora UFSM, 2017, p.127-165.

BARMAN, B.; NEN, P.; MANDAL, S.C.; KUMAR, V. **Immunostimulants for Aquaculture Health Management**. *Marine Science* v. 3, p. 1-11, 2013.

BARTON, B.A.; IWAMA, G.K. **Physiological changes in fish from stress in aquaculture with emphasis on the response and effects of corticosteroids**. *Annual Review of Fish Diseases*, v. 1, p. 3-26, 1991.

BILLER-TAKAHASHI, J.D.; TAKAHASHI, L.S.; MARZOCCHI-MACHADO, C.M.; ZANUZZO, F.S.; URBINATI, E.C. **Disease resistance of pacu *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg, 1887) fed with  $\beta$ -glucan**. *Brazilian Journal of Biology*, v. 74, n.3, p. 698-703, 2014.

BILLER-TAKAHASHI, J.D.; MONTASSIER, H.J.; TAKAHASHI, L.S.; URBINATI, E.C. **Levamisole promotes an adjuvant effect on the immunity of pacu (*Piaractus mesopotamicus*) when immunized with *Aeromonas hydrophila*, even when provided in the diet.** *Animal Feed Science and Technology*, v.211, p.164-173, 2016.

BOLS, N.C.; BRUBACHER, J.L.; GANASSIN, R.C.; LEE, L.E.J. **Ecotoxicology and innate immunity in fish.** *Developmental and Comparative Immunology*, v. 25, n. 8, p. 853-873, 2001.

BUSH, A.O.; FERNÁNDEZ, J.C.; ESCH, G.W.; SEED, R. Acanthocephala: the thorny-headed worms. In: BUSH, A.O.; FERNÁNDEZ, J.C.; ESCH, G.W.; SEED, R. **Parasitism: The diversity and ecology of animal parasites.** Cambridge University Press, p.197-214. 2001.

CHAGAS, E.C.; PILARSKI, F.; SAKABE, R.; MORAES, F.R. **Desempenho produtivo e respostas fisiopatológicas de tambaquis alimentados com ração suplementada com  $\beta$ -Glucano.** *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v. 48, p.899-905, 2013.

CHAGAS, E.C.; MACIEL, P.O.; AQUINO-PEREIRA, S.L. Infecções por acantocéfalos: um problema para a produção de peixes. In: TAVARES-DIAS, M., MARIANO, W.S. (Org.). **Aquicultura no Brasil: novas perspectivas.** Aspectos Biológicos Fisiológicos e Sanitários de Organismos Aquáticos. São Carlos: Pedro & João Editores. 2015. p. 305-328.

CUESTA, A.; MESEGUER, J.; ESTEBAN, M.A. **Levamisole is a potent enhancer of gilthead sea bream natural cytotoxic activity.** *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v.89, p.169–174, 2002.

DAIRIKI, J.K.; SILVA, T.B.A. **Revisão de literatura: exigências nutricionais do tambaqui – Compilação de trabalhos, formulação de ração adequada e desafios futuros.** Manaus: Embrapa Amazônia Ocidental, 2011.

DEMERS, N.E.; BAYNE, C.J. **The immediate effects of stress on hormones and plasma lysozyme in rainbow trout.** *Developmental and Comparative Immunology*. v.22, p.365-368, 1997.



DHABHAR, F.S. **Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity.** The role of stress hormones and leukocyte trafficking. *Annals of the New York Academy of Sciences*. v.917, p.876-893, 2000.

ELLIS, A.E. **Immunity to bacteria in fish.** *Fish and Shellfish Immunology*, v. 9, p. 291-308, 1999.

FAO (Food and Agricultural Organization of the United Nations). **The State of World Fisheries and Aquaculture.** Roma, SOFIA. 2018.

FAST, M.D.; HOSOYA, S.; JOHNSON, S.C.; AFONSO, L.O.B. **Cortisol response and immune-related effects of Atlantic Salmon (*Salmo salar Linnaeus*) subjected to short-and long-term stress.** *Fish and Shellfish Immunology*. v.24, p. 194-204, 2008.

FRANCO MONTOYA, L.N.; MARTINS, T.P.; GIMBO, R.Y.; ZANUZZO, F.S.; URBINATI, E.C.  **$\beta$ -Glucan-induced cortisol levels improve the early immune response in matrinxã (*Brycon amazonicus*).** *Fish & Shellfish Immunology*, v. 60, p. 197-204, 2017.

GOPALAKANNAN, A.; ARUL, V. **Immunomodulatory effects of dietary intake of chitin, chitosan and levamisole on the immune system of *Cyprinus carpio* and control of *Aeromonas hydrophila* infection in ponds.** *Aquaculture*, v. 255, p. 179-187, 2006.

GEETS, A.; LIEWES, E.W.; OLLEVIER, F. **Efficacy of some antihelminthics against the swimbladder nematode *Anguillicola crassus* of eel *Anguilla anguilla* under saltwater conditions.** *Disease of Aquatic Organisms*. v.13, p. 123-128, 1992.

GUZ, L.; SZCZEPANIAK, K. **Effect of levamisole and trichlorfon on the control of intestinal capillariasis in zebrafish.** *Medycyna Weterynaryjna*, v.71, p. 245-250, 2015.

IBGE- **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** Produção da pecuária municipal. 2016.

JERÔNIMO, G.T.; PÁDUA, S.B.; BELO, M. A.A., CHAGAS, E.C.; TABOGA. S.R.; MACIEL, P.O.; MARTINS, M.L. ***Neochinorhynchus buttnerae***

**(Acanthocephala) infection in farmed *Colossoma macropomum*: a pathological approach.** *Aquaculture*, v. 469, p. 124-127, 2017.

KAJITA, Y.; SAKAI, M.; ATSUTA, S.; KOBAYASHI, M. **The immunomodulatory effects of levamisole on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*.** *Fish Pathology*, v. 25, n.2, p.93–98, 1990.

MAGNADÓTTIR, B. **Innate immunity of fish (overview).** *Fish and Shellfish Immunology*, v.20, p. 137-151, 2006.

MALTA, J.C.O.; GOMES, A.L.; ANDRADE, S.M.S.; VARELLA, A.M.B. **Infestações maciças por acantocéfalos, *Neoechinorhynchus buttnerae* Golvan, 1956, (Eoacanthocephala: Neoechinorhynchidae) em tambaquis jovens, *Colossoma macropomum* (Cuvier, 1818) cultivados na Amazônia Central.** *Acta Amazonica*, v.31, n.1, p. 133-143, 2001.

MARTIN, R.J.; ROBERTSON, A.P.; BUXTON, S.K.; BEECH, R.N.; CHARVET, C.L.; NEVEU, C. **Levamisole receptors: a second awakening.** *Trends in Parasitology*, v. 28, p. 289-296, 2012.

MATOS, L.V.; OLIVEIRA, M.I.B.; GOMES, A.L.S.; SILVA, G.S. **Morphological and histochemical changes associated with massive infection by *Neoechinorhynchus buttnerae* (Acanthocephala: Neoechinorhynchidae) in the farmed freshwater fish *Colossoma macropomum* Cuvier, 1818 from the Amazon State, Brazil.** *Parasitology Research*, v.116, p.1029-1037, 2017.

MELO, F.T.D.V.; RODRIGUES, R.A.R.; GIESE, E.G.; GARDNER, S.L.; SANTOS, J.N.D. **Histopathologic aspects in *Plagioscion squamosissimus* (HECKEL, 1940) induced by *Neoechinorhynchus veropesoi*, metacestodes and anisakidae juveniles.** *Brazilian Journal Veterinarian Parasitology*, v.23, p. 224-230, 2014.

PAHOR-FILHO, E.; JÚNIOR, J.P.; PILARSKI, F.; URBINATI, E.C. **Levamisole reduces parasitic infection in juvenile pacu (*Piaractus mesopotamicus*).** *Aquaculture*, v. 470, p. 123-128, 2017a.

PAHOR-FILHO, E.; CASTILLO, A.S.C.; PEREIRA, N.L.; PILARSKI, F.; URBINATI, E.C. **Levamisole enhances the innate immune response and**

prevents increased cortisol levels in stressed pacu (*Piaractus mesopotamicus*). Fish and Shellfish Immunology, v. 65, p. 96-102, 2017b.

PEREIRA, J.N.; MOREY, G.A.M. **First record of *Neoechinorhynchus buttnerae* (Eoacanthocephala, Neochinorhynchidae) on *Colossoma macropomum* (Characidae) in a fish farm in Roraima, Brazil.** Acta Amazonica, v. 48., p. 42-45, 2018.

SADO, R.Y.; BICUDO, A.J.A.; CYRINO, J.E.P. **Dietary levamisole influenced hematological parameters of juvenile pacu, *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg 1887).** Journal of the World Aquaculture Society, v.41, p.66-75, 2010.

SAKAI, M. **Current research status of fish immunostimulants.** Aquaculture, v. 172, p. 63-92, 1999.

SANTOS, C.P.; MACHADO, P.M.; SANTOS, E.G.N. Acanthocephala. In: PAVANELLI, G. C.; TAKEMOTO, R.M.; EIRAS, J.C. **Parasitologia.** Peixes de Água Doce. Maringá: Eduem, 2013. p.353-370.

SAURABH, S.P; SAHOO, K. **Lysozyme: an important defence molecule of fish innate immune system.** Aquaculture Research, v. 39, p. 223-239, 2008.

SCHMAHL, G., TARASCHEWSKI, H. **Treatment of fish parasites.** Parasitology Research, v.73, p. 341–351, 1987.

SELYE, H. **Stress and the general adaptation syndrome.** British Medical Journal, v. 4667, p. 1383-1392, 1950.

SILVA-GOMES, A. L.; COELHO-FILHO, J. G.; VIANA-SILVA, W.; BRAGA OLIVEIRA, M.I.; BERNADINO G.; COSTA, J.I. **The impact of *Neoechinorhynchus buttnerae* (Golvan, 1956) (*Eoacanthocephala: Neochinorhynchidae*) outbreaks on productive and economic performance of the tambaqui *Colossoma macropomum* (Cuvier, 1818), reared in ponds.** Latin American Journal of Aquatic Research, v. 45, p. 496-500, 2017.

SIWICKI, A.K. **Immunostimulating influence of levamisole on nonspecific immunity in carp (*Cyprinus carpio*).** Developmental and Comparative Immunology, v.13, p.87–91,1989.

TARASCHEWSK, H.; RENNER, C.; MEHLHORN, H. **Treatment of fish parasites. Effects of levamisole HCl, metrifonate, febendazole, mebendazole and ivermectin on *Anguillicola crassus* (Nematodes) pathogenic in the air bladder of eels.** Parasitology, v. 74, p.281-289,1988.

THATCHER, V.E. **Amazon Fish Parasites.** Amazonia, v.11, n.3-4, p.1-568, 1991.

TORT, L. **Stress and immune modulation in fish.** Developmental and Comparative Immunology, v. 35, p. 1366-1375, 2011.

URBINATI, E.C.; ZANUZZO, F.S.; BILLER-TAKAHASHI, J.D. **Estresse e sistema imune em peixes.** In: BALDISSEROTTO, B.; CYRINO, J.E.P.; URBINATI, E.C (Ed.). Biologia e fisiologia de peixes neotropicais de água doce. Jaboticabal: FUNEP, p.87-105, 2014.

URBINATI, E. C.; CARNEIRO, P. C. F. Práticas de manejo e estresse dos peixes em piscicultura. In: CYRINO, J.E.P.; URBINATI, E.C.; FRACALLOSSI, D.M.; CASTAGNOLLI, N. (Org.). **Tópicos especiais em piscicultura de água doce tropical intensiva.** Jaboticabal: Sociedade Brasileira de Aquicultura e Biologia Aquática, 2004, p.71-193.

VAL, A.L.; SILVA, M.N.P.; VAL, V.M.F.A. Estresse em peixes: ajustes fisiológicos e distúrbios orgânicos. In: RANZANI-PAIVA, M.J.T.; TAKEMOTO, R.M.; LIZAMA, M.A.P. (Org.). **Sanidade de organismos aquáticos.** São Paulo: Livraria Varela, 2004. p. 75-88.

VERBURG-VAN KEMENADE, B.M.L; STOLTE, J.R.; METZ, J.R.; CHADZINSKA, M. **Neuroendocrine-immune interactions in teleost fish.** Fish Physiology, v. 28, p. 313-364, 2009.

WEYTS, F.A.A.; FLIK, G.; ROMBOUT, J.H.W.M.; VERBURG-VAN KEMENADE, B.M.L. **Cortisol induces apoptosis in activated B cells. not in other lymphoid cells of the common carp, *Cyprinus carpio* L.** Developmental and Comparative Immunology, v.22, p.551-562, 1998.

WENDERLAAR BONGA, S.E. **The stress response in fish.** Physiological Reviews, v.77, p. 59-625, 1997.

WENDELAAR BONGA, S.E. **Hormone Response to Stress**. In: FARREL, A.P.; CECH, J.J.; RICHARDS, J.G.; STEVENS, E.D. (Ed.). Encyclopedia of Fish Physiology: from genome to environment. Elsevier Academic Press Inc, UK, p.1515-1523, 2011.

XAVIER, J.C.O. **Eficiência antiparasitária e toxicidade do levamisol em juvenis de Mugil liza Valenciennes, 1836 submetidos a banhos terapêuticos**. 2015. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Zootecnista, Programa de Pós-graduação em Aquicultura, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2015.

ZANIBONE FILHO, E.; MEURER, S. **Limitações e potencialidades do cultivo de tambaqui (*Colossoma macropomum* cuvier, 1818) na região subtropical brasileira**. Boletim do Instituto de Pesca, São Paulo, v. 24, p. 169-172, 1997

ZANUZZO, F.S.; BILLER TAKAHASHI, J.D.; URBINATI, E.C. **Effect of *Aloe vera* extract on the improvement of the respiratory activity of leukocytes of matrinxa during the transport stress**. Revista Brasileira de Zootecnia / Brazilian Journal of Animal Science, v. 41, p. 2299-2302, 2012.

ZANUZZO, F.S.; SABIONI, R.E.; MONTOYA, L.N.F.; FAVERO, G.; URBINATI, E.C. ***Aloe vera* enhances the innate immune response of pacu (*Piaractus mesopotamicus*) after transport stress and combined heat killed *Aeromonas hydrophila* infection**. Fish and Shellfish Immunology, v. 65, p. 198-205, 2017.

## 6. Conclusão

Nesse contexto, sugerimos o uso do CL em menores concentrações como anti-helmíntico para tambaqui e por período de 15 dias.

## 7. Referências

ANDERSON, R. M. & GORDON, D. M. **Processes influencing the distribution of parasite numbers within host populations with special emphasis on parasite-induced host mortalities.** *Parasitology*, v. 85, p. 373-98, 1982.

AMIN, O. M.; HECKMANN, R. A.; HALAJIN, A.; EL-NAGGAR, A. M.; TAVAKOL, S. **The description and histopathology of *Leptorhynchoides polycristatus* n. sp (Acanthocephala: Rhadinorhynchidae) from sturgeons *Acipenser* spp. (Actinopterygii: Acipenseridae) in the Caspian Sea, Iran, with emendation of the generic diagnosis.** *Parasitology Research*, v. 112, p. 3873-3882, 2013.

BILLER-TAKAHASHI; J.D.; L.S. TAKAHASHI; F. PILARSKI; F.A. SEBASTIÃO; E.C. URBINATI. **Serum bactericidal activity as indicator of innate immunity in pacu *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg, 1887).** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.65, n.6, p.1745-1751, 2013a.

BUSH, A.O, LAFFERTY, K.D, LOTZ, J.M., SHOSTAK, A.W. **Parasitology meets ecology on terms: Margolis et al. Revisited.** *The Journal of Parasitology*, v. 83, p. 575-583, 1997.

CHAGAS, E.C., MACIEL, P.O., AQUINO-PEREIRA, S.L. Infecções por acantocéfalos: um problema para a produção de peixes. In: TAVARES-DIAS, M., MARIANO, W.S. (Org.). **Aquicultura no Brasil: novas perspectivas**. Aspectos Biológicos Fisiológicos e Sanitários de Organismos Aquáticos. São Carlos: Pedro & João Editores. 2015. p. 305-328.

CROFTON, H.D. **A quantitative approach to parasitism**. *Parasitology*, v.62, p. 179-94, 1971.

DOGIEL, V.A. Ecology of parasites of fresh water fishes. In: DOGIEL, V.A.; PETRUSHEVSKY, G. K.; POLYANSKY, Y.I. **Parasites of fishes**. London: Oliver and Bloyd, 1958. p. 1- 47.

GOMES, L.C.; SIMÕES, L.N.; ARAUJO-LIMA, C.A.R.M. Tambaqui (*Colossoma macropomum*). In: BALDISSEROTTO, B., GOMES, L.C. (Org), **Espécies Nativas para piscicultura no Brasil**. Editora UFSM, 2010. p. 175-204.

HARHAY, M.O., HORTON, J., OLLIARO, P.L. **Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children**. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 8, p. 219-234, 2010.

IBGE - **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Produção da pecuária municipal. 2016.

IDIKA, I.K., OKONKWO, E.A., ONAH, D.N., EZEH, I.O., IHEAFWAM, C.N., NWOSU, C.O. **Efficacy of levamisole and ivermectin in the control of bovine parasitic gastroenteritis in the sub-humid savanna zone of southeastern Nigeria**. *Parasitology Research*. v. 111, p.1683-1687, 2012.

JERÔNIMO, G.T., PÁDUA, S.B., BELO, M. A.A., CHAGAS, E.C., TABOGA. S.R., MACIEL, P.O., MARTINS, M.L. ***Neochinorhynchus buttnerae* (Acanthocephala) infection in farmed *Colossoma macropomum*: a pathological approach**. *Aquaculture*, v. 469, p. 124-127, 2017.

LANUSSE, C. E., SALLOVITZ, J. M., SANCHEZ BRUNI, S. F., L. I. ALVAREZ. Antinematodal Drugs. In: RIVIERE, J. R., PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. Wiley- Blackwell, p.1035-1080, 2018.

- MALTA, J.C.O., GOMES, A.L., ANDRADE, S.M.S., VARELLA, A.M.B. **Infestações maciças por acantocéfalos, *Neoechinorhynchus buttnerae* Golvan, 1956, (Eoacanthocephala: Neoechinorhynchidae) em tambaquis jovens, *Colossoma macropomum* (Curvier, 1818) cultivados na Amazônia Central.** Acta Amazonica, v.31, n.1, p. 133-143, dez., 2001.
- MARTIN, R.J., ROBERTSON, A.P., BUXTON, S.K., BEECH, R.N., CHARVET, C.L., NEVEU, C. **Levamisole receptors: a second awakening.** Trends in Parasitology, v. 28, p. 289-296, 2012.
- MELO, F.T.D.V., RODRIGUES, R.A.R., GIESE, E.G., GARDNER, S.L., SANTOS, J.N.D. **Histopathologic aspects in *Plagioscion squamosissimues* (HECKEL, 1940) induced by *Neoechinorhynchus veropesoi*, metacestodes and anisakidae juveniles.** Brazilian Journal Veterinarian Parasitology, v.23, p. 224-230, 2014.
- OGAWA. K. **Diseases of cultured marine fishes caused by Platyhelminthes (Monogenea, Digenea, Cestoda).** Parasitology, v.142, p.178-195, 2014.
- PAHOR-FILHO, E.; JÚNIOR, J. P.; PILARSKI, F.; URBINATI, E. C. **Levamisole reduces parasitic infection in juvenile pacu (*Piaractus mesopotamicus*).** Aquaculture, v. 470, p. 123-128, 2017.
- ROBERTS, R.J. **Fish pathology.** London, W.B. Saunders, 472p, 2001.
- SADO, R.Y.; BICUDO, A.J.A.; CYRINO, J.E.P. **Dietary levamisole influenced hematological parameters of juvenile pacu, *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg 1887).** Journal of the World Aquaculture Society, v.41, p.66-75, 2010.
- SANTOS, C.P., MACHADO, P.M., SANTOS, E.G.N. Acanthocephala. In: PAVANELLI, G. C.; TAKEMOTO, R.M.; EIRAS, J.C. **Parasitologia.** Peixes de Água Doce. Maringá: Eduem, 2013. p.353-370.
- SAKAI, M. **Current research status of fish immunostimulants.** Aquaculture, v. 172, p. 63-92, out., 1999.
- SCHALCH, G., TARASCHEWSKI, H. **Treatment of fish parasites.** Parasitology Research, v.73, p. 341–351, 1987.



SILVA, R. M.; TAVARES-DIAS, M.; DIAS, M. W. R; DIAS, M. K. R.; MARINHO, R. G. B. **Parasitic fauna in hybrid tambacu from fsh farms.** Pesquisa agropecuária brasileira. v.48, p.1049-1057, 2013.

SILVA-GOMES, A.L., GOMES COELHO-FILHO, J., VIANA-SILVA, W., BRAGA OLIVEIRA, M.I., BERNADINO G., COSTA, J.I. **The impact of *Neoechinorhynchus buttnerae* (Golvan, 1956) (*Eoacanthocephala: Neoechinorhynchidae*) outbreaks on productive and economic performance of the tambaqui *Colossoma macropomum* (Cuvier, 1818), reared in ponds.** Latin American Journal of Aquatic Research, v. 45, n.2, p. 496-500, 2017.

TARASCHEWSK, H, C RENNER & H MEHLHORN. **Treatment of fish parasites. Effects of levamisole HCl, metrifonate, febendazole, mebendazole and ivermectin on *Anguillicola crassus* (Nematodes) pathogenic in the air bladder of eels.** Parasitology, v. 74, p 281-289,1988.

XAVIER, J.C.O. **Eficiência antiparasitária e toxicidade do levamisol em juvenis de *Mugil liza* Valenciennes, 1836 submetidos a banhos terapêuticos.** 2015. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Zootecnista, Programa de Pós-graduação em Aquicultura, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2015.

ZANON, R. B. ; S. CEROZI, B. ; C. SILVA, T. S. ; CYRINO, J. E. P. **Pharmacokinetic of levamisole in speckled surubim *Pseudoplatystoma corruscans*.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (Print), v. 36, p. 298-301, 2013.