

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

Andressa Beatriz Freitas Mendes

RESISTÊNCIA Á IVERMECTINA EM OVINOS

Uberlândia –MG

2024

ANDRESSA BEATRIZ FREITAS MENDES

RESISTÊNCIA Á IVERMECTINA EM OVINOS

Monografia apresentada a coordenação do curso de graduação em Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial a obtenção do título de Zootecnista

Orientadora: Prof. Dr. Fernanda Rosalinski-Moraes

Uberlândia – MG

2024

ANDRESSA BEATRIZ FREITAS MENDES

RESISTÊNCIA Á IVERMECTINA EM OVINOS

Monografia aprovada para a obtenção do título de zootecnista do curso de graduação em Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia pela banca examinadora formada por:

Prof.^a Dr.^a Fernanda Rosalinski Moraes
(Universidade Federal de Uberlândia)

Prof.^a Dr.^a Eliane Pereira Mendonça
(Universidade Federal de Uberlândia)

Zotec. Marcela Rodrigues de Oliveira
(Universidade Federal de Uberlândia)

Uberlândia –MG

2024

AGRADECIMENTOS

Agradecer é reconhecer as bênçãos e os pilares que sustentam nossa caminhada. Neste momento de conquista e realização, meu coração transborda de gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para que hoje eu pudesse alcançar este sonho.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da inteligência, por me conceder a oportunidade de aprender e crescer. Sou imensamente grato por Sua presença constante, guiando meus passos e iluminando meu caminho, especialmente nas horas de dúvida e dificuldade.

Agradeço de todo o coração à minha mãe e ao meu padrasto, que me criaram com tanto amor e dedicação. Vocês foram meu chão firme, minha inspiração e apoio em cada etapa desta jornada. As noites em claro, os sacrifícios e as palavras de encorajamento jamais serão esquecidos. Minha gratidão é eterna.

À minha querida avó, meu agradecimento pelo inestimável suporte financeiro e emocional. Sua generosidade e fé em mim foram fundamentais para prosseguir com meus estudos e enfrentar os desafios com coragem e confiança. Sem seu apoio incondicional, muitas portas teriam permanecido fechadas.

À professora orientadora Fernanda, meu profundo agradecimento por toda a ajuda e apoio nos momentos difíceis. Sua sabedoria, paciência e dedicação foram essenciais para meu crescimento acadêmico e pessoal. Você não apenas me guiou em minha pesquisa, mas também me inspirou a acreditar em meu potencial. Sua confiança em mim fez toda a diferença.

Também não poderia deixar de agradecer à Emilly, pelo suporte não apenas financeiro, mas principalmente moral durante a reta final do curso. Sua amizade, compreensão, amor e incentivo foram um alicerce em momentos de exaustão e incerteza. Saber que eu podia contar com você me deu forças para prosseguir e dar o meu melhor.

A todos vocês, que trilharam esta jornada ao meu lado, deixo meu sincero obrigado. Cada um de vocês, à sua maneira, foi uma peça indispensável na construção desta conquista. Carrego em meu coração a guia e o amor de cada um de vocês, e dedico a vocês esta etapa concluída.

Agradeço ao Prof. Gilberto, responsável pelo Setor de Pequenos Ruminantes da Fazenda Capim Branco e aos estudantes do Laboratório de Doenças Parasitárias e Grupo de Estudos em Nutrição Animal pelo apoio na realização do trabalho.

RESUMO

Um dos fatores limitantes à ovinocultura de corte são as parasitoses gastrintestinais. Isso ocorre por conta dos prejuízos diretos impostos pelos parasitos aos animais, mas também aos crescentes relatos de resistência aos antiparasitários. Assim, torna-se imprescindível ao produtor rural monitorar a eficácia da droga, bem como buscar ferramentas terapêuticas alternativas. Em rebanhos cuja resistência a todos os fármacos disponíveis já foi detectada, uma alternativa é avaliar se algum dos medicamentos utilizados em dose mais alta ainda se tornaria eficaz. O presente trabalho objetivou avaliar a eficácia da ivermectina utilizada na dose de 630 mcg/kg, como antiparasitário, em ovinos de um rebanho da região de Uberlândia, Minas Gerais, onde já há relato de resistência múltipla a antiparasitários. Para isso, 20 ovelhas mestiças santa inês x dorper foram divididas em dois grupos experimentais. Um deles recebeu ivermectina, por via subcutânea, na dose de 630 mcg/kg, e outro permaneceu como controle não tratado. Foram colhidas amostras de fezes para determinar o número de ovos de *estrongilídeos* por grama (OPG) no dia do tratamento (dia zero), e também 7 e 14 dias depois. Os valores de redução na média de OPG e de eficácia foram, respectivamente de -163 e -155 para o dia 7; 38,4 e 44,6% para o dia 14. Estes números indicam que o princípio ativo continua completamente ineficaz, mesmo quando aplicado três vezes acima da dose terapêutica descrita para a espécie ovina.

Palavras-Chave: Doenças de ovinos, doenças parasitárias, resistência parasitária, *estrongilídeos*, *Haemonchus*.

ABSTRACT

One of the limiting factors for meat sheep farming is gastrointestinal parasites. This occurs due to the direct damage imposed by parasites on animals, but also to increasing reports of resistance to antiparasitic drugs. Therefore, it is essential for rural producers to monitor the effectiveness of the drug, as well as seek alternative therapeutic tools. In herds whose resistance to all available drugs has already been detected, an alternative is to evaluate whether any of the drugs used at a higher dose would still be effective. The present work aimed to evaluate the post-treatment efficacy with ivermectin used at a dose of 630 mcg/kg, in sheep from a herd in the Uberlândia region, Minas Gerais, where there is already a report of multiple resistance to antiparasitic drugs. For this, 20 Santa Ines x Dorper crossbreed sheep were divided into two experimental groups. One of them received ivermectin, subcutaneously, at a dose of 630 mcg/kg, and the other remained as an untreated control. Fecal samples were collected to determine the number of strongyle eggs per gram (OPG) on the day of treatment (day zero), and also 7 and 14 days later. The mean OPG and efficacy reduction values were -163 and -155, respectively, for day 7; 38.4 and 44.6% for day 14. These numbers indicate that the active ingredient remains completely ineffective, even when applied three times above the therapeutic dose described for the sheep species.

Keywords: Sheep diseases; parasitic diseases; parasite resistance; strongylid, Haemonchus

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 8 |
| 2. OBJETIVOS | 9 |
| 2.1. Objetivos gerais | 9 |
| 2.2. Objetivos específicos | 9 |
| 3. Referencial Teórico | 10 |
| 3.1. Verminose gastrointestinal | 10 |
| 3.2. Ivermectina | 11 |
| 3.3. Resistência aos antiparasitários..... | 12 |
| 3.4. Formas de detecção da resistência | 15 |
| 4. METODOLOGIA | 10 |
| 5. RESULTADOS | 21 |
| 6. DISCUSSÃO | 22 |
| 7. CONCLUSÃO | 23 |
| 8. REFERÊNCIAS | 24 |

1 INTRODUÇÃO

Verminoses são causas significativas de perdas na ovinocultura. Elas são responsáveis por sintomas como diarreia, perda de peso, anemia e até morte nos casos graves. O parasitismo afeta principalmente cordeiros e fêmeas em reprodução, que podem ser mais vulneráveis devido à debilidade de resposta imunológica (García Salazar et al., 2011).

As parasitoses gastrointestinais são um importante desafio sanitário à criação de ruminantes a pasto. No entanto, o uso indiscriminado de antiparasitários tem levado ao surgimento de parasitas multirresistentes e gerado impacto ambiental. Este impacto ocorre pois as moléculas do fármaco podem ser excretadas de forma inalterada nas fezes dos animais dosificados, atuando em organismos não-alvo no ambiente. (Macedo *et al.*, 2023).

A ivermectina (IVM) é um antiparasitário eficaz amplamente utilizado em ovinos para controlar tanto parasitas internos (endoparasitas) quanto externos (ectoparasitas). Este medicamento pertence à classe das lactonas macrocíclicas e exerce sua ação principalmente ao promover a liberação de neurotransmissores, como o GABA (ácido gama-aminobutírico), nos parasitas, o que resulta em paralisia e morte dos mesmos (Cezar *et al.*, 2010).

O uso frequente de anti-helmínticos tem levado ao surgimento de resistência nos parasitas, tornando os tratamentos menos eficazes e exigindo estratégias alternadas de controle, como o manejo integrado de parasitas. (Macedo *et al.*, 2023).

Este trabalho foi realizado para verificar a hipótese de utilizar a ivermectina (IVM) em maior concentração e dose em um rebanho, cuja resistência na dose usual já foi detectada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais:

O presente trabalho objetiva avaliar se existe resistência à ivermectina na dose de 630 mcg/ kg em ovinos da Fazenda Experimental do Capim Branco da Universidade Federal de Uberlândia.

2.2 Objetivos específicos:

Estabelecer dois grupos de ovinos para realizar o teste de contagem ovos de parasitos nas fezes, para avaliar a eficácia da ivermectina na dose 630 mcg/ kg.

Avaliar os resultados dos exames coproparasitológicos em animais tratados com IVM, e os controles que não foram tratados.

Estimar a eficácia do vermífugo usado para tratar o rebanho avaliado.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Verminose gastrointestinal

Verminoses são o maior problema dentro da ovinocultura, podendo inviabilizar economicamente a atividade. A doença acomete todas as idades, entretanto as que mais sofrem com a parasitose por helmintos são os cordeiros. A verminose causa prejuízos, tais como, atraso no desenvolvimento, na qualidade e quantidade de lã produzida. Verminoses também são propulsores de morbidade, mortalidade no rebanho e redução na produtividade (Urquart *et al.*, 1998).

Haemonchus contortus e *Trichostrongylus colubriformis* são os helmintos gastrointestinais predominantes responsáveis por significativas reduções na produtividade de ovinos em áreas tropicais e subtropicais (Bassetto *et al.*, 2024).

As consequências causadas pelo parasitismo no rendimento do grupo compreendem a diminuição do crescimento, a queda nos índices de produtividade e óbitos em fases vulneráveis. Tais impactos variam conforme as espécies de parasitas presentes, a gravidade da infestação e a idade e/ou condição física e nutricional dos animais afetados (Vieira 2003, 2005).

Haemonchus contortus, *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides papillosus* e *Oesophagostomum columbianum* são os endoparasitos que possuem maior potencial infeccioso e prevalência dentro do rebanho. Sendo assim, os de maior importância econômica dentro da produção de pequenos ruminantes. A nível mundial temos *Haemonchus contortus* sendo o maior causador de prejuízos econômicos para a ovinocultura. No nordeste brasileiro a maior predominância de infecção são *H. contortus*, *T. colubriformis*, *O. columbianum* e *S. papillosus*. (Soares *et al.*, 2023)

A ovinocultura desempenha um papel significativo na produção de proteína e é uma atividade economicamente importante em todo o país. No entanto, a saúde e a produtividade desses animais são frequentemente afetadas por questões sanitárias, com as doenças parasitárias sendo o principal fator limitante para o avanço da criação. Os parasitas gastrintestinais do gênero *Haemonchus spp.* são especialmente preocupantes devido à sua alta prevalência e patogenicidade no Brasil. (Amarante, 2005)

Os anti-helmínticos são uma ferramenta extremamente importante para controle de parasito em qualquer exploração pecuária. Para que os animais não

apresentem atraso no desenvolvimento, diminuição de ganho de peso, menor produção, e morte de animais devido a ação patogênica dos parasitas faz se extremamente necessário o uso racional desses fármacos. O uso consciente evita perdas financeiras e faz com que os animais expressem o seu potencial produtivo. A intensificação dos sistemas de produção é uma razão para o aumento do uso, tanto que esses medicamentos são a maior fatia do mercado mundial de produtos farmacêuticos para uso animal (Cezar *et al.*, 2010).

3.2 Ivermectina

A (IVM) faz parte da família das lactonas macrocíclicas, fármaco com ação endectocida, que inclui as avermectinas e as milbemicinas. Alguns dos compostos semissintéticos mais importantes desta família são a moxidectina (extraída de *Streptomyces hydroscopicus aureolacrimosus*), abamectina, doramectina, eprinomectina e selamectina. (Molento, 2021)

A ivermectina é um antiparasitário que demonstra eficácia contra diversos nematóides e também é efetiva contra os ectoparasitas presentes em variadas espécies animais (González-Canga *et al.*, 2010).

A ivermectina (IVM) é um fármaco de alto peso molecular (875.1 g/mol). Sua estrutura é derivada do fungo *Streptomyces avermitilis* e é composta por dois componentes principais, o B1a (80%) e o B1b (20%). A ivermectina é amplamente utilizada como agente endectocida em diversos animais, incluindo humanos, para combater a infestação e infecções por parasitas (Molento, 2021).

A utilização de medicamentos antiparasitários na produção animal, iniciou há várias décadas e expandiu significativamente, especialmente nos últimos 40 anos. Isso ocorreu após a introdução de inseticidas orgânicos. Esses inseticidas orgânicos gradualmente substituíram os compostos inorgânicos, que eram amplamente empregados nas diversas abordagens antiparasitárias até aquele momento (García Salazar *et al.*, 2011).

Embora seja possível acompanhar a capacidade antiparasitária da IVM e de outros medicamentos, a monitorização não é comum. Geralmente, a resistência é identificada quando há pouca resposta ao tratamento, colocando em risco a saúde dos animais (Molento, 2021).

A IVM se dispersa rapidamente na água e pode se acumular no lodo de rios e represas em um dia após ser administrada em animais, permanecendo no ambiente por mais de 400 dias. Devido à constante presença de desafios parasitários no

Brasil e ao uso frequente de produtos químicos em animais de produção com intervalos curtos de aplicação (menos de 90 dias), a IVM presente no ambiente pode se acumular significativamente antes de se degradar (Molento, 2021).

3.3 Resistência aos anti parasitários

A resistência anti-helmíntica é um problema crescente na ovinocultura, que se refere ao aumento significativo no número de parasitas em uma população que desenvolvem resistência aos medicamentos antiparasitários comumente utilizados. Isso significa que esses parasitas conseguem sobreviver e se reproduzir mesmo quando expostos a doses desses compostos químicos que deveriam matá-los. A resistência compromete a eficácia dos tratamentos e representa um desafio para a saúde dos animais e a produtividade da criação de ovinos (Amarante, 2005).

A prevenção de infecções por helmintos gastrointestinais é realizada através da utilização de medicamentos anti-helmínticos, porém a administração repetida dessas substâncias favorece a seleção de parasitas resistentes a múltiplas drogas (Bassetto *et al.*, 2024).

O uso excessivo de medicamentos anti-helmínticos tem sido identificado como uma das principais razões para o desenvolvimento da resistência dos parasitas pequenos ruminantes (Soares *et al.*, 2023).

Entre os medicamentos frequentemente avaliados em ovinos e caprinos estão várias formulações de benzimidazóis, levamisol, ivermectina, moxidectina, closantel e combinações desses fármacos. Uma variedade mais extensa de medicamentos foi pesquisada para ovinos, incluindo dissulfanil, nitroxinil, tricloform, doramectina e monepantel, além dos já citados anteriormente. Alguns destes antiparasitários são de uso mais recente, como monepantel e doramectina, ou possuem uma menor margem de segurança, limitando sua investigação a casos em que os testes com fármacos convencionais foram ineficazes (Salgado; Santos, 2016).

Certos tipos de procedimentos podem ocasionar ou acelerar a ocorrência da resistência nos animais. Dentre esses procedimentos podemos destacar alguns deles, tais como: tratamentos com intervalos curtos; usar medicamentos de famílias diferentes em um período menor que um ano; utilizar fármacos que possuem ação prolongada, mais de três vezes no ano; adquirir animais doentes com parasitas resistentes e o tratamento em massa (Soares *et al.*, 2023).

A resistência anti-helmíntica está mais presente em regiões tropicais, aonde o clima é quente e úmido (Filho *et al.*, 2008).

A ocorrência de resistência anti-helmíntica é determinada quando a eficácia de um medicamento é inferior a 95% contra a carga parasitária alvo (Coles *et al.*, 2006).

Para investigar o uso inadequado de um antiparasitário, é essencial recolher dados sobre a estratégia de controle de parasitas adotada, os produtos anteriores utilizados, as doses e intervalos das administrações, o histórico de manejo, transações de animais, a faixa etária, as condições ambientais anteriores e no momento do tratamento (Amarante, 2005).

Nos últimos anos, tem sido observada uma redução na eficácia dos benzimidazóis em pequenos ruminantes no Brasil. Essa diminuição pode ser atribuída ao longo período de uso generalizado desses compostos, em função de seu amplo espectro de ação e custo acessível. Desde a década de 60, quando o primeiro relatório a respeito foi divulgado, foram frequentemente registradas descobertas sobre a eficácia reduzida dos benzimidazóis, tanto no Brasil quanto em outros países (Salgado; Santos, 2016).

Um estudo realizado por (Veríssimo *et al.*, 2012) observamos uma prevalência significativa de resistência a vários medicamentos no estado de São Paulo. Todas as fazendas analisadas apresentaram vermes resistentes ao albendazol e à ivermectina, enquanto 96,6% eram resistentes à moxidectina, 92,9% ao closantel e 53,6% ao levamisol.

Em outro estudo realizado na região sul do Brasil por (Aguiar *et al.*, 2017), avaliou a eficácia de diferentes princípios ativos disponíveis comercialmente em 22 rebanhos ovinos localizados na região Sul do Rio Grande do Sul, Brasil. Em cada propriedade, 10 ovinos foram divididos em sete grupos que receberam tratamentos com diferentes produtos como abamectina, albendazole, closantel, levamisole, monepantel e triclorfon. Um grupo de controle não recebeu tratamento anti-helmíntico. O resultado encontrado foi: observada resistência a pelo menos três anti-helmínticos nas 22 propriedades estudadas. Em 20 propriedades, apenas dois produtos mostraram eficácia no controle dos parasitas. Em duas propriedades, nenhum dos seis princípios ativos testados apresentou sensibilidade. Os resultados do estudo indicam que os anti-helmínticos disponíveis no mercado brasileiro não garantem um controle eficaz de parasitas em rebanhos ovinos do Sul do Rio Grande do Sul. O monepantel foi ineficaz em 18% dos rebanhos testados, destacando a

rápida capacidade de estabelecimento de resistência dos parasitas aos princípios ativos, especialmente quando não são implementados programas de controle alternativos.

Um outro estudo no Brasil, por (Salgado *et al.*, 2019) investigou a eficácia de anti-helmínticos em rebanhos ovinos no Rio de Janeiro, Brasil, e discutiu a interpretação do teste de redução da contagem de ovos nas fezes (TRCOF) para diferentes gêneros de nematoides. Foi realizada a contagem de ovos fecais (OPG) e coprocultura antes e depois do tratamento para avaliar a eficácia e a prevalência geral de parasitas. Os seguintes resultados foram encontrados: O estudo identificou resistência anti-helmíntica significativa, não havendo sensibilidade no TRCOF em nenhuma das 22 fazendas avaliadas. No entanto, na análise das larvas infectantes, observou-se que certos medicamentos foram eficazes contra determinados gêneros de parasitas; por exemplo, o levamisol teve maior eficácia contra *Haemonchus* spp. e a moxidectina contra *Trichostrongylus* spp. No TRCOF adicional realizado na Fazenda 1, a moxidectina e o nitroxinil não foram eficazes quando usados separadamente, mas quando combinados, mostraram alta eficácia devido à sua ação contra *Haemonchus* spp. (nitroxinil) e *Trichostrongylus* spp. (moxidectina), respectivamente. O TRCOF direcionado para as espécies de nematoides parasitas prevalentes nas fazendas pode auxiliar na escolha de anti-helmínticos mais eficazes.

Como parte das estratégias de manejo de parasitas em ovinos e caprinos, é essencial adotar uma abordagem integrada e sustentável, que inclua medidas preventivas, como rotação de pastagens, controle da carga parasitária nos animais, uso racional de medicamentos anti-helmínticos, monitoramento da eficácia dos tratamentos e adoção de práticas de manejo que minimizem a exposição dos animais a parasitas. Além disso, a implementação de programas de controle de parasitas baseados em princípios de gestão integrada é fundamental para prevenir a resistência anti-helmíntica e garantir a eficácia contínua das estratégias de controle de parasitas. (Salgado; Santos, 2016)

Dada a crescente resistência dos parasitas aos anti-helmínticos e a escassez de novas opções terapêuticas no horizonte, é crucial que as práticas de manejo sejam avaliadas não apenas para diagnosticar a resistência aos anti-helmínticos, mas também para integrar estratégias de controle de parasitas de forma abrangente. (Salgado; Santos, 2016)

3.4 Formas de detecção da resistência

É essencial detectar o surgimento de resistência cedo, a fim de estender a eficácia dos anti-helmínticos disponíveis. Entre os testes para detectar resistência a anti-helmínticos, o (TRCOF) é o mais amplamente utilizado (Veríssimo *et al.*, 2012).

A importância de detectar a resistência dos nematóides aos anti-helmínticos de forma precisa e precoce é fundamental para orientar as estratégias de controle parasitário e evitar o desenvolvimento de resistência. Os testes *in vivo* e *in vitro* são ferramentas utilizadas para essa detecção, porém a disponibilidade e uso prático dos testes *in vitro* validados ainda são limitados. Nesse sentido, é essencial investir em pesquisas e tecnologias para aprimorar a detecção da resistência e garantir a eficácia dos tratamentos disponíveis (Fortes; Molento, 2013).

Os testes em laboratório e os estudos moleculares demonstram um grande potencial para diagnosticar de forma rápida e precisa a resistência aos parasitas, mas é crucial integrá-los com experiências práticas para torná-los viáveis para os produtores. Além disso, as pesquisas moleculares podem ser reforçadas com informações de campo, como a eficácia ao longo do tempo de certos medicamentos antiparasitários, podendo contribuir para prolongar a eficácia dos tratamentos contra parasitas internos (Salgado; Santos, 2016).

Seria preciso realizar uma avaliação abrangente da distribuição e do uso de medicamentos anti-helmínticos disponíveis atualmente, bem como discutir estratégias para prevenir o surgimento desse fenômeno. O avanço da tecnologia em métodos de diagnóstico e o manejo individualizado de animais com acompanhamento contínuo são aspectos cruciais para aprimorar o controle de infestações por vermes gastrointestinais. Ainda existem diversos desafios a serem superados, e é promissor avançar para uma nova era no combate aos helmintos, por meio de abordagens de controle inovadoras e integradas, além de ferramentas diagnósticas mais sensíveis e acessíveis (Macedo *et al.*, 2023).

O (TRCOF) mede a eficácia de um composto contra vermes, comparando a contagem de ovos de parasitas nos animais antes e depois do tratamento. A padronização desse teste tornou sua utilização bastante difundida. Foi observado que a resistência se manifesta quando a redução na contagem de ovos é menor que 95% e o intervalo de confiança é inferior a 90% (Fortes; Molento, 2013).

Para a execução do TRCOF e a formação dos grupos experimentais, é crucial garantir a distribuição equilibrada dos ovinos entre os grupos de tratamento e

controle. Primeiramente, os animais devem ser divididos em grupos experimentais de forma homogênea, assegurando uma distribuição balanceada em termos de raça, categoria, sexo, idade, escore de condição corporal e, se disponível, contagem de oocistos por grama de fezes (OPG). Cada grupo, incluindo tanto os tratados com anti-helmínticos quanto o grupo controle não tratado, deve consistir de sete a dez ou mais animais, conforme a necessidade do experimento (Niciura *et al.*, 2009).

Durante o processo, é fundamental manter um registro rigoroso de todos os detalhes relevantes dos animais em uma planilha de campo. Isso inclui anotar a data de coleta de amostras, identificação do animal (ID), sexo, raça, tratamento anti-helmíntico, grau Famacha, escore de condição corporal, peso, sinais clínicos como diarreia ou edema submandibular, e a contagem de OPG pré-experimento. Essa documentação garantirá que todos os aspectos sejam monitorados de forma eficaz ao longo do experimento (Niciura *et al.*, 2009).

Em relação à administração dos tratamentos, é necessário seguir estritamente as recomendações do fabricante quanto às doses e vias de aplicação dos anti-helmínticos. Os animais devem ser pesados para que as doses sejam calculadas com precisão, evitando erros de dosagem que possam comprometer o resultado do estudo. Os produtos utilizados precisam estar dentro de suas datas de validade e ser armazenados de maneira adequada, sendo sempre preferível utilizar produtos de marcas confiáveis e de boa reputação no mercado (Niciura *et al.*, 2009).

Para os tratamentos parenterais, a aplicação deve ser realizada na paleta do animal por via subcutânea. É indispensável adotar medidas de antissepsia, utilizando álcool iodado a 2%, e garantir o uso de agulhas descartáveis. Deve-se assegurar também que todo o produto seja administrado. Já nos tratamentos via oral, é necessário que os animais passem por jejum alimentar por 12 horas antes da administração do medicamento, embora tenham acesso ilimitado à água (Niciura *et al.*, 2009)

O dia da aplicação do tratamento anti-helmíntico é estabelecido como dia zero (D0) do TRCOF. Após a administração dos tratamentos, os animais devem continuar sob o mesmo manejo e permanecer no mesmo pasto em que estavam previamente, para garantir a consistência no ambiente experimental. Essas práticas asseguram que o TRCOF seja conduzido com precisão e segurança, maximizando a validade

dos resultados enquanto prioriza o bem-estar dos animais envolvidos no experimento (Niciura *et al.*, 2009).

Para avaliar a eficácia de um vermífugo, devem ser formados grupos com sete a dez ou mais animais por medicamento a ser testado (Niciura *et al.*, 2009).

A contagem de OPG envolve a coleta de uma quantidade de fezes (aproximadamente 6 a 8 cíbalos) do animal diretamente da ampola retal, utilizando um saco plástico fino. Após essa coleta, as amostras precisam ser armazenadas em um recipiente térmico com gelo e enviadas rapidamente ao laboratório. O exame de contagem de OPG deve ser realizado em até 4 dias após a coleta das fezes. Durante esse período, as amostras devem ser mantidas refrigeradas (nunca congeladas) a uma temperatura de 4°C, dentro de sacos plásticos bem vedados (Niciura *et al.*, 2009).

Para realizar o procedimento antes dos exames, pelo menos com um dia de antecedência, é preciso preparar uma solução saturada de sal. Isso é feito adicionando sal a um litro de água até que o mesmo comece a se depositar no fundo. Normalmente, utiliza-se a proporção de 375 gramas de sal de cozinha para cada litro de água. Para calcular o número de (OPG), mistura-se 2 gramas de fezes em 28 mililitros dessa solução saturada de sal, utilizando um coador de plástico para filtragem. Em seguida, as duas cavidades da câmara de McMaster são preenchidas com essa mistura. Após um período de decantação de 3 minutos, a avaliação é feita por meio de um microscópio óptico.. É importante não considerar quaisquer ovos que estejam deteriorados. Para encontrar o OPG, multiplica-se por 50 o número de ovos contados nas duas cavidades da câmara McMaster (Niciura *et al.*, 2009).

A quantidade de amostras pode ser ajustada para mais ou menos com o objetivo de garantir um poder estatístico adequado, respeitando, no entanto, as limitações práticas quanto ao número de animais disponíveis. Recomenda-se que o tamanho mínimo da amostra deve ser de, pelo menos, cinco animais. Essa exigência existe porque a variabilidade precisa ser medida para os métodos de análise de dados atualmente em uso, e tal medida se torna confiável apenas com no mínimo cinco observações. A quantidade total de ovos contabilizados depende de uma combinação entre a média do (OPG) e o método empregado para contá-los, sendo assim também influenciada em parte pelo pesquisador. Já a variabilidade biológica nas médias das contagens de ovos (excluindo a variação resultante da

contagem pelo processo de Poisson) e a correlação entre indivíduos são definidas pela biologia do sistema, devendo ser estimadas baseando-se em experiências anteriores com os mesmos tipos de hospedeiros e parasitas para aplicá-las nos cálculos de poder estatístico. Além disso, a eficácia esperada de um medicamento deve se alinhar com estimativas conhecidas de eficácia em populações com baixa exposição a drogas antiparasitárias e, por isso, pode ser considerada como um dado 4oculares bastante pálidas ou brancas devido à alta carga de parasitas (resultando em potencial anemia), não devem ser incluídos nos experimentos. Em vez disso, esses animais devem receber tratamento imediato. Eles devem ser vermifugados o quanto antes e colocados sob tratamento emergencial, que envolve colocá-los em um ambiente controlado e providenciar dieta rica, composta por volumoso de alta qualidade e ração concentrada com no mínimo 18% de proteína bruta (Niciura *et al.*, 2009).

Devido à complexidade e custo elevado do teste de genotipagem em larvas ou vermes adultos individualmente, é necessário desenvolver métodos moleculares, como PCR em tempo real ou pirosequenciamento, que permitam a análise eficiente de amostras em laboratórios rotineiros. A utilização de testes de resistência molecular com base em pools de DNA de larvas é essencial para viabilizar sua aplicação prática em amostras de campo. A pesquisa direcionada ao desenvolvimento de testes moleculares é justificada, especialmente em espécies onde a resistência é amplamente difundida, e pode contribuir para o estabelecimento de estratégias de manejo que retardem o surgimento de resistência (Fortes; Molento, 2013).

O teste de eclosão dos ovos (TEO) utiliza o impacto ovicida de um determinado medicamento e a habilidade dos ovos embrionados de linhagens resistentes em eclodirem em níveis mais altos do anti-helmíntico do que linhagens sensíveis (Fortes; Molento, 2013).

4 METODOLOGIA

O experimento foi realizado na Fazenda Experimental Capim Branco, pertencente à Universidade Federal de Uberlândia (UFU), localizada no município de Uberlândia – MG, Brasil (18°30' de latitude sul e 47°50' de longitude oeste de Greenwich, e sua altitude é de 776 m). O clima dessa região, segundo a classificação de Köppen (1948), é do tipo Cwa, tropical de altitude, com inverno ameno e seco, e com estações seca e chuvosa bem definidas. A temperatura média anual é de 22,3°C e a precipitação média anual de 1.584 mm. O estudo foi realizado entre outubro e novembro de 2023, saindo do período de seca e entrando no período de águas.

Foram selecionadas 20 ovelhas vazias, mestiças Santa Inês e Dorper, com 40 a 50 kg de peso, infectadas naturalmente com parasitos gastrintestinais oriundos da propriedade. O rebanho tem histórico de resistência à ivermectina, sendo que o fármaco utilizado na dose terapêutica de 200 mcg/kg não foi capaz de reduzir o OPG dos animais em teste de campo realizado em 2019 (eficácia zero).

Para as coletas de fezes, as amostras foram obtidas individualmente com luvas descartáveis, diretamente da ampola retal. Cada amostra foi identificada e mantida sob refrigeração até que fosse realizado exame coproparasitológico de Gordon e Whitlock (1939) para determinação do número de helmintos por grama de fezes (OPG), sendo este exame importante para comprovar que os animais realmente eram portadores de parasitos gastrointestinais e apresentavam valor de OPG maior que 150.

Foram constituídos dois grupos de 10 animais com valor médio semelhante de OPG para a realização do teste de redução de OPG. Um grupo tratado foi pesado na balança de plataforma e recebeu ivermectina 3,5% por via subcutânea na dose de 630 microgramas por quilo de peso vivo. Outro grupo de 10 animais permaneceu como controle sem tratamento. Estes animais permaneceram a pasto durante o período do trabalho, sendo recolhidos para o aprisco apenas nas datas de coleta. Foram procedidas coletas de fezes para a determinação do OPG na data do tratamento (dia “zero”), bem como , 7, 14 e dias depois.

Para realizar a interpretação (TRCOF), foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$\text{Eficácia} = \frac{(\bar{x} \text{ OPG controle}) - (\bar{x} \text{ OPG pós tratamento})}{(\bar{x} \text{ OPG controle})} \times 100$$

(NICIURA et al., 2008)

$$\text{Redução} = \frac{(\bar{x} \text{ OPG pré tratamento}) - (\bar{x} \text{ OPG pós tratamento})}{(\bar{x} \text{ OPG pré tratamento})} \times 100$$

(KAPLAN et al., 2023)

Conforme (NICIURA et al., 2008), um vermífugo é eficiente ou não, baseado em seu poder de eficácia medido em porcentagem:

- a) % Eficácia vermífugo maior que 90%: medicação eficiente;
- b) % Eficácia vermífugo entre 80% e 90%: medicação com baixa eficiência ou suspeita de baixa eficiência ;
- c) % Eficácia vermífugo inferior a 80%: medicação ineficiente.

5 RESULTADOS

Ao analisar a média de OPG dos animais tratados com ivermectina, foi possível perceber que a quantidade de ovos de estrongilídeos aumentou no 7º dia após o tratamento. (TABELA 1). Com 14 dias de tratamento ocorre uma redução na contagem de ovos por grama de fezes, no entanto, os cálculos dos níveis de eficácia e de redução, foram de 38,4% e 44,6% respectivamente o que indica a falência do princípio ativo.

Tabela 1 - Média de contagem de ovos de estrongilídeos por grama de fezes (OPG) de ovinos da Fazenda Experimental Capim Branco, na data do tratamento com ivermectina 3,15% (dia Zero), 7 e 14 dias após

| | Dia Zero | | Dia 7 | | Dia 14 | |
|----------------|----------|---|--------|------------|--------|------------|
| | Dia Zero | n | Dia 7 | n | Dia 14 | n |
| Grupo Controle | 400,0 | 6 | 442,9 | 7 | 385,7 | 7 |
| Grupo Tratado | 428,6 | 7 | 1130,0 | 5 | 237,5 | 4 |
| Eficácia | | | -155,2 | Resistente | 38,4 | Resistente |
| Redução | | | -163,7 | Resistente | 44,6 | Resistente |

n= número de animais

6 DISCUSSÃO

Os resultados de redução e eficácia apontaram para a falência da Ivermectina na dose e no rebanho avaliados. Portanto, mesmo ampliando para três vezes a dose terapêutica, este anti-parasitário ainda se mostrou ineficaz.

Em um trabalho realizado em Dom Pedrito - (RS), utilizando 40 animais meio sangue da Raça Corriedale, com média de quatro anos de idade, testando diferentes tipos de fármaco. Avaliando a porcentagem de redução de ovos por gramas de fezes, observa-se um fracasso no tratamento com uso de Ivermectina, à 1% (Macedo, 2016).

Em Santa Catarina, cerca de 60% dos 65 rebanhos ovinos testados não respondem às ivermectinas e quase 90% são resistentes aos benzimidazóis (Ramos et al., 2002).

Um estudo realizado no norte de Minas, utilizaram-se 846 ovinos das raças Santa Inês, Dorper e mestiços de idades variadas, pertencentes a 17 propriedades, em 91,7% das propriedades foi constatada resistência à ivermectina (Batista, 2018).

Após os resultados observados, o ideal é um conjunto de ações, para mitigar a doença, como, selecionar pra reprodução os animais resistentes, fornecer uma nutrição adequada, realizar tratamento seletivo apenas dos indivíduos considerados susceptíveis às parasitoses.

7 CONCLUSÃO

Foi detectada resistência à ivermectina no rebanho testado, mesmo quando utilizado o triplo da dose terapêutica.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, P. et al. Multiple anthelmintic resistance. **Southern Brazil sheep flocks**, [s.l.] v. 26, n. 4, p. 427–432, 23 out. 2017.
- AMARANTE, A. F. T. Controle de verminoses. **Revista CFMV**, [s.l.] v. 11, p. 19-30, 2005. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/wp-content/uploads/2018/10/Revista-CFMV-Edi%C3%A7%C3%A3o-34-2005.pdfm>. Acesso em: 8 mar. 2024.
- BASSETTO, C. C. et al. Revisiting anthelmintic resistance in sheep flocks from São Paulo State, Brazil. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [s.l.] p. 100527–100527, 1 fev. 2024. (Conferir se tem volume)
- BATISTA, L. F. **Resistência anti-helmíntica de nematoides gastrointestinais em ovinos na região semiárida de Minas Gerais**. 2018. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade de Montes Claros, Montes Claros, 2018. Disponível em : <https://repositorio.unimontes.br/handle/1/1508>. Acesso em: 8 mar. 2024.4
- CEZAR, A. S. *et al.* Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s.l.], v. 30, p. 523–528, 1 jul. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/HPNTp5hXWC7sqdh94rMgGjH/>. Acesso em: 7 mar. 24.
- COLES, G. C. et al. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, [s.l.] , v. 136, n. 3-4, p. 167–185, 31 mar. 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304401705005649?via%3Dihub>. Acesso em: 6 mar. 24.
- FILHO, L. F. C. C. *et al.* Estudo comparativo do uso de ivermectina e do fitoterápico ogpc34500 no tratamento da helmintose de ovinos na região de Arapongas. **Colloquium Agrariae**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 40–46, 2008 ISSN: 1809-8215. Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/ca/article/view/134/522>. Acesso em: 7 mar. 24.
- FORTES, F. S.; MOLENTO, M. B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 1391–1402, dez. 2013. DOI 10.1590/S0100-736X2013001200001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/VbZWc4VCwNjzS5Dbcm6Zxgb/?lang=pt#>. Acesso em: 8 mar. 24.
- GONZÁLEZ-CANGA, A. et al. Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. **Revista MVZ Córdoba**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 2127–2135, 1 maio 2010. Disponível em: http://www.scielo.org.coscielo.phpscript=sci_arttext&pid=S0122-02682010000200013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 8 mar. 24.

KAPLAN, R. M. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses and swine. **Veterinary Parasitology**, [s.l.], v. 318, p. 109936, 1 jun. 2023.

MACEDO, L. O. et al. An Overview of Anthelmintic Resistance in Domestic Ruminants in Brazil. **Ruminants**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 214–232, 1 set. 2023.

MACÊDO, Maurício Vieira. **Estudo da eficácia de três classes de anti-helmínticos em ovelhas prenhas**. 2016. 45 f. Trabalho de Conclusão (Graduação) – Curso de Bacharelado em Zootecnia, Universidade Federal do Pampa, Dom Pedrito, RS.

MOLENTO, M. B. Ivermectina e Saúde Única: reposicionamento e a preocupação com o meio ambiente. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, [s.l.], v. 19, n. 1, 1 out. 2021.

NICIURA, S. C. M. et al. Determinação da Eficácia Anti-Helmíntica em Rebanhos Ovinos: Metodologia de Colheita de Amostras e de Informações de Manejo Zoossanitário. **Embrapa Pecuária Sudeste**, São Carlos, v.91, nov. 2009. 29p. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/578348/1/PROCIDOC91SCMN2009.00152.pdf>. Acesso em: 8 mar. 2024.

RAMOS, C. I. et al. Resistência de parasitos gastrintestinais de ovinos a alguns anti-helmínticos no estado de Santa Catarina, Brasil. **Ciência Rural**, [s.l.] v. 32, n. 3, p. 473–477, 2002.

RAMOS, C. I. et al. Resistência de parasitos gastrintestinais de ovinos a alguns anti-helmínticos no estado de Santa Catarina, Brasil. **Ciência Rural**, [s.l.] v. 32, n. 3, p. 473–477, 2002.

SALAZAR B. G. *et al.* Empleo de Ivermectina como parasiticida en ovino: posibles efectos tóxicos y repercusiones ambientales. **Anales de veterinaria de Murcia**, [s.l.] v. 27, n. 0, 2011.

SALGADO, J. A.; SANTOS, C. DE P. Overview of anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes of small ruminants in Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, [s.l.] v. 25, n. 1, p. 3–17, 11 mar. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/D6vHdKJRt347NHBrvdpmHL/>. Acesso em: 8 mar. 24.

SOARES S C P et al. 2023. Resistência de nematódeos gastrintestinais de caprinos e ovinos aos anti-helmínticos levamisol, ivermectina e albendazol. **Ciência Animal Brasileira**, [s.l.], v. 24, e-75316P. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/D84NQmXSPyFpKK4xHXkkhCs/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 7 mar. 23.

URQUHART, G.M. *et al.* **Parasitologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. 292p.

VERÍSSIMO, C.J. *et al.* Multidrug and multispecies resistance in sheep flocks from São Paulo state, Brazil. **Veterinary Parasitology**, [s.l.] v. 187, n. 1-2, p. 209–216, 8 jun. 2012.

VIEIRA, L. DA S. **Endoparasitoses gastrintestinais em caprinos e ovinos. Documentos Embrapa**, [s.l.], v. 58, dez. 2005. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/533317>. Acesso em 8 mar. 24.

VIEIRA L.S. 2003. Alternativas de controle da verminose gastrintestinal dos pequenos ruminantes. **Circular Técnica Embrapa-CNPC**, Sobral, v. 29, Sobral, p.1-10. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/531313/1/CT29.pdf>. Acesso em: 7 mar. 24.