

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 11/06/2021

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA (UNESP)
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DRACENA**

Samara Arão Camargo

Médica Veterinária

**UTILIZAÇÃO DE LACTONAS MACROCÍCLICAS SOB
DIFERENTES DOSES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EM
EQUINOS**

Dracena – SP
2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA (UNESP)
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLÓGICAS
CAMPUS DRACENA**

Samara Arão Camargo

Médica Veterinária

**UTILIZAÇÃO DE LACTONAS MACROCÍCLICAS SOB
DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EM
EQUINOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas – Unesp, ao Câmpus de Dracena como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia Animal

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Velludo Gomes de Soutello
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Kátia de Oliveira

**Dracena – SP
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA
Desenvolvida pela Seção Técnica de Biblioteca e Documentação
Campus de Dracena

C172u

Camargo, Samara Arão.

Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes doses e vias de administração em equinos / Samara Arão Camargo. -- Dracena: [s.n.], 2020.

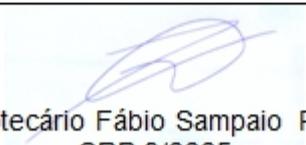
71 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp). Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena. Área do conhecimento: Produção Animal, 2020.

Orientador: Ricardo Velludo Gomes de Soutello

Coorientadora: Kátia de Oliveira

1. Anti-helmíntico. 2. Eficácia. 3. Reação local. 4. Toxicidade. I. Título.



Bibliotecário Fábio Sampaio Rosas
CRB 8/6665



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Dracena



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Utilização de lectionas macrocíclicas sob diferentes doses e vias de administração em equinos

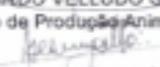
AUTORA: SAMARA ARÃO CAMARGO

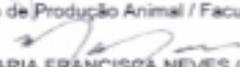
ORIENTADOR: RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO

COORIENTADORA: KATIA DE OLIVEIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA E TECNOLOGIA ANIMAL, área: Produção Animal pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO (Participação Virtual)
Departamento de Produção Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena - UNESP


Prof. Dr. FÁBIO ERMINIO MINGATTO (Participação Virtual)
Departamento de Produção Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas de Dracena - UNESP


Profa. Dra. MARIA FRANCISCA NEVES (Participação Virtual)
Associação Educacional do Mato Grosso do Sul (AEMS)

Dracena, 11 de dezembro de 2020

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Samara Arão Camargo, nascida em 06 de junho de 1992, na cidade de Tupã/SP, ingressou no curso de Medicina Veterinária, na faculdade de Agronomia e Engenharia Florestal de Garça – FAEF em fevereiro de 2010, graduando-se em dezembro de 2015. Em fevereiro de 2015 ingressou no curso de pós graduação lato senso em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pelo instituto Qualittas, concluindo em fevereiro de 2017. Ingressou no curso de Aperfeiçoamento em Cardiologia Veterinária em março de 2016, concluindo em setembro do mesmo ano. Ingressou no curso de pós graduação lato senso em Anestesiologia Veterinária na USP – São Paulo em março de 2018, concluindo em março de 2020. Em fevereiro de 2019 ingressou no curso de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Animal, na FCAT/UNESP – Câmpus de Dracena.

Comissão de Ética no Uso de Animais

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada "Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes vias de administração em equinos" (Use of macrocyclic lactones under different routes of administration in horses), registrada com o nº 22/2019.R1 - CEUA, sob a responsabilidade do(a) Prof(a). Dr(a). Ricardo Vellado Gomes de Sautella - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA da Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas da UNESP - Câmpus de Dracena, em reunião de 20/08/2019.

Dracena, 20 de agosto de 2019.



Jacqueline Dalbello Biler

Profa. Dra. Jacqueline Dalbello Biler

Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)

RESUMO

Os nematóides gastrintestinais são economicamente os parasitas mais importantes de equinos. Tendo como principal forma para o controle dessas parasitoses o uso de lactonas macrocíclicas, sendo encontradas no mercado apenas em apresentação oral para esta espécie. Formulações diferentes podem causar alterações na atuação e eficácia dos princípios ativos, o que tornam imprescindíveis estudos farmacológicos mais profundos sobre os mesmos. Sendo assim, objetivou-se avaliar a eficácia e a toxicidade de três lactonas macrocíclicas sob duas vias de administração (enteral e parenteral), avaliando-se a presença de reação local na administração injetável por meio de imagens ultrassonográficas e termográficas. O experimento foi realizado no período de setembro a novembro de 2019, com a utilização de 70 equinos, da raça Quarto de Milha, sendo os mesmos divididos em 7 grupos inteiramente casualizados. As drogas utilizadas foram a abamectina (0,2 mg/kg), moxidectina (0,2 e 0,4mg/kg) e a ivermectina (0,2mg/kg) pelas vias intramuscular e oral. Foram realizadas coletas de fezes para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coprocultura para posterior identificação de larvas infectantes nos dias 0, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 56 e 70. Os resultados foram analisados para se obter o percentual da redução do número de ovos por grama de fezes (R-OPG), utilizando o programa estatístico RESO. Também foram coletadas amostras de sangue nos dias 0, 3 e 7 para análise da toxicidade, por meio de marcadores bioquímicos AST, Ureia, Creatinina, CK e LDH. Para a análise de uma possível lesão tecidual pós-aplicação do antihelmíntico por via intramuscular foram utilizados métodos de imagem como termografia e ultrassonografia nos dias 0 (antes da aplicação), 3 e 7 (pós-aplicação). Os dados foram submetidos à ANOVA e, quando significativos, as médias foram agrupadas por meio do teste de Tukey a um nível de significância 5%. As drogas administradas por via oral mostraram uma eficácia de 100%, porém os anti-helmínticos utilizados de maneira injetável não se mostrou eficaz em nenhum momento do experimento atingindo reduções entre 83 e 34%. Apesar da eficácia observada na administração oral dos fármacos, houve PRO precoce, indicando uma possibilidade de resistência. As imagens ultrassonográficas mostraram que a aplicação intramuscular das lactonas macrocíclicas causaram uma lesão no local na aplicação, principalmente na moxidectina utilizada em dose duplicada (70% dos animais), o que não pode ser observado nas termografia. Os parâmetros bioquímicos observados mostraram que não houve dano muscular, nem sobrecarga hepática. Portanto, os resultados desse estudo permitem inferir que os anti-helmínticos administrados por via oral promoveu controle eficaz contra nematódeos gastrointestinais, enquanto o tratamento parenteral além de não ser eficaz, promoveu lesão muscular aguda.

Palavras-chave: anti-helmíntico, eficácia, reação local, toxicidade

ABSTRACT

Gastrointestinal nematodes are economically the most important parasites of horses. The main way to control these parasites is the use of macrocyclic lactones, which are found on the market only in oral presentation for this species. Different formulations can cause changes in the performance and efficacy of the active ingredients, which make deeper pharmacological studies on them essential. Thus, the objective was to evaluate the efficacy and toxicity of three macrocyclic lactones under two routes of administration (enteral and parenteral), evaluating the presence of a local reaction in the injectable administration through ultrasound and thermographic images. The experiment was carried out from September to November 2019, with the use of 70 Quarter Horse horses, divided into 7 completely randomized groups. The drugs used were abamectin (0.2 mg / kg), moxidectin (0.2 and 0.4 mg / kg) and ivermectin (0.2 mg / kg) by intramuscular and oral routes. Stool collections were performed to count eggs per gram of feces (OPG) and co-culture for later identification of infective larvae on days 0, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 56 and 70. The results were analyzed to obtain the percentage of reduction in the number of eggs per gram of feces (R-OPG), using the statistical program RESO. Blood samples were also collected on days 0, 3 and 7 for toxicity analysis, using biochemical markers AST, Urea, Creatinine, CK and LDH. For the analysis of a possible tissue injury after application of the anti-helminthic intramuscularly, imaging methods such as thermography and ultrasound were used on days 0 (before application), 3 and 7 (post-application). The data were submitted to ANOVA and, when significant, the means were grouped using the Tukey test at a 5% significance level. Drugs administered orally showed 100% efficacy, but anthelmintics used injectable were not effective at any time during the experiment, reaching reductions between 83 and 34%. Despite the efficacy observed in the oral administration of drugs, there was early PRO, indicating a possibility of resistance. The ultrasound images showed that the intramuscular application of the macrocyclic lactones caused a lesion in the application site, mainly in the moxidectin used in duplicate dose (70% of the animals), which cannot be observed in thermography. The observed biochemical parameters showed that there was no muscle damage or liver overload. Therefore, the results of this study allow us to infer that oral anthelmintics promoted effective control against gastrointestinal nematodes, while parenteral treatment, besides not being effective, promoted acute muscle damage.

Keywords: anthelmintic, efficacy, local reaction, toxicity

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

- Figura 1.** Representação esquemática do ciclo biológico19
- Figura 2.** Índices de OPG durante o tratamento por via intramuscular..... 46
- Figura 3.** Índices de OPG durante o tratamento por via oral..... 47
- Figura 4.** Resumo das imagens ultrassonográficas nos dias 0,3 e 749
- Figura 5.** Resumo das imagens termográficas nos dias 0,3 e 751

CAPÍTULO 2

- Figura 1.** Índices de OPG durante o tratamento injetável com doses convencionais e dobradas.....70

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Drogas, dose, concentração e vias de administração usadas nos animais durante o experimento.....37

Tabela 2. Valores médios, Erro padrão da média (EPM), e valor de P de ovos por grama (OPG) dos grupos tratados com administração oral e injetável de abamectina, ivermectina e moxidectina.....42

Tabela 3. Eficácia (%) e intervalo de confiança dos grupos tratados com administração oral e injetável de abamectina, ivermectina e moxidectina (mg/kg de peso vivo)45

Tabela 4. Porcentagem (%) de lesão e valor de P de animais tratados de forma injetável com abamectina, ivermectina, moxidectina 0,2 e 0,4 (mg/kg de peso vivo)48

Tabela 5. Médias de temperatura máxima, Erro padrão da média (EPM), e valor de P das temperaturas da região cervical dos cavalos tratados com abamectina, ivermectina e moxidectina.....50

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1. Drogas, dose, concentração e vias de administração usadas nos animais durante o experimento.....65

Tabela 2. Valores médios, Erro padrão da média (EPM), e valor de P de ovos por grama (OPG) dos grupos tratados com administração oral e injetável de abamectina 0,2 e 0,4mg/kg, ivermectina 0,2 e 0,4mg/kg e moxidectina 0,2 e 0,4 (mg/kg de peso vivo)68

Tabela 3. Eficácia (%) e intervalo de confiança dos grupos tratados com abamectina, ivermectina e moxidectina nas doses de 0,2 e 0,4 (mg/kg de peso vivo).....69

ABREVIATURAS

AST	Aspartato aminotransferase
CK	Creatina quinase
Crea	Creatinina
IM	Intramuscular
Kg	Quilograma
LDH	Lactato desidrogenase
LM	Lactonas macrocíclicas
mg	Miligrama
PRO	Período para reaparecimento de ovos
TI	Termografia infravermelha
T°	Temperatura
UI	Unidade Internacional
US	Ultrassom/ ultrassonografia
VO	Via oral

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS	15
INTRODUÇÃO.....	15
REVISÃO DE LITERATURA.....	17
1. Principais helmintos gastrintestinais de equinos.....	17
2. Ciclo de vida dos helmintos gastrointestinais.....	17
3. Evolução epidemiológica do parasitismo helmíntico dos equinos.....	19
4. Controle da helmintoses.....	20
5. Desenvolvimento da resistência anti-helmíntica.....	21
6. Mecanismo de ação das lactonas macrocíclicas.....	23
7. Vias de administração dos anti helmínticos.....	23
8. Termografia Infravermelha.....	24
9. Ultrassonografia.....	25
10. Bioquímico sérico sanguíneo.....	25
CAPÍTULO 2 - Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes vias de administração em equinos	32
INTRODUÇÃO.....	35
OBJETIVO.....	36
MATERIAL E MÉTODOS.....	36
ANÁLISE ESTÁTISTICA.....	40
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
CONCLUSÃO.....	50
CAPÍTULO 3 – Utilização de lactonas macrocíclicas em diferentes doses por via intramuscular em equinos	59
INTRODUÇÃO.....	62
OBJETIVO.....	63
MATERIAL E MÉTODOS.....	63
ANÁLISE ESTÁTISTICA.....	65
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
CONCLUSÃO.....	69
REFÊRENCIAS.....	70

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

INTRODUÇÃO

Conhecidos pela vitalidade, beleza e versatilidade, os cavalos têm se consolidado como uma importante fonte de bons negócios. Segundo os dados divulgados pela Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz/Universidade de São Paulo (Esalq/SP), no ano de 2019, a indústria da equinocultura movimentou cerca de R\$ 16,5 bilhões, alta de 15% sobre 2017.

Além da prática esportiva, os cavalos são utilizados em atividades de trabalho que ajudam no desenvolvimento da agropecuária nacional (ROSA, 2014). Desta forma, a prevenção e o diagnóstico precoce das patologias que mais comumente acometem esta espécie são de extrema importância para manutenção da higidez dos animais (LI; PINKEL, 2006; FINGER *et al.*, 2013).

Grande parte da criação equina no Brasil ainda é realizada sob regime extensivo, no qual os animais são mantidos durante todo o tempo no pasto, o que favorece as constantes infecções por parasitos presentes na pastagem (BRAGA, 2009).

Dentre todos os fatores que devem ser levados em consideração quando o assunto é sanidade para equinos, o parasitismo ocupa lugar de destaque devido aos grandes prejuízos causados (ANDRADE *et al.*, 2009). Dependendo da carga parasitária, os helmintos podem causar desde um pequeno desconforto abdominal acompanhado ou não de fraqueza, pelagem áspera, retardo do crescimento, hiporexia, anemia, cólicas, diarreias ou constipações até episódios fulminantes de cólica e morte (LAGAGGIO *et al.*, 2007).

A fauna helmíntica é vasta e compreende várias famílias/gêneros distintas, entre elas: os pequenos estrôngilos ou cyathostominos: *Cyathostomum* spp., *Triodontophorus* spp., *Cylicostephanus* spp., os grandes estrôngilos: *Strongylus vulgaris*, *S. equinus*, *S. edentatus* e ainda, *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Strongyloides westeri*, *Trichostrongylus axei*, *Gasterophilus* spp., *Habronema* spp., *Dictyocaulus arnfieldi*, *Anoplocephala* spp. (MOLENTO, 2005).

Dentre os compostos disponíveis no mercado, quatro grupos químicos são os mais utilizados: benzimidazóis (ex: albendazole e oxibendazole), pirimidinas, imidazotiazóis (ex: pamoato de pirantel e levamisole) e principalmente o grupo das lactonas macrocíclicas (ex: ivermectina, abamectina e moxidectina). A grande

diferença entre os grupos químicos está no seu mecanismo de ação e nas formas de eliminação do parasito (MARTIN, 1997).

Com o objetivo de controlar as helmintoses, uma grande disponibilidade de drogas, com diferentes princípios ativos e formas de aplicação, estão disponíveis no mercado. No entanto, o uso indiscriminado possibilitou o desenvolvimento de resistência parasitária à vários compostos comprometendo a eficiência do tratamento (CONDER; CAMPBELL, 1995).

Pequenas diferenças nas formulações podem eventualmente causar importantes e significativas alterações na atuação e eficácia, o que torna imprescindíveis estudos farmacológicos mais aprofundados sobre os anti helmínticos (BORGES *et al.*, 2003). Portanto, sua atividade anti-helmíntica depende da concentração, do tempo de exposição ao parasito, da condição corpórea, da via de administração e da espécie (COSTA, 2004).

Sendo assim, é de extrema importância um estudo que avalie a eficácia e a toxicidade de drogas antihelmínticas em diferentes vias de administração, e também as possíveis alterações no local da aplicação. Visto que não há recomendações de tratamento com lactonas macrocíclicas injetáveis disponíveis no mercado para equinos e que o custo do produto injetável é muito inferior ao da apresentação oral, tornando o produto mais viável e de grande interesse aos criadores.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Thermography in neurological and musculoskeletal conditions. **Thermology**, v.2, p.600-607, 1987.
- BANDEIRA, F.; NEVES, E.B.; MOURA, M.A.M.; NOHAMA, P. A termografia no apoio ao diagnóstico de lesão muscular no esporte. **Rev. Bras. Med. Esporte**. v.20, n.1, p.59-64, 2014.
- BARBOSA, O. F.; ROCHA, U. F.; COSTA, A. J.; SILVA, G. S.; LANDIM, V. J. C.; SOARES, V. E.; VERONEZ, V. A. A survey on the Cyathostomine nematodes (Strongylidea, Strongylidae) in pasture breed horses of the North East of São Paulo State, Brazil. **Semina, Ciências Agrárias**, Londrina, v. 22, n.1, p. 21-28, 2001.
- BERRY, R.J.; KENNEDY, A.D.; SCOTT S.L.; KYLE, B.L.; SCHAEFER, A.L. Daily variation in the udder surface temperature of dairy cows measured by infrared thermography: Potential for mastitis detection. **Canadian Journal of Animal Science**, v.83, n.4, p.687-693, 2003.
- BORGES, A.F; NAKAMURA, A.Y; ALMEIDA, G. D; CADAMURO, V.H.A. Eficácia de formulações anti-helmínticas comerciais em equinos no município de Douradina, Paraná. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.11, n.3, p. 618-622, jul./set. 2010.
- BOUZIDA, N.; BENDANA, A.; MALDAGUE, X.P. Visualization of body thermoregulation by infrared imaging. **Journal of Thermal Biology**, v.34, p.120-126, 2009.
- BRIOSCHI, M.L.; CIMBALISTA, M.J.; NAKAGAWA, C.R. Avaliação intraoperatória da revascularização cardíaca por angiografia térmica coronária: estudo experimental preliminar. **Arquivos de Medicina**, v.1, n.2, p.95-98, 2001.
- BRIOSCHI, M.L.; MACEDO, J.F.; MACEDO, R.A.C. Termometria cutânea: novos conceitos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.2, n.2, p.151-160, 2003.
- CAMPBELL, W. C.; BENZ, G. W. Ivermectin: a review of efficacy and safety. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 7, n. 1, p. 1-16, 1984.
- CARDINET, G. H. skeletal muscle function. (Ed.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap.16, p.407-440.
- DAVIES, J. A.; SCHWALBACH, L. M. J. A study to evaluate the field efficacy of decline of *Strongylus vulgaris*. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 12, n.5, p.732-736, 1990.
- DIPIETRO, J. A.; KLEI, T. R.; FRENCH, D. D. Contemporary topics in equine. *In*:

GARCIA, M. Evaluación del entrenamiento tradicional del caballo criollo chileno de rodeo mediante el análisis de variables fisiológicas y bioquímicas sanguíneas. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v.32, n. 2, p.171-183, 2000.

GASSER, R. B.; WILLIAMSON, R. M. C.; BEVERIDGE, I. *Anoplocephala perfoliata* of horses: significant scope for further research improved diagnosis and control. **Parasitology**, v. 131, p. 1–13, 2005.

HERD, R.P. The changing world of worms: the rise of the cyathostomes and the ivermectin, fenbendazole and pyrantel pamoate, with preliminary observations on the efficacy of doramectin, as anthelmintics in horses. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 71, n. 3, p. 144-147, 2000.

KAPLAN, R.M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. **Trends in Parasitology**, v. 20, n.1), p. 477-481, 2004.

KESTER, W. O. *Strongylus vulgaris*-the horse killer. **Modern veterinary practice**, v. 56, p. 569-572, 1975.

KLEI, T. R.; CHAPMAN, M. R. Immunity in equine cyathostome infections. **Veterinary Parasitology**, v. 85, n. 2, p. 123-136, 1999.

KOHEK JUNIOR, I. **Guia de controle de parasitas internos em animais domésticos**. São Paulo: Parma, 1998. 113 p.

KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 31. p. 336-345, 2001.

LANUSSE, C. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 2, p. 91-99, 1997.

LEÃO, J.M.; LIMA, J.A.M.; POSSAS, F.P.; PEREIRA, L.G.R. Uso da termografia infravermelha na pecuária de precisão. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n.79, 2015.

LICHTENFELS, J.R. An annotated checklist by genus and species of 93 species level names for 51 recognised species of small strongyles (Nematoda: Strongyloidea: Cyathostominae) of horses, asses and zebras of the world. **Veterinary Parasitology**, v.79, p.65–79, 1998.

LIND, E. O, A field study on the effect of some anthelmintics on cyathostomins of horses in Sweden. **Veterinary Research Commun**, v. 31, p. 53–65, 2007.

LOVE, S. Treatment and prevention of intestinal parasite-associated disease. **Veterinary Clinics of North America: Equine**, v.19, p.791–806, 2003.

LOVE, S.; DUNCAN, J. L. Could the worms have turned?. **Equine Veterinary Journal**, v. 23 n. 3, p. 152-154, 1991.

LYONS, E. T, Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small detection, potential clinical relevance and implications for control. **Veterinary Parasitology**, v. 185, n. 1, p. 2-8, 2012.

LYONS, E.T.; TOLLIVER, S.C.; DRUDGE, J.H. Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs. pp. 97-111. In Parasitology. **Compedium on Continuing Education for the practicing Veterinarian**. v. 12, n. 5, p 713-721, 1990.

LITTLE, S.A.; MOORE, J.N.; DIPIETRO, J.A. (Eds.) Special issue: Equine Cyathostome Conference. Proceedings of a Conference on Equine Cyathostomes held at the University of Georgia, Athens, GA, 7-8 November 1998. **Vet. Parasitol.**, v. 85, n. 2-3, p. 95-225, 1999.

MADEIRA DE CARVALHO, L. M. **Epidemiologia e controlo da estrogilidose em diferentes sistemas de produção equina em Portugal**. 2001. 128-373f. Tese(Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2001.

MADEIRA DE CARVALHO, L. M. **Estrongilidose dos equídeos**: biologia, patologia, epidemiologia e controlo. 2013. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/247777715_ESTROGILIDOSE_DOS_EQUDEOS_BIOLOGIA_PATOLOGIA_EPIDEMIOLOGIA_E_CONTROLO. Acesso em: 12 fev. 2020.

MANN, C; PERDIGUERO, E.; KHARRAZ, Y.; AGUILAR, S.; PESSINA, P.; SERRANO, A.L.; MUÑOZ-CÁNOVES, P. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. **Skelet Muscle**, London, v. 1, n. 1, p. 21, 2011.

MARTIN, R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. **Veterinary Journal**, v. 154, p.11-34, 1997.

MOLENTO, M. B. Resistência parasitária em helmintos de equídeos e propostas de manejo. **Ciência Rural**, v.35, n.6, p. 1469-1477, 2005.

MOTTIER, L.; LANUSSE, C. Bases moleculares de la resistencia a fármacos. **Revista de Medicina Veterinaria**, v.82, n.2, p. 74-85, 2001.

MOURA, D.J.; MAIA, A.P.; VERCELLINO, RA.; MEDEIROS, A.B.L.; SARUBBI, J. GRISKA, P.R. Uso da termografia infravermelha na análise da termorregulação de cavalo em treinamento. **Engenharia Agrícola**, v.31, n.1, p.23-32, 2011.

NIELSEN, M. K; KAPLAN, R. M.; THAMSBORG, S. M.; MONRAD, J.; OLSEN, S. N. Climatic influences on development and survival of free-living stages of equine strongyles: Implications for worm control strategies and managing anthelmintic resistance. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 1, p. 23-32, 2007.

NIELSEN, M.K. Sustainable equine parasite control: Perspectives and research needs. **Veterinary Parasitology**, v.185, p.32– 44. 2012.

OLIVEIRA, R.A. **Vacinação e vermifugação de eqüinos no Brasil.**

2012. Disponível em: <http://www.etecjbento.com.br/downloads/antonio/vweb.pdf>.

Acesso em: 14 abr. 2020.

PALMER, S. E. Practical management of superficial digital flexor tendinitis in the performance horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. LO, p. A25-81, 1994.

PEREZ, R. Actividad física y cambios cardiovasculares y bioquímicos del caballo chileno a la competencia de rodeo. **Archivos de Medicina Veterinaria**. v.32, n.2, p.171-183, 2000.

PÉREZ, R. Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 33, n. 1, p. 77-88, 2001.

PRICHARD, R. K.,. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. **Australian Veterinary Journal**, v. 56, p.239-251, 1980.

RANTANEN, N. W; EWING, R. L. Principles of ultrasound application in animals. **Veterinary Radiology**, v.22, p.196-203, 1981.

RANTANEN, N.W The use of diagnostic ultrasound in limb disorders of the horse: a preliminary report. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.2, p.62-4, 1982.

RASMUSSEN, F. Tissue damage at the injection site after intramuscular injection of drugs in food-producing animals. *In*: FRENS, J.; VAN DER KREEK, F.W. (Ed.). **Trends in veterinary pharmacology and toxicology: developments in animal and veterinary sciences**. Amsterdam: Elsevier, 1980. p. 27-33.

REEVES, P. T. The safety assessment of chemical residues in animal-derived foods. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 83, n. 3, p. 151-153, 2005.

RODRÍGUEZ, F. P.; GENÍS, J. M.; GUERRERO, Y. M.; GUERRERO, J.L.; ALDEA, M. J.; REDONDO, P. G. **Bases de la Producción Animal**. Córdoba: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba, 2003.

SAMSON-HIMMELSTJERN, G. V. Anthelmintic resistance in equine parasites – strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. **Parasitology Research**. v. 103, p. 209–215, 2008

SANGSTER, N. C.; DOBSON, R. J. Anthelmintic Resistance. *In*: **THE BIOLOGY of Nematodes**. [S.l.]: D. Lee, Taylor and Francis, 2002. p. 531-567.

SANGSTER, N.C. A practical approach to anthelmintic resistance. **Equine Veterinary Journal**, v.35, p.218-219, 2003.

SHOOP, W. L.; MROZIK, H.; FISHER, M. H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. **Veterinary Parasitology**, v.95, p. 139-156, 1995.

SLOCOMBE, J. O.; COTÉ, J. F.; GANNES, R. V. The persistence of benzimidazoleresistant cyathostomes on horse farms in Ontario over 10 years and the effectiveness of ivermectin and moxidectin against these resistant strains. **Canadian Veterinary Journal**, v.49, p. 56-60, 2008.

SPINOSA. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.752.

STEEL, J. W. Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. **Veterinary Parasitology**, v. 48, n. 1-4, p. 45-57, 1993.

TADICH, N. Valores bioquímicos sanguíneos de equinos que tiran carretones el la ciudad de Valdivia (Chile). **Archivos de Medicina Veterinária**, v.32, n.2, p.171-183, 2000.

THRALL. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap.30, p. 412-415.

TORRES A.; COSTA J.F.J.; HOSTE H. Alternative or improved methods to limit gastro-intestinal parasitism in grazing sheep and goats. **Small Rumin. Res.**, v. 77, p. 159-173, 2008.

UHLINGER, C. Effects of three anthelmintic schedules on the incidence of colic in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.22, n.4, p.251-254, 1990.

VAN DONKERSGOED, J. The effect of animal health products on the formation of injection site lesions in subprimals of experimentally injected beef calves. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 41, n. 8, p. 617-622, 2000.

VELHO, A.L.M.C.S. Levantamento de custo de programas de vacinação e vermifugação para eqüinos no município de Mossoró, RN. **Acta Vet. Brasília**, Mossoró, v. 1, n. 4, p. 125-129, 2007.