

ANÁLISE MÚLTIPLA DE VERMÍFUGOS EM BOVINOS DE CORTE

BERGAMO, Gabriela Passarini ¹
HOLSBACH, Vanessa Tharin Krzyonoski ²
WERLE, Caroline Hoscheid ³

RESUMO

Doenças ocasionadas por ectoparasitas e endoparasitas são responsáveis por gerar prejuízo em uma das principais atividades pecuárias no Brasil, a bovinocultura de corte. Esse ramo tem a forma extensiva de criação como a mais prevalente entre as propriedades, mas independentemente do tipo de criação adotado, o tratamento incorreto com anti-helmínticos através de subdoses do fármaco e uso permanente do mesmo princípio ativo causa um grave problema sanitário chamado resistência parasitária. Esse trabalho teve como objetivo comparar a resistência de helmintos gastrointestinais de bovinos frente a dois princípios ativos pertencentes às lactonas macrocíclicas. Foram estudadas 30 fêmeas bovinas, com mais de 36 meses de idade, da raça Nelore, em uma propriedade no município de Braganey (PR). Os animais foram divididos em três grupos, sendo A o grupo controle, B o grupo que tratado com ivermectina e C com moxidectina. A análise estatística foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis a 5%, os resultados não tiveram significância perante o método estatístico ($p < 0,05$), mas numericamente observou-se eficácia do princípio ativo moxidectina sob a ivermectina.

PALAVRAS-CHAVE: lactonas macrocíclicas. avermectinas. milbencinas. endoparasitas.

1. INTRODUÇÃO

As infecções por nematoides são de grande importância econômica, geralmente não causam sintomatologia visível aos olhos dos proprietários, mas quando demonstram sinais clínicos a verminose já está em um estado avançado. Elas geram prejuízos aos produtores devido à redução na produção de leite, diminuição da conversão alimentar e conseqüentemente perda de peso, podendo levar a morte quando não tratada corretamente (PAULUS, PARIS, 2016).

O principal erro na administração de anti-helmínticos nos animais é a não rotatividade de fármacos, ou seja, o uso permanente de um mesmo princípio ativo, o que acarreta na resistência dos parasitas a determinados fármacos (SOUZA et al., 2008).

Segundo Martins (2016) o grupo das lactonas macrocíclicas é a mais importante família de anti-helmínticos e sua aceitação no mercado se deve a razões econômicas e alta eficiência do produto, que envolve o amplo espectro, baixa toxicidade e função ectocida e endectocida. Devido à resistência parasitária às lactonas macrocíclicas disponíveis para bovinos (CEZAR et al., 2010), esse trabalho teve como objetivo comparar a resistência de helmintos gastrointestinais de bovinos frente a dois princípios ativos pertencentes a esse grupo de fármacos. A pesquisa foi realizada com animais de uma

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Assis Gurgacz Qualificação do autor principal. E-mail: gabibergamo@outlook.com

² Médica Veterinária. Mestre em Ciências Animal (UEL). Docente do curso Medicina Veterinária do Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: vanessa.holsbach@hotmail.com

³ Médica Veterinária. Mestre em Produção e Nutrição Animal (UNIOESTE). E-mail: carol_qp90@hotmail.com

propriedade localizada no município de Braganey, na região oeste do estado do Paraná. O estado do Paraná possui rebanho bovino composto por 8.958.665 animais, destes, 17.933 estão em Braganey (ADAPAR, 2019).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O crescimento da bovinocultura principalmente na forma extensiva gera um aumento na lotação das pastagens e não havendo a rotação de piquetes causam problemas sanitários ao rebanho como o surgimento de ectoparasitas e endoparasitas (PAULUS, PARIS, 2016).

O filo nematoda possui vermes redondos, entre os mais encontrados no abomaso de bovinos estão o *Haemonchus placei*, *Haemonchus similis*, *Ostertagia ostertagi* e *Trichostrongylus axei*, no intestino delgado a *Cooperia pectinata*, *Cooperia punctata*, *Strongyloides papillosus* e *Nematodirus* spp., e no intestino grosso *Oesophagostomum radiatum*, *Trichuris discolor* e *Trichuris globulosa* (CONDI, 2008).

O ciclo de vida desses parasitas acontece em duas fases, a de vida livre e parasitária. A fase de vida livre dos nematódeos ocorre no momento em que os ovos são liberados no ambiente junto com as fezes, eclodem e as larvas se desenvolvem passando pelas fases L1 e L2. A fase de vida parasitária se inicia quando o bovino ingere a pastagem com a L3 que é a larva infectante e, de acordo com a espécie, parasita o órgão alvo (ONIZUKA, 2016).

Os parasitas gastrintestinais são responsáveis por grandes perdas econômicas tanto na produção de leite quanto na produção de carne, pois podem ocasionar perda de peso dos bovinos, atraso no crescimento, diminuição da taxa de reprodução, diarreia, desidratação, pneumonia, maior suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias, e durante o abate pode haver rejeição parcial ou total da carcaça, devido à quantidade e local em que o parasita se encontra. O surgimento da sintomatologia está relacionado à espécie do parasito, condição do animal e carga parasitária, muitas vezes passando despercebidos ou sendo relacionados a outras enfermidades (CACHAPA, 2016; ONIZUKA, 2016).

Com relação aos fármacos disponíveis para tratamento, um dos principais grupos de anti-helmínticos é o das lactonas macrocíclicas, que possui dois grupos químicos, as avermectinas (abamectina, ivermectina, doramectina e eprinomectina) e as milbemicinas (moxidectina). As lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado para os bovinos apresentam diversas formulações, diferentes princípios ativos, concentrações e associações (CEZAR et al., 2010).

Os subgrupos das lactonas macrocíclicas se diferenciam através da estrutura química, somente o grupo das avermectinas possui os dissacarídeos C13. Por conta disso, as avermectinas possuem maior peso molecular, em relação as milbemicinas (BAPTISTA, 2013).

Tanto as avermectinas quanto as milbemicinas são moléculas provenientes do fungo o *Streptomyces* sp., elas são lipofílicas e possuem pouca solubilidade em soluções aquosas. Após serem absorvidas elas se distribuem pelo corpo do animal e concentram-se no tecido adiposo, o qual possui 10% a menos de água em relação aos outros tecidos, esse mecanismo retém a droga por mais tempo, fazendo sua liberação lentamente (GODINHO, 2015; BRAGA, 2014).

O período de atividade da moxidectina no organismo é superior, sendo de 14 a 42 dias, enquanto o da ivermectina é de 14 a 28 dias. A biotransformação de ambas ocorre no fígado, sendo cerca de 98% do princípio ativo excretado nas fezes e apenas 2% na urina (NEVES, 2014).

No parasita a ivermectina (avermectina) e moxidectina (milbemicina) possuem o mesmo mecanismo de ação, envolvendo a potencialização da ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) e permitindo a hiperpolarização do neurônio. Essa hiperpolarização possibilita a entrada do íon cloro, aumentando a permeabilidade da membrana das células nervosas dos parasitas a esses íons e assim causando bloqueio neuromuscular, que resulta em paralisia flácida e morte do parasito (MOREIRA, 2014).

O uso errôneo de anti-helmínticos como administração de subdoses, diagnóstico incorreto, falta na rotatividade no pasto e uso frequente do mesmo princípio ativo pode causar a resistência parasitária. A resistência dos parasitas a fármacos anti-helmínticos se caracteriza pela redução na potência do fármaco, o que ocorre de forma gradativa e silenciosa, e muitas vezes é ignorada pelos produtores devido à falha dos anti-helmínticos não ser clinicamente óbvia, sendo detectada somente quando investigada (MARTINS, 2016).

Após diagnosticada, o fármaco que gerou essa resistência mesmo tendo seu uso interrompido não terá eficácia revertida. Entretanto, se ocorrer a administração correta em relação a dose e diagnóstico, as chances de aparecimento da resistência são menores e a eficácia do produto prevalece (PAIVA et al., 2001).

A resistência parasitária pode acontecer de forma lateral, cruzada ou múltipla. A lateral ocorre quando os parasitas são resistentes a fármacos que possuem o mesmo mecanismo de ação, a cruzada acontece quando os produtos estão envolvidos em diferentes modos de ação, já a resistência múltipla está ligada aos parasitas que são resistentes a mais que um grupo diferente de anti-helmíntico (LARA, 2013).

No Brasil o primeiro relato de resistência em bovinos ocorreu no Rio Grande do Sul, através de uma pesquisa realizada por Pinheiro & Echevarria (1990), que verificaram resistência do *H. contortus*

ao oxfendazole e ao albendazole. Não existem muitos relatos sobre a resistência parasitária em bovinos devido à menor frequência de administração de fármacos para tratamento dos bovinos do que em ovinos e caprinos, ou seja, não há menor densidade genética para a expressão da resistência nos parasitas dessa espécie, mas sim um menor uso de fármacos (SOUZA et al., 2008).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no período de 05 de agosto a 26 de agosto de 2019, em uma propriedade de gado de corte no município de Braganey, localizado na região Oeste do estado do Paraná. Foram utilizadas 30 fêmeas bovinas da raça Nelore, com idade de 36 ± 2 meses, peso em média de 400 ± 20 kg, cada animal possuía o seu número de identificação.

Esses animais foram divididos em três grupos, sendo o grupo A como controle, não recebendo nenhum tratamento, grupo B testado com o princípio ativo ivermectina 3,15% (0,2 mg/kg) já usado na propriedade e o grupo C com o princípio ativo moxidectina 1% (0,2 mg/kg), nunca utilizado na propriedade.

As coletas foram realizadas em quatro etapas, sendo a primeira no dia zero. Nesse dia, após a coleta de fezes os grupos B e C receberam os seus respectivos princípios ativos, administrou-se 8ml em cada animal, o recomendado por bula é 1ml/50kg. A segunda coleta foi realizada após sete dias, a terceira após 14 dias e a quarta após 21 dias.

Todas as amostras foram coletadas diretamente da ampola retal dos bovinos, e armazenadas em frascos de plásticos estéreis, os quais foram identificados com o número de cada animal, grupo de pesquisa a qual pertencia e data da coleta. As amostras ficaram acondicionadas sob refrigeração a 5°C até o momento da análise.

As análises coproparasitológicas foram realizadas no laboratório de parasitologia do Hospital Veterinário FAG, através do método Gordon Whitlock (1939). Para quantificação de ovos por grama de fezes (OPG), realizou-se a pesagem de 4 gramas de fezes de cada amostra, cada uma delas foi diluída em 56 ml de solução hipersaturada salina. Em seguida cada amostra foi individualmente homogeneizada com auxílio de bastão de vidro, filtrada com uma peneira e gases e colocadas na câmara de Macmaster para realização da contagem de ovos, através de microscopia ótica em um aumento de 10 vezes.

A análise de dados e avaliação da eficácia e a resistência dos parasitas gastrintestinais foram realizadas pela estatística descritiva de Kruskall-Wallis a 5%. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Centro Universitário FAG, parecer 012/2019.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram encontrados ovos de estrongilídeos no grupo A, B e C nos dias 0, 7, 14 e 21, indicando assim a presença de endoparasitas nos animais submetidos à pesquisa. Dois animais do grupo A e C tiveram as amostras negativas para a contagem de OPG em todas as coletas, e um animal do grupo B apresentou esse mesmo resultado.

Conforme os dados descritos na Tabela 1, é possível identificar que não houve diferença estatisticamente significativa na variável dos dias e dos grupos ($p > 0,05$).

Tabela 1 - Valores médios OPG em bovinos em diferentes períodos de coleta.

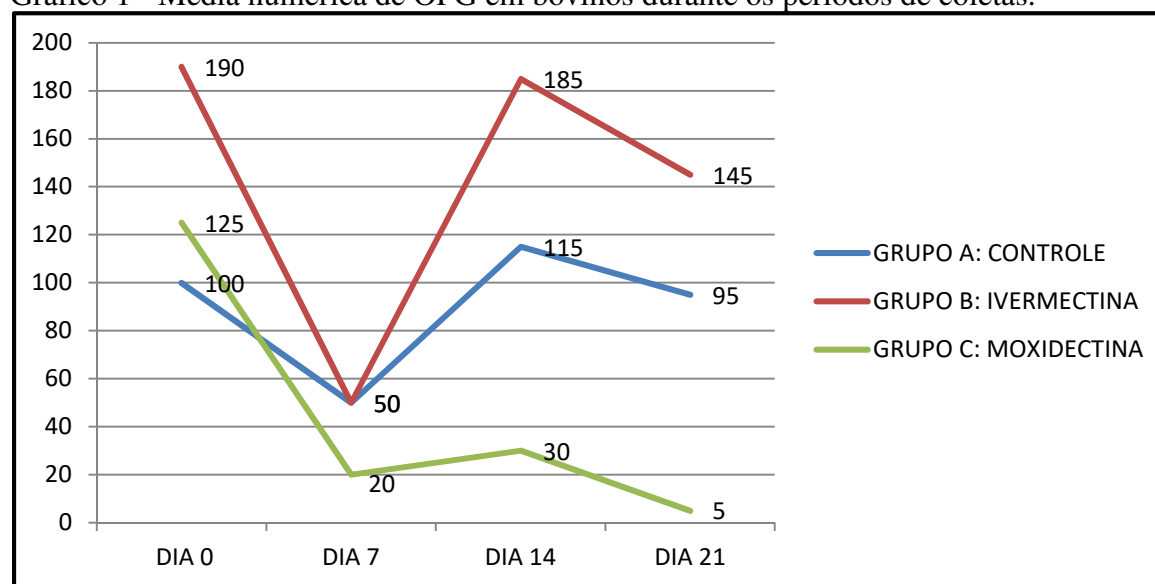
GRUPO	MÉDIA OPG			
	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21
Controle (A)	100a	50a	115a	95a
Ivermectina (B)	190a	50a	185a	145a
Moxidectina (C)	125a	20a	30a	5a
Probabilidade	0,3795	0,8727	0,0985	0,4901

Médias seguidas por letras distintas na coluna diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis a 5%.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Com relação à avaliação da diferença numérica em relação aos grupos estudados, foi possível identificar que os animais pertencentes ao grupo C, cujo princípio ativo utilizado foi a moxidectina, tiveram menor contagem de OPG perante os animais pertencentes ao grupo B com o princípio ativo ivermectina, e o grupo A (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Média numérica de OPG em bovinos durante os períodos de coletas.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os três grupos apresentaram queda na contagem de OPG no dia sete, porém essa diminuição foi mais evidente nos grupos C (84%) e B (73,7%), do que no A (50%). Os dados encontrados no dia sete do presente estudo foram semelhantes aos descritos por Soutello et al. (2004), o qual demonstrou que bovinos tratados com moxidectina haviam reduzido o OPG em 93,8% após 24 horas da administração do medicamento e os tratados com ivermectina tiveram a maior redução após 36 horas, reduzindo o OPG em 65,3%.

No dia 14 pode-se verificar que a média do OPG aumentou tanto no grupo controle (2,3 vezes) quanto no grupo dos animais submetidos ao tratamento com ivermectina (3,7 vezes) e moxidectina (1,5 vezes), tendo o grupo B (ivermectina) aumento significativo com relação aos demais.

No dia 21 o grupo B ainda manteve a contagem elevada se comparado aos demais, enquanto o grupo C apresentou melhores resultados, tendo a menor contagem de OPG entre os grupos desde a primeira avaliação. O resultado encontrado nesse dia no grupo tratado com moxidectina foi de 5 OPG, sendo próximo ao relatado por Silva (2009), que durante 21 dias de tratamento com esse mesmo princípio ativo verificou a contagem de OPG negativa.

Foi possível verificar que do dia 0 ao dia 21 houve diminuição de 5% do OPG no grupo controle, 23,7% no grupo tratado com o princípio ativo já utilizado na propriedade anteriormente (ivermectina) e 96% no grupo tratado com moxidectina, sugerindo assim a existência da resistência parasitária ao princípio ativo ivermectina. Cezar et al. (2010) relataram a resistência parasitária em uma propriedade, onde o princípio ativo mais utilizado era a ivermectina 1%, essa mesma foi comparada com a ivermectina 3,15% e moxidectina 1%. Os resultados obtidos por ele demonstraram que durante o dia sete a ivermectina 1% reduziu 12% no OPG, a ivermectina 3,15% 20% e moxidectina 1% sendo a mais eficaz com 100% de redução de OPG. No dia 14 a redução da ivermectina 1% foi de 28%, ivermectina 3,15% apresentou redução de 66% e a moxidectina 1% obteve redução de 97% de OPG. Dessa forma, corroborando com a pesquisa do presente trabalho, onde a ivermectina 3,15% foi menos eficaz do que a moxidectina 1%.

Quando identificada uma resistência parasitária ao grupo das lactonas macrocíclicas, como foi visto nesse trabalho, deve-se ter cautela quando utilizar outro princípio ativo que faça parte desse grupo ou que possua um mecanismo de ação parecido, pois pode ocorrer a resistência lateral (CONDI, 2008).

Para evitar ou retardar o desenvolvimento da resistência, é indicado por Paiva et al. (2001), que seja realizada a contagem de ovos (OPG), após o tratamento, para então observar a eficácia do produto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência parasitária é de grande importância sanitária e econômica, quando os vermífugos são administrados corretamente, prevalece a eficácia do princípio ativo, e conseqüentemente também manterá a eficiência dos outros princípios ativos pertencentes ao mesmo grupo, como é o caso das lactonas macrocíclicas.

Os parasitas gastrintestinais podem se tornar resistentes a mais de um grupo de anti-helmínticos, dessa forma, deixando os princípios ativos já conhecidos ineficazes e necessitando de novos princípios ativos no mercado e de diferentes modos de ação para que ocorra a eliminação desses parasitas.

Estatisticamente não foi possível comprovar a resistência parasitária aos fármacos utilizados, porém, ao avaliar os dados numéricos observou-se que a ivermectina não manteve a redução do OPG até o vigésimo primeiro dia. A maior diminuição na contagem de OPG no grupo tratado com moxidectina sugere que esse antiparasitário foi mais eficaz do que a ivermectina no tratamento dos animais.

REFERÊNCIAS

ADAPAR. Rebanho bovino e bubalino por município do Paraná. Disponível em: http://www.adapar.pr.gov.br/arquivos/File/GSA/febre_aftosa/Rebanho_bovino_web_mai19.pdf. Acesso: 02 de setembro de 2019.

BAPTISTA, R. C. **Moxidectina no soro de cordeiros: perfil farmacocinético e avaliação de seus resíduos em diferentes métodos de controle parasitário.** 122 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, 2013.

BRAGA, C. S. Hormônios do tecido adiposo. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 11 p.

CACHAPA, A. M. D. **Avaliação da eficácia do programa de controlo antiparasitário utilizado em efetivos bovinos de carne na região de portalegre.** 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2016.

CEZAR, A. S. et al. Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Santa Maria, p.523-528, 11 jan. 2010.

CONDI, G. K. **Nemátodeos gastrointestinais de bovinos de corte com resistência a moxidectina.** 2008. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2008.

GODINHO, G. B. **Uma visão crítica perante a proibição do uso de ivermectina longa ação e sua consequência para o controle parasitário na bovinocultura.** 52 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Pampa, Dom Pedrito, 2015.

LARA, D. M. Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. **Revista Corpoica**, Bogotá, v. 4, p.55-71, set. 2003.

MARTINS, A. C. **Estudo de resistência anti-helmíntica ao monepantel em propriedades de ovinos de uma microrregião em torno de Jaboticabal-SP.** 61 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista - Unesp Câmpus de Jaboticabal, Jaboticabal, 2016.

MOREIRA, N. **Influência da exposição a ivermectina na esfera sexual de ratos e ratas.** 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Departamento de Patologia, São Paulo, 2014.

NEVES, J. H. **Diagnóstico de resistência anti-helmíntica em bovinos.** 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2014.

ONIZUKA, M. K. V. **Desenvolvimento ponderal de bovinos mantidos à pasto e em confinamento, submetidos a dois tratamentos endoparasiticidas.** 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Jaboticabal, 2016.

PAIVA, F. et al. Resistência a ivermectina constatada em *haemonchus placei* e *cooperia punctata* em bovinos . **Hora Veterinária**, São Paulo, p.29-34, mar. 2001.

PAULUS, D.; PARIS, W. **Técnicas de Manejo Agropecuário Sustentável.** Curitiba: UTFPR, 2016. 329 p.

SILVA, M. S. C. Avaliação das lactonas macrocíclicas em bovinos naturalmente infectados por helmintos gastrintestinais no sertão Paraibano. **PUBVET**, Londrina, v. 3, n. 10, art 534, mar3, 2009.

SOUTELLO, R. V. G. et al. Tempo para redução de OPG em bovinos sob ação de diversas categorias de anti-helmínticos. **13º congresso brasileiro de parasitologia veterinária**, Ouro Preto, MG. Ouro Preto: CBPV, 2004, p.294.

SOUZA, A. P. S. et al. Resistência de helmintos gastrintestinais de bovinos a anti-helmínticos no Planalto Catarinense. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 5, n. 38, p.1363-1367, ago. 2008.