

**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

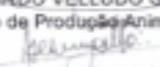
AUTORA: SAMARA ARÃO CAMARGO

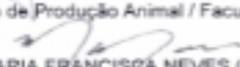
ORIENTADOR: RICARDO VELLUDO GOMES DE SOUTELLO

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

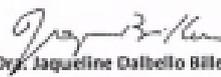
Samara Arão Camargo, nascida em 06 de junho de 1992, na cidade de Tupã/SP, ingressou no curso de Medicina Veterinária, na faculdade de Agronomia e Engenharia Florestal de Garça – FAEF em fevereiro de 2010, graduando-se em dezembro de 2015. Em fevereiro de 2015 ingressou no curso de pós graduação lato 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.



Prof. Dr. Jaqueline 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.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Principais helmintos gastrintestinais de equinos

Helmintos gastrintestinais de equinos são organismos realmente onipresentes. Estudos em propriedades de criação de equinos em todo o mundo têm demonstrado que as populações de helmintos estão presentes em uma vasta gama de diferentes condições geográficas e climáticas (NIELSEN, 2012). Onde quer que os equinos pastem, as mesmas espécies de helmintos podem infectá-los. O grupo de parasita mais importante atualmente são os pequenos estrogilídeos ou ciatostomíneos, que hoje é composto por mais de 50 espécies identificadas. (LICHTENFELS *et al.*, 1998, 2002; LYONS *et al.*, 1999, 2000; LOVE, 2003; NIELSEN, 2012). Estes helmintos comprometem o peristaltismo e a conversão alimentar, formando nódulos na parede do trato gastrintestinal a cada mudança de estado larval, possuindo larvas hematófagas e adultos histiófagos. Os cyathostomíneos são os parasitas mais prevalentes e mais resistentes a anti-helmínticos em equinos jovens e adultos (BARBOSA *et al.*, 2001). Eles muitas vezes compreendem 95-100% da carga parasitária total. Dependendo da idade, o restante da carga de vermes é dominada por espécies tais como *Parascaris equorum*, *Strongyloides westeri*, *Oxyuris equi* e as espécies dos grandes estrogilídeos: *Strongylus vulgaris*, *S.Edentatus*, *S.Equinus*, *Triodontophorus spp.* (GASSER *et al.*, 2005).

2. Ciclo de vida dos helmintos gastrintestinais

Diferentemente da maioria dos nematódeos, o ciclo de vida de qualquer espécie de *Strongyloides* é dividido em 2 modos: o direto ou homogônico e o indireto ou heterogônico. Os parasitas adultos no hospedeiro definitivo são exclusivamente fêmeas se reproduzindo partenogeneticamente (KHUMPOOL, 2012).

Essas fêmeas são triploides ($3n$) e elas produzem ovos que passam para as fezes. No 1º estágio, as larvas eclodem dos ovos e podem se desenvolver para o 3º estágio larval infectante (ciclo homogônico) ou para machos e fêmeas de vida livre (ciclo heterogônico). O macho de vida livre é haplóide ($1n$), enquanto a fêmea de vida livre é diplóide ($2n$). (KHUMPOOL, 2012).

Os machos, de vida livre, cruzam com as fêmeas e estas botam ovos não

embrionados que desenvolverão larvas exclusivamente fêmeas triplóides infectantes. As larvas L1 eclodem dos ovos embrionados 6 horas após esses ovos serem depositados e eliminados nas fezes, a 27°C. A primeira muda tem lugar 7-10 horas depois da eclosão, onde a larva L1 passará a ser a larva L2. Em seguida, no ciclo direto, muda para L3 infectante e filariforme depois de 26-28 horas. Já a segunda muda no ciclo indireto, a L3 rabditiforme tem lugar em 14-16 horas. A diferenciação sexual começa nesse momento. A L4 rabditiforme origina-se em 21 horas e os adultos rabditiformes aparecem em 28 horas. (ANDRADE, 2010). Os ovos não embrionados, produzidos por machos e fêmeas de vida livre, eclodem em 6-10 horas e as L1 rabditiformes são exatamente iguais às que eclodem de ovos de fêmeas parasitas. (ANDRADE, 2010).

Pode ocorrer também a auto-infecção que possui 2 modos: a externa, onde ocorre a transformação de larvas rabditóides em filarióides infectantes na pele da região anal ou perianal; e a interna, onde casos de baixa imunidade podem propiciar a evolução do parasita no intestino delgado ou grosso e penetração direta da mucosa por L2 (KHUMPOOL, 2012).

De toda população de vermes que parasitam os animais, apenas 5% estão dentro dos animais, mais precisamente no seu trato gastrintestinal, pulmonar e migrando pelos órgãos; 95% deles estão no solo, em forma de larvas, a espera da sua ingestão. Os 5% que estão dentro dos animais são as larvas infectantes, os vermes adultos e os ovos resultantes da sua reprodução. Os ovos são expulsos para o solo, por meio da defecação, e eclodem, transformando-se em larvas. Para isso, a umidade e a temperatura ambiente são importantes, pois a eclosão dos ovos depende do calor e de um ambiente úmido. Isso explica porque nas épocas de maior quantidade de chuvas e calor (verão) a concentração de larvas no pasto e nos solos é maior e as infecções maiores, ao contrário da época seca (inverno), em que há poucas larvas no pasto e maior concentração de vermes dentro dos animais.

Ao serem ingeridas, as larvas desenvolvem-se no interior dos animais em vermes adultos, perpetuando o ciclo parasitário (KOHEK, 1998).

Figura 1 - Representação esquemática do ciclo biológico



Fonte: Diagnostec – University of Liverpool

3. Evolução epidemiológica do parasitismo helmíntico dos equinos

Durante décadas apenas os helmintos do gênero *Strongylus*, foram considerados altamente patogênicos, sendo considerados os “Matadores de Cavalos”, devido a sua alta incidência em casos de cólicas (KESTER, 1975). Entretanto, um fenômeno interessante foi constatado no mundo dos parasitos no início dos anos 1990: após os ciatostomíneos tornarem-se os estromgilídeos preponderantes nos equídeos, sendo considerados também como importante causa de cólicas nesses animais, relegando para segundo plano os do gênero *Strongylus* (UHLINGER, 1990; HERD, 1990).

Segundo Dipietro, Klei e French, (1990); Love e Duncan, (1991); Madeira de Carvalho (2006) este fenômeno deveu-se aos seguintes fatores: Elevada capacidade de adaptação dos ciatostomíneos às drogas e estratégias de tratamentos anti-helmínticos, comprovada na sua resistência aos benzimidazóis, maior sensibilidade dos nematóides do gênero *Strongylus* à maioria dos compostos anti-helmínticos (em particular às lactonas macrocíclicas), grande habilidade de prevalência em todos os equídeos nas mais diversas regiões geográficas, grande número de gêneros e espécies, diversidade na sua biologia e patogênica.

4. Controle da helmintoses

O controle da verminose equina melhora o desempenho dos animais. Este pode ser feito por compostos anti-helmínticos, que em geral apresentam praticidade, eficiência e segurança. Na maioria dos plantéis, utilizam-se intensamente os compostos anti-helmínticos (Febendazol, Mebendazol, Abamectina e Ivermectina) por sua baixa toxicidade (MOLENTO, 2005). Esses medicamentos anti-helmínticos constituem um grupo de compostos utilizados com fins curativos e preventivos desta classe de parasitos, que se localizam principalmente no trato gastrointestinal. (SPINOSA *et al.*, 2002).

Para assegurar um controle efetivo das parasitoses, os técnicos devem propor medidas sanitárias associadas a técnicas de manejo que visem reduzir a contaminação da pastagem com larvas infectantes de nematódeos (AMARANTE *et al.*, 2004). Porém, o controle é complexo e envolve diversos fatores como avaliação financeira do proprietário, infra-estrutura das instalações, histórico da propriedade, resistências a drogas, localização geográfica e clima, manejo adotado com alimentação, números de cavalos, sistema de criação, peso e idade de cada animal, período gestacional das éguas, etc. A realização de um exame parasitológico de fezes (OPG) indicará se a base utilizada está sendo eficiente e se há um nível alto de infecção, facilitando na elaboração ou mesmo alteração de um calendário profilático (VELHO *et al.*, 2007; OLIVEIRA, 2010). Os programas de controle anti-helmíntico devem incluir uma consulta prévia do animal, planificação das medidas a tomar, a administração dos anti-helmínticos, instauração de medidas de manejo higiênico e finalmente o acompanhamento e a avaliação da terapêutica instituída (MADEIRA DE CARVALHO, 2006, 2008).

A prática de quarentena pode ser um manejo eficiente para assegurar a disseminação parasitária no rebanho. Ela consiste em manter separados e em observação os animais de nova aquisição durante um período de tempo relativamente longo (nunca menos de 20 dias) em função da enfermidade que se quer prevenir, neste caso as verminoses. Assim, poderão ser detectadas doenças parasitárias que poderiam estar a incubar no momento da entrada no rebanho. Os locais destinados a quarentena devem ser separados a uma determinada distância das outras pastagens onde permanecem os animais já instalados na propriedade. Durante este período devem ser realizados os eventuais tratamentos anti-parasitários. (RODRÍGUEZ *et al.*, 2003). A falta de quarentena em animais recém-

introduzidos é uma falha no manejo, que pode acarretar na introdução de cepas resistentes na propriedade (TORRES-ACOSTA; HOSTE 2008). Nos animais adquiridos deve ser realizado um tratamento utilizando alguma classe de anti-helmíntico e só devem ser introduzidos na pastagem após os exames de contagem de ovos nas fezes (OPG) serem negativos (TORRES-ACOSTA; HOSTE 2008).

Em relação à utilização dos medicamentos, a frequência de sua utilização pode ser de forma supressiva: tratamentos a cada 4-8 semanas, estratégica: tratamentos regulados pelas condições climáticas da região e o possível aumento do número de parasitas no animal, ou curativa: tratamentos quando o animal apresenta alta contagem de ovos nas fezes ou sinais clínicos (SANGSTER, 2003). Não há no Brasil, nenhum estudo amplo a respeito da frequência de tratamento anti-helmíntico realizada em equinos, porém, há algumas recomendações técnicas de esquemas supressivos e técnicas de esquemas de tratamentos a cada dois meses. O que poderia levar rapidamente à seleção de parasitos resistentes no Brasil (BORGES, 2010).

A sustentabilidade dos esquemas de controle da verminose equina está ameaçada pela seleção de populações de parasitos resistentes, cujo número de relatos é crescente em todo o mundo (KAPLAN, 2004). Outro agravante é o fato de haver pouca perspectiva de surgimento de um novo grupo químico de anti-helmíntico para equinos (NIELSEN *et al.*, 2007).

5. Desenvolvimento da resistência anti-helmíntica

Mundialmente, o aparecimento da resistência aos antiparasitários se tornou uma séria ameaça para o controle das infecções por nematóides. Esta resistência é resultado do uso intensivo, bem como das dosagens impróprias (sub ou superdosagem) sem embasamento epidemiológico, havendo assim, uma crescente seleção de populações de parasitos resistentes. Outro motivo importante para a seleção de nematóides resistentes é o tratamento dos animais quando há uma pequena proporção da população total de parasitas em “refugia”, o que provavelmente contribui para uma maior pressão de seleção de parasitas resistentes ao tratamento anti-helmíntico. Consideram-se como parasitos em “refugia” aqueles que não são expostos ao tratamento anti-helmíntico, tais como os

estádios de vida livre que se encontram na pastagem, ou mesmo aqueles presentes em animais que não receberam o tratamento (LOVE, 2003).

De acordo com Prichard (1980), a resistência, que é hereditária, está presente quando há uma maior frequência de indivíduos dentro de uma população, que são capazes de tolerar as doses de um composto que não seriam toleradas por uma população normal da mesma espécie. A resistência lateral ocorre quando a resistência parasitária a um composto químico resulta da seleção promovida por outro composto com um modo similar de ação. A resistência cruzada assemelha-se a resistência lateral, mas envolve compostos químicos com diferentes modos de ação. Resistência múltipla ocorre quando há indivíduos em uma população, que são resistentes a dois ou mais grupos de anti-helmínticos diferentes, como resultado da seleção de cada grupo, ou como resultado da resistência cruzada.

No processo de seleção de parasitas resistentes, a droga remove seletivamente os indivíduos susceptíveis de uma população geneticamente heterogênea. Isto provoca aumento no número de indivíduos portadores de genes que conferem resistência, os quais são herdados pelos descendentes. Após várias gerações, os genes que conferem resistência predominam, o que possibilita a sobrevivência de um número significativo de helmintos resistentes em uma determinada população após o tratamento com anti-helmíntico (KÖHLER, 2001). Já o fenômeno da reversão da resistência (PRICHARD *et al.*, 1980) é o decréscimo da frequência de indivíduos resistentes em uma população após a remoção do agente de seleção. Porém, uma vez que a resistência tenha se instalado em uma população, a reversão ou a perda desta característica nunca foi observada (SANGSTER; DOBSON, 2002).

A detecção da resistência, numa fase precoce é importante, podendo permitir que a eficácia da classe das respectivas drogas possa ser mantida através de medidas adequadas, tais como frequência de tratamento e preservação da refúgia. Várias investigações demonstraram que, uma vez desenvolvida a resistência anti-helmíntica em nematoides, ela permanecerá, e mesmo com a suspensão da utilização do respectivo medicamento por muitos anos não ocorrerá a eliminação da resistência (LIND *et al.*, 2007; LYONS *et al.*, 2007; SLOCOMBE *et al.*, 2008).

6. Mecanismo de ação das lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas são divididas em dois grandes grupos, chamados avermectinas e milbemicinas. Ambas apresentam mecanismo de ação e propriedades farmacológicas semelhantes e são eficazes nos mesmos grupos de nematódeos e ácaros (PEREZ *et al.*, 2001). As avermectinas são altamente efetivas no tratamento e controle dos pequenos e grandes estrongilídeos de equinos, bem como de outras espécies de parasitas gastrintestinais (KLEI; CHAPMAN, 1999). Possuem alta persistência no plasma, pois são armazenadas no fígado e gordura, prolongando seu tempo de ação (STEEL, 1993). A característica lipofílica das avermectinas influencia na farmacocinética e na atividade dos ativos, determinando a distribuição da droga no local de predileção do parasita no hospedeiro, a absorção pelos parasitas alvo e a persistência do fármaco no organismo hospedeiro (LANUSSE *et al.*, 1997).

O modo de ação de ambos é baseado nas interações da droga com os canais receptores para a inibição da neurotransmissão nos invertebrados, que são atribuídos ao ácido gama amino butírico (GABA) e o glutamato, conhecidos por sua ação no bloqueio da atividade elétrica das células musculares e nervosas, pelo aumento da condução dos íons de cloro. Os receptores iônicos do glutamato estão localizados em sua maioria em células musculares e somáticas, na faringe e no útero, o que afeta a motilidade, a capacidade de alimentação e reprodução do parasito (MOTTIER; LANUSSE, 2001).

7. Vias de administração dos anti helmínticos

Atualmente a indústria farmacêutica disponibiliza no mercado diversas formulações para o uso das lactonas macrocíclicas, sendo as mais comuns na forma de suspensão, gel/pasta e comprimido. As formulações para aplicação injetável e para uso tópico foram desenvolvidas posteriormente e conhecidas como “pour on” (aplicação na linha do dorso dos animais) que vem sendo utilizadas principalmente em bovinos como um método de administração prática, com baixo poder residual, menor desperdício e estresse para o animal (LAFFOND, 2003).

Das lactonas macrocíclicas, a ivermectina foi a primeira a ser introduzida no mercado mundial para equinos, como uma formulação estéril para a administração intramuscular. No entanto, devido a lesões sépticas no local da aplicação, após

alguns meses a formulação parenteral foi retirada do mercado (CAMPBELL; BENZ, 1984). No entanto, há evidências que as lactonas macrocíclicas estão sendo utilizadas por via intramuscular sem licença nesta espécie animal (DAVIES; SCHWALBACH, 2000).

Recomenda-se que a administração de formulações injetáveis de ivermectina seja feita na região do pescoço, próximo ao ombro, porém sabe-se que a administração de medicamentos veterinários como os anti-helmínticos pode desenvolver lesões na musculatura adjacente à região de injeção (MANN *et al.*, 2011).

8. Termografia Infravermelha

A Termografia Infravermelha (TI) é um método diagnóstico que analisa a distribuição da temperatura cutânea por meio de sensores térmicos posicionados próximo ao animal examinado, estes sensores fornecem uma representação gráfica dos padrões térmicos do indivíduo avaliado. O método foi criado na década de 60 e não é invasivo, não precisa de contraste e é totalmente indolor (LEÃO *et al.*, 2015; BRIOSCHI *et al.*, 2003; BRIOSCHI *et al.*, 2001; AMA, 1987).

A temperatura da superfície corpórea depende do fluxo sanguíneo e da taxa dos processos metabólicos de um órgão ou tecido (NIKKHAH *et al.*, 2005). Processos inflamatórios, estresse térmico por fatores externos como temperatura, água e vento podem alterar o fluxo sanguíneo e a temperatura da região afetada (BERRY *et al.*, 2003). Mecanismos termorreguladores são acionados quando há algum estresse térmico a fim de manter a homeostase corporal. Segundo Bouzida *et al.* (2009), essas alterações da superfície da pele podem ser detectadas utilizando a TI e podem ser utilizadas para a avaliação da temperatura superficial da pele de equinos (MOURA *et al.*, 2011).

Por meio dos resultados da TI é possível determinar o funcionamento de diversos sistemas dentre eles vascular, nervoso, musculoesquelético, bem como as condições dermatológicas, endócrinas e oncológicas sendo possível também avaliar processos inflamatórios, possibilitando uma melhor identificação do prognóstico clínico e uma maior objetividade na tomada de decisão (BRIOSCHI *et al.*, 2003).

Para uma boa avaliação através da termografia devem ser consideradas as formas de utilização da TI, abrangendo os tipos de aparelhos, modalidades, parâmetros e métodos de aplicação usados para a avaliação de cada variável.

Para ser precisa, a termografia deve ser realizada em um ambiente controlado e livre de influências externas, portanto a área avaliada deve ser protegida da luz solar, para evitar o aquecimento errôneo da pele (TURNER, 2001). Alguns autores recomendam que o ambiente ideal para avaliação em humanos deve estar entre 20 e 30 °C, nenhum estudo trouxe ainda recomendações sobre a temperatura ideal, quando trata-se de avaliação em equinos (SIMON *et al.*, 2006).

9. Ultrassonografia

A ultrassonografia tem contribuído significativamente para o diagnóstico das lesões dos tecidos moles dos membros dos equinos. Esta técnica diagnóstica permite determinar a localização exata da lesão, quantificar sua extensão, a gravidade das lesões e também monitorar o processo de reparação (PALMER *et al.*, 1994; RANTANEN *et al.*, 1982). A ultrassonografia pode também proporcionar a visualização de pequenas lesões agudas, que muitas vezes, ainda não apresentaram expressão clínica para serem diagnosticadas nos exames de rotina.

10. Bioquímico sérico sanguíneo

A aspartato aminotransferase (AST), conhecida também pelo nome de transaminase glutâmica oxaloacética (TGO), é uma enzima encontrada principalmente no fígado, nos eritrócitos e nos músculos esquelético e cardíaco. Normalmente é utilizada para avaliar lesão muscular em conjunto com creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) (THRALL *et al.* 2015).

Na avaliação de lesão muscular, a AST produz aumentos menores do que a CK, mas que se estendem por um período de tempo maior (PEREZ *et al.*, 2000). Os autores sugerem que AST deva ser incluída na monitoração de problemas musculares. A utilização desta enzima em conjunto com a CK pode oferecer informações mais precisas sobre o período em que se encontra a lesão muscular (TADICH *et al.*, 2000). A AST por ser uma enzima mitocondrial e citossólica, necessita uma lesão maior para ser liberada na corrente sanguínea. Por outro lado, CK e LDH, por serem citossólicas e de tamanho pequeno, conseguem ultrapassar a membrana celular mesmo que não exista um dano tecidual muito grande. Na realidade, um simples aumento de permeabilidade de membrana é suficiente para que ocorra o extravasamento das enzimas CK e LDH (PEREZ *et al.*, 2000).

A creatina quinase (CK), também conhecida pelo nome de creatina fosfoquinase (CPK), é uma enzima mais sensível para indicar lesão muscular. Pode ocorrer um incremento na atividade plasmática desta enzima por injeção intramuscular, decúbito prolongado, convulsões, esforço prolongado e outras lesões musculares (PEEK *et al.*, 2001).

O lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima presente em vários tecidos, em particular no músculo esquelético, músculo cardíaco, fígado e eritrócitos, mas também nos rins, ossos e pulmões (CARDINET, 1997).

Lesões musculares de etiologias variadas podem estar relacionadas ao aumento da LDH (CARDINET, 1997). O autor menciona ainda que a deficiência de vitamina E e selênio e a mioglobínúria são causas de aumento de LDH. Balogh (2001) demonstrou que, em cavalos de salto, a LDH aumentou imediatamente após o exercício e se manteve elevada após 24 horas, diferente da CK que teve um pico após o exercício, mas voltou aos valores basais após um dia. Por se apresentar como um bom indicador de lesão muscular, Garcia et al. (2000) utilizaram a LDH em conjunto com CK e AST para monitorar a intensidade de exercício de cavalos crioulos.

Sendo assim, tendo em vista a ampla utilização destes fármacos disponíveis no mercado e o fácil acesso pelo consumidor, é de extrema importância um estudo que revele quais os possíveis danos causados pela aplicação intramuscular dos anti-helmínticos juntamente a sua eficácia comparada com a aplicação por via oral.

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_ESTRONGILIDOSE_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.

CAPÍTULO 2 - Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes vias de administração em equinos

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

INTRODUÇÃO

A equinocultura vem se tornando um importante segmento do agronegócio brasileiro, sendo o terceiro país com maior população de equinos, com cerca de 5.514.601 animais, e o estado de Minas Gerais é o mais populoso, com 763.780 cabeças (IBGE, 2019).

Dentre todos os fatores que devem ser levados em consideração quando o assunto é a sanidade dos equinos, o parasitismo ocupa lugar de destaque devido aos prejuízos consequentes da infecção parasitária. Os helmintos podem causar desde um pequeno desconforto abdominal acompanhado ou não de fraqueza, pelagem áspera, retardo de crescimento, diminuição do desempenho, redução da digestão e absorção de nutrientes, hiporexia, anemia, diarreias ou constipações até episódios fulminantes de cólica e morte (BRADY *et al*, 2009)

É importante destacar que os equinos apresentam uma grande variedade de espécies e gêneros de parasitas como os pequenos ciatostomíneos, e os grandes estrôngilos, como os *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Strongyloides westeri*, *Trichostrongylus axei*, *Gasterophilus spp.*, *Habronema spp.* e *Anoplocephala spp.*, considerados de elevada importância (MOLENTO, 2005).

O controle e prevenção das infecções parasitárias em equídeos tem-se baseado no uso regular de anti-helmínticos sintéticos, particularmente nos países desenvolvidos do mundo ocidental (KAPLAN; NIELSEN, 2010). Os vermífugos disponíveis para utilização em equídeos são os benzimidazóis (mebendazole, albendazole e fenbendazole), as pirimidinas (pamoato de pirantel) e as lactonas macrocíclicas (ivermectina, moxidectina, abamectina e doramectina), em formulações específicas para administração via oral (MOLENTO, 2005; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, 2012). O uso excessivo da maioria destes anti-helmínticos proporcionou o surgimento de populações de nematoides resistentes a estes medicamentos, principalmente os ciatostomíneos, ameaçando o controle antiparasitário nos animais e desta forma também a saúde e produção equina (PEREGRINE *et al.*, 2014; TRAVERSA *et al.*, 2009).

Das lactonas macrocíclicas, a ivermectina foi a primeira a ser introduzida no mercado mundial para equinos, como uma formulação estéril para a administração intramuscular. No entanto, devido a lesões sépticas no local da aplicação, após alguns meses a formulação parenteral foi retirada do mercado (CAMPBELL; BENZ, 1984). No entanto, há evidências que as lactonas macrocíclicas estão sendo

utilizadas por via intramuscular sem licença nesta espécie animal (DAVIES; SCHWALBACH, 2000).

A eficácia clínica dos anti-helmínticos não depende apenas da interação do ingrediente ativo do fármaco com um receptor específico do parasita, mas também atingir uma concentração eficaz no local de ação, durante o tempo suficiente para obter os efeitos sistêmicos, além de atingir a velocidade de dissolução, que depende da solubilidade, da via de administração, e das propriedades físico-químicas do fármaco (LANUSSE; PRICHARD, 1993; LANUSSE *et al.*, 1997). Estudos com ivermectina mostraram que a eficácia deste composto pode ser substancialmente modificada pela formulação e pela via de administração (ALBERT LO *et al.*, 1985).

Portanto, a interação entre a via de administração, a formulação e a eficácia dos anti-helmínticos precisam ser totalmente compreendidas para otimizar o controle dos parasitas gastrintestinais e, minimizar a seleção de resistência aos medicamentos.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a eficácia de três lactonas macrocíclicas, em suas diferentes formulações e em diferentes vias de administração. Identificar o período de reaparecimento de ovos pós tratamento, analisar as larvas infectantes e os diferentes gêneros presentes nos animais, antes e após o tratamento. Avaliar o grau de toxicidade nas diferentes vias de administração (enteral e parenteral) e uma possível lesão/inflamação tecidual que a aplicação injetável pode causar.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local e delineamento experimental

O estudo foi realizado na Fazenda Córrego Seco, localizada no município de Castilho – SP (latitude 20°52'09.0" sul, longitude 51°29'22.9"oeste), conveniada com a Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas (FCAT), UNESP - Câmpus de Dracena.

Foram utilizados 70 equinos mestiços da raça Quarto de Milha (machos e fêmeas) identificados através de nome, número ou resenha. O delineamento foi inteiramente casualizado, formando 7 grupos homogêneos de 10 animais.

No dia 0 foram administradas as respectivas drogas com as seguintes dosagens, conforme as recomendações do fabricante:

TABELA 1 – Drogas, dose, concentração e vias de administração usadas nos animais durante o experimento

GRUPO	DROGA	DOSE	CONCENTRAÇÃO	ADMINISTRAÇÃO
G1	IVERMECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G2	MOXIDECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G3	MOXIDECTINA	0,4mg/kg	1%	IM
G4	ABAMECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G5	IVERMECTINA	0,2mg/kg	1,87%	VO
G6	MOXIDECTINA	0,4mg/kg	2%	VO
G7	ABAMECTINA	0,2mg/kg	1%	VO

Fonte: Elaborado pela autora

3.2 Coleta de fezes e coprologia qualitativa e quantitativa

As coletas de fezes ocorreram nos dias 0, 3, 7, 14, 21, 28, 42, 56 e 70, diretamente da ampola retal de cada animal. As amostras de fezes foram acondicionadas em sacos plásticos e mantidas em caixa térmica com gelo químico, até sua chegada no laboratório, onde foram refrigeradas até o momento das análises, que ocorreram em um prazo de até 24 horas.

Foram realizados exames para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) utilizando-se câmara de McMaster, segundo a técnica de Gordon e Whitlock (1939) modificada. A técnica para o OPG constitui-se em diluir 4 gramas de fezes, previamente homogêneas, em 56 ml de solução salina hipersaturada para a suspensão dos ovos. Em seguida o conteúdo foi filtrado para preenchimento das duas câmaras de MacMaster. A contagem de ovos foi efetuada e o resultado foi

multiplicado por 25, expressando o número final em ovos por grama de fezes (OPG).

A determinação da redução das contagens de OPG (R-OPG) dos animais tratados foi calculada com base nas médias aritméticas após o tratamento em relação ao OPG inicial de cada tratamento (COLES, 1992).

$R\text{-OPG} = (T2 / T1) \times 100$, onde:

T1 = média de OPG do tratamento no dia 0; T2 = média de OPG horas ou dias após o tratamento.

Foram consideradas efetivas no controle das parasitoses gastrointestinais de equinos, as drogas que propiciaram um percentual de redução de OPG superior a 95%. Para o anti-helmíntico ser considerado efetivo no controle das parasitoses gastrintestinais de equinos, os produtos devem propiciar percentual de redução de OPG superior a 95% (MOLENTO, 2005).

Também foi realizado o cultivo de fezes para extração das larvas pelo método de Roberts e O'Sullivan (1950) e posterior identificação pela chave de Madeira de Carvalho (2001). A técnica consiste em colocar 50-60 gramas de fezes em copos de plástico descartáveis. Estes foram umedecidos, cobertos por um papel alumínio perfurado e colocados na estufa (BOD) durante 14 dias à temperatura de 26-28°C e umidade relativa de 70- 80%. Após este período, o copo com as fezes foi preenchido com água e invertido sobre uma placa de Petri, a qual foi igualmente preenchida por água. Esta então, foi recolhida para um tubo de ensaio após 24 horas, os quais foram tampados e armazenados em refrigerador a 4-5°C até contagem e identificação larval (MADEIRA DE CARVALHO, 2001). As larvas de estágio 3 foram concentradas por sedimentação natural durante 24 horas, observadas a fresco ou coradas e fixadas com soluto de Lugol, e identificadas nos diferentes gêneros e/ou espécies. Foram determinadas ainda, a abundância proporcional de cada gênero/espécie presente, sempre que possível com base na contagem de 100 exemplares. Para diferenciação das L3 dos diferentes gêneros/espécies de strongilídeos foi utilizada uma chave dicotômica proposta por Madeira de Carvalho (2001) baseada na observação do número e forma das células intestinais, comprimento total da larva, incluindo a bainha, presença ou ausência de bainha perilarvar e aspecto da cauda da bainha, e em que os diferentes gêneros/ espécies são agrupados e identificados.

3.3 Colheita de sangue e análises bioquímicas

Foi colheitada de cada animal uma amostra de sangue de 5ml pela veia jugular nos dias 0, 3 e 7. As amostras foram armazenadas em tubos com gel estimulante de coágulo, da marca Labor Import®. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 5 minutos, na centrífuga Celm®, extraindo o soro e congelados em Eppendorf® até serem executadas as análises no laboratório.

Foram avaliados para análise de toxicidade a enzima AST (aspartato amino transferase), e substâncias como a ureia, e creatinina. E para a análise de lesão muscular foram avaliadas as enzimas LDH (desidrogenase láctica) e CK (creatino quinase), utilizando kits de reagentes bioquímicos em analisador semi-automático Bioclin®.

Foi realizada a determinação das enzimas (AST, uréia, creatinina, CK e LDH) pelo método espectrofotométrico, mediante a utilização de kits comerciais Bioclin® de análises bioquímicas em analisador semiautomático Bioclin® (KANEKO; HARVEY; BRUSS, 2008)

3.4 Análise Ultrassonográfica

As imagens ultrassonográficas foram coletadas nos dias 0, 3 e 7, na região cervical, mais precisamente no músculo serrátil ventral (ASHDOWN; DONE, 2011), região popularmente chamada de “tábua do pescoço”.

Foi utilizado o aparelho ALOKA 500 SSD, com o transdutor de 5 MHz onde a imagem capturada nos dias 3 e 7 após a aplicação do antihelmintico injetável foi comparada com a imagem registrada no dia 0, para que se tenha uma referência do mesmo animal, uma vez que existe uma variação individual muito grande (ALVES, 1998).

As medidas realizadas do musculo serrátil ventral foram utilizadas para avaliar uma possível alteração local, visto que alterações musculares são facilmente identificadas por meio do exame ultrassonográfico, sendo observadas perda da continuidade das fibras musculares, áreas de efusão ou edema e até mesmo hematomas (DENOIX, 1999).

3.5 Análise Termográfica

As imagens termográficas correspondentes à superfície lateral do pescoço sobre o musculo serrátil ventral foram obtidas por meio de uma câmera térmica

infravermelha Flir® do aparelho Caterpillar® modelo S60. Os exames termográficos foram realizados nos dias 0, 3 e 7 após a ambientação dos animais.

Para minimizar efeitos adversos na realização do exame, foi respeitado um período de 20 minutos para que a temperatura corporal do animal se estabilizasse. Seguindo os protocolos de Palmer (1981), Turner (2001) e Von Schweinitz (1999) previamente à realização do exame termográfico, foram realizados limpeza e secagem absoluta dos pelos e pele, além da precaução em não palpar o animal 30 minutos antes, e durante o escaneamento. Adicionalmente, não se utilizou sedação ou tranquilização e, foram anotadas as lesões de pele.

As variações de temperatura e umidade do ambiente foram aferidas nos respectivos momentos de avaliação, mediante uso de termômetro TFA Wireless Rain Meter para correção das imagens no software da análise FLIR Tools® (versão 5.5 EUA). A temperatura máxima foi obtida através de uma área circular no pescoço, local no qual ocorreu a administração da medicação por via intramuscular.

Os parâmetros normais de perfil termal em repouso foram baseados em normas estabelecidas por Purohit (1980), Turner (1986) e Von Schweinitz (1999).

ANÁLISE ESTÁTISTICA

O percentual da redução do número de ovos por grama de fezes (R-OPG) para cada grupo foi estimado comparando o OPG pré-tratamento com o pós-tratamento, utilizando-se as médias aritméticas das contagens de OPG antes e após o tratamento, por meio do programa 'Reso' FECRT Analysis Program, version 2.0 (WURSTHORN; MARTIN, 1989).

Para variáveis OPG, valores bioquímicos, dinâmica das temperaturas da região cervical foi utilizada análise de variância por meio do procedimento para modelos mistos (PROC MIXED). Para medidas ultrassonográficas foi utilizado o teste de qui-quadrado, com a utilização do Statistical Analysis System, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Os dados foram submetidos a teste de normalidade e quando necessário transformados em $(\log_{10}(x+1))$. As médias foram comparadas por meio do teste de Tukey a um nível de significância 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na contagem de ovos por grama de fezes, no dia do tratamento anti-helmíntico (D0), tanto o grupo tratado por via oral (V.O) quanto o grupo tratado por via intramuscular (IM) tiveram médias semelhantes, sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$), o que reflete a homogeneidade dos grupos (Tabela 2).

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 (mg/kg de peso vivo).

Coletas	FÁRMACOS						EPM	P	
	Injetáveis			Orais					
	Abamectina	Ivermectina	Moxidectina 0,2mg/kg	Moxidectina 0,4mg/kg	Abamectina	Ivermectina			Moxidectina
D0	530 (200-1000) a	545 (50-650) a	545 (140-850) a	500 (200-1150) a	535 (300-850) a	500 (100-1150) a	520 (100-1500)a	36,4	0,588
D3	60 (0 - 200) ab	125 (0 - 450) a	65 (0 - 400) ab	90 (0 - 500) ab	0 b	10 (0-100) b	5(0-50) b	12,8	0,002
D7	70 (0 - 250) ab	40 (0 - 250) ab	140 (0 - 500) a	120 (0 - 250) a	5 (0 - 50) b	5 (0- 50) b	6(0-50) b	11,7	0,001
D14	90 (0 - 250) b	115 (0 - 300) ab	360 (0 - 600) a	140 (0 - 450) ab	0 c	0 c	0 c	19,5	0,001
D21	270 (0 - 800) a	200 (0 - 400) a	420 (0 - 950) a	280 (0 - 550) a	15 (0 - 150) b	0 b	0 b	27,6	0,001
D28	235 (0 - 500) a	110 (0 - 250) a	440 (0 - 1400) a	330 (0- 800) a	30 (0 - 300) b	0 b	0 b	29,3	0,001
D42	205 (50 - 900) ab	116 (0 - 300) ab	485 (50 - 1200) a	375 (0 - 800) ab	135 (0 - 250) ab	85 (0-300) b	133(0-400) b	31,0	0,002
D56	326 (0 - 1250) a	170 (0 - 850) a	770 (0 - 2250) a	375 (0 - 950) a	205 (0-350) a	302 (100-650) a	290 (0-1000) a	48,7	0,139
D70	345 (0-800) a	305 (50-750) a	600 (100-2400) a	385 (0-850) a	570 (0-1400) a	520 (50-1350) a	540 (0-2300) a	59,0	0,363

Letras distintas na mesma linha indicam diferença significativa entre as médias pelo teste de tukey considerando 5% de erro. Fonte: Elaborado pela autora

A ivermectina e a moxidectina por via oral mostraram uma excelente eficácia no dia 14, assim como observado por SAES *et al* (2016) que após o tratamento com lactonas macrocíclicas obtiveram aos 3 e 4 dias R-OPG de 100%.

No dia 56, os animais tratados de forma oral, tanto com a ivermectina como a moxidectina voltaram a mostrar médias de OPG próximas a do dia 0 (tabela 2). Apesar de ambas ainda possuírem alta eficácia contra ciatostomíneos e consequentemente redução na contagem de OPG, uma menor atividade tem sido observada nos últimos anos (CANEVER, 2012). Esta menor atividade refere-se ao período de reaparecimento de ovos (PRO) nas fezes, que no início da comercialização destas drogas, possuíam um efeito residual longo, permanecendo a OPG negativa por períodos aproximados de 8 semanas para ivermectina e de 12-22 semanas para a moxidectina (BOERSEMA *et al.* 1996; DIPIETRO *et al.*, 1997; DEMEULENAERE *et al.*, 1997), corroborando com o presente estudo.

Dos grupos de animais que receberam apresentação oral, a abamectina foi o primeiro fármaco a atingir 100% eficácia, porém também foi o primeiro a mostrar reaparecimento de ovos com 21 dias. Tal período de reaparecimento rápido pode ser um indicador precoce de resistência às lactonas macrocíclicas em ciatostomíneos (NIELSEN *et al.*, 2014).

O maior período de reaparecimento de ovos (PRO) pós tratamento com moxidectina se deve ao efeito contra larvas L4 encistadas na mucosa intestinal (COBB E BOECKH, 2009). Estudos recentes têm mostrado a diminuição destes intervalos e em alguns casos o PRO chegaram a ocorrer com 4 semanas após o tratamento com estas drogas (SAMSON-HIMMELSTJERNA *et al.*, 2007; LYONS *et al.*, 2008; MOLENTO *et al* 2008; ROSSANO *et al.*, 2010; LYONS *et al.*, 2011), como mostra o presente trabalho, onde há o reaparecimento dos ovos com 4 (abamectina) e 6 (moxidectina e ivermectina) semanas (Tabela 2).

O reaparecimento dos ovos nos animais tratados com ivermectina, assim como a moxidectina, administrada pela via oral ocorreu no dia 42. Testes críticos mostraram uma redução de atividade da ivermectina contra formas imaturas de pequenos estrôngilos no lúmen intestinal, e desta forma estaria acelerando o processo de retorno de população parasitária adulta no lúmen intestinal, com a maturação das larvas sobreviventes ao tratamento (LYONS *et al.*, 2009).

Diferente de Molento *et al.* (2008) que descreveram resistência por ciatostomíneos a lactonas macrocíclicas no Brasil, onde avaliaram abamectina 2%, ivermectina 1,8 e 2% e moxidectina 2%, apresentando ineficácia respectivamente ao 28º dia pós-tratamento, o presente estudo mostrou eficácia de 100% da moxidectina e da ivermectina ainda com 28 dias (Tabela 2).

Houve presença de ovos dos animais tratados por via oral com abamectina com 21 dias, e da moxidectina e ivermectina com 42 dias (tabela 2), o que difere do trabalho de Rubilar *et al.* (2001), onde os animais tratados com uma lactona macrocíclica (doramectina) oral se mantiveram negativos por mais de 60 dias, e apresentaram uma baixa contagem até o fim do trabalho.

As drogas administradas por via oral mostraram eficácia anti-helmíntica nos dias 3, 7, 14 e 21 (Tabela 3). No entanto, um baixo nível de eficácia foi observado após a administração intramuscular desde o início do tratamento, corroborando com o trabalho de Salgado (1998), onde equinos tratados com a formulação injetável intramuscular, embora tenha apresentado uma redução significativa de OPG, continuaram a eliminar os ovos e não apresentaram 100% de negatividade. Tal fato pode indicar que a administração oral tenha alguma vantagem sobre a administração parenteral, pelo menos contra pequenos estrôngilos (SAUMELL *et al.*, 2017).

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).

Coletas	FÁRMACOS						
	INJETÁVEIS				ORAIS		
	Abamectina	Ivermectina	Moxidectina 0,2	Moxidectina 0,4	Abamectina	Ivermectina	Moxidectina
D0	OPG 530	OPG 545	OPG 545	OPG 500	OPG 535	OPG 500	OPG 520
D3	89% (95-73)	77% (91-41)	88% (97-57)	82% (95-34)	100%	98% (100-78)	99% (100-92)
D7	87% (94-70)	93% (98-71)	74% (89-40)	76% (87-55)	99% (100-92)	99% (100-91)	99% (100-91)
D14	83% (92-65)	79% (90 - 54)	34% (60--9)	72% (88-34)	100%	100%	100%
D21	49% (76--7)	63% (83-20)	23% (55--32)	44% (68-1)	97% (100-77)	100%	100%
D28	56% (75-21)	80% (91-52)	19% (58--55)	34% (64--22)	94%(99-54)	100%	100%
D42	61% (84-7)	79% (92-46)	11% (52--63)	25% (59--36)	75% (83-62)	83% (94-53)	74% (90-33)
D56	39% (72--36)	69% (90-3)	-41% (30--186)	25% (61--45)	62% (74-42)	40% (69--19)	44% (78--43)
D70	35% (65--22)	44% (73--18)	-10% (54--161)	23% (58--42)	(-7%) (37--81)	(-4%) (52--126)	(-4%) (66--216)

Números em negrito significam eficácia maior que 95%.

Números em cor vermelha significam intervalo de confiança negativo.

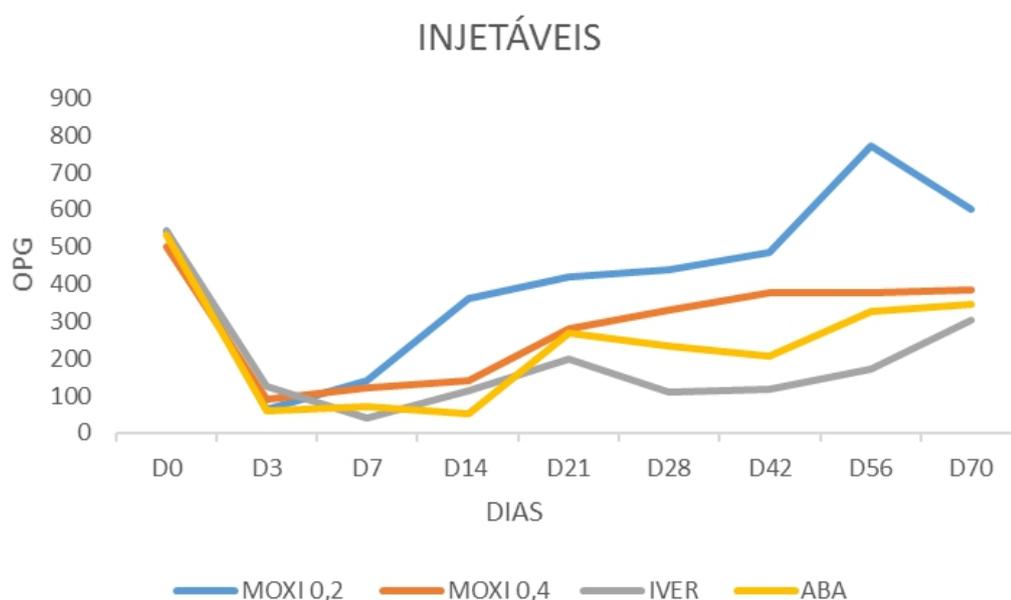
Fonte: Elaborado pela autora

A falta de eficácia observada após a administração intramuscular não pode ser considerada como evidência de resistência porque todas as drogas quando administradas por via oral apresentaram eficácia anti-helmíntica (SAUMELL *et al.*, 2017). Campbell *et al.*, (1989) destaca que a eficácia da administração parenteral e oral de ivermectina em cavalos era quase idêntico após sua introdução no mercado.

As administrações de drogas anti-helmínticas por diferentes vias são responsáveis por significativas diferenças no acúmulo final da droga no parasita, uma vez que a quantidade da droga é influenciada pela concentração desta nos tecidos / fluidos onde o parasita está localizado (ALVAREZ *et al.*, 2000; MOTTIER *et al.*, 2006).

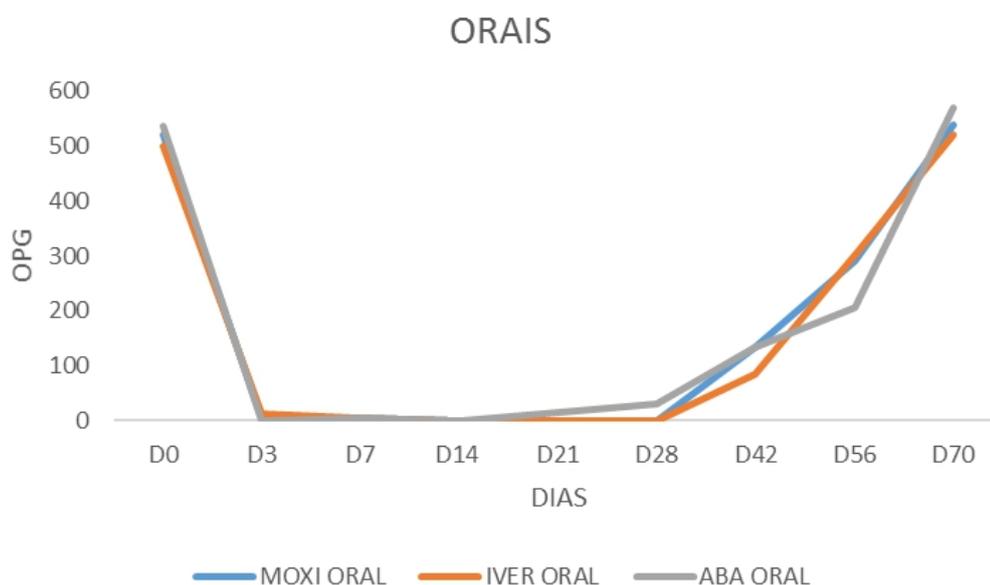
O tratamento por via oral resulta em uma maior eficácia anti-helmíntica de lactonas macrocíclicas contra nematoides, em comparação com a administração parenteral como mostra as figuras 2 e 3. Corroborando com o trabalho Gopal *et al.*, 2001; Alka *et al.*, 2004 que testaram a eficácia de ambas em ovinos e bovinos (LEATHWICK E MILLER, 2013; CANTON *et al.*, 2015).

Figura 2 - Índices de OPG durante o tratamento por via intramuscular



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 3 - Índices de OPG durante o tratamento por via oral



Os resultados presentes neste trabalho podem ser explicados pelo acúmulo do fármaco no parasita relacionado à via de administração. Depois das administrações orais, uma concentração mais elevada da droga no conteúdo intestinal pode ser esperada em comparação ao alcançado após a administração intramuscular, como mostra Perez *et al.*, 2010 onde cavalos tratados por via oral com a lactona macrocíclica doramectina tinham concentrações fecais mais altas e mais precoces do que aquelas tratadas pela via intramuscular.

Neste caso, a via oral pode resultar em concentrações mais altas no tecido intestinal e nos próprios vermes em comparação com a administração parenteral e, conseqüentemente maior eficácia, o que pode também ter ocorrido no presente estudo.

A identificação das larvas mostrou que os ciatostomíneos foram a maioria dos estrongilídeos presentes. Os percentuais médios de larvas infectantes obtidos nos 7 grupos, no dia do tratamento, demonstraram predomínio de Ciatostomíneos (97,7%), seguido por *Strongylus edentatus* (0,57%), *Strongylus equi* (1,5%) e *Tricostrongylos* (0,14%). O aparecimento dos grandes *Strongylus* pode se dar pelo longo tempo sem tratamento que os animais permaneceram antes ao início do experimento (AUSTIN, 1994; ANDERSEN *et al.*, 2013).

Após o tratamento com lactonas macrocíclicas administradas por via oral, não foram identificadas a presença de ciatostomíneos resistentes aos fármacos corroborando com Vera *et al.* (2020) e diferindo dos resultados encontrados por Molento *et al.* (2008) que relataram falha no controle de ciatostomíneos em uma propriedade no Brasil, com resultados mostrando resistência ao febendazol, pirantel, ivermectina, moxidectina e abamectina. No entanto, após a administração injetável foi possível observar o predomínio apenas de ciatostomíneos durante todo o experimento.

Com vinte e um dias após a administração dos anti-helmínticos, quando houve reaparecimento dos ovos, ocorreu também o aparecimento das larvas, porém apenas ciatostomíneos. Os *Strongylos* não reapareceram, tanto no tratamento oral como injetável.

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

FÁRMACO	CONCENTRAÇÃO	D3	D7	P
ABAMECTINA	1%	70%	60%	0.6733
IVERMECTINA	1%	60%	70%	0.6733
MOXIDECTINA 0,2	1%	40%	30%	0.3754
MOXIDECTINA 0,4	1%	80%	80%	1.000

Letras distintas na mesma linha indicam diferença significativa entre as médias pelo teste de tukey considerando 5% de erro. Fonte: Elaborado pela autora

As avaliações seriadas foram utilizadas para acompanhar o processo da lesão após a aplicação no dia zero. A maioria das lactonas macrocíclicas mostraram uma imagem hipocócica no terceiro dia correspondente a área lesada, com exceção da ivermectina, que no sétimo dia mostrou hipocogenicidade em 70% (tabela 4) dos animais corroborando com Freitas (2004) que observou lesões severas no terceiro e décimo quinto dia após infiltrações de colagensase em tendões de equinos.

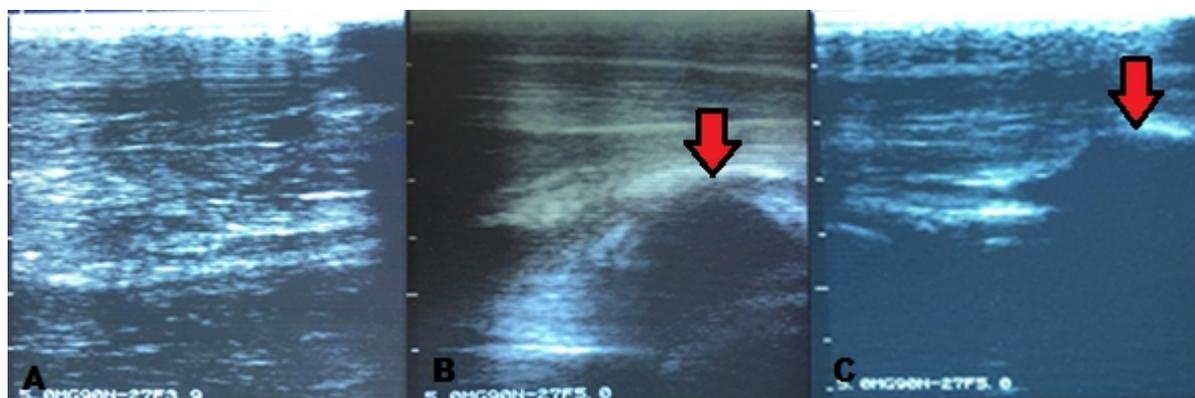
Embora a maioria das lesões ocorram com a injeção intramuscular, a administração subcutânea também pode causar algum dano (VAN DONKERSGOED *et al.*, 2000), uma vez que o solvente da formulação ou a precipitação do medicamento pode irritar o tecido local (RASMUSSEN, 1980;

REEVES, 2007).

Os animais tratados com moxidectina na dose de 0,4mg/kg receberam volume dobrado quando comparado aos que receberam 0,2mg/kg, o que justifica eles terem apresentado o maior percentual de lesão na região da injeção intramuscular tanto do terceiro quanto no sétimo dia (Tabela 4).

O aumento ou diminuição da ecogenicidade muscular podem estar associadas a miosites agudas ou fibroses e miosites crônicas, respectivamente (DENOIX, 1999).

Figura 4 – Resumo das imagens ultrassonográficas no D0, 3 e 7



Fonte: Elaborado pela autora

Após a aplicação intramuscular, o tamanho da lesão pode apresentar variações como mostra a figura 4 B e C. Conforme Crass *et al.* (1992) e Marr *et al.* (1993), as diferenças observadas entre os animais, provavelmente estão relacionadas à severidade das lesões definidas inicialmente pelas avaliações ultrassonográficas. Além disso Palmer *et al.*, (1994) ressaltaram a possibilidade da variação na resposta individual dos animais, tornando-se fácil prever o comportamento da lesão. Freitas (2004) da mesma forma descreve essa dificuldade em seu trabalho. Essas variações também foram encontradas no presente estudo, visto que cada fármaco agiu de uma forma.

A detecção de concentrações de medicamento residual no local da injeção é muito variável e pode ser causada pela absorção incompleta do volume total administrado. As lesões que diferentes veículos podem produzir no local da injeção

podem contribuir para a persistência de uma proporção da dose no sítio de aplicação (GEORGE; HEINRICH; DEXTER, 1995) o que provavelmente pode ter ocorrido no presente estudo.

Entre as diferentes preparações disponíveis no mercado farmacêutico veterinário, as formulações injetáveis de liberação contínua (por exemplo, veículos não aquosos, como propileno glicol e vários óleos) irritam os tecidos após a injeção (BAGGOT; BROWN, 1998). Segundo Anderson (1984) a ivermectina na apresentação injetável pode causar irritação muscular e necrose no local da aplicação, o que provavelmente explica o inchaço local, o tipo mais comum de reação adversa relatada. Segundo Pérez *et al* (2003) não observaram nenhum sinal de intolerância local ou sistêmica após a administração da ivermectina, na formulação injetável, via intramuscular. Nesse trabalho, também não foi observado nos animais dos grupos tratados pela via IM, reação inflamatória no local da aplicação de nenhum antihelmíntico.

Tabela 5 - Média e desvio-padrão da temperatura máxima (°C) do pescoço dos equinos do experimento, de acordo com os grupos e dias de avaliação.

GRUPOS	DIAS DE AVALIAÇÃO		
	D0	D3	D7
Abamectina	35,56 ± 1,54	36,00 ± 0,83	34,43 ± 1,62
Ivermectina	36,25 ± 0,91	36,12 ± 1,42	34,16 ± 1,80
Moxidectina 0,2	35,85 ± 1,44	34,76 ± 1,45	33,46 ± 1,15
Moxidectina 0,4	36,68 ± 2,39	35,23 ± 1,45	34,12 ± 1,01

Letras iguais na linha indicam que as médias não diferem entre si (Tukey, $p > 0,05$).
Letras iguais na coluna indicam que as médias não diferem entre si (Tukey, $p > 0,05$).

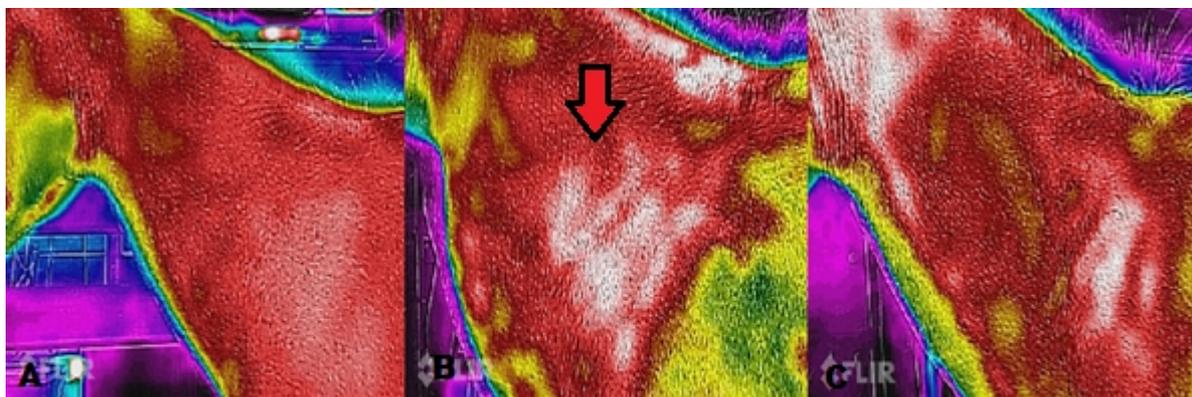
Fonte: Elaborado pela autora

O presente estudo não apresentou diferença estatística (Tabela 5) da temperatura do local da aplicação nos dias 3 e 7 quando comparado a temperatura do dia zero (controle).

No caso dos pontos e manchas quentes (Figura 5 B), todos possuíam uma lesão ultrassonográfica associada, mas nem todas as lesões que potencialmente poderiam levar à um aumento de temperatura superficial diagnosticável no termograma, foram detectadas na termografia. Isso provavelmente ocorreu em função de que as lesões não indicadas mostravam imagens compatíveis com processos não ativos (sem dor), como também descrito por Turner (2001) em seu

estudo com animais Puro Sangue Inglês de corrida.

Figura 5 – Resumo das imagens termográficas nos dias 0,3 e 7



Fonte: Elaborado pela autora

Na análise bioquímica sérica, todos os animais tratados tiveram alterações nos valores das enzimas LDH e CK que estavam acima dos valores de referência desde o início do experimento (D0). Possivelmente, isso se deve ao manejo dos animais antes do tratamento, pois, os mesmos se encontravam em piquetes distantes do estábulo, favorecendo maior atividade muscular pela forma de condução dos mesmos (MENDES, 2017).

A enzima LDH mostrou diferença estatística entre os dias observados, no grupo tratado com a ivermectina, sendo observados médias mais altas no dia 7, tanto no grupo tratado de forma injetável como no grupo tratado de forma oral.

Foi possível observar que o valor da atividade enzimática da LDH foi alto, apresentando assim discrepância com valores encontrados por Toledo *et al.* (2001) de 167- 190,9 UI/L, para cavalos PSI em repouso. Porém, de acordo com Thomassian *et al.* (2007), valores mais elevados de LDH, como verificado, poderiam estar relacionados ao grupo de animais utilizados e suas respectivas características, interferindo na atividade das enzimas musculares. Portanto, além das diferenças entre os tipos raciais e o tipo de exercício que desempenham, considerou-se que a enzima em questão não apresenta especificidade em relação ao tecido muscular estriado esquelético.

A AST se mostrou dentro dos valores de normalidade durante todo o

experimento e é uma enzima que eleva seus níveis séricos mais tardiamente em comparação com a CK, em casos específicos de danos musculares (PEREZ *et al.*, 2000). Portanto, a CK aumentada e o TGO dentro dos limites normais indicam dano muscular recente (TADICH *et al.*, 2000).

No presente experimento não houve alteração da atividade da AST, o que com base na literatura, não caracteriza o reconhecimento de lesão hepática, pois segundo Gregory *et al.* (1999), valores normais de AST associado com aumento de CK não caracteriza lesão ou sobrecarga hepática, e sim, lesão muscular, principalmente no momento D3. A AST e CK neste dado momento, tem uma interação particular indicando que ocorreram lesões musculares agudas e contínuas, quando se acompanha a cinética enzimática ao longo dos momentos, corroborando com os achados de Calzada (2011) na avaliação do estresse bovino em relação ao manejo, transporte e bem-estar.

A uréia apresentou diferença estatística significativa entre os dias, em todos os grupos tratados: ivermectina (oral e injetável), abamectina (oral e injetável) e moxidectina (oral e injetável), mostrando médias maiores no dia 7, porém, assim como a creatinina, estavam dentro dos limites fisiológicos para equinos.

CONCLUSÃO

Todos os anti-helmínticos administrados por via oral promoveram controle eficaz contra nematódeos gastrintestinais, enquanto o tratamento parenteral além de não apresentar eficácia, promoveu lesão muscular aguda, sem presença de inflamação, independentemente do princípio ativo e da dose. Não se pode concluir que as lactonas macrocíclicas já apresentam resistência, visto que houve eficácia quando administrada de maneira oral, porém observou-se um período de reaparecimento de ovos precoce, indicativo de tal problema. Os parâmetros bioquímicos sanguíneos mostraram ausência de toxicidade nas doses estudadas, tanto na administração enteral quanto na parenteral. Sendo assim, este estudo demonstrou que a utilização de diferentes vias de administração das lactonas macrocíclicas em equinos apresentam variação nos resultados e que mais estudos precisam ser realizados nesta área.

REFERÊNCIAS

- ALBERT LO, Pak-Kan. *et al.* Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. **Veterinary research communications**, v. 9, n. 1, p. 251-268, 1985.
- ALKA, GOPAL, R.M.; SANDHU, K.S.; SIDHU, P.K. Efficacy of abamectin against ivermectin3 resistant strain of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. **Vet. Parasitol.** 121, 277-283, 2004.
- ALVAREZ, L.; IMPERIALE, F.; SÁNCHEZ, S.; MURNO, G.; LANUSSE, C. Uptake of albendazole and albendazole sulphoxide by *Haemonchus contortus* and *Fasciola hepatica* in sheep. **Vet. Parasitol.** 7 94, 75-89, 2000.
- ANDERSEN, U.V.; HOWE, D.K.; OLSEN, S.N.; NIELSEN, M.K. "Recent advances in diagnosing pathogenic equine gastrointestinal helminths: The challenge of prepatent detection". **Veterinary parasitology**, v.192, n.1-3, p.1-9, 2013.
- ANDERSON, R. The use of ivermectin in horses: research and clinical observations. **The Compendium on Continuing Education**, v. 6, p.516-520, 1984.
- AUSTIN, S.M. Large strongyles in horses. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.16, n.5, p.650-657, 1994.
- 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.
- BAGGOT, J. D.; BROWN, S. A. Basis for selection of dosage form. In: EDSHARDEE, G. E.; BAGGOT, J. D. (Ed.). **Development and formulation of veterinary dosage forms**. NewYork: Marcel Dekker Inc, 1998. p. 7-143
- BOERSEMA, J.J.; EYSKER, M.; MAAS, J.; VAN DER AAR,W.M. Comparison of the reappearance of strongyle eggs in foals, yearlings, and adult horses after treatment with ivermectin or pyrantel. **The Veterinary Quarterly**, v.18, p.7–9, 1996.
- BRADY HA, NICHOLS WT. Drug resistance in equine parasites: an emerging global problem. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.29, n.5, p.285-295, 2009. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2009.04.186>. Acesso em: 29 de setembro de 2020.
- CALZADA, R. J. B. D. **Parâmetros bioquímicos séricos de bovinos submetidos a diferentes períodos de transporte**. 2011. 50f. Monografia (Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária: Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2011.
- 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.
- CAMPBELL, W., LEANING, W., SEWARD, R.,. Use of ivermectin in horses. In: CAMPBELL, W. (Ed.). **3 Ivermectin and abamectin**. New York: Springer-Verlag, 1989. p. 234-244.

CANTON, C., CEBALLOS, L., MORENO, L., FIEL, C., DOMÍNGUEZ, P., BERNAT, G., LANUSSE, C., ALVAREZ, L. Evaluation of ivermectin oral and injectable formulations against susceptible and resistant gastrointestinal nematodes in cattle. *In: INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE WORLD ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF VETERINARY PARASITOLOGY*, 25., Liverpool. **Proceedings** [...]. Liverpool: [s.n.], 2015.

CRASS, J.R.; GENOVESE, R.L.; BELLON, E.M. Magnetic resonance, ultrasound, and histopathologic correlation of acute and healing equine tendon injuries. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.33, p.206, 1992

DAGLISH, J.; LE JEUNE, S.S.; PYPENDOP, B.H.; RAMIREZ, E.M.; TURNER, T.A. Use of infrared thermography to detect jugular venipuncture in the horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.59, p.1-6, 2017.

DAVIES, J. A.; SCHWALBACH, L. M. J. A study to evaluate the field efficacy of 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.

DEMEULENAERE, D.; VERCRUYSSSE, J.; DORNY, P.; CLAEREBOUT, E. Comparative studies of ivermectin and moxidectin in the control of naturally acquired cyathostome infections in horses. **Veterinary Records**, v.141, n.15, p.383-386, 1997.

DIPIETRO, J.A.; HUTCHENS, D.E.; LOCK, T.F. Clinical trial of moxidectin oral gel in horses. **Veterinary Parasitology**, v.72, p.167–177, 1997.

FIGUEIREDO, T.; DZYEKANSKI, B.; PIMPAO, C.T.; SILVEIRA, A.B.; CAPRIGLIONE, L.G.; MICHELOTTO, P.V. Use of infrared thermography to detect intrasynovial injections in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.33, n.4, p.257-260, 2013.

FONSECA, B.P.A.; ALVES, A.L.G.; NICOLETTI, J.L.M.; THOMASSIAN, A.; HUSSINI, C.A.; MIKAIL, S. Thermography and Ultrasonography in Back Pain Diagnosis of Equine Athletes. **Journal of Equine Veterinary Science**. v.26, n.11, p.507-516, 2006.

FREITAS, J.M.R. **Estudo da viabilidade e utilidade de biópsias tendíneas seriadas em equinos como meio de diagnóstico e monitoração da tendinite**. 2004. 55f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

GAYRARD, V.; ALVINERIE, M.; TOUTAIN, P. L. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 81, n. 1, p. 47-55, 1999.

GEORGE, M.; HEINRICH, P.; DEXTER, D. Injection-site lesions in carcasses of cattle receiving injections at branding and at weaning. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 73, n. 11, p. 3235-3240, 1995.

GOPAL, R.M.; WEST, D.M.; POMROY, W.E. The difference in efficacy of

ivermectin oral, moxidectin oral and moxidectin injectable formulations against an ivermectin-resistant strain of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. **N. Z. Vet. J.**, v.49, 133-137, 2001.

GRACIANO, D.E. **Aplicações da termografia infravermelha na produção animal**. 2013. 75f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Grande Dourados, 2013.

GREGORY, L. *et al.* Valores de referência da atividade enzimática da aspartato-aminotransferase e da gama-glutamyltransferase em bovinos da raça Jersey. Influência dos fatores etários, sexuais e da infecção pelo vírus da leucose dos bovinos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.6, n.51, 1999.

HALL, J., BRAMLAGE, L.R., KANTROWITZ, B.M., PAGE, L., SIMPSON, B. Correlation between contact thermography and ultrasonography in the evaluation of experimentally-induced superficial flexor tendinitis. *In*: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 28, 1982, San Diego. **Proceedings** [...] California: [s.n.], 1982. p.429-438.

HOFFMAN, W.E.; SOLTER, P.F. Diagnostic enzymology of domestic animals: Aspartate Aminotransferase. *In*: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. San Diego: Academic, 2008. p. 356-357.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=PPM01> Acesso em: 26 set. 2020.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA.. Produção da pecuária estadual. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=mg&tema=pecuaria2014>. Acesso em: 26 set. 2020.

KAPLAN, R. M.; NIELSEN, M. K. An evidence-based approach to equine parasite control: It ain't the 60s anymore: Evidence-based approach to equine parasite control. **Equine Veterinary Education**, v. 22, n. 6, p. 306-316, jun. 2010.

LAGAGGIO, V.R.A.; JORGE, L.L.; OLIVEIRA, V.; FLORES, M.L.; SILVA, J.H. **Achados de formas parasitárias em camas de equinos**. Santa Maria: [s.n.], 2007. Disponível em: http://www.hipismobrasil.com.br/teses/formas_parasitarias.asp. Acesso em: 8 de set. 2020

LANUSSE, C. E.; PRICHARD, R. K. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. **Veterinary Parasitology**, v. 49, n. 2-4, p. 123-158, 1993.

LANUSSE, C. *et al.* 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.

LEATHWICK, D.M., MILLER, C.M. Efficacy of oral, injectable and pour-on

formulations moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. **Vet. Parasitol.** v.191, 293- 300, 2013.

LYONS, E.T.; TOLLIVER, S.C.; COLLINS, S.S. Probable reason why small strongyle EPG counts are returning “early” after ivermectin treatment of horses on a farm in Central Kentucky. **Parasitology Research**, v.104, p.569–574, 2009.

LYONS, E.T.; TOLLIVER, S.C.; COLLINS, S.S. Reduced activity of moxidectin and ivermectin on small strongyles in young horses on a farm (BC) in Central Kentucky in two field tests with notes on variable counts of eggs per gram of feces (EPGs). **Parasitology Research**, v.108, p. 1315-1319, 2011.

LYONS, E.T.; TOLLIVER, S.C.; IONITA, M.; LEWELLEN, A.; COLLINS, S.S. Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. **Parasitology Research**, v.103, p.209–215, 2008.

LYONS, E.T.; TOLLIVER, S.C.; KUZMINA, T.A.; COLLINS, S.S. Critical tests evaluating efficacy of moxidectin against small strongyles in horses from a herd for which reduced activity had been found in field tests in Central Kentucky. **Parasitology Research**, v.107, p.1495–1498, 2010.

MENDES, A.P. **Eficácia da doramectina administrada por via oral e intramuscular em equinos**. 2017. Monografia (Medicina Veterinária). Universidade Federal de Uberlândia.

MOLENTO MB, ANTUNES J, BENTES RN, COLES GC. Anthelmintic resistance in nematodes in Brazilian horses. **Vet Rec**, v.162, n.12, p.384-385, 2008.

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

MOLENTO, M.B.; ANTUNES, J.; BENTES, R.N.; COLES, G.C. Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses. **Veterinary Records**, v.162, n.12, p.384-385, 2008.

MOTTIER, M.L.; ALVAREZ, L.; CEBALLOS, L.; LANUSSE, C. Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. **Exp. Parasitol.**, v.113, 49-57, 2006.

NIELSEN, M.K.; REINEMEYER, C.R.; DONECKER, J.M.; LEATHWICK, D.M.; MARCHIONDO, A.A.; KAPLAN, R.M. Anthelmintic resistance in equine parasites- Current evidence and knowledge gaps. **Vet. Parasitol.** v.204, p. 55-63, 2014.

PALMER, S.E.; GENOVESE, R.; LONGO, K.L.; GOODMAN, N.; DYSON, S. Practical management of superficial digital flexor tendinitis in the performance horse. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.10, n.2, p. 425-48, 1994.

PEREGRINE, A. S. *et al.* Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? **Veterinary Parasitology**, v. 201, n. 1-2, p. 1-8, mar. 2014.

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

PEREZ, R. *et al.* Plasma profiles of ivermectin in horses following oral or intramuscular administration. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 50, n. 6, p. 297-302, 2003.

PEREZ, R.; GODOY, C.; MUÑOZ, C.; PALMA, L.; ARBOIX, M.; ALVINERIE, M. Plasma disposition and fecal elimination of doramectin after oral or intramuscular administration in horses. **Vet. Parasitol.** 170, 112-119, 2010.

ROSSANO, M.G.; SMITH, A.R.; LYONS, E.T. Shortened strongyle-type egg reappearance periods in naturally infected horses treated with moxidectin and failure of a larvicidal dose of fenbendazole to reduce fecal egg counts. **Veterinary Parasitology**, v.173, n.3-4, p.349-52, 2010.

RUBILAR, L. *et al.* Eficacia antihelmíntica de tres endectocidas administrados por vía oral en caballos. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 33, n. 1, p. 69-75, 2001.

SAES, I. de L., VERA, J. H. S., FACHIOILLI, D. F., YAMADA, P. H., DELLAQUA, J. V. T., SAES, R. de L.; SOUTELLO, R. V. G. Time required by different anthelmintics to reach expected efficacy levels in horses infected by strongyles. **Veterinary Parasitology**, v.229, p.90–92, 2016.

SALGADO, R. **Estudio de la eficacia antihelmíntica de doramectina en equinos fina sangre inglés de carrera.** Memoria de Título, Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad de Concepción, 1998.

SAUMELL, C., LIFSCHITZ, A., BARONI, R., FUSÉ, L., BISTOLETTI, M., SAGÜES, F., ALVAREZ, L. (2017). The route of administration drastically affects ivermectin activity against small strongyles in horses. **Veterinary Parasitology**, v.236, p.62–67. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.01.025.

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

THOMASSIAN, A.; CARVALHO, F.; WATANABE, M.J.; SILVEIRA, V.F.; ALVES, A.L.G.; HUSSNI, C.A.; NICOLETTI, J.L.M. Atividades séricas da aspartato aminotransferase, creatina quinase e lactato desidrogenase de equinos submetidos ao teste padrão de exercício progressivo em esteira. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v.44, p.183-190, 2007.

TOLEDO, P.S.; DOMINGUES JÚNIOR, M.; FERNANDES, W.R.; MANGONE, M. Atividade sérica de aspartato aminotransferase, creatina quinase, gamaglutamiltransferase, lactato desidrogenase e glicemia de cavalos da raça P.S.I. submetidos à exercícios de diferentes intensidades. **Rev. Bras. Ciênc. Vet.**, v.8, p.73-77, 2001.

TRAVERSA, D. *et al.* Species-specific identification of equine cyathostomes resistant to fenbendazole and susceptible to oxibendazole and moxidectin by macroarray probing. **Experimental Parasitology**, v. 121, n. 1, p. 92-95, jan. 2009.

VERA, J. H. S.; FACHIOILLI, D. F.; RAMIRES, L. M.; DE LIMA SAES, I.; YAMADA, P. H.; GONÇALVES, J. A.; SOUTELLO, R. V. G. . Efficacy of ivermectin, moxidectin

and febendazole in equine in Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, 100374, 2020.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Anthelmintic resistance in equine parasites detection, potential clinical relevance and implications for control. **Veterinary Parasitology**, v. 185, n. 1, p. 2-8, abr. 2012.

WILKINSON, P. K.; POPE, D. G.; BAYLIS, F. P. Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Washington, v. 74, n. 10, p. 1105-1107, 1985.

CAPÍTULO 3 – Utilização de lactonas macrocíclicas em diferentes doses por via intramuscular em equinos.

RESUMO

Os anti helmínticos são uma das classes de medicamentos veterinários mais utilizadas em todo o mundo na profilaxia e tratamento de infecções por parasitas, sendo as lactonas macrocíclicas a classe mais amplamente utilizada em equinos. São encontradas no mercado apenas em apresentação oral para esta espécie, tendo um custo elevado e com relatos de resistência. Visto que as LM injetáveis têm o custo inferior quando comparado ao tratamento oral sendo de grande viabilidade para os criadores, esse trabalho objetivou avaliar a eficácia de três lactonas macrocíclicas administrados por via intramuscular em doses diferentes, uma dose convencional e uma dose duplicada. O experimento foi realizado no período de março a maio de 2020, com a utilização de 60 equinos, da raça Quarto de Milha, sendo os mesmos divididos em 6 grupos inteiramente casualizados. As drogas utilizadas foram a abamectina (0,2 e 0,4mg/kg), moxidectina (0,2 e 0,4mg/kg) e a ivermectina (0,2 e 0,4mg/kg) pela via intramuscular. 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 e 28. 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. Os fármacos administrados por via injetável apresentaram reduções abaixo de 95% durante todo o experimento, independente da dose (32 e 75%) para moxidectina, (64 e 79%) para ivermectina e (73 e 70%) para abamectina e as coproculturas evidenciaram a persistência de larvas após o tratamento. Portanto, conclui se que as LM administradas por via injetável, independente da dose, apresentaram baixa eficácia, não podendo recomenda-las para o tratamento de verminoses em equinos.

Palavras-chave: anti-helmíntico, eficácia, administração injetável

ABSTRACT-

Anthelmintics are one of the most used veterinary medication classes worldwide in the prophylaxis and treatment of parasite infections, with macrocyclic lactones being the most widely used class in horses. They are found on the market only in oral presentation for this species, having a high cost and already reports of resistance. Since injectable SCM have a lower cost when compared to oral treatment and are highly viable for breeders, this study aimed to evaluate the effectiveness of three macrocyclic lactones administered intramuscularly in different doses, a conventional dose and a double dose. The experiment was carried out from March to May 2020, with the use of 60 Quarter Horse horses, divided into 6 completely randomized groups. The drugs used were abamectin (0.2 and 0.4 mg / kg), moxidectin (0.2 and 0.4 mg / kg) and ivermectin (0.2 and 0.4 mg / kg) intramuscularly. 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 and 28. The results were analyzed to obtain the percentage of number of eggs per gram of feces (R-OPG), using the RESO statistical program. The drugs administered by injection showed reductions below 95% throughout the experiment, regardless of the dose (32 and 75%) for moxidectin, (64 and 79%) for ivermectin and (73 and 70%) for abamectin and the co-cultures showed larvae persistence after treatment. Therefore, it is concluded that the LM administered by injection, regardless of the dose, presented low efficacy, and cannot be recommended for the treatment of worms in horses.

Keywords: anthelmintic, efficacy, injectable administration

INTRODUÇÃO

Os anti-helmínticos são uma das classes de medicamentos veterinários mais utilizadas em todo o mundo na profilaxia e tratamento de infecções por parasitas, sendo essenciais para a manutenção da saúde animal e viabilidade econômica da produção animal (COOPER *et al.*, 2012).

Dentre os vermífugos, o grupo das avermectinas, que são lactonas macrocíclicas (LM), é o mais amplamente utilizado em todo o mundo, sendo a ivermectina a mais conhecida e utilizada entre elas devido ao seu amplo espectro de atividade, alta eficiência e elevada margem de segurança. Posteriormente, várias drogas passaram a ser desenvolvidas como alternativa à ivermectina, como por exemplo, a eprinomectina, abamectina e moxidectina (DANAHER *et al.*, 2012).

Nas últimas décadas, o uso indiscriminado de drogas anti-helmínticas colaborou para o surgimento de populações de nematoides resistentes aos anti-helmínticos, principalmente os pertencentes à subfamília Cyathostominae, comumente conhecidos como ciatostomíneos, ameaçando seriamente a saúde, o bem-estar e a produção equina em diversas localidades do mundo (PEREGRINE *et al.*, 2014; TRAVERSA *et al.*, 2009; KAPLAN *et al.*, 2004).

Levando em conta que a resistência à ivermectina vem se tornando comum entre os parasitos gastrintestinais dos pequenos ruminantes e bovinos, estudiosos sugerem que a resistência às LMs pelos ciatostomíneos será um fato inevitável (KAPLAN *et al.*, 2004; CANEVER *et al.*, 2014). Outro agravante é o fato de haver pouca perspectiva de surgimento de um novo grupo químico de anti-helmínticos para equinos (NIELSEN *et al.*, 2007).

Sendo assim, é de extrema importância um estudo que avalie a eficácia de drogas antihelmínticas em diferentes apresentações e em diferentes doses 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, podendo ser viável e de grande interesse aos criadores.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a eficácia de três lactonas macrocíclicas, em sua formulação injetável, administradas de forma intramuscular sob doses diferentes e analisar as larvas infectantes e os diferentes gêneros presentes nos animais, antes e após o tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local e delineamento experimental

O estudo foi realizado na Fazenda Córrego Seco, localizada no município de Castilho – SP (latitude 20°52'09.0" sul, longitude 51°29'22.9"oeste), conveniada com a Faculdade de Ciências Agrárias e Tecnológicas (FCAT), UNESP - Câmpus de Dracena.

Foram utilizados 60 equinos mestiços da raça Quarto de Milha (machos e fêmeas) identificados através de nome, número ou resenha. O delineamento foi inteiramente casualizado, formando 6 grupos homogêneos de 10 animais.

Estes animais foram mantidos em pastagem, naturalmente infectados por helmintos e não receberam qualquer tipo de tratamento antiparasitário até 120 dias antes do início do estudo.

No dia 0 foram administradas as respectivas drogas com as seguintes dosagens:

TABELA 1 – Fármacos, dose, concentração e vias de administração usadas nos animais durante o experimento:

GRUPO	DROGA	DOSE	CONCENTRAÇÃO	ADMINISTRAÇÃO
G1	IVERMECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G2	IVERMECTINA	0,4mg/kg	1%	IM
G3	MOXIDECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G4	MOXIDECTINA	0,4mg/kg	1%	IM
G5	ABAMECTINA	0,2mg/kg	1%	IM
G6	ABAMECTINA	0,4mg/kg	1%	IM

Fonte: Elaborado pela autora

3.2 Coleta de fezes e coprologia qualitativa e quantitativa

As coletas de fezes ocorreram nos dias 0, 3, 7, 14, 21 e 28, diretamente plásticos e mantidas em caixa térmica com gelo químico, até sua chegada no laboratório, onde foram refrigeradas até o momento das análises, que ocorreram em um prazo de até 24 horas.

Foram realizados exames para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) da ampola retal de cada animal. As amostras de fezes foram acondicionadas em sacos utilizando-se câmara de McMaster, segundo a técnica de Gordon e Whitlock (1939) modificada. A técnica para o OPG constitui-se em diluir 4 gramas de fezes, previamente homogeneizadas, em 56 ml de solução salina hipersaturada para a suspensão dos ovos. Em seguida o conteúdo foi filtrado para preenchimento das duas câmaras de MacMaster. A contagem de ovos foi efetuada e o resultado foi multiplicado por 25, expressando o número final em ovos por grama de fezes (OPG).

A determinação da redução das contagens de OPG (R-OPG) dos animais tratados foi calculada com base nas médias aritméticas após o tratamento em relação ao OPG inicial de cada tratamento (COLES, 1992).

$R-OPG = (T2 / T1) \times 100$, onde:

T1 = média de OPG do tratamento no dia 0; T2 = média de OPG horas ou dias após o tratamento.

Foram consideradas efetivas no controle das parasitoses gastrointestinais de equinos, as drogas que propiciaram um percentual de redução de OPG superior a 95%. Para o anti-helmíntico ser considerado efetivo no controle das parasitoses gastrintestinais de equinos, os produtos devem propiciar percentual de redução de OPG superior a 95% (MOLENTO, 2005).

Também foi realizado o cultivo de fezes para extração das larvas pelo método de Roberts e O'Sullivan (1950) e posterior identificação pela chave de Madeira de Carvalho (2001). A técnica consiste em colocar 50-60 gramas de fezes em copos de plástico descartáveis. Estes foram umedecidos, cobertos por um papel alumínio perfurado e colocados na estufa (BOD) durante 14 dias à temperatura de 26-28°C e umidade relativa de 70- 80%. Após este período, o copo com as fezes foi preenchido com água e invertido sobre uma placa de Petri, a qual foi igualmente preenchida por água. Esta então, foi recolhida para um tubo de

ensaio após 24 horas, os quais foram tampados e armazenados em refrigerador a 4-5°C até contagem e identificação larval (MADEIRA DE CARVALHO, 2001). As larvas de estágio 3 foram concentradas por sedimentação natural durante 24 horas, observadas a fresco ou coradas e fixadas com soluto de Lugol, e identificadas nos diferentes gêneros e/ou espécies. Foram determinadas ainda, a abundância proporcional de cada gênero/espécie presente, sempre que possível com base na contagem de 100 exemplares. Para diferenciação das L3 dos diferentes gêneros/espécies de estrombilídeos foi utilizada uma chave dicotômica proposta por Madeira de Carvalho (2001) baseada na observação do número e forma das células intestinais, comprimento total da larva, incluindo a bainha, presença ou ausência de bainha perilarvar e aspecto da cauda da bainha, e em que os diferentes gêneros/ espécies são agrupados e identificados.

ANÁLISE ESTÁTISTICA

O percentual da redução do número de ovos por grama de fezes (R-OPG) para cada grupo foi estimado comparando o OPG pré-tratamento com o pós-tratamento, utilizando-se as médias aritméticas das contagens de OPG antes e após o tratamento, por meio do programa 'Reso' FECRT Analysis Program, version 2.0 (WURSTHORN & MARTIN, 1989). Para variável OPG foi utilizada análise de variância por meio do procedimento para modelos mistos (PROC MIXED) com a utilização do Statistical Analysis System, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Os dados foram submetidos a teste de normalidade e quando necessário transformados em $(\log_{10}(x+1))$. As médias foram comparadas através do teste de Tukey a um nível de significância 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No dia do tratamento anti-helmíntico (D0), a contagem de ovos por grama de fezes demonstrou que os grupos obtiveram médias semelhantes, sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$), o que reflete a homogeneidade dos grupos (Tabela 2).

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).

Dia	FÁRMACO						EPM	P valor
	Abamectina 0,2	Abamectina 0,4	Moxidectina 0,2	Moxidectina0,4	Ivermectina 0,2	Ivermectina0,4		
D0	500 (200 – 1300)	515 (200 – 750)	536 (0 – 1500)	527 (200 – 1100)	523 (200 – 950)	500 (100 -1100)	35,58	0,999
D7	282 (0 – 1200)	235 (0- 1000)	172 (0 – 450)	182 (0 – 600)	195 (0 – 450)	90 (0 – 400)	29,01	0,547
D14	137 ab (0 – 500)	155 ab (0 – 950)	363 a (1000 – 700)	132 ab (0 – 300)	186 ab (0 – 450)	105 b (0 – 350)	25,59	0,036
D21	419 (0- 900)	245 (0 – 650)	581 (250 – 1050)	264 (0 – 600)	323 (0 – 950)	277 (0 – 800)	35,93	0,05
D28	200 (0 – 1050)	285 (0 – 800)	455 (100 – 1400)	136 (0 – 450)	450 (0 – 1300)	140 (0 – 450)	40,89	0,05

Letras distintas na mesma linha indicam diferença significativa entre as médias pelo teste de tukey considerando 5% de erro.

Fonte: Elaborado pela autora

Sete dias após a aplicação dos anti-helmínticos, foi observado redução nas médias de opg em todos os grupos, onde os tratamentos com moxidectina em ambas as doses administradas (0,2 e 0,4 mg/kg) apresentaram as menores médias, diferindo dos animais tratados com abamectina, que apresentaram as maiores médias no D7 (Tabela 2).

O tratamento com a moxidectina na dose de 0,2mg/kg, apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo tratado com ivermectina na dose de 0,4mg/kg, sendo que estes não apresentaram diferença aos demais grupos. O grupo tratado com moxidectina na dose de 0,2mg/kg apresentou a maior média de OPG no D14, já quando administrada na dose duplicada (0,4mg/kg) proporcionou maior redução.

A partir do D21 foi observado um aumento nas médias de opg em todos os grupos tratados. A moxidectina na dose de 0,2mg/kg no D28 além de apresentar a maior média, também se mostrou com valores maiores comparado ao início do experimento (D0).

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

COLETA S	DROGAS					
	MOXI 0,2	MOXI 0,4	IVER 0,2	IVER 0,4	ABA 0,2	ABA 0,4
D0	536	527	523	500	500	523
D7	68% (85-30)	66% (83-32)	63% (80-31)	82% (93-49)	44% (78--43)	54% (81--12)
D14	32% (65--30)	75% (87-53)	64% (81-32)	79% (91-49)	73% (89-34)	70% (92--8)
D21	-8% (39--92)	50% (71-15)	38% (67--17)	45% (74--19)	16% (57--62)	52% (78--1)
D28	15% (58--72)	25% (89-40)	14% (56--70)	72% (88-36)	60% (87--23)	45% (75--23)

Números em cor vermelha significam intervalo de confiança negativo. Fonte: Elaborado pela autora

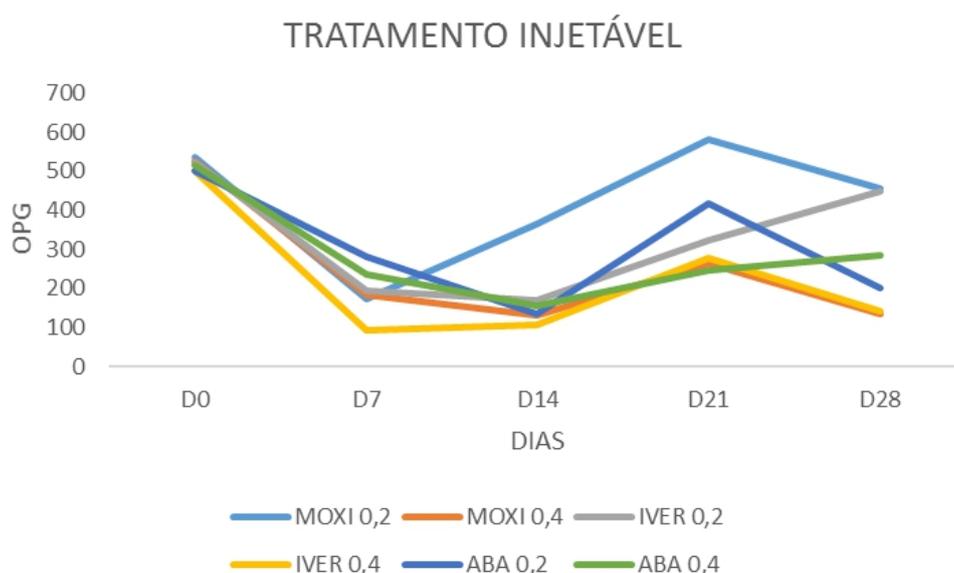
Independente da dose utilizada, nenhum tratamento apresentou redução acima de 95% como recomenda Molento, 2005.

A R-OPG da moxidectina, no dia 14 foi de 32% na dose de 0,2mg/kg e 75% na dose 0,4mg/kg, ou seja, conforme a aplicação da dose dobrada, os valores de redução também aumentaram, como mostra a tabela 2.

Esse baixo nível de eficácia observado após a administração intramuscular desde o início do tratamento corrobora com o trabalho de Salgado (1998), onde

equinos tratados com a formulação injetável intramuscular, embora tenha apresentado uma redução significativa de OPG, como mostra a figura 1, continuaram a eliminar os ovos e não apresentaram 100% de negatividade.

Figura 1 – Índices de OPG durante o tratamento injetável com doses convencionais e dobradas.



Fonte: Elaborado pela autora

No trabalho de Gomide *et al.* (2015) e Barbosa *et al.* (2018) foram utilizados o princípio ativo ivermectina, por via intramuscular, e o resultado encontrado foi 100% e 99,7% de eficácia, o que difere dos resultados encontrados nesse estudo, onde foi observado 64% na dose de 0,2mg/kg e 79% na dose de 0,4mg/kg no dia 14 (Tabela 2).

A abamectina em ambas as doses administradas foi o fármaco que apresentou maior R-OPG (73 e 70% respectivamente) quando comparado com a moxidectina e a ivermectina.

A lipofilicidade é uma das propriedades físico-químicas mais importantes das LM, pois é o que determina a velocidade de absorção pelo organismo. As variações de lipofilicidade entre as lactonas macrocíclicas definem as importantes e significativas alterações de eficácia e atuação entre esses elementos, propiciando maior ou menor disponibilidade no organismo animal (ONG; LIU; PIDGEON, 1996).

Vários pesquisadores demonstraram que a condição corpórea (gordura contra tecido muscular) possui influência sobre a farmacocinética da droga. No caso da ivermectina, meias-vidas mais longas foram observadas em espécies obesas, suínos e ovinos, em comparação com o gado bovino (HENNESSY; ALVINERIE, 2002), além disso a detecção de concentrações de medicamento residual no local da injeção é multivariável e pode ser causada pela absorção incompleta do volume total administrado. As lesões que diferentes veículos podem produzir no local da injeção podem contribuir para a persistência de uma proporção da dose no sítio de aplicação (GEORGE; HEINRICH; DEXTER, 1995) o que explicaria a baixa eficácia das drogas administradas de maneira injetável no presente estudo.

A identificação das larvas mostrou que os ciatostomíneos foram a maioria dos strongilídeos presentes. Os percentuais médios de larvas infectantes obtidos nos 6 grupos, no dia do tratamento, demonstraram predomínio de *Ciatostomíneos* (95%), seguido de *Tricostrongylos* (5%).

Após o tratamento, foram identificadas a presença de ciatostomíneos e tricostrongylos resistentes a todos os fármacos estudados corroborando com os resultados encontrados por Molento *et al.* (2008) que relataram falha no controle de ciatostomíneos em uma propriedade no Brasil, com resultados mostrando resistência a ivermectina, moxidectina e abamectina e diferindo de Vera *et al.* (2020) que observou eficácia das LM contra pequenos strongylos, porém aplicadas por via oral.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as lactonas macrocíclicas administradas por via intramuscular, independente da dose, apresentaram eficácia abaixo do recomendado, permanecendo após a aplicação os dois gêneros presentes no estudo (*Ciatostomíneos* e *Tricostrongylos*), portanto não sendo indicadas nas doses avaliadas, por esta via de administração para o tratamento de helmintoses em equinos.

REFÊRENCIAS

- BARBOSA, F. C.; OLIVEIRA, W. J.; COSTA, P. C.; MUNDIM, A. V. Eficácia anti-helmíntica da ivermectina em equinos: exames coproparasitológicos e hematológicos. **Ciência Animal Brasileira**, v.19, e-44583, Epub 21 jun. 2018.
- BOGAN, J. A.; MCKELLAR, Q. A. The pharmacodynamics of ivermectina in sheep and cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 11, p. 260-268, 1988.
- CANEVER, R.J.; BRAGAB, P.R.C.; BOECKHC, A.; GRYCAJUCCA, M.; BIERA, D.; MOLENTO, M.B. Lack of Cyathostomin sp. reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v.194, n.1, p.35-39, 2013
- COOPER, K. M. *et al.* Anthelmintic drug residues in beef: UPLC-MS/MS method validation, European retail beef survey, and associated exposure and risk assessments. **Food Additives and Contaminants**, London, v. 29, n. 5, p. 746-760, 2012.
- DANAHER, M. *et al.* Recent developments in the analysis of avermectin and milbemycin residues in food safety and the environment. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, Hilversum, v. 13, p. 936-951, 2012.
- GAYRARD, V.; ALVINERIE, M.; TOUTAIN, P. L. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 81, n. 1, p. 47-55, 1999.
- GEORGE, M.; HEINRICH, P.; DEXTER, D. Injection-site lesions in carcasses of cattle receiving injections at branding and at weaning. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 73, n. 11, p. 3235-3240, 1995.
- GOMIDE, L. M. W. *et al.* Avaliação do uso de ivermectina e doramectina em equinos. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 42.; 1º CONGRESSO SUL-BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 1., 2015, Curitiba, **Anais [...]**. Curitiba, 2015, p. 0512-0516.
- HENNESSY, D. R.; ALVINERIE, M. R. **Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy**. Oxon, UK: CABI Publishing, 2002. 116 p.
- KAPLAN, R.M.; KLEI, T.R.; LYONS, E.T.; LESTER, G.; COURTNEY, C.H.; FRENCH, D.D.; TOLLIVER, S.C.; VIDYASHANKAR, A.N.; ZHAO, Y. Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.225, n.6, p.903-910, 2004.
- LANUSSE. C. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, p. 91-99, 1997
- MADEIRA DE CARVALHO, L. M. **Epidemiologia e controlo da strongilidose**

em diferentes sistemas de produção equina em Portugal. 2001. 128-373f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa.

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

MOLENTO, M.B.; ANTUNES, J. BENTES, R.N.; COLES, G.C. Anthelmintic resistance in nematodes in Brazilian horses. **Vet Rec.**, v.162, n.12, p.384-85, 2008.

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

NIELSEN, M.K.; KAPLAN, R.M.; THAMSBORG, S.M.; MON-RAD, 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.

ONG, S.; LIU, H.; PIDGEON, C. Immobilized-artificial-membrane chromatography: measurements of membrane partition coefficient and predicting drug membrane permeability. **Journal of Chromatography**, Amsterdam, v. 728, p. 113-128, 1996.

PEREGRINE, A.S.; MOLENTO, M.B.; KAPLAN, R.M.; NIELSEN, M.K. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: does it really matter? **Veterinary Parasitology**, v.201, p.1-8, 2014

SALGADO, R. **Estudio de la eficacia antihelmíntica de doramectina en equinos fina sangre inglés de carrera.** Memoria de Título, Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad de Concepción, 1998

TRAVERSA, D.; IORIO, R.; OTRANTO, D.; GIANGASPERO, A.; MILILLO, P.; KLEI, T.R. Species-specific identification of equine cyathostomes resistant to fenbendazole and susceptible to oxibendazole and moxidectin by macroarray probing. **Experimental Parasitology**, v.121, p.92–95, 2009.

VERA, J. H. S.; FACHIOILLI, D. F.; RAMIRES, L. M.; DE LIMA SAES, I.; YAMADA, P. H.; GONÇALVES, J. A.; SOUTELLO, R. V. G. Efficacy of ivermectin, moxidectin and febendazole in equine in Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, 100374, 2020.