

COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA ANTI-HELMÍNTICA E DESENVOLVIMENTO PONDERAL ENTRE OS ENDECTOCIDAS ABAMECTIN, MOXIDECTIN, IVERMECTIN E DORAMECTIM EM BOVINOS EM NÍVEL DE CAMPO

(COMPARISON OF THE ANTHELMINTHIC EFFICACY AND PERFORMANCE OF THE ENDECTOCIDES, ABAMECTIN, MOXIDECTIN, IVERMECTIN AND DORAMECTIN IN BOVINES AT PASTURE CONDITIONS)

G. P. DE OLIVEIRA¹, E. B. MAPELI², A. R. DE FREITAS³

RESUMO

Cinquenta animais da raça Canchim (3/8 Zebu + 5/8 Charolês), com idade aproximada de 12 meses, machos, mantidos em pastagem de *Brachiaria decumbens* Stapf, foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos e submetidos a diferentes tratamentos (T) para controle de nematódeos gastrintestinais: T₁ (controle), T₂ (abamectin), T₃ (moxidectin), T₄ (ivermectin), e T₅ (doramectin), nas dosagens de 1 mL/50 kg de peso vivo, equivalente a 200 mcg/kg, por via subcutânea. As infecções verminóticas foram obtidas naturalmente no pasto. O experimento foi realizado na fazenda Canchim, base física da Embrapa Pecuária Sudeste, em São Carlos, São Paulo, localizada a 22°01' longitude Sul e 47°53' latitude oeste de Greenwich, no período de julho e agosto de 1997. Foram avaliados a eficiência com relação ao número de ovos por grama de fezes (OPG), o ganho de peso e o volume corpuscular médio (VCM) em quatro períodos (P): 0, 14, 28 e 42 dias pós-dosificações. O modelo de análise estatística incluiu, além da média, os efeitos de T, de P e da interação T x P. O grupo T₃ (moxidectin) diferenciou-se dos demais tratamentos ($p < 0,05$), mantendo OPG negativo ao longo de 42 dias. O grupo tratado com ivermectin manteve-se com infestação mais elevada a partir do 14º dia. O mínimo de ovos nos bovinos dos grupos tratados foi sempre inferior ao do controle. Em relação ao ganho de peso, os tratamentos diferiram, sendo o grupo tratado com moxidectin superior ($p < 0,05$) aos demais tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: OPG, endectocidas, ganho de peso, bovino.

SUMMARY

Fifty 12-months old male Canchim calves (3/8 Nelore + 5/8 Charolais), grazing a *Brachiaria decumbens* pasture, were randomly allotted to five groups, each with ten animals, to receive one of the following treatments (T) to control gastrointestinal nematodes: T₁ (control), T₂ (abamectin), T₃ (moxidectin), T₄ (ivermectin) and T₅ (doramectin). Anthelmintics were administered by subcutaneous injection (1 mL/50 kg = 200 mcg/kg of body weight). Verminotic infection took place on naturally contaminated pasture. The experiment was carried out at Canchim farm, at the Southeast - Cattle Research Center of Embrapa, in São Carlos, located 22°01' longitude south, 47°53' latitude West Greenwich, São Paulo State, Brazil, from July 1997 to August 1997. Fecal egg counts (FEC), body weight gains and mean corpuscular volume (MCV) were determined, over four periods (P), as follows: zero, 14, 28, 42 days after drug administration. The math-

¹ Embrapa, Pesquisador PhD. Aposentado; Pesquisador Cppar/Unesp - Jaboticabal, SP. Prof. de Parasitologia do curso de Medicina Veterinária (Associação Cultural e Educacional de Garça, SP).

² Estagiária da Embrapa (CPPSE) Discente de pós-graduação da FCAV/JUnesp - Jaboticabal, SP.

³ Embrapa CPPSE- Pesquisador PhD. Estatístico

SEP9229

OLI

2002

SP-2002.09229

9229

emathical model for statistical analysis included effects of treatment (T) and period (P), as well T x P interaction. Average counts in T₃ group was significantly lower ($p < 0.05$) than in other groups. When compared to the treated groups, the control demonstrated significative increase ($p < 0.05$) on the FEC counts.

KEY-WORDS: FEC, endectocides, weight gain, bovine.

Os endectocidas têm se constituído nos mais promissores medicamentos no controle dos endectoparasitos dos animais domésticos (PITT *et al.*, 1997; SHOOP, 1993). Entretanto, poucos trabalhos (BULMAN *et al.*, 1995; ENTROCASSO *et al.*, 1996; MEEUS *et al.*, 1997) reuniram mais de três endectocidas para melhor visualização de seus potenciais de eficácia frente aos parasitos de ruminantes. Podemos caracterizar tais preocupações como meio de monitoramento de parasiticidas com evidência de resistência.

Esses derivados, pertencentes à classe das lactonas macrocíclicas agrupadas nas avermectinas e milbemicinas (moxidectin), representam alguns dos diferentes parasiticidas disponíveis comercialmente. Em suas vantagens, além de apresentar a persistência de eficácia, demonstram ampla segurança quanto aos efeitos indesejáveis que possam afetar a tolerância física dos animais. Entretanto, esta potencialidade somente pode ser qualificada mediante permanente vigilância da atividade dos produtos. Tais considerações evidenciam o possível surgimento de parasitos resistentes durante a vida útil dos produtos (OLIVEIRA & FREITAS, 1998). Esse processo de resistência desenvolvido pelos parasitos aparece no decorrer do tempo devido à constância do uso, podendo, de certa forma, passar despercebido e colocar em risco o controle parasitário do rebanho.

Trabalhos desenvolvidos por GEORGHIOU & TAYLOR (1997a; b) demonstraram que o processo de resistência desenvolvido pelos parasitos é regido por fatores genéticos, biológicos e ecológicos, com variações dentro de cada espécie. Neste aspecto, estão envolvidos os agentes mais complexos, que vão desde genéticos de dominância até os mais elementares, como condicionamento operacional. SHOOP (1993) indica que a constante adaptação evolutiva por parte dos tecidos do organismo animal fortalece o processo de resistência diante do princípio ativo. O espaço de tempo de tal exacerbação depende da constância de uso do produto (PRICHARD *et al.*, 1980; GEORGI & GEORGI, 1990).

As pesquisas vêm ampliando as diversificações nas vias de aplicações dos medicamentos, com isso tornando mais fácil o manejo do rebanho. HOOKE *et al.* (1997), utilizando doramectin injetável, encontraram efi-

ciência máxima no controle de nematódeos gastrintestinais de bovinos, quando comparado com ivermectin e moxidectin, ambos de aplicação *pour-on*. Justificando esse resultado, MILLER *et al.* (1994) explicam que a aplicação via parenteral possui efetividade mais acentuada, pela facilidade e rapidez de absorção do produto, o que pode influenciar em pesquisa comparativa.

O presente trabalho teve o objetivo de comparar a eficiência dos endectocidas abamectin, moxidectin, ivermectin e doramectin injetáveis, no controle de nematódeos gastrintestinais de bovinos e o rendimento em seu ganho de peso na região de São Carlos, Estado de São Paulo.

A. Material

Cinquenta bovinos da raça Canchim (5/8 charolês + 3/8 zebu), machos na faixa etária de doze meses e homogêneos quanto ao peso corporal e à carga de ovos por grama de fezes (OPG), foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos de dez bovinos cada. O experimento consistiu de um grupo controle e quatro medicados com endectocidas, a serem avaliados comparativamente quanto a persistência de eficácia em helmintos gastrintestinais provenientes de infecção natural e ganho de peso. Os grupos foram assim constituídos: T₁ grupo controle -sem medicamento, T₂ (abamectin), T₃ (moxidectin), T₄ (ivermectin) e T₅ (doramectin).

Os medicamentos foram aplicados no dia zero, por via subcutânea, na dosagem de 1 mL/50 kg de peso vivo, segundo a posologia prescrita para os produtos, o que equivale a 200 mcg de princípio ativo/kg de peso vivo. Os cinco grupos de bovinos foram mantidos em pastagem gramínea *Brachiara decumbens*, com água e sal mineral *ad libitum*. O experimento foi conduzido na fazenda Canchim, Embrapa (CPPSE) Centro de Pecuária Sudeste, em São Carlos, SP. O município está localizado a 22° 01' latitude Sul e 47° 53' longitude Oeste de Greenwich, com clima classificado como Cwa (C - clima subtropical de altitude; w - inverno seco, com chuvas expressivas no verão; a - temperatura mais elevada > 22,0°C e a menos quente < 18,0°C) e altitude de 850 metros.

B. Desenvolvimento experimental

A avaliação da persistência de eficácia dos quatro endectocidas foi realizada durante o período de julho a agosto de 1997. Nesse período de estação seca ocorre, devido à baixa disponibilidade de forragens, um desequilíbrio parasito/hospedeiro, apesar da baixa infecção por helmintos (OLIVEIRA, 1988).

A colheita de material, os exames e a análise dos dados corresponderam aos seguintes períodos: -1, zero, 14, 28 e 42 dias, sendo no dia zero realizadas as medicações nos quatro grupos de bovinos.

B₁ - Infecção de nematódeos gastrintestinais.

A mensuração da infecção parasitária foi realizada por meio de OPG, segundo técnica de WHITLOCK (1948), nos períodos -1 e zero, nos cinco grupos de bovinos. As fezes eram colhidas da ampola retal, sendo no período zero avaliados os gêneros de nematódeos, e posteriormente acompanhados a cada 14 dias. As coproculturas foram realizadas segundo técnica de ROBERT & O'SULLIVAN (1950), e a identificação das formas infectantes, pela chave de KEITH (1953).

B₂ - Medida do volume corpuscular médio (VCM)

Elemento coadjuvante a ser analisado em função dos resultados relativos ao experimento. Foi coletado sangue em frasco heparinizado (liquemine 5.000 U.I.), de todos os animais, da veia jugular, para, após centrifugação em micro-hematócrito, calcular o VCM.

B₃ - Medida do peso corporal dos bovinos

Os animais pertencentes aos cinco grupos foram pesados individualmente pela manhã sob condições de jejum no dia zero, e sorteados ao acaso para determinar os pertencentes ao controle e aos tratados. Nos períodos posteriores, 14, 28, e 42 dias pós-tratamento (DPT), repetiram-se as mesmas operações.

B₄ - Análise dos resultados

Os dados foram analisados na escala $\sqrt{x} + 0,5$, para estabilizar as variações entre tratamentos. O procedimento utilizado foi o GLM do SAS (SAS, 1993), considerando-se o seguinte modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + T_i + \varepsilon_{j(i)} + P_k + (TP)_{ik} + \varepsilon_{jk(i)}$$

$$i = 1, 2, 3; j = 1, \dots, 20; k = 1, \dots, 6;$$

y_{ijk} = efeito do i-ésimo animal avaliado no k-ésimo período, no i-ésimo tratamento;

μ = efeito da média teórica;

T_i, P_k = efeito principal de tratamento e de período, respectivamente;

$\varepsilon_{j(i)}$ = efeito de animais dentro de tratamento (resíduo: a);

$(TP)_{ik}$ = efeito de interação do i-ésimo tratamento e k-ésimo período;

$\varepsilon_{jk(i)}$ = erro aleatório, considerado normalmente distribuído, com média zero e variância s^2 (resíduo: b).

$$\sigma^2 \text{ significou em } s^2$$

O OPG observado na contagem prévia, dia -1, apresentou-se com número médio, variando de 125 a 280 (Figura 1). Na coprocultura foram identificadas as presenças dos helmintos: *Cooperia* spp 70%, *Haemonchus* spp 21%, *Oesophagostomum radiatum* 8% e *Trichostrongylus* spp 1%, estando de acordo com as ocorrências observadas na região (OLIVEIRA & MATSUMOTO, 1985).

Constatou-se diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tratamentos quanto aos valores de OPG (Figura 1A), com T_1 (controle) mantendo a carga parasitária mais alta em todos os períodos. O grupo T_3 (moxidectin) diferenciou-se dos demais tratamentos ($p < 0,05$), mantendo OPG negativo ao longo de todos os períodos. Contudo, esse resultado, associado ao T_3 , não foi constatado quando se estudou a interação tratamento x período (Figura 1C), pois os grupos tratados foram semelhantes ($p < 0,05$) em todos os períodos, embora o grupo moxidectin tenha se mantido com OPG negativo ao longo do período experimental.

Independentemente de tratamento (Figura 1B), verificou-se que a menor carga parasitária ocorreu aos 14 dias, sendo constatada, pela coprocultura, infecção única de *Cooperia* spp. Nos períodos subsequentes (28 e 42 dias), foi observada presença de ovos de nematódeos nas fezes dos grupos T_2, T_4 e T_5 , respectivamente. Aos 42 dias, o grupo T_4 (ivermectin) apresentou o OPG mais elevado entre os grupos tratados. PRICHARD (1990) caracteriza o processo de resistência como sendo um mecanismo ainda pouco conhecido, o qual abrange os receptores protéicos e seus gens. Para GROS & BUSHMAN (1993), esse efeito que acontece nos indivíduos está agregado aos múltiplos fármacos, e se deve ao aumento da glicoproteína P (P-gp) na superfície da membrana celular.

Os resultados deste trabalhos foram semelhantes aos obtidos por BULMAN *et al.* (1995), que encontraram maior efetividade do moxidectin em comparação com abamectin, ivermectin e doramectin no controle de nematódeos gastrintestinais em bovinos. Nessa investigação, verificaram período bem superior no controle parasitário, principalmente em relação às espécies resistentes. Utilizando endectocidas no controle de helmintos,

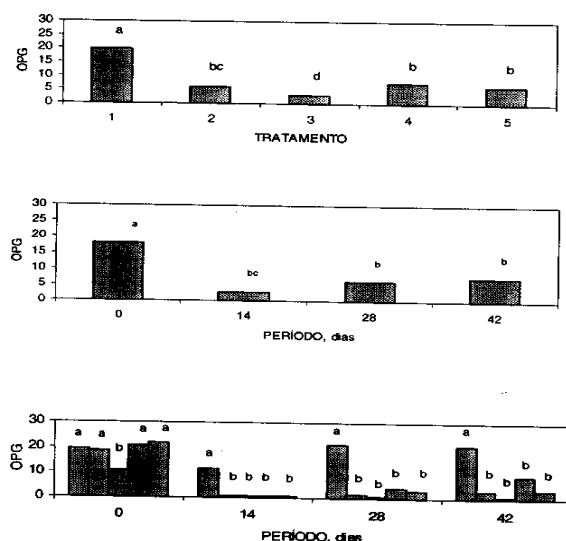


Figura 1 - Evolução da contagem do OPG (número de ovos por grama de fezes) de bovinos da raça Canchim no período de 42 dias (julho e agosto de 1997) em São Carlos, SP, considerando cinco tratamentos: (T₁: controle, T₂: abamectin, T₃: moxidectin, T₄: ivermectin e T₅: doramectin). A - média por tratamento, B - média por período e C - interação tratamento x período; dentro de cada período, os tratamentos estão dispostos na ordem de 1 a 5. ^{a, b, c, d} (p<0,05) entre tratamentos (A) e entre períodos (B). ^{a, b} (p<0,05) tratamento dentro do período (C).

ACUÑA & BIANCHIN (1999) obtiveram resultados evidenciando que o moxidectin foi mais eficiente quando comparado ao doramectin e ao ivermectin.

Trabalhando com vias de aplicações diferenciadas dos medicamentos, doramectin injetável, comparando com moxidectin e ivermectin *pour on*, HOOKE *et al.* (1997) observaram melhor desempenho no endectocida injetável. Esse aspecto é explicado por MILLER *et al.* (1994), quando afirma que os fármacos injetáveis têm absorção mais rápida, o que facilita a sua efetividade imediata.

Experimentos realizados por ZULALIAN *et al.* (1994) contribuíram para determinar os níveis de distribuição, metabolização e excreção do moxidectin em bovinos administrado por via subcutânea na dose de 0,2

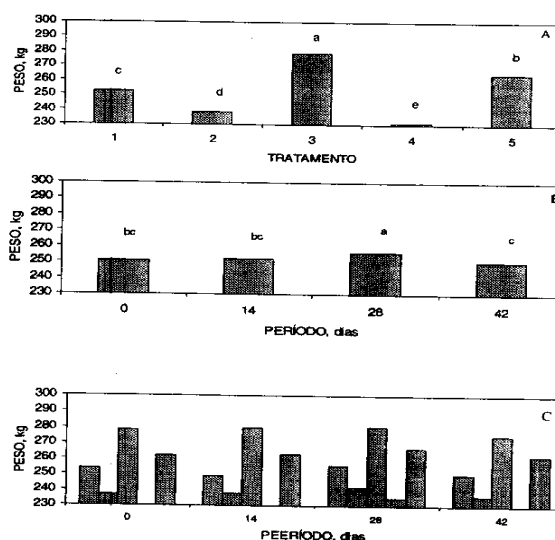


Figura 2 - Média de pesos de bovinos da raça Canchim no período de 42 dias (julho e agosto de 1997) em São Carlos, SP, considerando cinco tratamentos (T₁: controle, T₂: abamectin¹, T₃: moxidectin², T₄: ivermectin³ e T₅: doramectin⁴). A - média por tratamento, B - média por período e C - interação tratamento x período, não significativo (P > 0,05), sendo que dentro de cada período, os tratamentos estão dispostos na ordem de 1 a 5. ^{a, b, c, d, e} (P<0,05) entre tratamento (A) e entre período (B).

mcg/Kg p.v. Por meio de radioatividade dosaram os resíduos aos 7, 14 e 21 dias após a medicação, verificando sua maior concentração nas gorduras abdominal e costal, e menor no fígado, no rim e no músculo, razão pela qual deve favorecer a uma atuação mais consistente como parasiticida. Justificativas semelhantes são mencionadas por AFZAL *et al.* (1994) com relação a absorção, distribuição nos tecidos, excreção e biotransformação do moxidectin como endectocida no combate aos endo e ectoparasitos dos ruminantes.

Em relação ao ganho de peso, apesar da baixa qualidade e disponibilidade de forragem na estação seca, independentemente de períodos, os tratamentos diferiram (p<0,05) entre si (Figura 2A), com o grupo T₃ (moxidectin)

sendo superior ($p < 0,05$) aos demais. ACUÑA & BIANCHIN (1999) observaram, além da melhor eficácia do moxidectin no controle dos helmintos gastrintestinais, um maior desempenho dos animais em ganho de peso com bovinos da raça Brangus em período seco do ano. Considerando a média do ganho de peso por tratamento dentro de cada período (Figura 2B), constatou-se melhor desempenho dos animais aos 28 dias. A interação tratamento x período (Figura 2C) não foi significativa ($p > 0,05$), indicando que o comportamento dos tratamentos foi consistente durante o período experimental, ou seja, houve superioridade do grupo T₃ (moxidectin) em relação aos demais grupos medicados. O grupo T₄ (ivermectin) apresentou o menor desempenho em ganho de peso durante todos os períodos.

Os valores do VCM indicaram que, independentemente dos períodos e dentro de cada período, não houve diferença entre tratamentos ($p > 0,05$) para essa variável. Contudo, analisando apenas o efeito de período, verificou-se que os maiores valores ocorreram aos 14 dias pós-medicação, o que pode ser atribuído à melhoria do estado físico dos animais em decorrência da ausência da parasitose.

AFZAL, J., STOUT, S.J., DaCUNHA, A. R., MILLER, P. Absorption, tissue distribution, excretion, and biotransformation of ¹⁴C-labeled moxidectin in sheep. *American Chemical Society*, v.42, n.8, p.1767-73, 1994.

ACUÑA, A.H., BIANCHIN, I. Controle estratégico de helmintos em novilhas Brangus com diferentes vermífugos. *A Hora Veterinária*, Ano 19, n.111, p.3-8, 1999.

BULMAN, G.M., CARACOSTANTÓGOLO, J., EDDI, C.S., AMBRÚSTOLO, R.R., MUÑOZ COBEÑAS, M., MORLEY, M.E., SHAPIRO, J. El control prolongado de los antihelmínticos. Concepto, realidad e importancia de estas acción frente a los parásitos internos de bovinos y ovinos. *Veterinaria Argentina*, v.12, n.113, p.162-66, 1995.

ENTROCASSO, C., PARRA, D., VITTERO, D., FARIAS, N., URIBE, L.F., RYAN, W.G. Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle. *Veterinary Record*, v.27, n.138, p.91-2, 1996

GEORGHIOU, G.P., TAYLOR, C.E. Genetic and biological influence in the evolution of insecticide resistance. *Journal of Economic Entomology*, v.70, n.3, p.319-23, 1977a.

GEORGHIOU, G.P., TAYLOR, C.E. Operational influences in evolution of insecticide resistance. *Journal of Economic Entomology*, v.70, n.5, p.653-658, 1977b.

GIORGI, J.R., GIORGI, M.E. *Parasitology for Veterinarian* 5. ed., Philadelphia: Saunders, 1990. 312p.

GROS, P., BUSHMAN, E. The multidrug resistant transport protein: identification of functional domains. *Society of General Physiologists serie*, v.48, n.3, p.95-117, 1993.

KEITH, R.K. The differentiation of the infective larvae of some common nematode parasites of cattle. *Australian Journal of Zoology*, v.1, n.2, p.223-35, 1953.

HOOKE, F.G., CLEMENT, P., DELL'OSA, D., PORTER, R.M., MacCOLL, D., REW, R.S. Therapeutic and protective efficacy of doramectin injectable against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand: a comparison with moxidectin and ivermectin pour-on formulations. *Veterinary Parasitology*, n.72, p.43-51, 1997.

MEEUS, P.F.M., BONTJ.De., VERCRUYSE, J. Comparison of persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle in Zambia. *Veterinary Parasitology*, v.70, p.219-24, 1997.

MILLER, J.A., ORHLER, D.D., SCHOLL, P.J. Moxidectin: Pharmacokinetics and activity against horn flies (Diptera: Muscidae) and trichostrongyle nematode egg production. *Veterinary Parasitology*, n.53, p.133-43, 1994.

OLIVEIRA, G. P. de. Epidemiologia dos nematódeos gastrintestinais de bovinos leiteiros da bacia leiteira da região de São Carlos, Estado de São Paulo. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v.23, n.2, p.189-95, 1988.

OLIVEIRA, G. P. de, MATSUMOTO, T. Prevalência e intensidade de infecção por helmintos em bovinos da bacia leiteira de São Carlos, São Paulo. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v.20, n.12, p.1415-18, 1985.

OLIVEIRA, G.P. de, FREITAS, A.R. de. Doramectin e levamisole no controle dos helmintos de bovinos no início da estação seca. **Ciência Rural**, v.28, n.2, p.277-81, 1998.

PITT, S.R., LANGHOLFF, W.K., EAGLESON, J.S. The efficacy of eprinomectin against induced infections of immature (fourth larval stage) and adult nematode parasites in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.73, n.1-2, p.119-28, 1997.

PRICHARD, R.K., HALL, C.A., KELLY, J.D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. **Australian Veterinary Journal**, n.56, p.239-49, 1980.

PRICHARD, R.H. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future direction for control and research. **International Journal for Parasitology**, v.20, n.4, p.515-23, 1990.

ROBERT, F.H.S., O'SULLIVAN, P.J. Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infecting, v. 1. n.1, p.99-102, 1950.

SAS Institute, SAS/STAT User's guide: statistics, versão 6. 4^{ed}. Cary, v.2, 1993.

SHOOP, W.L. Ivermectin resistance. **Parasitology Today**, v.9, n.5, p.154-9, 1993.

WHITLOCK, H.V. Some modifications of McMaster helminth egg counting technique and apparatus. **Journal Council Science Industry Research of Australia**, v.21, p.177-80, 1948.

ZULALIAN, J., STOUT, S.T., DaCUNHA, A.R., GARCES, T., MILLER, P. Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in cattle. **American Chemical Society**, v.4, n.2, p.381-7, 1994.