

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ALINE PEREIRA MENDES

**EFICÁCIA DA DORAMECTINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL E
INTRAMUSCULAR EM EQUINOS**

**UBERLÂNDIA-MG
DEZEMBRO DE 2017**

ALINE PEREIRA MENDES

**EFICÁCIA DA DORAMECTINA ADMINISTRADA POR VIA ORAL E
INTRAMUSCULAR EM EQUINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para aprovação na disciplina: Trabalho de Conclusão de Curso 2.

Orientador: Prof. Ms. Fernando Cristino Barbosa.

**UBERLÂNDIA-MG
DEZEMBRO DE 2017**

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus, a minha família que me apoiou e me ajudou a chegar até aqui, sem eles nada disso seria possível. Ao meu namorado por me ajudar a não desistir e conseguir concluir esse trabalho.

Aos meus colegas da turma 77 de medicina veterinária por fazerem meus dias mais felizes. Vocês realmente são maravilhosos.

Ao meu orientador Fernando Cristino Barbosa, que com muita luta me aceitou como orientada e exerceu seu papel de orientador com maestria. Obrigada pelos ensinamentos, pela oportunidade de aprender e crescer ainda mais. O senhor é um grande espelho para mim.

A minha querida amiga Lívia, técnica do laboratório de parasitárias onde realizei todos os exames. Obrigada minha amiga pelas palavras de conforto, pela ajuda com todos os exames, sem você não teria conseguido.

Ao querido Wilson Jr. do laboratório de patologia clínica, que foi quem realizou os exames bioquímicos, meu muito obrigada, pois sem sua ajuda não seria possível nem começar esse trabalho.

Ao professor Ednaldo meu muito obrigada, pois sem sua ajuda com seus largos conhecimentos numéricos não seria possível realizar a estatística desse trabalho.

Ao Haras Bruno Magalhães, agradeço pela confiança que me foi dada para tratar de seus animais, ao Jardel e a Joseane que me ajudaram com o manejo, sem vocês não seria possível a conclusão desse trabalho.

RESUMO

Este trabalho teve o objetivo de avaliar a eficácia e as possíveis alterações musculares decorrentes do uso do anti-helmíntico doramectina em equinos. Utilizou-se 22 animais, que foram divididos em dois grupos, um grupo tratado com uma formulação via oral e o outro com a formulação para aplicação via intramuscular. O exame de fezes OPG foi realizado antes do tratamento, e aos 14 e 28 dias após tratamento. Foram coletadas amostras de sangue antes do tratamento, 6, 24 e 48 horas após o tratamento, para determinação das concentrações séricas das enzimas AST, FA, CK e LDH. Nos D+14 e D+28 houve a redução significativa do OPG no grupo tratado por V.O, com taxas de eficácias do tratamento de 99,2 e 98,5%, respectivamente. Enquanto o grupo tratado por via IM apresentou eficácia de 48,2% (D+14) e 65,4% (D+28). Os níveis séricos da AST e FA aumentaram após o tratamento tanto pela via oral com intramuscular. A CK e LDH tiveram seus valores séricos reduzidos pós-tratamento, em ambos os grupos. A doramectina promove o controle eficaz dos nematódeos gastrintestinais dos equinos quando administrada por via oral. Enquanto o tratamento pela via IM teve eficácia insuficiente. Não se observou nos animais do grupo tratado pela via IM, reação inflamatória no local de aplicação, e nem o aumento significativo das enzimas CK e LDH, demonstrado que não houve lesões musculares. O aumento sérico das enzimas AST e FA nos dois tratamentos sugerem sobrecarga hepática pela metabolização da doramectina.

Palavras-chaves: cavalos. antihelmíntico. exame bioquímico.

Abstract

The aim of this study was evaluate the efficacy and possible muscular alterations resulting from the use of the anthelmintic doramectina in horses. Twenty-two animals were used, and were divided into two groups, one group treated with an oral formulation and the other with the formulation for intramuscular application. The OPG test was performed before treatment, 14 and 28 days after treatment. Blood samples were collected before treatment, 6, 24 and 48 hours after treatment, to determine the sérum concentrations of the for the enzymes AST, FA, CK and LDH enzymes. In D + 14 and D + 28 there was a significant reduction of values OPG in the group treated by V.O, with efficacy rates of 99.2 and 98.5%, respectively. While the group treated by IM route showed efficacy of 48.2% (D+14) and 65.4% (D+28). Serum levels of AST and AF increased after treatment either by the oral or intramuscular route. CK and LDH had their serum levels reduced posttreatment in both groups. Doramectina promotes effective control of gastrointestinal nematodes of horses when administered orally. While the treatment by the IM route had insufficient efficacy. In the animals of the group treated with the IM application there were not observed, inflammatory reaction at the site of application, and a significant increase of the CK and LDH enzymes , showing no muscle lesions. The seric increase of the AST and AF enzymes in the two treatments suggests hepatic overload by the metabolism of doramectin.

Key-word: Horse. anti helminthic. serum biochemistry.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivos específicos	9
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
4. MATERIAL E MÉTODOS	13
4.1 Local de realização do experimento	13
4.2 Animais experimentais	13
4.3 Delineamento experimental	13
4.4 Avaliação parasitológica	13
4.6 Avaliação bioquímica	14
4.6 Análise estatística	14
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSSÃO	18
7. CONCLUSÕES	20
8. REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

Na sanidade dos equinos, o parasitismo gastrointestinal representa uma das patologias mais comuns, acometendo animais de todas as idades, em especial os jovens e ocupa lugar de destaque devido perdas econômicas importantes, tanto diretamente na doença clínica, como indiretamente por interferir no desenvolvimento e desempenho do animal (MOLENTO, 2005).

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 de 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 (LANUSSE; PRICHARD, 1993; LANUSSE et al., 1997). Ainda de acordo com os autores, a velocidade de dissolução depende da solubilidade, da via de administração, e das

propriedades físico-químicas do fármaco. 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 efetividade dos anti-helmínticos precisam ser totalmente compreendidas para otimizar o controle dos parasitas gastrintestinais e, minimizar a seleção de resistência aos medicamentos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia anti-helmíntica da doramectina administrada por via oral e intramuscular em equinos naturalmente infectados.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito da via de aplicação, oral e intramuscular, da doramectina no controle da verminose equina.
- Avaliar reações inflamatórias locais decorrentes da administração intramuscular da doramectina.
- Avaliar as alterações dos constituintes bioquímicos séricos relacionados a lesão muscular.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

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 strongilídeos 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).

Perez et al. (2010), observaram que cavalos tratados com doramectina via oral e intramuscular tiveram os mesmos valores médios de eficácia (99%). O grupo tratado por via oral permaneceu com OPG (contagem de ovos por grama de fezes) negativo durante os 60 dias de avaliação, enquanto que o tratado por via intramuscular apenas 10 dias pós-tratamento. Os autores sugerem que a eficácia prolongada do tratamento por via oral, pode estar relacionada às maiores e persistentes concentrações da doramectina nas fezes. Ainda de acordo com eles, maior disponibilidade sistêmica obtida após a administração intramuscular pode proporcionar maior eficácia em larvas migratórias de helmintos nos tecidos dos animais.

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 por Anderson (1984) segundo Pérez et al. (2003). No entanto, Pérez et al. (2003) não observaram nenhum sinal de intolerância local ou sistêmica após a administração da ivermectina, na formulação injetável, via intramuscular.

Os resultados do estudo de Sobarzo (2007), avaliando a eficácia da ivermectina e doramectina administradas por via oral e intramuscular em equinos, demonstraram que os dois fármacos possuem capacidades diferentes na redução do OPG. Sendo que a menos eficiente foi a doramectina via intramuscular. Observou-se também, diferença na capacidade de inibição no desenvolvimento de larvas infectantes na cultura de fezes, que foi maior na administração oral devido ao efeito direto prolongado do antihelmíntico sobre os parasitas presentes no lúmen do sistema digestivo.

Gomide et al. (2015), avaliaram a eficácia da ivermectina na formulação injetável,

administrada por via oral e intramuscular, e a doramectina via intramuscular. O efeito da aplicação intramuscular também foi avaliado. Os autores concluíram que a ivermectina na formulação injetável, apresentou a mesma eficácia quando administrada por via oral ou intramuscular. No entanto, a doramectina injetável foi menos eficiente do que a ivermectina. Os autores observaram ainda que a administração intramuscular da doramectina causou aumento significativo da CK seis horas após o tratamento, indicando lesão muscular.

A doramectina possui propriedades físico-química de alta lipofilicidade, favorecendo a permanência prolongada na circulação e maior tempo de ação por ser liberada lentamente do tecido adiposo, que é um reservatório (LANUSSE, 1994). A principal via de metabolização deste fármaco é a hidroxilação pelo fígado, a excreção é por via biliar, de onde vai para o intestino e é eliminada através das fezes (PEREZ et al., 2001).

No Chile a doramectina na formulação injetável é indicada para o uso em bovinos, porém é usada com frequência em equinos no país (RUBILAR et al., 2001).

Euteneier e Renato (2004) e Molares (2005), verificaram para equinos, que as doses de 200 mg/kg de doramectina, tanto na via oral quanto na intramuscular, houve eficácia de 100% em pequenos estrongilos.

Rubilar et al. (2001), observou no grupo que foi utilizada a doramectina oral que os equinos mantiveram negatividade até os 60 dias após o tratamento, e continuaram com OPG baixo até 145 dias após o tratamento. Já em outros estudos com equinos que foram tratados pela fórmula injetável, observou-se uma redução na contagem de ovos, porém os animais continuavam a liberar ovos nas fezes, portanto assim continuavam positivos (Salgado, 1998).

A aspartato aminotransferase (AST), conhecida também pelo nome de transaminase glutâmica oxaloacética (TGO), é 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) é 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).

A fosfatase alcalina (FA) está presente no intestino, nos rins, no fígado e nos ossos. Necrose hepatocelular geralmente cursa com aumento transitório da fosfatase alcalina (WILLARD et al., 1993).

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 mioglobinúria 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.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de realização do experimento

O experimento foi realizado em um Haras no município de Uberlândia-MG, no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HVET/UFU) e Laboratório de Doenças Parasitárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (FAMEV-UFU).

4.2 Animais experimentais

Foram utilizados 22 animais da Raça Quarto de Milha, com idade superior a 24 meses, naturalmente infectados por nematódeos gastrintestinais. Durante o período experimental os animais foram mantidos em piquetes de grama *Tifton*, com sal mineral e água *ad libitum*.

4.3 Delineamento experimental

Os animais foram divididos em dois grupos experimentais de 11 equinos cada, de acordo com o número mínimo de ovos por grama de fezes (OPG), realizado cinco dias antes do tratamento (D-5). Após a divisão, os grupos foram sorteados aleatoriamente, de acordo com o tratamento proposto.

Grupo 1 (G1): animais tratados com Doramectina, 200 mg/kg, via oral (Dorax plus – 5 gr/100 kg).

Grupo 2 (G2): animais tratados com Doramectina, 200 mg/kg, via intramuscular (Dorax injetável – 1,0 mL/50kg).

4.4 Avaliação Parasitológica

As amostras de fezes foram coletadas no dia cinco antes do início do tratamento (D-5), no dia do tratamento (D-0) e, nos dias 14 (D+14) e 28 (D+28) pós-tratamento para quantificação do OPG, utilizando a técnica modificada de Gordon e Whitlock (1939), com a detecção mínima de 50 OPG.

4.5 Avaliação bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas no dia do início do tratamento (D0), às 6, 24 e 48 horas pós-tratamento. De cada animal foi colhido 10 mL de sangue em tubos sem anticoagulante (Vacutainer®), por venopunção da jugular. Após a coleta e a completa coagulação do sangue, as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Clínico Veterinário em caixas isotérmicas para o seu processamento. As amostras de sangue foram centrifugadas à 720g por 10 minutos e, o soro obtido foi transferido para microtubos (Eppendorf) e congelados à - 20° C, por um período máximo de 48 horas, até o momento das análises.

Foi determinado de cada amostra de soro as concentrações séricas do aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), creatina quinase (CK) e lacto desidrogenase (LDH) em analisador automático multicanal ChemWell™, previamente calibrado (calibra H) e aferido com soro controle universal (Qualitrol), utilizando os kits comerciais da Labtest Diagnóstica®.

4.6 Análise estatística

Na análise estatística, foram utilizados os *softwares Excel 2016 e BioEstat 5.0* para execução dos cálculos. Os valores de OPG foram transformados para $\log(x+1)$. A verificação da normalidade dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para os dados dos OPG e constituintes bioquímicos que apresentarem distribuição normal, foi utilizado dois testes de hipóteses, o teste de F e o teste de t de Student. Para os dados que não apresentarem distribuição normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Todas as análises foram feitas considerando significância de 5%.

5. RESULTADOS

O resultado da análise parasitológica revelou a presença de ovos morulados característicos de parasitos da família Strongylidae, segundo Hoffmann (1987).

Na contagem de ovos por grama de fezes, no dia do tratamento (D0), o grupo tratado por via oral (V.O) ficou com média de 618 ± 537 OPG e o grupo tratado por via intramuscular (IM) com 500 ± 544 OPG, sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$), o que reflete a homogeneidade dos grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Valores médios, Desvio padrão (DP), valores mínimos e máximos do OPG e % da eficácia da administração oral (V.O) e intramuscular (IM) de doramectina em equinos, Uberlândia – MG.

OPG	Momentos (dias)					
	Tratamento V.O			Tratamento IM		
	D0	D+14	D+28	D0	D+14	D+28
Média	618 ^a	5 ^B	9 ^B	500 ^A	259 ^C	173 ^C
DP	± 537	± 15	± 30	± 544	± 682	± 427
Máximo	1550	50	100	1950	2300	1450
Mínimo	150	0	0	50	0	0
% Eficácia	-	99,2	98,5	-	48,2	65,4

Letras maiúsculas diferentes nas linhas representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$) nos diversos momentos.

Nos D+14 e D+28 houve a redução significativa do OPG no grupo tratado por V.O, com taxas de eficácias de 99,2 e 98,5%, respectivamente. Enquanto o grupo tratado por via IM apresentou eficácia de 48,2% e 65,4% nos dias D+14 e D+28, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos oral e intramuscular.

Os valores médios dos constituintes bioquímicos séricos dos equinos tratados com doramectina por V.O e IM estão expressos na tabela 2.

Tabela 2. Médias e Desvio Padrão (DP) dos constituintes bioquímicos séricos de equinos tratados com uma formulação oral (V.O) e intramuscular (IM) de doramectina, Uberlândia – MG.

Constituintes Bioquímicos	Grupos	Momentos (Horas)				Valores de referência*
		D0	D+6	D+24	D+48	
AST (U/L)	V.O	347,2A bc ±300,5	442,9A a ±359,2	418,2 A ac ±338,3	293,5A b ±197,2	226 – 336
	IM	302,5A b ±138,4	416,3A a ±150,2	377,3 A ab ±168,0	279,8A b ±110,8	
FA (U/L)	V.O	382,0A b ±128,0	780,4A a ±255,3	816,6A a ±210,2	684,9A a ±185,1	138 – 251
	IM	334,6A b ±119,9	658,6A a ±267,7	696,7A a ±192,6	500,3B ab ±137,9	
CK (U/L)	V.O	425,4A a ±197,7	431,6A a ±170,3	261,5A ab ±38,4	238,0A b ±45,7	60 – 330
	IM	520,0A a ±403,8	334,2A ab ±92,7	258,0A b ±65,5	315,1A ab ±146,7	
LDH (U/L)	V.O	1009,0A a ±587,9	550,7A b ±153,8	421,5A b ±83,5	456,5A b ±96,2	112 – 456
	IM	1481,9A a ±618,7	570,8A b ±118,0	536,2A b ±188,4	492,6A b ±138,8	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$) para cada constituinte, nas diferentes administrações/formulações. Letras minúsculas diferentes na mesma linha representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$) para cada constituinte, nos diferentes momentos. *Orsine, Divers (2003).

Observou-se que, durante o período de avaliação, os animais do grupo tratado pela V.O a enzima AST no dia do tratamento (D0) estava ligeiramente acima do valor de referência, aumentando nas 6 horas pós-tratamento, embora não estatisticamente significativo. Com quarenta e oito horas após a medicação os valores estavam dentro do intervalo de referência. No grupo IM a AST apresentou o mesmo comportamento.

A FA no dia do tratamento, em ambos os grupos, estava com os valores acima aos de referência e, nas avaliações seguintes os valores foram significativamente superiores ($p < 0,05$) ao D0, em ambos os grupos. Nas 48 horas após o D0, a CK no grupo IM foi significativamente inferior ($p < 0,05$) do grupo da V.O.

No D0 a CK, em ambos os grupos, estava com os valores acima aos de referência e 6

horas pós-tratamento, aumentou discretamente no grupo medicado pela V.O. Nos momentos seguintes os valores permaneceram dentro do intervalo de referência, e significativamente menores ao D0 ($p < 0,05$). No grupo medicado pela via IM, a CK teve seus valores reduzidos nos momentos seguintes ao D0, permanecendo dentro do intervalo de referência.

O LDH no dia do tratamento, em ambos os grupos, estava com os valores acima aos de referência e, nas avaliações seguintes os valores foram significativamente inferiores ($p < 0,05$) ao D0, em ambos os grupos.

Durante o estudo, não foi observado nos animais nenhuma manifestação clínica ou reação inflamatória no local da aplicação da doramectina via intramuscular.

6. DISCUSSÃO

Considerando que uma contagem de 200 OPG já é indicativo de infecção com necessidade de tratamento anti-helmíntico (PEREZ, 2003), o grau de parasitismo dos animais é considerado adequado para a realização do estudo.

Dargatz et al. (2000), sugerem que no teste de redução da contagem de ovos nas fezes (TRCOF), os valores de OPG individuais devem ser transformados em médias do grupo para que os dados se aproximem de uma distribuição normal. Usando este método, o ponto de corte para determinar a eficácia anti-helmíntica é de 95% para lactonas macrocíclicas (KAPLAN; NIELSEN, 2010). Adotando este critério, no presente estudo, os valores médios do OPG do grupo tratado por via oral, nos dias D+14 e D+28, foram significativamente ($p < 0,05$) menores que os do grupo tratado por via intramuscular, com eficácias de 99,2 e 98,5%, respectivamente (tabela 1); demonstrando a ação eficaz da doramectina V.O superior a administração IM.

No trabalho de Gomide et al. (2015), foi comparado dois princípios ativos a doramectina e a ivermectina por via intramuscular, e o resultado encontrado foi 100% de eficácia com ivermectina, e menos que 80% com doramectina. De acordo com os resultados encontrados demonstram também a baixa eficácia da doramectina administrada por via intramuscular, como observado neste estudo.

Uma possível explicação para a eficácia da doramectina administrada por via oral pode estar relacionada às maiores e persistentes concentrações da doramectina nas fezes, pois a principal via de metabolização deste fármaco é a hidroxilação pelo fígado, a excreção é por via biliar, de onde vai para o intestino e é eliminada através das fezes (PEREZ et al., 2001).

No trabalho de Rubilar et al. (2001), os animais tratados com doramectina oral se mantiveram negativos por mais de 60 dias, e apresentaram uma baixa contagem até o fim do trabalho. Isso se deve ao maior contato e tempo que o anti-helmíntico tem com os parasitas diretamente no trato gástrico. Em contrapartida, estudos sobre cavalos tratados com a formulação injetável intramuscular, embora se observe uma redução significativa de OPG, os cavalos continuam a eliminar os ovos e não apresentam 100% de negatividade (SALGADO, 1998).

Na análise bioquímica sérica, os constituintes CK e LDH, em ambos os grupos no dia do tratamento (D0), estavam com valores acima aos de referência, não havendo diferença estatística entre os grupos. O que, possivelmente, 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.

A enzima FA com níveis séricos acima aos de referência no dia do tratamento, provavelmente, está relacionado com a presença de potros nos grupos dos animais avaliados. Pois, a fosfatase alcalina de origem óssea pode estar aumentada em animais jovens em crescimento.

A AST permaneceu dentro dos valores de referência nos equinos do grupo de tratamento por IM, e ligeiramente aumentado no grupo VO. 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 a AST dentro dos limites normais indica dano muscular recente (TADICH et al., 2000).

Nos momentos seguintes ao tratamento, no D+6 e D+24, os níveis séricos da AST ficaram acima do limite máximo para a espécie equina, com maiores valores para o grupo tratado pela via oral, retornando a níveis normais no D+48. Associando esses resultados com a CK, que reduziu significativamente os valores séricos nos momentos seguintes, exceto para o grupo tratado pela via oral no D+6, ficando dentro dos valores de referência, presume-se que não houve injúria pela aplicação intramuscular da doramectina. Observou-se também a redução significativa dos níveis séricos do LDH. 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 do grupo tratado pela via IM, reação inflamatória no local da aplicação do antihelmíntico.

O aumento dos níveis da AST nas seis e vinte quatro horas pós-tratamento, associado ao aumento da FA, com valores estatisticamente significativos comparados ao D0, sugere a sobrecarga hepática pela metabolização da doramectina. Segundo Perez et al. (2001), a principal via de metabolização deste fármaco é a hidroxilação pelo fígado.

7. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem inferir que a doramectina promove o controle eficaz dos nematódeos gastrintestinais dos equinos quando administrada por via oral, enquanto o tratamento pela via IM teve eficácia insuficiente.

Não se observou nos animais do grupo tratado pela via IM, reação inflamatória no local de aplicação, e nem o aumento significativo das enzimas CK e LDH, demonstrado que não houve lesões musculares.

O aumento sérico das enzimas AST e FA sugerem sobrecarga hepática pela metabolização da doramectina.

8. 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.
- ANDERSON, R. The use of ivermectin in horses: research and clinical observations. **The Compendium on Continuing Education**, v. 6, p.516–520, 1984.
- BALOGH, N. Biochemical and antioxidant changes in plasma and erythrocytes of pentathlon horses before and after exercise. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 30, n.4, p.214-218, 2001.
- 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. et al. Skeletal muscle function. (Ed.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th.ed. San Diego: Academic Press, 1997. cap.16, p.407-440
- DARGATZ, D. A. et al. Antimicrobial and anthelmintic resistance. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 16, p. 515–536, 2000.
- 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.
- EUTENEIER, D.; RENATE, S. **Comparación de la persistencia de la eficacia de Doramectina, Ivermectina y Moxidectina sobre nemátodos gastrointestinales en equinos de 1 a 3 años pertenecientes a un haras de la Décima Región**. Memoria de titulación, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción, 2004.
- GARCIA, M. et al. 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.
- GOMIDE, L. M. W. et al. Avaliação do uso de ivermectina e doramectina em equinos. In: 42º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária e 1º Congresso Sul-Brasileiro da ANCLIVEPA, 31/10 a 02/11 de 2015, Curitiba, PR. **Anais...**Curitiba, 2015, p. 0512-0516.
- GORDON, H. M.; WHITLOCK, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal of the Council for Scientific and Industrial Research**, v. 12, n. 1, p. 50–52, fev 1939.
- HOFFMANN RP. **Diagnóstico Parasitismo Veterinário**. Sulina: Porto Alegre, 1987. 156p.

- 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.
- KLEI, T. R.; CHAPMAN, M. R. Immunity in equine cyathostome infections. **Veterinary Parasitology**, v. 85, n. 2, p. 123–136, 1999.
- LANUSSE, C. E. Factores que afectan la biodisponibilidad plasmática y eficacia de fármacos antihelmínticos. **Archivos de Medicina Veterinária**, v. 26, n. 1, p. 5-14, 1994
- 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.
- 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.
- MADEIRA DE CARVALHO, L. M.; FAZENDEIRO, M. I.; AFONSO-ROQUE, M. M. Estudo Morfométrico Das Larvas Infectantes (L3) Dos Estrongilídeos (Nematoda: Strongylidae) Dos Equídeos. **Acta Parasitológica Portuguesa**, v. 14, n. 1–2, p. 23–34, 2007.
- MOLENTO, M. B. Resistência parasitária em helmintos de equídeos e propostas de manejo. **Ciência Rural**, v. 35, n. 6, 2005.
- MORALES, A. **Comparación de la eficacia de ivermectina, doramectina y moxidectina sobre nemátodos de equinos de 3 a 18 años pertenecientes a un Haras de la Décima Región** [tesis pregrado en Medicina Veterinaria]. Concepción, Chile: Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción, 2005.
- PEEK, S. F. et al. Hypokalemia, muscle weakness and recumbency in dairy cattle (17 Cases 1991-1998). In: **Annual Convention American Association of Bovine Practitioners**, 34, 2001, Vancouver.
- 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.
- PEREZ, R. et al. Actividad física y cambios cardiovasculares y bioquímicos del caballo chileno a la competencia de rodeo. **Archivos de Medicina Veterinária**. v.32, n.2, p.171-183, 2000.
- 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. et al. Plasma disposition and fecal elimination of doramectin after oral or intramuscular administration in horses. **Veterinary Parasitology**, v. 170, n. 1–2, p. 112–119, maio 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.

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.

SOBARZO. **Estudo Comparativo De La Efectividade De Dos Lactonas Macroiclicas, Administradas Por Vía Oral E Intra Muscular Em Equinos**. Valdivia-Chile. 2007.

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

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

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.

THRALL, et al. **Hematología e Bioquímica Clínica Veterinaria**; 2. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap.30, p. 412-415

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.

WILLARD, M. et al. **Diagnostico clínico patológico pratico en los animales pequeños**. Buenos Aires: Intermedica, 1993.