

FELIPE POHL DE SOUZA

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA RESISTÊNCIA DE HELMINTOS
GASTROINTESTINAIS DE OVINOS (*Ovis aries*) A ANTI-HELMÍNTICOS, NO ESTADO
DO PARANÁ.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (Área de Concentração Patologia Animal), Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná
Orientadora: Prof^ª. Vanete Thomaz Socol

CURITIBA

1997

FELIPE POHL DE SOUZA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA RESISTÊNCIA DE HELMINTOS
GASTROINTESTINAIS DE OVINOS (*Ovis aries*) A ANTI-HELMÍNTICOS, NO ESTADO
DO PARANÁ.

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (Área de
Concentração Patologia Animal), Setor de Ciências Agrárias, Universidade
Federal do Paraná

Orientador:

Prof^ª Dra. Vanete Thomaz Soccol

Dr. Flavio Echevarria

Prof.Dr. Enio Luz

Curitiba, 03 de julho de 1997

Ao médico veterinário Samuel Pereira Brito (*in memoriam*), um grande amigo que acreditou em Deus, na vida, nos homens e na ciência.

AGRADECIMENTOS

Difícil tarefa, agradecer àqueles que nos ajudaram a realizar este trabalho, não pelo reconhecimento da ajuda, mas pela possibilidade do esquecimento de alguém, que conosco tenha colaborado. Se isto acontecer, deixo de antemão minhas sinceras escusas e meu agradecimento.

À professora Vanete Thomaz Soccol, pela persistência e paciência com que conduziu a orientação deste trabalho, passando-nos não só os conhecimentos científicos, mas também lições de vida.

Ao professor Carlos Eugênio Kantec, pela amizade e orientação dos primeiros passos de minha iniciação científica.

Às colegas médicas veterinárias Cristina Sotomaior e Viviane Milczewski, pela amizade e enorme colaboração na realização dos trabalhos de campo.

À professora Edilene Alcântara de Castro pelo apoio na realização dos trabalhos laboratoriais.

Aos colegas médicos veterinários dos núcleos da Secretaria Estadual do Agricultura e Abastecimento do Estado do Paraná, pela inestimável ajuda na seleção dos rebanhos e realização dos trabalhos de campo.

Às médicas veterinárias Maria Auxiliadora Fonseca Lopes e Maria do Carmo Pessôa Silva, do setor de Epidemiologia da Secretaria Estadual do Agricultura e Abastecimento do Estado do Paraná pela atenção e carinho que dispensaram à realização deste trabalho.

Ao Departamento de Pecuária (DEPEC) da Secretaria Estadual da Agricultura e Abastecimento do Estado do Paraná, na pessoa do seu diretor, o médico veterinário Amir Pasqualin, pelo auxílio financeiro concedido para a realização destes testes.

Ao Departamento de Sanidade Animal (DSA) da Secretaria Estadual da Agricultura e Abastecimento do Estado do Paraná, pelo apoio logístico para a realização deste trabalho.

Ao amigo Renato Nickel pelo apoio e suporte na área de informática.

Às tecnologistas do laboratório de Parasitologia Veterinária do Setor de Ciências Biológicas, Juliana Tracz Pereira e Luciana Henning, pela importante colaboração nos trabalhos de laboratório.

Às acadêmicas de medicina veterinária Fernanda Rosalinski Moraes, Vanessa Picollo Oliveira e a médica veterinária Valéria Natacha Texeira, estagiárias do Laboratório de Parasitologia Veterinária do Setor de Ciências Biológicas, pela dedicação que devotaram à realização dos trabalhos laboratoriais.

Às funcionárias da Biblioteca do Setor de Ciências Agrárias pela maneira gentil e atenciosa com que atenderam nossas solicitações.

À amiga Elza Maria Galvão Ciffoni, pela colaboração na redação deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS.....	x
RESUMO	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	7
2.1. Seleção do Rebanho.....	7
2.2. Regiões Climáticas	8
2.3. Teste de Resistência	10
2.3.1. Exames Coproparasitológicos.....	12
2.3.2. Tratamentos	12
2.3.3. Fórmulas para cálculo da Redução e da Eficácia....	14
3. RESULTADOS.....	15
3.1. Resultados por Região Climática.....	15
3.1.1. <u>Região 1</u> - Sub-Tropical Super Úmido com Geadas	15
3.1.2. <u>Região 2</u> - Sub-Tropical Úmido com Geadas	18
3.1.3. <u>Região 3</u> - Tropical Semi-Úmido.....	19
3.1.4. <u>Região 4</u> - Sub-Tropical Úmido Brando.....	21
3.1.5. <u>Região 5</u> - Temperado Super-Úmido	23
3.2 Resultados por drogas e suas associações.....	24
3.2.1. Ivermectin	25
3.2.2. Moxidectin	27

3.2.3. Albendazol.....	29
3.2.4. Fenbendazol.....	31
3.2.5. Oxfendazol	33
3.2.6. Closantel	35
3.2.7. Tetramisol	37
3.2.8. Tetramisol + Disofenol.....	39
3.2.9. Levamisol.....	41
3.2.10. Closantel + Oxfendazol	43
3.2.11. Ivermectin + Oxfendazol	45
3.2.12. Redução Natural	47
4. DISCUSSÃO	49
5. CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE TABELAS

Tabela I	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 1</u> , levando em consideração pré e pós tratamento.....	16
Tabela II	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 1</u> , levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.....	17
Tabela III	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 2</u> , levando em consideração pré e pós tratamento.....	18
Tabela IV	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 2</u> , levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.....	19
Tabela V	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 3</u> , levando em consideração pré e pós tratamento.....	20
Tabela VI	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 3</u> , levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.....	21
Tabela VII	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 4</u> , levando em consideração pré e pós tratamento.....	22
Tabela VIII	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 4</u> , levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.....	22
Tabela IX	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 5</u> , levando em consideração pré e pós tratamento.....	23
Tabela X	Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos, por grama de fezes, em ovinos da <u>Região 5</u> , levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.....	23
Tabela XI	Porcentagem de Resistência por princípio ativo.....	48
Tabela XII	Resultado da cultura de larvas da colheita do pós tratamento de 6 rebanhos, representando todas as regiões climáticas do estado do Paraná	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa Climatológico do Estado do Paraná.....	9
Figura 2	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a ivermectin.....	25
Figura 3	Resultado do teste de eficácia do ivermectin.....	26
Figura 4	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o moxidectin.....	27
Figura 5	Resultado do teste de eficácia do moxidectin.....	28
Figura 6	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o albendazol.....	29
Figura 7	Resultado do teste de eficácia do albendazol.....	30
Figura 8	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o fendebazol.....	31
Figura 9	Resultado do teste de eficácia do fenbendazol.....	32
Figura 10	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o oxfendazol.....	33
Figura 11	Resultado do teste de eficácia do oxfendazol.....	34
Figura 12	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o closantel.....	35
Figura 13	Resultado do teste de eficácia do closantel.....	36
Figura 14	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o tetramisol.....	37
Figura 15	Resultado do teste de eficácia do tetramisol.....	38
Figura 16	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação tetramisol + disofenol.....	39
Figura 17	Resultado do teste de eficácia do tetramisol + disofenol.....	40
Figura 18	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o levamisol.....	41

Figura 19	Resultado do teste de eficácia do levamisol.....	42
Figura 20	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação closantel + oxfendazol..	43
Figura 21	Teste de resistência da associação closantel + oxfendazol...	44
Figura 22	Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação ivermectin + oxfendazol.....	45
Figura 23	Teste de eficácia da associação ivermectin + oxfendazol.....	46
Figura 24	Resultado da redução natural da contagem de ovos por grama de fezes.....	47

RESUMO

Utilizando-se o teste de redução de ovos por grama de fezes, foi realizado um levantamento da situação da resistência dos helmintos gastrointestinais de ovinos (*Ovis aries*) frente aos anti-helmínticos. Os testes foram realizados em 5 regiões climáticas do Estado do Paraná, trabalhando-se com infecções naturais a nível de campo. Nos testes foram utilizados 10 princípios ativos e 3 associações, abrangendo os 3 principais grupos químicos dos anti-helmínticos de amplo espectro (benzimidazóis, imidazotiazóis e avermectinas) e o closantel, como droga de espectro reduzido. Adotando-se o critério de eficácia superior a 90%, a resistência está presente em 92,3% dos rebanhos testados para o oxfendazol, em 80% para o levamisol, em 85,7% para o tetramisol, em 91,3% para o ivermectin, em 30,8% para o moxidectin, em 85,8% para o closantel, e em 87,5% para as associações tetramisol + disofenol e oxfendazol + closantel. Os outros tratamentos propostos (albendazol, fenbendazol, abamectin, doramectin e oxfendazol + ivermectin) apresentaram 100% de resistência nos rebanhos testados. A resistência múltipla está presente em todos os rebanhos analisados, chamando a atenção para a possibilidade de falência do controle químico das parasitoses gastrointestinais em ovinos no Estado do Paraná. Para minorar esta situação, algumas medidas são sugeridas no presente trabalho, sendo que a mudança de atitudes por parte de ovinocultores, médicos veterinários e autoridades sanitárias do Estado é fundamental para o futuro da ovinocultura paranaense.

ABSTRACT

Anthelmintic resistance of gastrointestinal helminths in sheep, naturally infected was analysed by a faecal egg count reduction test (FECR), in 5 climatic regions of Paraná State, Brasil. Ten anthelmintic drugs and 3 drug associations, belonging to the three principal chemical groups of large spectrum (benzimidazole, imidotiasol and avermectin) and closantel as a reduced spectrum were used. With an efficacy superior to 90% the resistance was observed in 92,3% of the tested flocks to oxifendazole, 80% to levamisole, 85,7% to tetramisole, 91,3 % to ivermectin, 30,8% to moxidectin, 85,8% to closantel and 87,5% to the association of tetramisole + disofenol and oxifendazole + closantel. Some other treatments used had 100% of resistancy. The multiple resistance was present in all analysed flocks. Some suggestions are presented aiming at the minimization of anthelmintic resistance situation in Paraná State.

INTRODUÇÃO

O ovino ancestral, assim como outros ruminantes selvagens, tinha um comportamento migratório. Ao longo do ano percorria uma determinada região em busca de alimento e proteção contra às intempéries do clima. Resquícios deste comportamento ainda podem ser observados nos ovinos “modernos”, pois durante as 24 horas do dia uma ovelha caminha de 6 a 15 quilômetros (GIAMBRUNO, 1995)¹. Este hábito garantia ao ovino uma alimentação de melhor qualidade e uma proteção contra as parasitoses, pois com o deslocamento evitava as reinfecções com larvas de nematelmintes nas pastagens.

Os ovinos foram um dos primeiros animais de importância econômica, a serem domesticados, faz-se referência que a ovinocultura teria sido responsável pela primeira indústria agropecuária da humanidade. A convivência dos ovinos com o homem iniciou no período Neolítico e há evidências de que o homem de Neanderthal utilizava artefatos de lã (ENSMINGER, 1970). Esta convivência fez com que a espécie fosse se adaptando às necessidades do homem, conseqüentemente perdendo suas características primitivas e tornando-se extremamente dependente.

¹ Comunicação pessoal durante o curso de especialização promovido pela AVEPER (Associação dos Veterinários de Pequenos Ruminantes - 1995)

Do início da domesticação até o século XV, os ovinos eram criados em grandes áreas, obedecendo uma migração em busca de pastagens de melhor qualidade. Foi a época de ouro dos pastores, figuras presentes em várias culturas. No século XV os europeus iniciaram os trabalhos com pastagens cultivadas de gramíneas e leguminosas e a utilização de tubérculos para suplementação alimentar (ESMINGER, 1970). Este fato é determinante na modificação dos hábitos migratórios dos ovinos, pois as pastagens cultivadas permitem uma maior lotação e tornam desnecessários os longos deslocamentos em busca de forragens. A alimentação abundante favorece programas de seleção na busca de animais mais produtivos. Estes primeiros “programas” de seleção foram realizados nas regiões de clima temperado, onde o inverno rigoroso determina um controle natural das infecções parasitárias.

A partir do século XIV os ovinos começam a ser introduzidos em novos continentes seguindo os colonizadores. Para a América vieram na segunda viagem de Colombo, em 1493 (ESMINGER, 1970). A introdução desta espécie em regiões distintas da sua origem e seleção determina um processo de adaptação dos ovinos e de seus parasitas. O novo ambiente com clima tropical, subtropical ou temperado brando e muitas vezes com umidade alta, não era o ideal para os ovinos mas foi extremamente favorável para os parasitas. A partir de então, o ovino que tem sua origem em regiões temperadas ou desérticas e com um comportamento migratório, passou a ser criado em regiões de climas quentes e úmidos do

hemisfério sul, isto determinando o aparecimento do maior flagelo da ovinocultura, as infeções parasitárias.

Durante muito tempo os ovinocultores conviveram com os prejuízos causados pelas parasitoses sem alternativas de controle. A utilização de produtos como sulfato de cobre e arsenito de sódio diminuía as infeções, mas eram de difícil aplicação e bastante tóxicos (PEREZ, 1932). Mais tarde, o surgimento de produtos menos tóxicos e com ação mais específica determina uma participação efetiva dos médicos veterinários no controle das parasitoses, através da contagem de ovos e identificação de larvas. O aparecimento na década de 60 do thiabendazol, o primeiro anti-helmíntico de amplo-espectro, parecia ser a solução para todos os problemas e o acompanhamento do médico veterinário foi substituído por esquemas de aplicação de anti-helmínticos predeterminados (ECHEVARRIA, 1996). Depois dos benzimidazóis surgem anti-helmínticos cada vez mais potentes agindo sobre o parasita adulto e as fases larvais como os imiditiazóis, as tetrahidropirimidinas e as lactonas macrocíclicas.

A utilização indiscriminada dos anti-helmínticos levou a um inevitável processo de seleção dos parasitas. E assim, a primeira descrição de cepas resistentes de parasitas de ovinos a anti-helmínticos aconteceu na década de 60, por DRUDGE *et al.* (1964), nos Estados Unidos. A estas seguiram-se outras, principalmente no hemisfério sul. Na Austrália o primeiro caso é assinalado em 1968 (KIERAN, 1994), na Nova Zelândia em 1980, na África

do Sul em 1975, no Uruguai em 1990 e no Brasil em 1967 (WALLER,1994)). Nesta região do mundo, no final da década de 80 e início da década de 90, a resistência tornou-se um problema de grandes proporções. No hemisfério norte, pelas condições climáticas, o problema demorou um pouco mais para preocupar os pesquisadores, mas em novembro de 1993 a Comunidade Econômica Européia (CEE) realizou em Bruxelas uma reunião com representantes de 11 países e 13 indústrias farmacêuticas, para discussão dos problemas da resistência, fazendo algumas recomendações para o controle da resistência aos anti-helmínticos (COLES *et al.* 1994). Isto porque, já existem relatos de resistência a anti-helmínticos em praticamente todos os países europeus, como Espanha (ROJO-VAZQUEZ *et al.*, 1994); Grécia (PAPADOPOULOS *et al.*, 1994); França (DORCHIES *et al.*, 1994) e Eslováquia (PRASLICKA *et al.*, 1994).

Na América Latina os primeiros relatos também ocorreram na década de 60. No Brasil, SANTOS & GONÇALVES (1967) fazem o primeiro relato de resistência. Mais recentemente muitos relatos de resistência, nestes dois países, foram publicados(NARI, 1987; ECHEVARRIA & PINHEIRO,1989; ECHEVARRIA & TRINDADE, 1989; NARI *et al.*, 1990). Estes dados têm chamando a atenção para o problema e a FAO (Food and Agriculture Organization) preocupada com o risco que isto representa, financiou um estudo para verificação dos níveis de resistência a anti-helmínticos na Argentina, no Brasil (no Estado do Rio Grande do Sul), no Paraguai e no Uruguai, países

onde a ovinocultura é importante e tem altos índices pluviométricos (WALLER *et al.*, 1996).

No Estado do Paraná a ovinocultura tinha uma expressão limitada na pecuária, até que na década de oitenta, são iniciadas as importações de ovinos tipo carne (principalmente da raça Suffolk e Hampshire Dow) o que fez com que o Estado passasse a ter o melhor plantel de ovinos tipo carne do país. Em 1992, o Governo do Estado criou um programa de incentivo a ovinocultura trazendo para o Paraná oriundos do Rio Grande do Sul e do Uruguai, aproximadamente duzentos e cinquenta mil ovelhas, que foram distribuídos para pequenas propriedades. Estes dois fatos determinaram que no Estado do Paraná surgisse um sistema de criação único no hemisfério sul ou seja, a criação de ovinos em pequenas áreas de alto valor, e com altas taxas de lotação. Tal sistema determinou um extraordinário nível de contaminação das pastagens, conseqüentemente um sério problema com as parasitoses gastrointestinais, o que levou os proprietários a aumentarem a freqüência de aplicação de anti-helmínticos. Após a implantação deste sistema de criação SOCCOL *et al.*, (1996) analisando 6 rebanhos nas diferentes regiões do Estado detectaram resistência a anti-helmínticos, e apesar disso, não se conhece qual a extensão do problema no Estado.

Com base nesses fatos o presente trabalho foi desenvolvido com o objetivo de:

- a) Contribuir para o estudo da resistência dos parasitas gastrointestinais de ovinos, a anti-helmínticos, no Estado do Paraná;
- b) determinar a eficácia dos anti-helmínticos utilizados no controle da verminose ovina no rebanho paranaense;
- c) estudar a associação de anti-helmínticos, buscando aquelas que apresentem melhor resultado para aplicação imediata;
- d) determinar o percentual do rebanho ovino, do Estado do Paraná, com problema de resistência.

MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Seleção do Rebanho

Foram realizados testes de redução de contagem de ovos por grama de fezes em 25 rebanhos, que possuíam de 50 a 250 animais de diversas raças (suffolk, hampshire, ile de france, texel e seus mestiços). O sistema de manejo dos rebanhos era distinto, indo desde o manejo intensivo, utilizado em criações de animais puro sangue, até a criação totalmente a pasto ou seja criação extensiva.

O critério para escolha das propriedades foi :

- a) o número de animais, que deveria ser superior a 50;
- b) ter na propriedade condições de realizar a pesagem dos animais, para o cálculo correto da dose do anti-helmíntico, por quilo de peso vivo;
- c) número de ovos por grama de fezes , numa primeira amostragem deveria ser superior a 500 OPG (ovos por grama).

2.2. Regiões Climáticas

As propriedades selecionadas estavam distribuídas em 5 das 6 regiões climáticas do Estado do Paraná (Figura 1), que segundo o IAPAR (Instituto Agrônomo do Paraná) são as seguintes:

- a) Tropical Super Úmido;
- b) Tropical Semi-Úmido;
- c) Sub-Tropical Úmido Brando;
- d) Subtropical Úmido com Geadas;
- e) Subtropical Super-Úmido com Geadas;
- f) Temperado Super-Úmido (brando).

A região de clima Tropical Super-Úmido, que corresponde ao litoral do Estado, não teve nenhuma propriedade selecionada por não apresentar uma população ovina relevante.

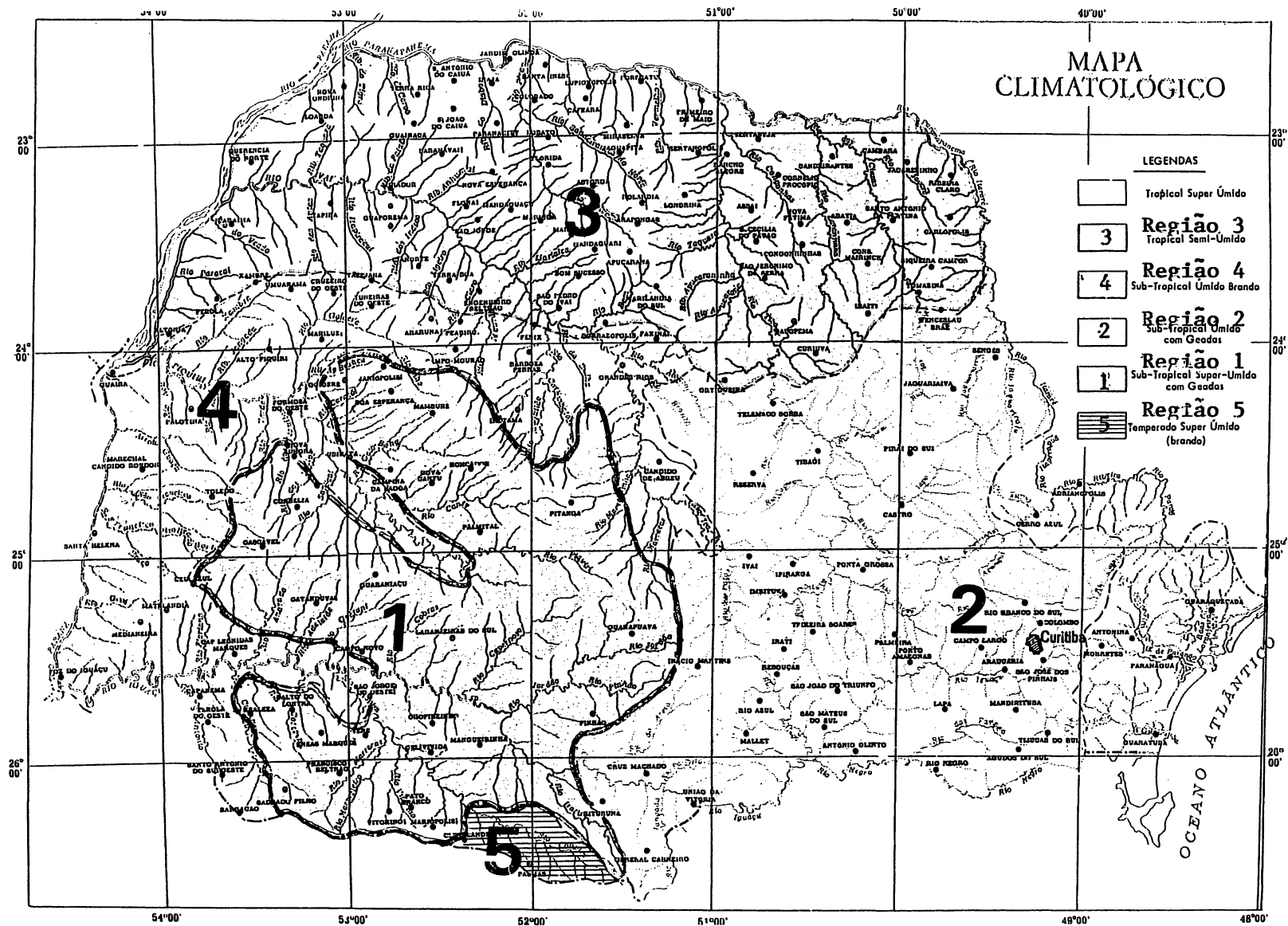


Figura 1 - Mapa climatológico e localização das regiões segundo os tipos de clima

Nas outras regiões, as propriedades encontram-se assim distribuídas:

- a) Tropical Semi-Úmido, 5 propriedades distribuídas em 3 municípios (Jacarezinho, Terra Rica e Paranavaí);
- b) Sub-Tropical Úmido Brando, 2 propriedades distribuídas em dois 2 municípios (Mamborê e Palotina);
- c) Sub-Tropical Úmido com Geadas, 8 propriedades distribuídas em 6 municípios (Palmeira, Campo Largo, Castro, Piraquara, Araucária e Quitandinha);
- d) Sub-Tropical Super-Úmido com Geadas, 9 propriedades distribuídas em 3 municípios (Francisco Beltrão, Guarapuava e Cascavel);
- e) Temperado Super-Úmido (brando), 1 propriedade no município de Palmas.

2.3. Teste de Resistência

O presente trabalho foi realizado a nível de campo, com infecções naturais. Por esta razão, após a seleção da propriedade, um ou vários exames preliminares eram realizados para verificação do nível de contaminação. Quando a contagem de ovos por grama de fezes ultrapassava 500 OPG o teste era realizado.

Em dia pré determinado o rebanho era dividido em lotes de 10 a 20 animais, sendo que na formação dos lotes era considerado peso, idade e sexo procurando torná-los o mais homogêneo possível.

O número de lotes de animais dependia do número de princípios ativos e associações a serem testados, sempre deixando um grupo como controle ou testemunha. Então os animais eram pesados, em seguida, era realizada a colheita de fezes (diretamente da ampola retal) e simultaneamente eram dosificados e marcados. A marcação era feita, com tinta de diferentes cores, na região dorsal do animal.

Após a colheita, em sacos plásticos e acondicionamento em caixas de isopor com gelo, as fezes eram enviadas para o Laboratório de Parasitologia Veterinária do Setor do Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. No laboratório eram realizados os diferentes exames. Entre o 12º e 14º dias após a administração das drogas, era realizada a segunda colheita de fezes, com procedimento idêntico à primeira.

2.3.1. Exames Coproparasitológicos

No laboratório eram realizados exames quantitativos, pelo método de McMaster (GORDON & WHITLOCK, 1939), e exames de flutuação (WILLIS, 1927). Portanto, tínhamos dois resultados que eram comparados e caso houvesse disparidade significativa entre eles os exames eram repetidos. Com relação a isto, adotamos o seguinte critério, quando o exame de “McMaster” é negativo, e o exame de flutuação positivo, considerava-se a amostra com 100 OPG (URQUART *et al.*, 1990).

2.3.2. Tratamentos

Para a realização dos testes foram utilizados 10 princípios ativos e 3 associações, que compreenderam todos os grupos químicos disponíveis no mercado brasileiro.

Princípios ativos:

1 -Benzimidazóis

- Albendazol (ALB)⁽¹⁾
- Fenbendazol (FEB)⁽²⁾
- Oxfendazol (OXF)⁽³⁾

3 -Lactonas Macrocíclicas

- Ivermectin (IVE)⁽⁶⁾
- Abamectin (ABA)⁽⁷⁾
- Doramectin (DOR)⁽⁸⁾
- Moxidectin (MOX)⁽⁹⁾

2 - Imidazotiazóis

- Tetramisol (TET) ⁽⁴⁾
- Levamisol (LEV) ^(5 a, b)

4 - Salicilanilídeos

- Closantel (CLO) ⁽¹⁰⁾

5 - Associações

- Oxfendazol ⁽³⁾ + Closantel ^(10 a, b) (OXF + CLO)
- Oxfendazol ⁽³⁾ + Ivermectin ⁽⁶⁾ (OXF + IVI)
- Disofenol + Tetramisol ⁽¹¹⁾ (DIS + TET)

Os princípios ativos foram utilizados nas seguintes dosagens:

Albendazol (ALB) 10 mg/kg

Abamectin (ABA) 0.02 mg/kg

Closantel (CLO) 15 mg/kg

Disofenol (DIS) 7.5 mg/kg

Doramectin (DOR) 0.02 mg/kg

Fenbendazol (FEB) 7.5 mg/kg

Ivermectin (IVE) 0.02 mg/kg

Levamisol (LEV) 7.5 mg/kg

Ivermectin (IVE) 0.04 mg/kg

Moxidectin (MOX) 0.02 mg/kg

Oxfendazol (OXF) 15 mg/kg

Tetramisol (TET) 8 mg/kg

¹ Pradazole - Laboratório Prado S.A.; ² Panacur - Químio S.a.; ³ Systemex Suspensão – Coopers S.A.; ⁴ Fosverme - Químio S.A.; ^{5 a)} Coopersol Forte - Coopers S.A.; ^{5 b)} Ripercol – Cyanamid Química do Brasil Ltda.; ⁶ Ivomec Injetável - Merck Sharp & Dohme - ME; ⁷ Duotin - Merck Sharp & Dohme - ME; ⁸ Dectomax - Pfizer Ltda.; ⁹ Cydectin - Cyanamid Química do Brasil Ltda.; ^{10 a)} Closantel Fatec - Fatec S.A.; ^{10 b)} Teczamida - Tecpar; ¹¹ Pradoverme - Laboratório Prado S.A.

2.3.3 Fórmulas para cálculo da Redução e da Eficácia

Foram utilizadas duas fórmulas para calcular a eficiência dos produtos utilizados. Uma que leva em conta apenas a contagem de ovos por grama de fezes no pré e pós tratamento e dá o resultado em percentagem de redução na contagem de OPG (UHLINGER *et al.*, 1992), outra que leva em consideração a contagem do grupo controle na segunda colheita e fornece o resultado em percentagem de eficácia (COLLES *et al.*, 1992).

Fórmula 1 (UHLINGER *et al.*, 1992): redução de ovos por grama de fezes

$$R\% = 100 - \left[\frac{T2 \times 100}{T1} \right]$$

onde:

T1 = média pré tratamento

T2 = média pós tratamento

Fórmula 2 (COLLES *et al.*, 1992): percentagem de eficácia

$$E\% = 1 - \left[\frac{T}{C} \right] \times 100$$

onde:

T = média pós-tratamento

C = média do controle na segunda colheita

Quando foi obtido resultados negativos, estes foram representados por

“zero” (0).

RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em tabelas por região climática e em gráficos por princípios ativos. As tabelas relacionam Municípios, princípios ativos e percentagem de redução de ovos por grama de fezes ou eficácia, que leva em consideração a média de OPG do pós tratamento e a média de OPG do grupo controle. Para facilitar, serão denominados, a partir de agora, as regiões climáticas da seguinte maneira: Região 1 - Sub-Tropical Super-Úmido com Geadas; Região 2 - Sub-Tropical Úmido com Geadas; Região 3 - Tropical Semi-Úmido; Região 4 - Sub-Tropical Úmido Brando; Região 5 - Temperado Super-Úmido (brando)

3.1. Resultados por Região Climática

Redução de contagem de ovos de helmintos por grama de fezes por região.

3.1.1. Região 1 - Sub-Tropical Super-Úmido com Geadas

Na Região 1, que teve o maior número de rebanhos estudados ($n = 9$) por possuir a maior população ovina do Estado, foram testados 8 princípios ativos e 3 associações. Observa-se que 5 princípios ativos e duas

associações apresentaram redução superior a 90%, em pelo menos um dos rebanho testados, ficando assim a percentagem de efetividade: closantel e ivermectin foram efetivos em 22,22% dos rebanhos testados, levamisol em 25%; moxidectin em 71,43%; oxfendazol em 14,28%; closantel + oxfendazol em 50% e ivermectin + oxfendazol em 25% dos rebanhos testados. Em dois rebanhos estudados, nenhum tratamento mostrou redução superior a 90%. O grupo testemunha apresentou uma redução média de 49,32% (sem tratamento algum). Quando analisado os diferentes rebanhos controles, observa-se que no rebanho Cascavel I a redução natural foi de 89,29% (Tabela I).

Tabela I - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 1, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO											TESTE- MUNHA
	IVE	MOX	ALB	FEB	OXF	CLO	TET	LEV	TET + DIS	OXI + CLO	OXI + IVE	
Guarapuava I	83,1	-	26,05	47,19	-	13,19	82,48	87,04	77,78	-	-	21,79
Guarapuava II	90,66	99,60	-	-	0	0	-	32,62	-	-	-	49,2
Guarapuava III	0	72,26	-	-	14,16	94,9	-	52,18	-	-	-	49,82
Guarapuava IV	73,33	99,4	-	-	40,91	74,74	-	93,84	-	-	-	45,07
Cascavel I	100	62,40	-	-	90,47	92,06	-	76,09	-	93,06	95	89,29
Cascavel II	73,62	90,97	-	-	86,88	83	-	84,72	-	71,29	51,55	59,22
Cascavel III	0	90,87	-	-	0	70,54	-	68,17	-	98,66	12,7	0
Cascavel IV	17,14	97,7	-	-	44,12	44,64	-	99,04	-	53,75	85,65	41,96
Fc. Beltrão	0	-	32,35	-	-	0	0	-	0	-	-	87,5
% de efetividade	22,22	71,43	0,00	0,00	14,29	22,22	0,00	25,00	0,00	50,00	25,00	
% de não efetividade	77,78	28,57	100	100	85,71	77,78	100	75,00	100	50,00	75,00	

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

Se considerada a eficácia, ou seja, se for levado em consideração o grupo controle, observa-se que quatro princípios ativos e uma associação mostraram resultados superiores a 90% em pelo menos um dos rebanhos testados. A efetividade apresenta os seguintes resultados closantel 22,22%, ivermectin 11,12%, levamisol 25%, moxidectin 42,86%, closantel + oxfendazol 25% dos rebanhos testados (Tabela II).

Tabela II - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 1, levando em consideração o pós tratamento dos grupos testados e do grupo controle.

REBANHO	TRATAMENTO										
	IVE	MOX	ALB	FEB	OXF	CLO	TET	LEV	TET + DIS	OXI + CLO	OXI + IVE
Guarapuava I	71,44	-	27,31	32,47	-	16,97	80,74	82,4	84,87	-	-
Guarapuava II	85,43	99,52	-	-	0	37,04	-	67,38	-	-	-
Guarapuava III	0	49,17	-	-	0	92,49	-	15,89	-	-	-
Guarapuava IV	78,55	98,24	-	-	45,59	38,86	-	90,05	-	-	-
Cascavel I	100	36,36	-	-	-	0	-	0	-	0	76,67
Cascavel II	0	19,44	-	-	69,39	69,23	-	40,78	-	0	0
Cascavel III	33,56	4,71	-	-	32,43	92,62	-	78,12	-	98,25	0
Cascavel IV	0	96,25	-	-	0	19,51	-	96,08	-	63,48	59,19
Fc. Beltrão	0	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-
% de efetividade	11,11	42,86	0,00	0,00	0,00	22,22	0,00	25,00	0,00	25,00	0,00
% de não efetividade	88,89	57,14	100	100	100	77,78	100	75,00	100	75,00	100

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

3.1.2. Região 2 - Sub-Tropical Úmido com Geadas

Na Região 2 foram testados 10 princípios ativos e 3 associações. Destes, 3 princípios ativos e 2 associações, mostraram redução superior a 90% em pelo menos um dos rebanhos testados. Em duas propriedades o levamisol apresentou uma redução de 89%. A efetividade dos tratamentos é a seguinte: closantel 33,34%, levamisol 42,86%, moxidectin 100% e disofenol + tetramisol 50% e closantel + oxfendazol 100% dos rebanhos testados. No rebanho Palmeira I, foi realizado um teste com as lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado brasileiro, sendo que a única droga, deste grupo, que se mostrou eficiente foi o moxidectin (Tabela III).

Tabela III - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 2, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO												TESTE- MUNHA	
	IVE	MOX	ABA	DOR	ALB	FEB	OXF	CLO	TET	LEV	TET + DIS	OXI + CLO		OXI + IVE
Araucárias	-	90,04	-	-	-	-	4,21	96,41	-	89,20	89,72	-	-	0
Palmeiras I	3,47	95,07	76,90	4,02	-	-	-	-	-	89,47	-	-	-	53,33
Palmeiras II	0	98,60	-	-	-	-	65,38	95,32	-	94,74	-	93,94	23,53	0
Palmeiras III	65	-	-	-	-	-	-	84,62	-	-	-	-	-	78,76
Castro	0	-	-	-	0	0	-	12,32	77,09	96,81	92,31	-	-	73,10
Campo Largo	54,29	-	-	-	0	31,43	0	24,28	-	1	-	-	-	0
Piraquara	0	-	-	-	-	0	-	-	-	68,63	-	-	-	0
Quitandinha	6,06	99,38	-	-	-	-	60,68	88,07	-	99,66	-	99,39	58,82	53,90
% de efetividade	0,00	100	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33,33	0,00	42,86	50,00	100,	0,00	
% de não efetividade	100	0,00	100	100	100	100	100	66,67	100	57,14	50,00	0,00	100	

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

Quando se leva em consideração o resultado do grupo testemunha a situação da Região 2 agrava-se ainda mais, pois apenas dois princípios ativos e uma associação apresentam eficácia superior a 90% em pelo menos um dos rebanhos. Mostram efetividade o levamisol em 14,29%, o moxidectin em 75% e closantel + oxfendazol em 50% dos rebanhos testados (Tabela IV).

Tabela IV - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 2, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO												
	IVE	MOX	ABA	DOR	ALB	FEB	OXF	CLO	TET	LEV	TET + DIS	OXI + CLO	OXI + IVE
Araucária	-	30,56	-	-	-	-	0	75	-	36,11	-	-	-
Palmeiras I	11,27	94,48	81,65	34,14	-	-	-	-	-	90,49	-	-	-
Palmeiras II	0	90,77	-	-	-	-	0	60,44	-	53,85	-	76,92	-
Palmeiras III	33,33	-	-	-	-	-	-	33,33	-	-	-	-	-
Castro	0	-	-	-	2,88	0	-	0	79,26	83,33	68,89	-	-
Campo Largo	0	-	-	-	0	0	0	0	-	0	-	-	-
Piraquara	0	-	-	-	-	0	-	-	-	89,18	-	-	-
Quitandinha	50,09	98,74	-	-	-	-	18,54	1,13	-	86,72	-	98,23	77,46
% de efetividade	0,00	75,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,28	0,00	50,00	0,00
% de não efetividade	100	25,00	100	100	100	100	100	100	100	85,70	100	50,00	100

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

3.1.3. Região 3 - Tropical Semi-Úmido

Na Região 3 foram testados 8 princípios ativos e 2 associações, destes 5 princípios ativos e uma associação apresentaram redução superior a 90%, em pelo menos uma das propriedades testadas. Mostraram-se

efetivos closantel em 75%, ivermectin em 40%, levamisol em 50%, moxidectin em 100%, oxfendazol em 100% e closantel + Oxfendazol em 100% dos rebanhos tratados. (Tabela V).

Tabela V - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 3, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO										TESTE- MUNHA
	IVE	MOX	ALB	FEB	OXF	CLO	TET + DIS	TET	LEV	OXI + CLO	
Paranavaí I	34,14	99,53	-	-	-	95,93	-	-	100	97,06	42,57
Paranavaí II	73,89	100	-	-	91,15	42,69	-	-	99,56	-	11,19
Paranavaí III	90,04	97,09	-	-	92,78	90,96	-	-	55,22	-	0
Terra Rica	28,52	100	-	-	96,29	99,14	-	-	69,53	-	0
Jacarezinho	96,97	-	85,71	83,74	-	-	77,78	84,85	-	-	32,54
% de efetividade	40,00	100	0,00	0,00	100	75,00	0,00	0,00	50,00	100	
% de não efetividade	60,00	0,00	100	100	0,00	25,00	100	100	50,00	0,00	

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

Quando o grupo testemunha é levado em conta, apenas os 5 princípios ativos mostram eficácia acima de 90%, apresentando a seguinte efetividade: closantel em 25%, ivermectin em 20%, levamisol em 50%, moxidectin em 100%, oxfendazol em 33.33% (Tabela VI).

Tabela VI - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 3, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO									
	IVE	MOX	ALB	FEB	OXF	CLO	DIS	TET	LEV	OXI + CLO
Paranavaí I	0	96,54	-	-	-	88,24	-	-	100	78,82
Paranavaí II	82,35	100	-	-	81,31	45,24	-	-	99,48	-
Paranavaí III	71,16	95,77	-	-	59,69	68,60	-	-	44,19	-
Terra Rica	66,17	100	-	-	98,08	99,67	-	-	87,69	-
Jacarezinho	96,47	-	58,82	76,47	-	-	52,94	64,71	-	-
% de efetividade	20,00	100	0,00	0,00	33,33	25,00	0,00	0,00	50,00	0,00
% de não efetividade	80,00	0,00	100	100	66,67	75,00	100	1000	50,00	100

Obs.: - princípio não testado no rebanho.

3.1.4. Região 4 - Sub-Tropical Úmido Brando

Na Região 4 foram testados 6 princípios ativos e uma associação, em apenas 2 rebanhos, destes 2 princípios ativos (tetramisol e levamisol) e uma associação (disofenol + tetramisol) apresentaram redução superior a 90% em um dos rebanhos tratados. O levamisol e o tetramisol foram efetivos

em apenas um rebanho cada um, enquanto a associação foi efetiva nos dois rebanhos (Tabela VII).

Tabela VII - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 4, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO							TESTE- MUNHA
	IVE	ALB	FEB	CLO	TET	LEV	TET + DIS	
Mamboré	7,30	58,79	24,77	14,84	96,92	45,72	97,25	0
Palotina	82,63	82,01	33,04	76,05	84,54	93,88	96,98	45,15
% de efetividade	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	50,00	100	
% de não efetividade	100	100	100	100	50,00	50,00	0,00	

Quando se considera a eficácia dos tratamentos nesta região, observa-se que nenhum apresenta efetividade ou seja, não há tratamento com eficácia superior a 90% (Tabela VIII).

Tabela VIII - Resultado do teste de redução da contagem de ovos de helmintos , por grama de fezes, em ovinos na Região 4, levando em consideração pré e pós tratamento.

REBANHO	TRATAMENTO						
	IVE	ALB	FEB	CLO	TET	LEV	TET + DIS
Mamboré	29,36	26,06	33,64	45,63	95,62	36,61	96,91
Palotina	0	38,46	17,58	7,70	65,38	84,62	65,38
% de efetividade	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	50,00
% de não efetividade	100	100	100	100	50,00	100	50,00

3.2 Resultados por drogas e suas associações

O percentual de redução de OPG e eficácia para cada princípio ativo e associação são apresentados, dando uma visão global da efetividade dos tratamentos em todas as regiões. Considera-se como efetivos os tratamentos que tenham alcançado uma redução de OPG ou eficácia superior a 90%. Para o abamectin e doramectin apenas um rebanho foi testado, não sendo portanto, confeccionado gráfico para estas drogas. Todavia elas não se apresentaram efetivas.

Em um dos rebanhos onde já apresentava resistência, este princípio foi testado em concentração 100% superior ao recomendado, com objetivo de verificar se aumentando a dosagem, aumentar-se-ia o percentual de redução de OPG. O resultado foi decepcionante.

3.2.1. Ivermectin

O ivermectin, um dos produtos mais utilizados nos rebanhos paranaenses, foi testado em 24 rebanhos, mostrando-se efetivo em 4 (16,6%) e em 9 (37,5%) rebanhos o percentual de redução foi inferior a 10% (Figura 2).

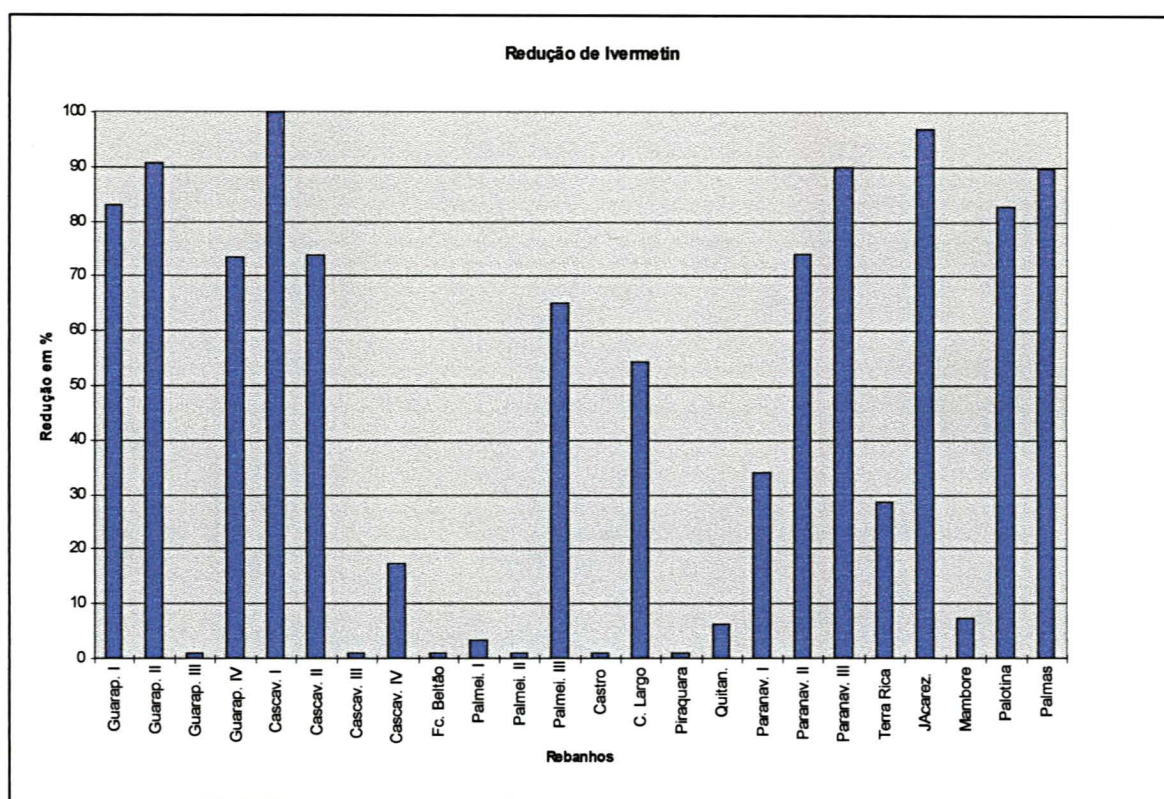


Figura 2 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o ivermectin.

Quando se considera apenas a eficácia, há efetividade em apenas dois rebanhos, ou seja, 91,67% dos rebanhos mostram resistência a este produto (Figura 3).

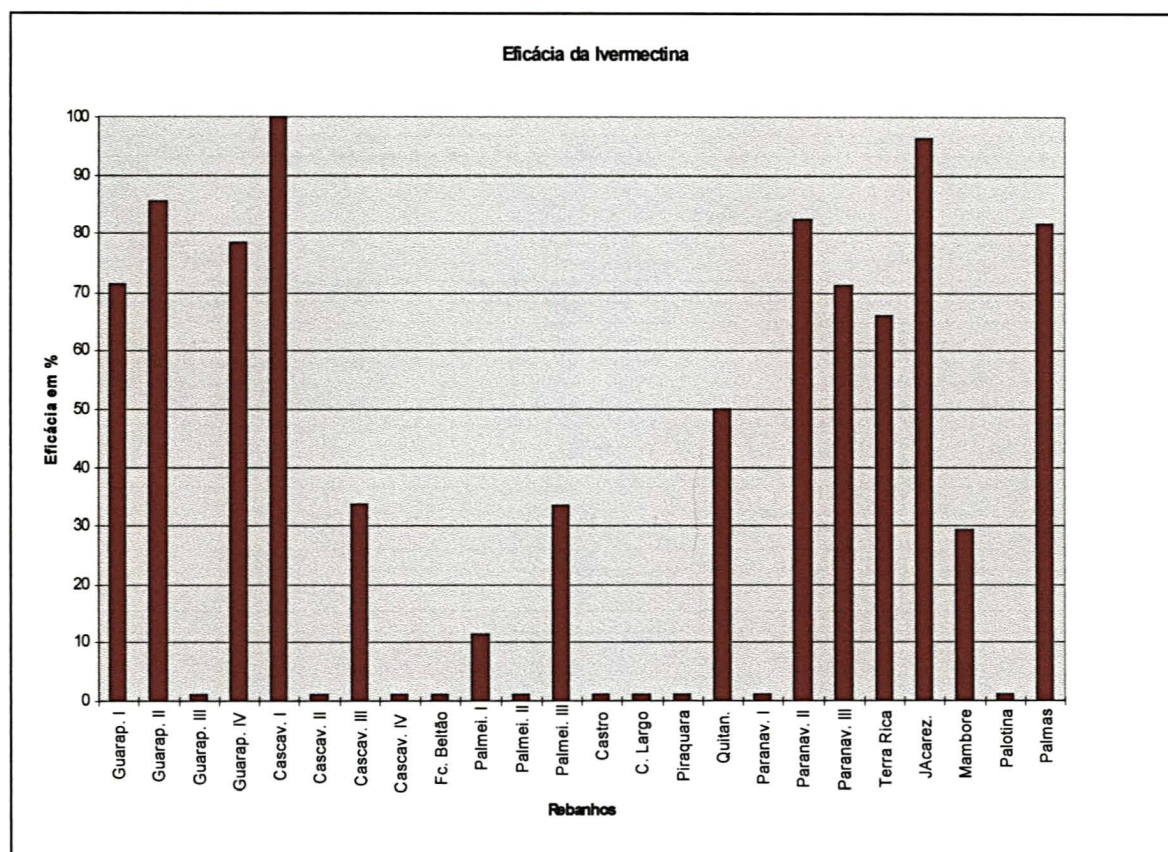


Figura 3 - Resultado do teste de eficácia do ivermectin.

3.2.2. Moxidectin

O moxidectin foi testado em 15 rebanhos apresentando uma redução acima de 90% em 86,67%, sendo que em 46,67% dos rebanhos o percentual de redução chegou a 100%. Todavia, 2 rebanhos mostraram resistência (Figura 4).

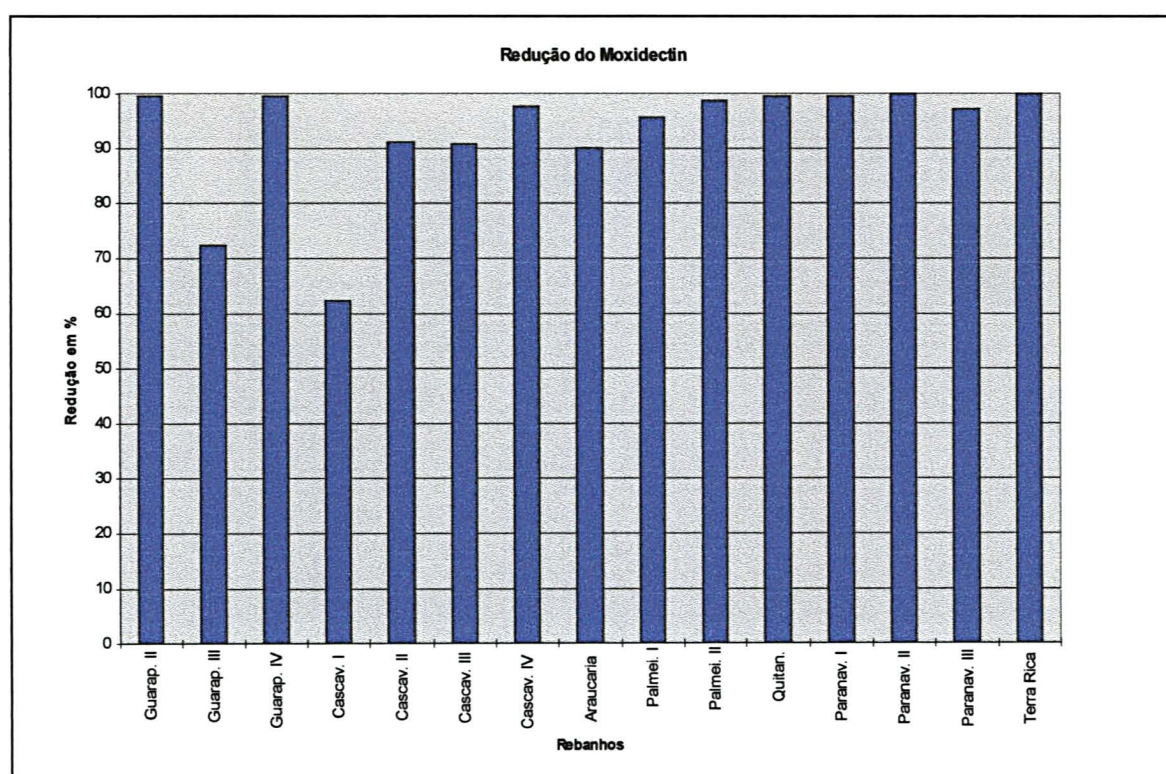


Figura 4 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o moxidectin.

Quanto à eficácia, temos que 30,77% dos rebanhos testados apresentaram resistência ao moxidectin, sendo que no rebanho Cascavel III a eficácia é de apenas 4,71% (Figura 5).

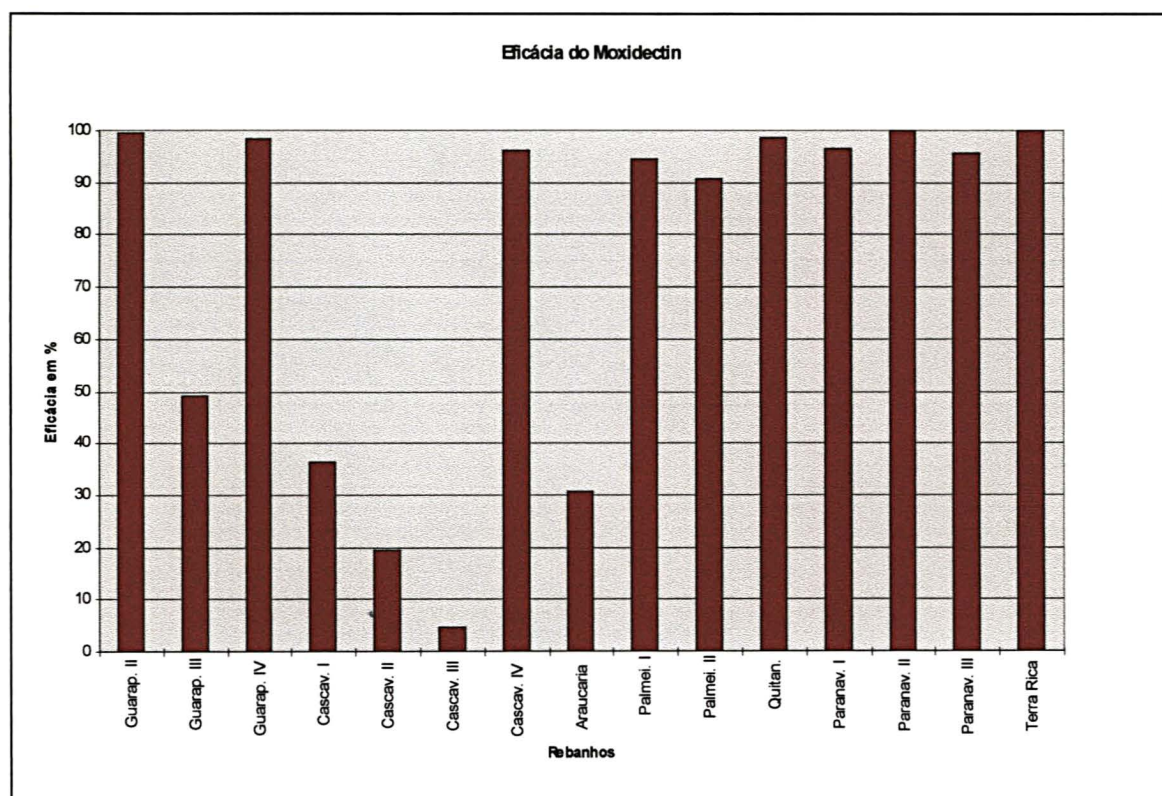


Figura 5 - Resultado do teste de eficácia do moxidectin.

3.2.3. Albendazol

Para o albendazol testado em 8 rebanhos, não houve em nenhum deles redução efetiva. Em apenas 2 rebanhos o percentual de redução foi acima de 80%. (Figura 6).

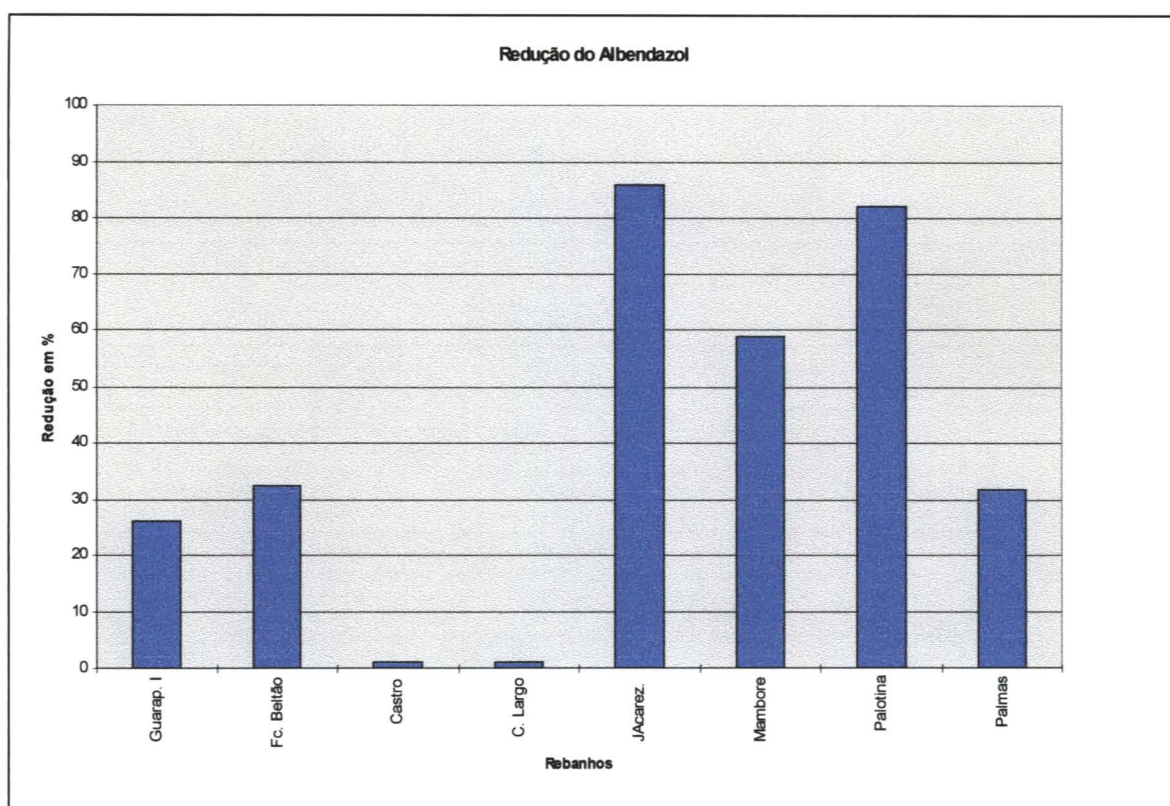


Figura 6 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o albendazol.

Quando se leva em consideração o grupo controle, a eficácia do produto não ultrapassou 60% (Figura 7). Em alguns rebanhos verificou-se um efeito contrário, havendo um aumento na contagem de ovos por grama de fezes.

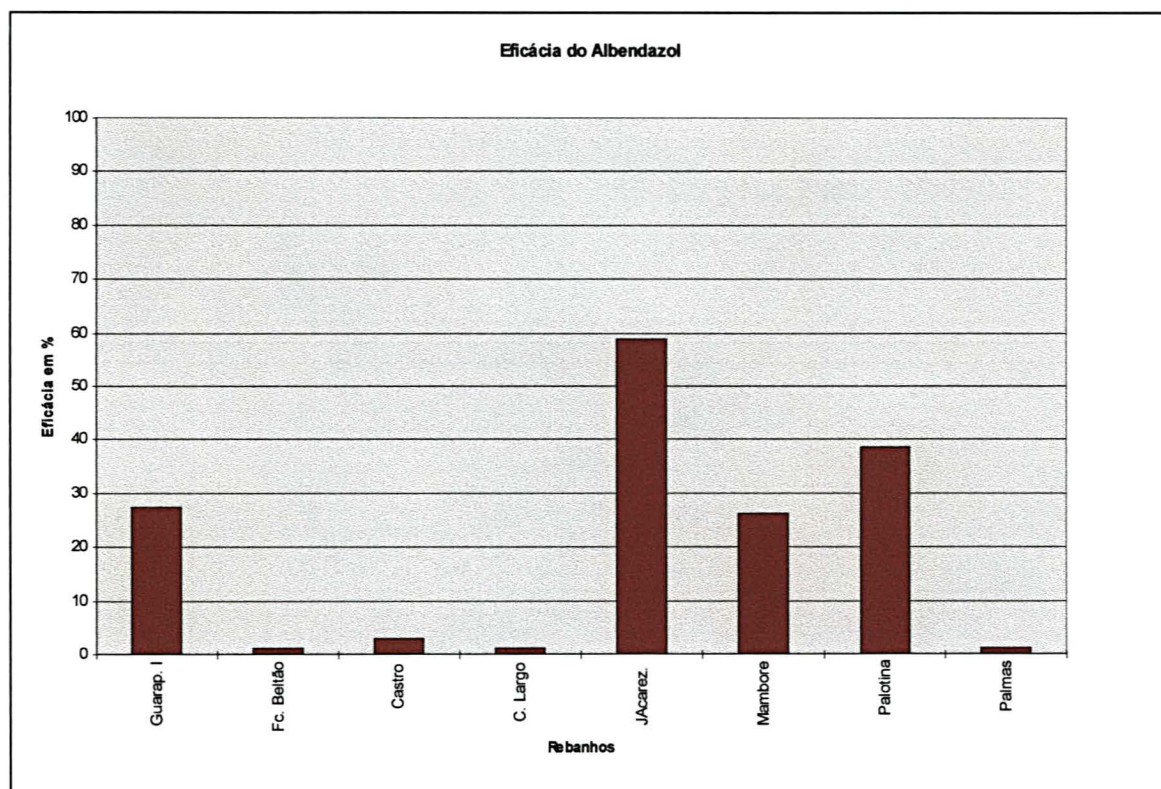


Figura 7 - Teste de eficácia para o albendazol.

3.2.4. Fenbendazol

O fenbendazol foi testado em 7 rebanhos e como os demais princípios ativos do grupo dos benzimidazóis, apresentou resistência em 100% dos rebanhos, e apenas um com eficácia superior a 70% (Figuras 8 e 9).

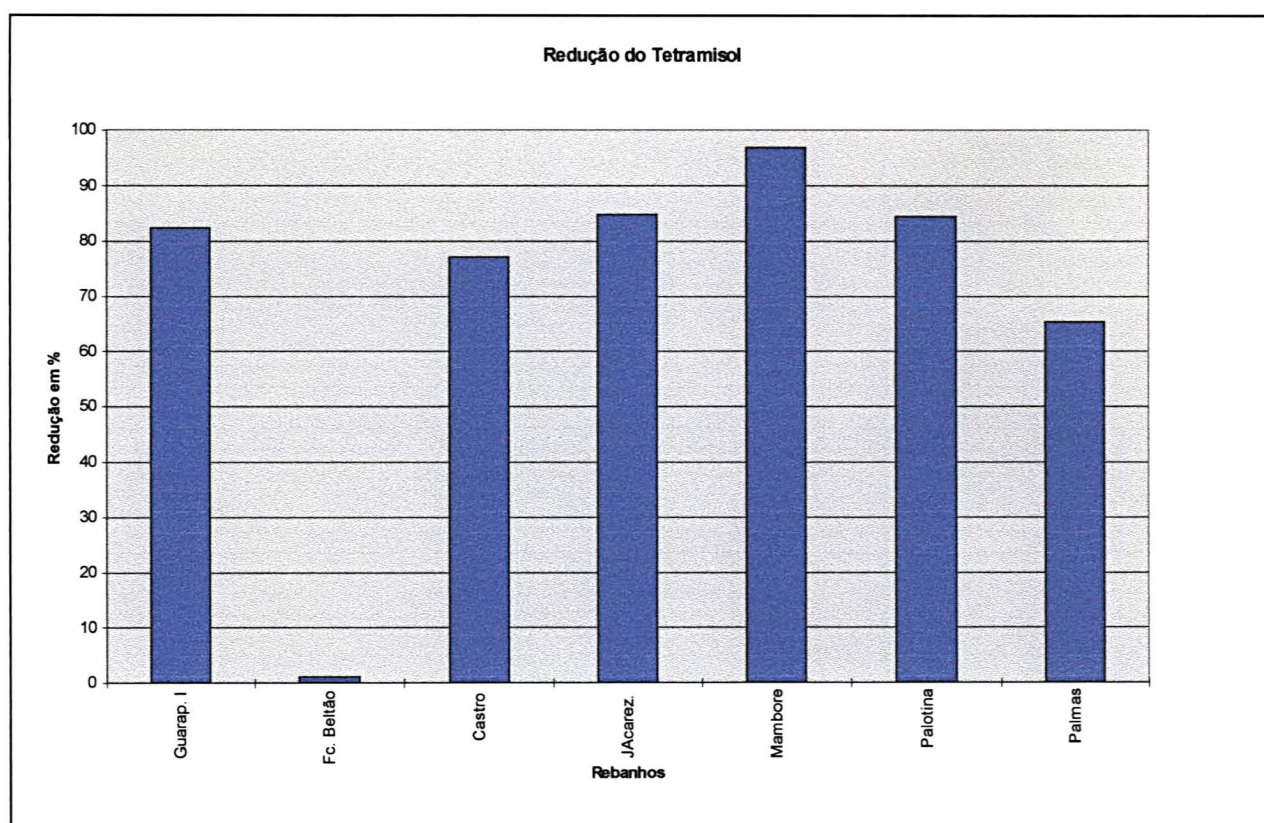


Figura 8 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o fenbendazol.

Como para os demais princípios ativos do grupo dos benzimidazóis, o fenbendazol apresentou resistência a 100% dos rebanhos. Em apenas um rebanho a eficácia superou 70%. Aqui também é verificado, em alguns casos, aumenta na eliminação de ovos no pós tratamento.

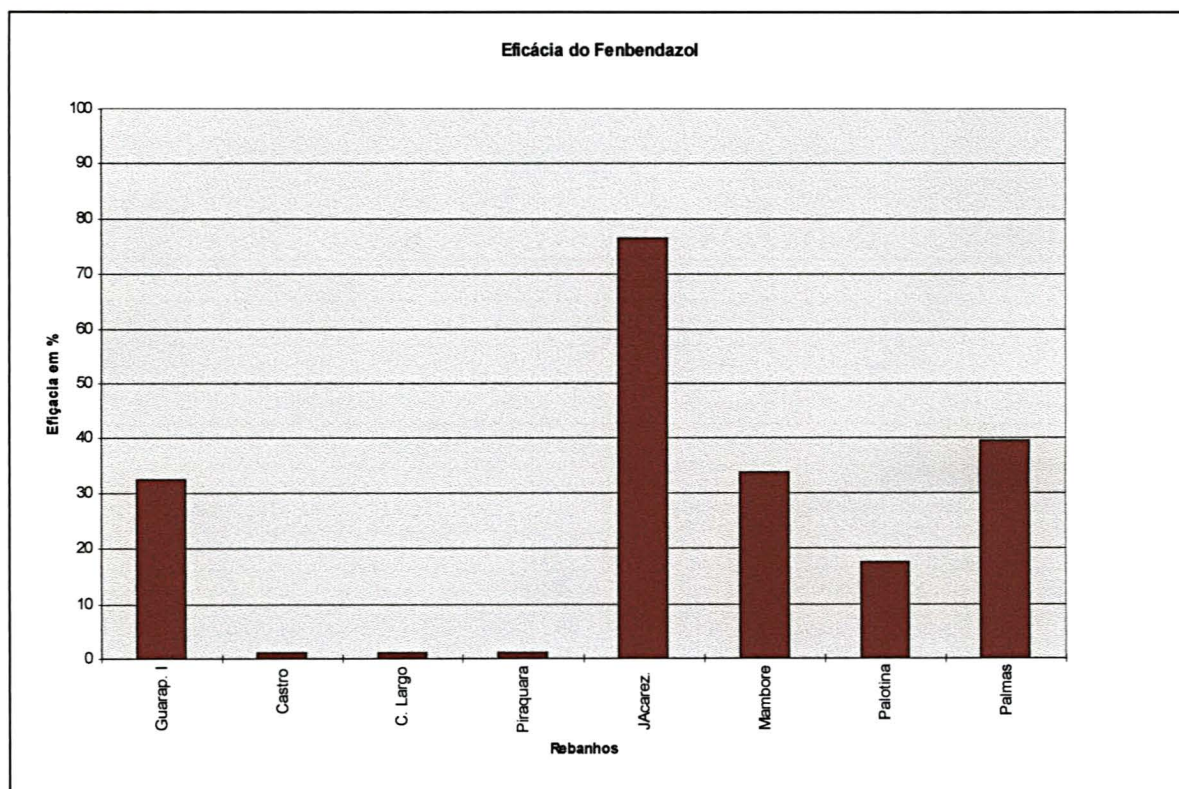


Figura 9 - Teste de eficácia para o fenbendazol.

3.2.5. Oxfendazol

O oxfendazol foi testado em 15 rebanhos e apresentou redução efetiva em 28,57% deles (Figura 10). Quanto a eficácia, ele foi efetivo em apenas 1 rebanho, mas atingiu um percentual de 98,8% (Figura 11). Este princípio foi utilizado em dosagem 100% superior aos demais benzimidazóis, no entanto, a resistência a este produto esteve presente em 92,3% dos rebanhos.

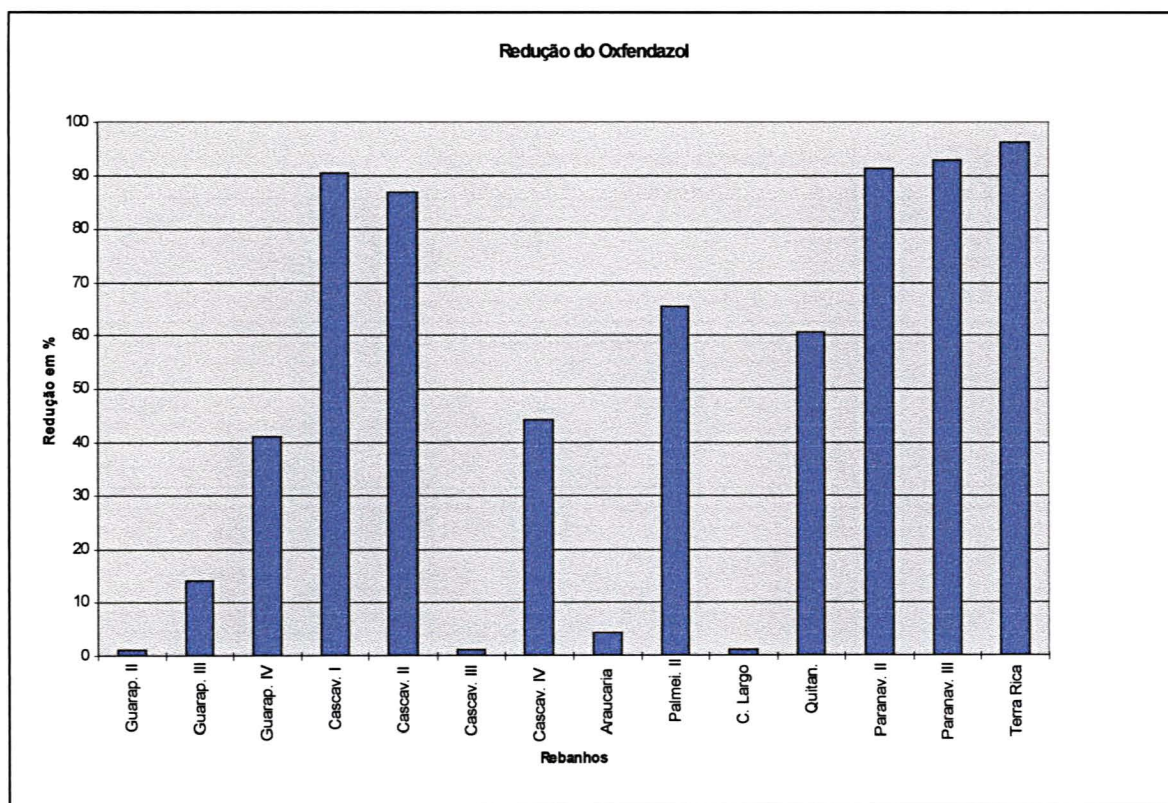


Figura 10 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o oxfendazol.

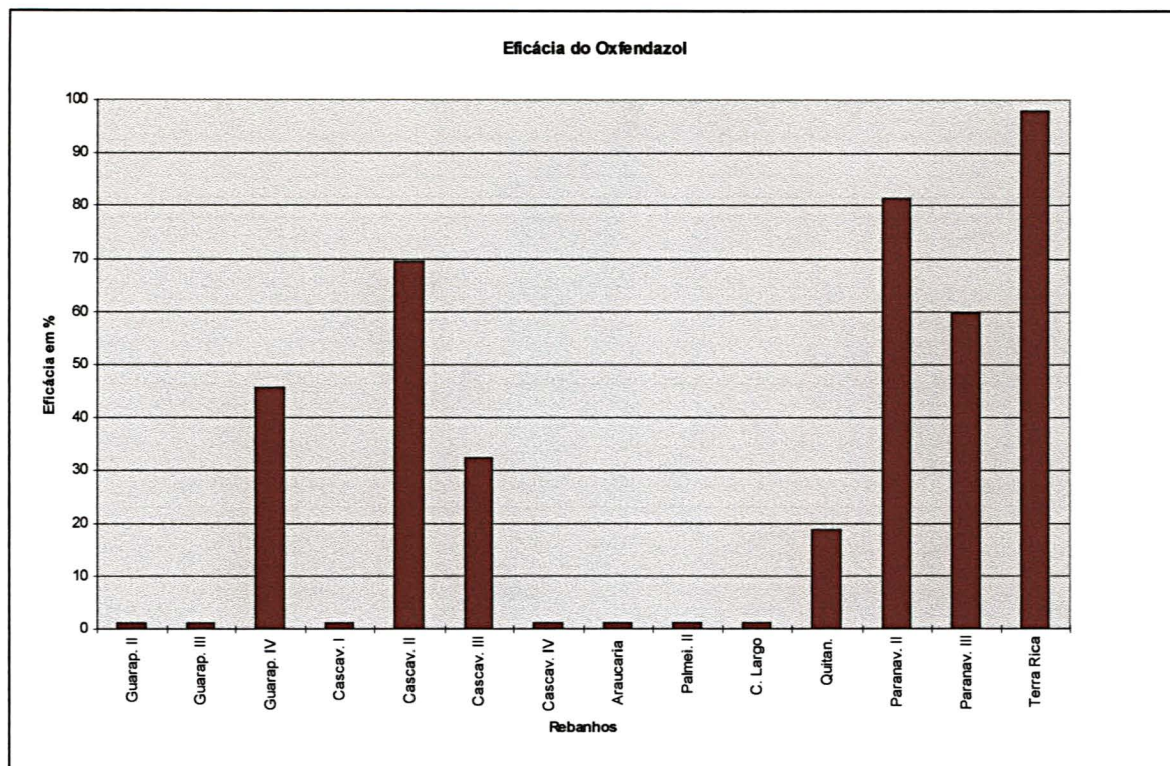
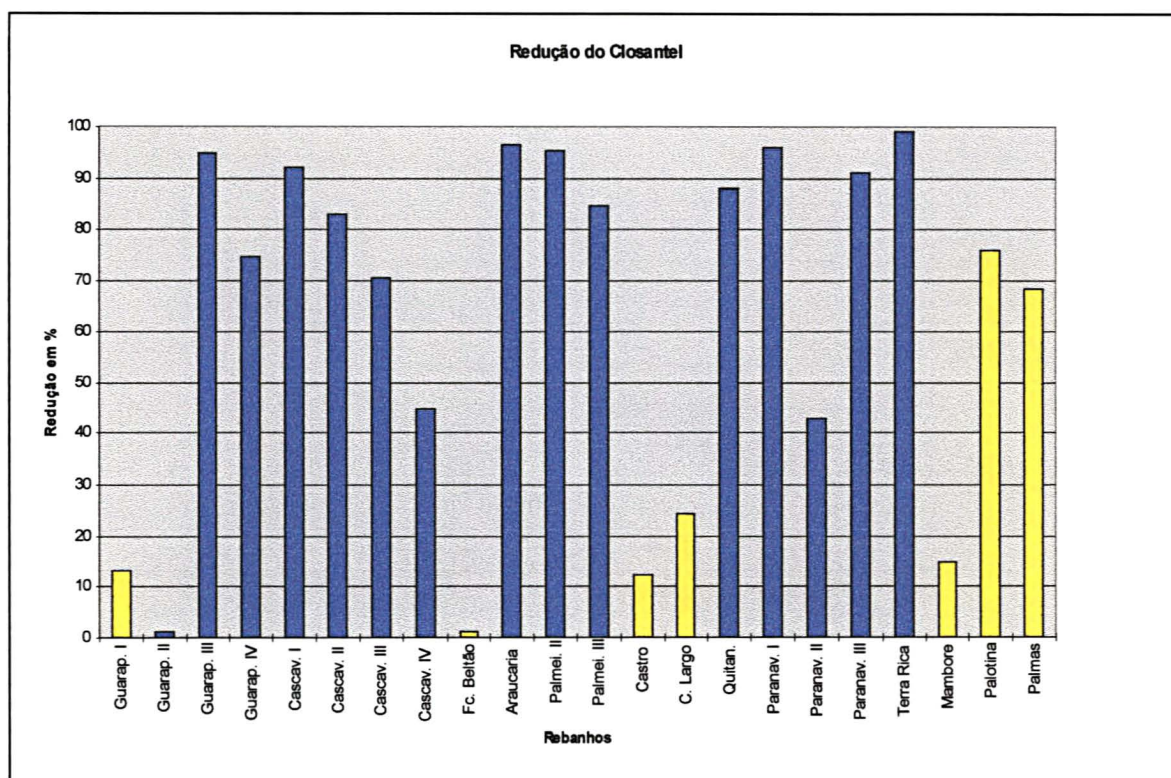


Figura 11 - Teste de eficácia para o oxfendazol.

3.2.6. Closantel

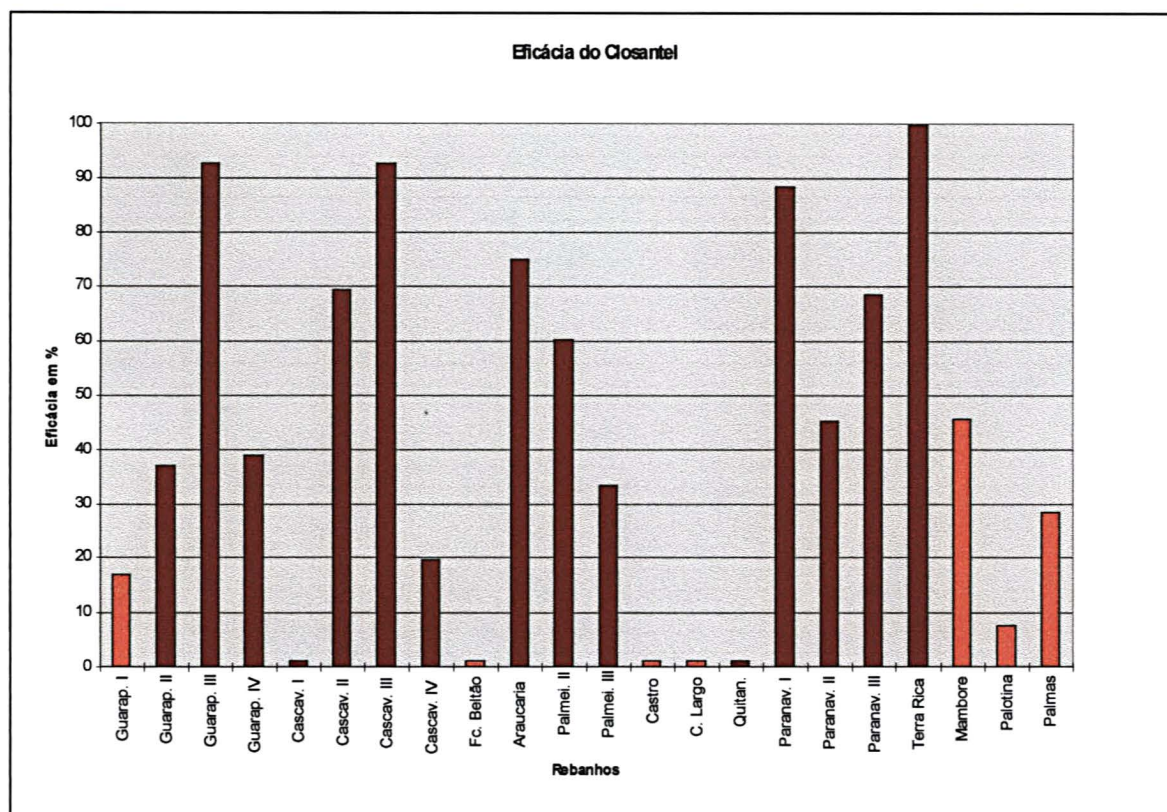
Para o closantel, dois produtos comerciais foram utilizados: Closantel da Fatec (a) e Teczamida, TECPAR (b). Ele foi testado em 22 rebanhos e apresentou efetividade em 31,82% deles, quando consideramos redução superior a 90%. Se considerarmos a redução de 70%, por ser o closantel uma droga de ação específica, então teremos uma efetividade de 54,54% (Figura 12).



OBS.: Barras escuras - CLO ^a e barras claras - CLO ^b

Figura 12 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o closantel.

Se considerar a eficácia por produto comercial, verifica-se que tem-se uma efetividade em torno de 90% em 14,29%, e a 70% de 18,18% (Figura 13).



OBS.: Barras escuras - CLO ^a e barras claras CLO ^b

Figura 13 - Teste de eficácia para o closantel.

3.2.7. Tetramisol

O tetramisol foi testado em 7 rebanhos apresentando-se efetivo em apenas um deles, se considerado a redução e eficácia em 90% (Figura 14 e 15).

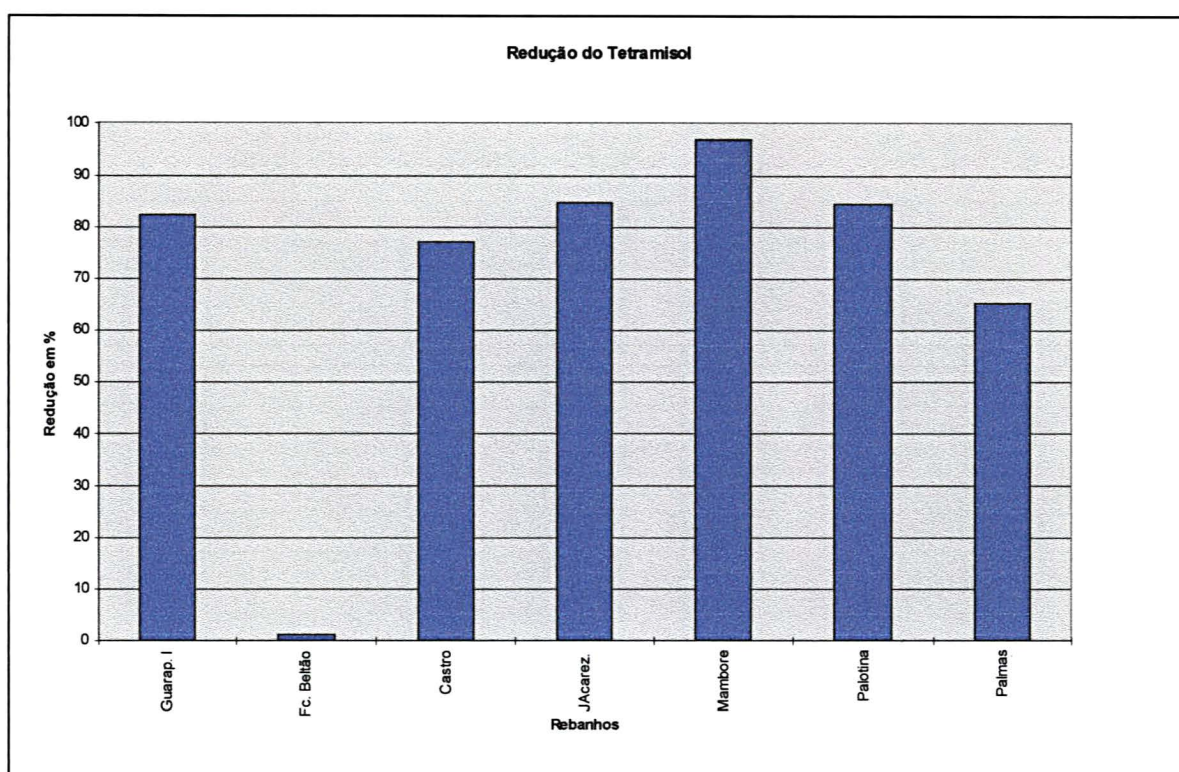


Figura 14 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o tetramisol.

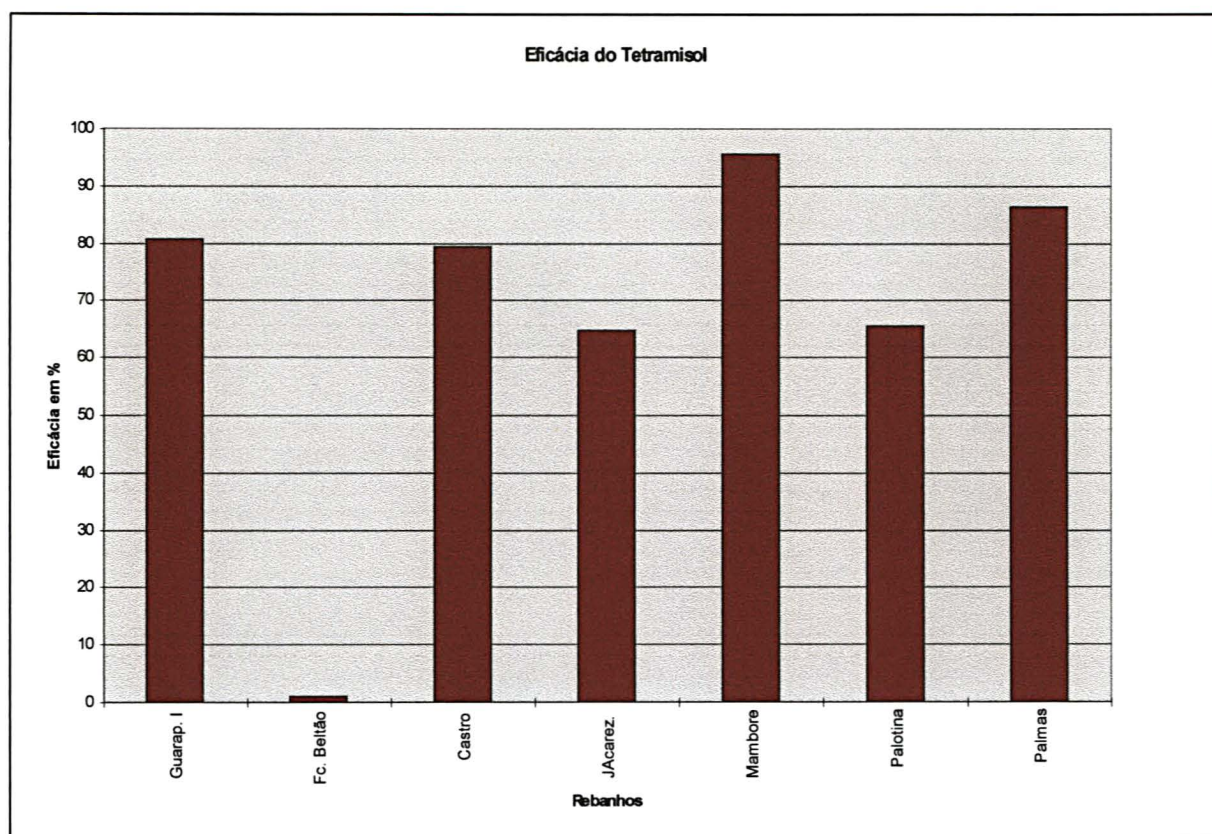


Figura 15 - Teste de eficácia para o tetramisol.

3.2.8. Tetramisol + Disofenol

A associação tetramisol + disofenol, foi testada em 9 rebanhos e apresentou redução efetiva em 3 destes (Figura 16).

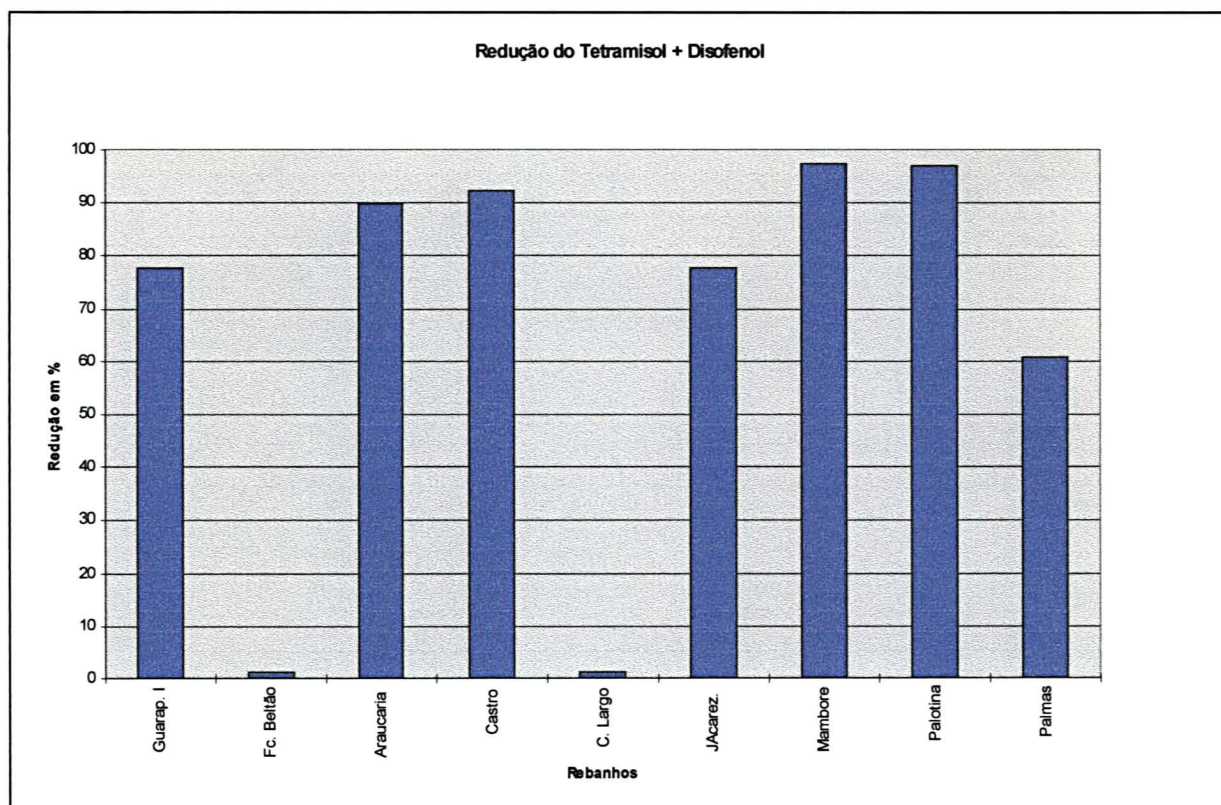


Figura 16 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação tetramisol + disofenol.

Quando se considera a eficácia, esta associação é efetiva em apenas 1 rebanho e um dos rebanhos apresentou eficácia acima de 80% (Figura 17).

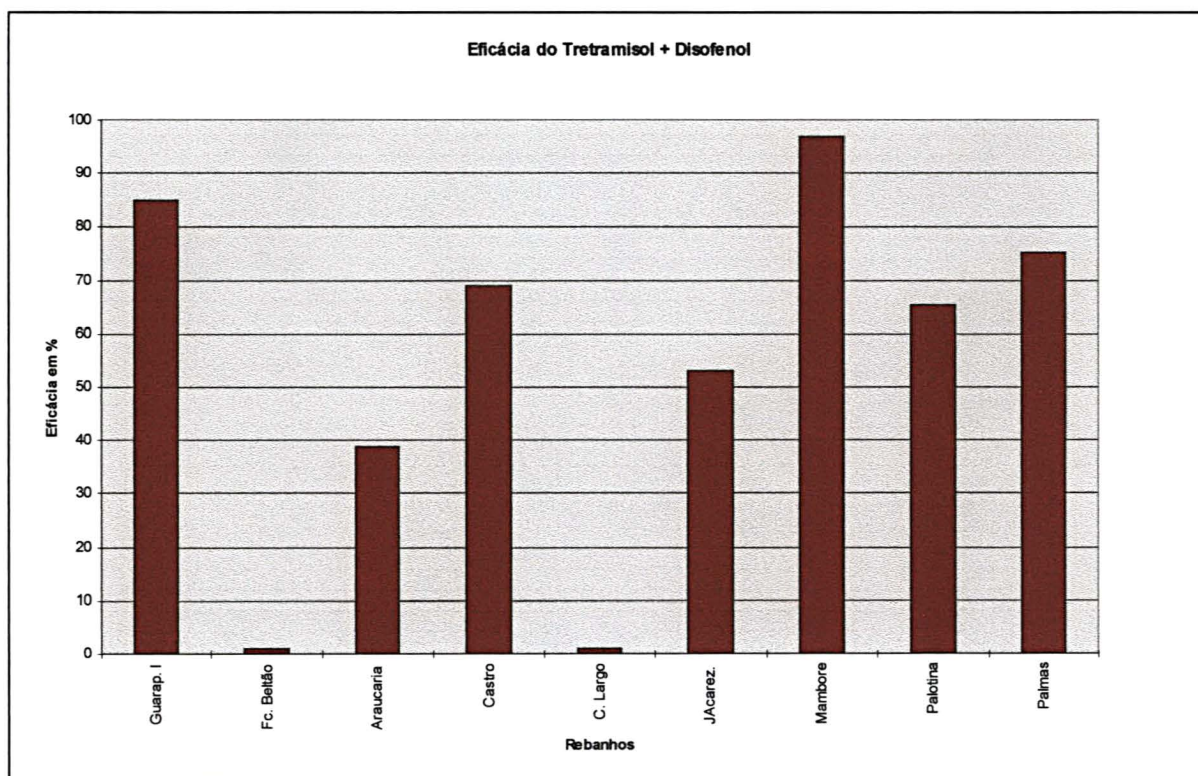
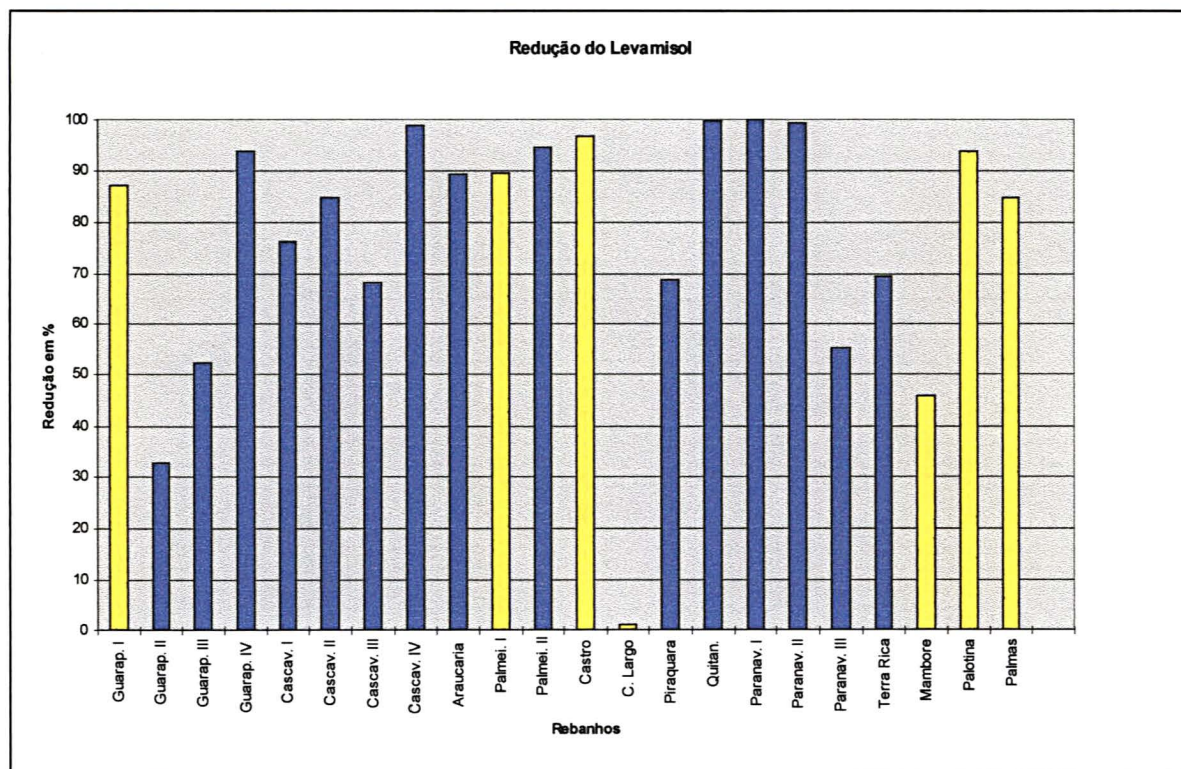


Figura 17 - Teste de eficácia para a associação tetramisol + disofenol.

3.2.9. Levamisol

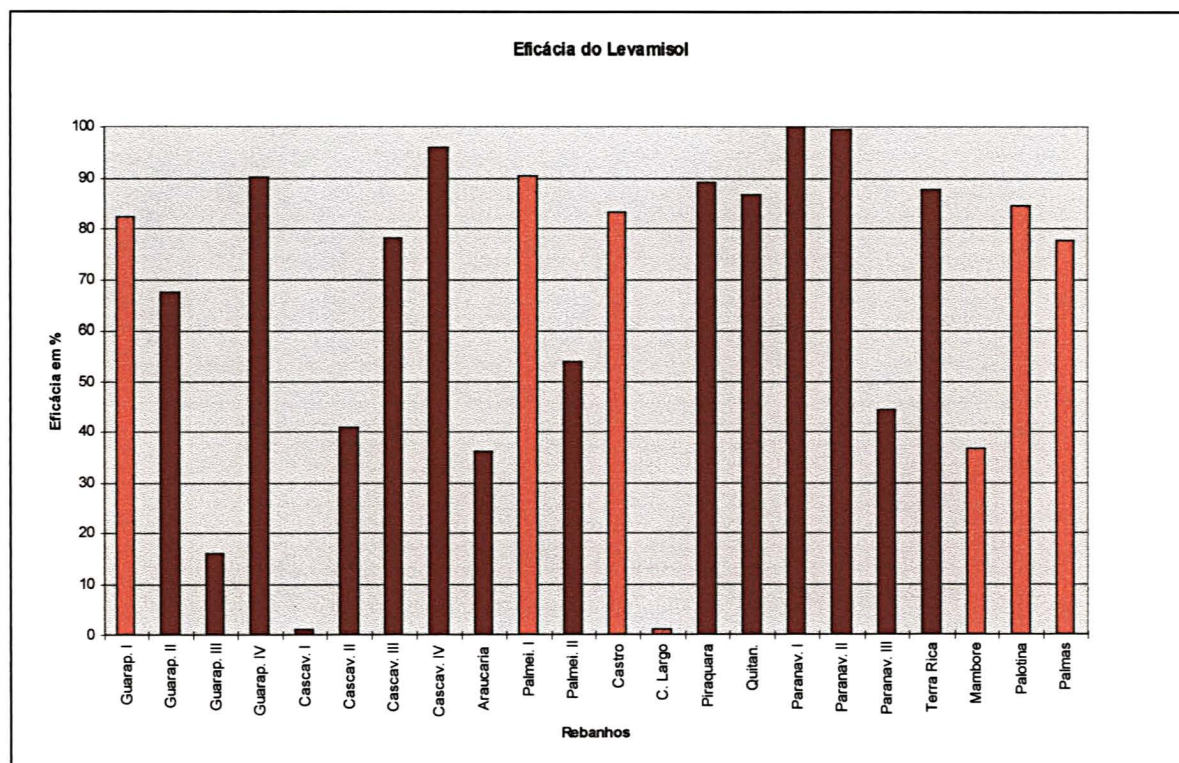
O levamisol foi testado em 22 rebanhos, apresentando redução efetiva em 43,47% deles (Figura 18).



OBS.: Barras escuras - LEV ^a e barras claras - LEV ^b

Figura 18 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para o levamisol.

Quanto a eficácia, o levamisol mostra-se efetivo em 20% dos rebanhos. Todavia, em 60% dos rebanhos ele apresenta uma eficácia superior a 80% (Figura 19).



OBS.: Barras escuras - LEV ^b e barras claras LEV ^a

Figura 19 - Teste de eficácia para o levamisol.

3.2.10 Closantel + Oxfendazol

A associação closantel + oxfendazol foi testada em 7 rebanhos mostrando um redução acima de 90% em 5 deles ou seja em 71,4% (Figura 20).

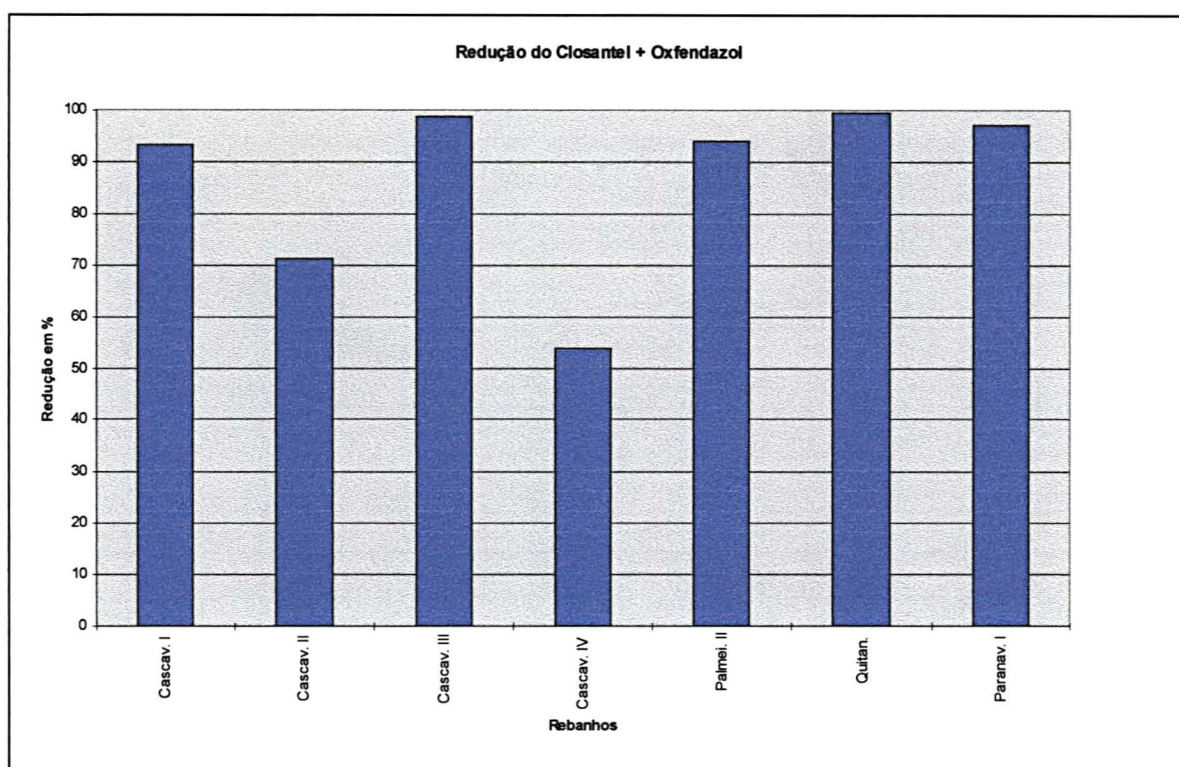


Figura 20 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação closantel + oxfendazol.

Quanto a eficácia, esta associação foi efetiva a nível de 98% em dois rebanhos (Figura 21).

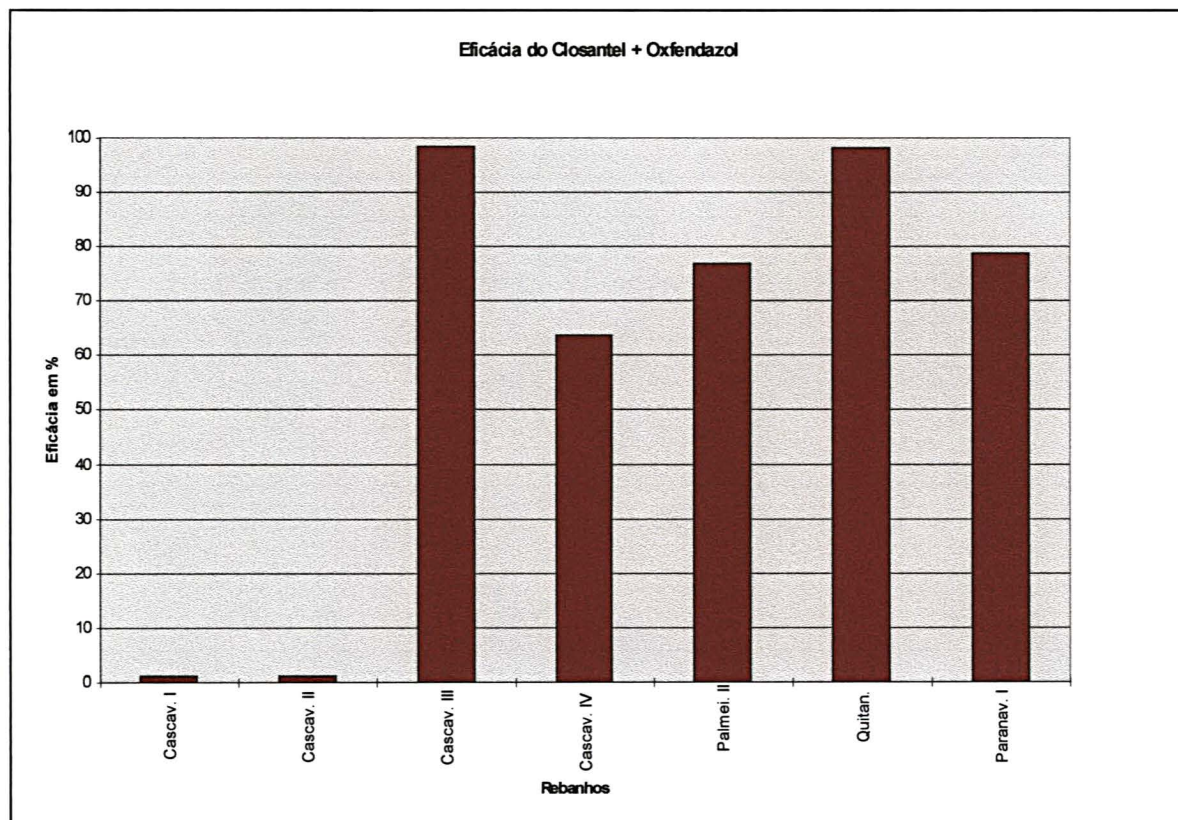


Figura 21 - Teste de resistência da associação closantel + oxfendazol.

3.2.11 Ivermectin + Oxfendazol

A associação ivermectin + oxfendazol foi testada em 6 rebanhos e apresentou redução em apenas um deles (Figura 22). Quanto a eficácia esta associação não mostrou efetividade (Figura 23).

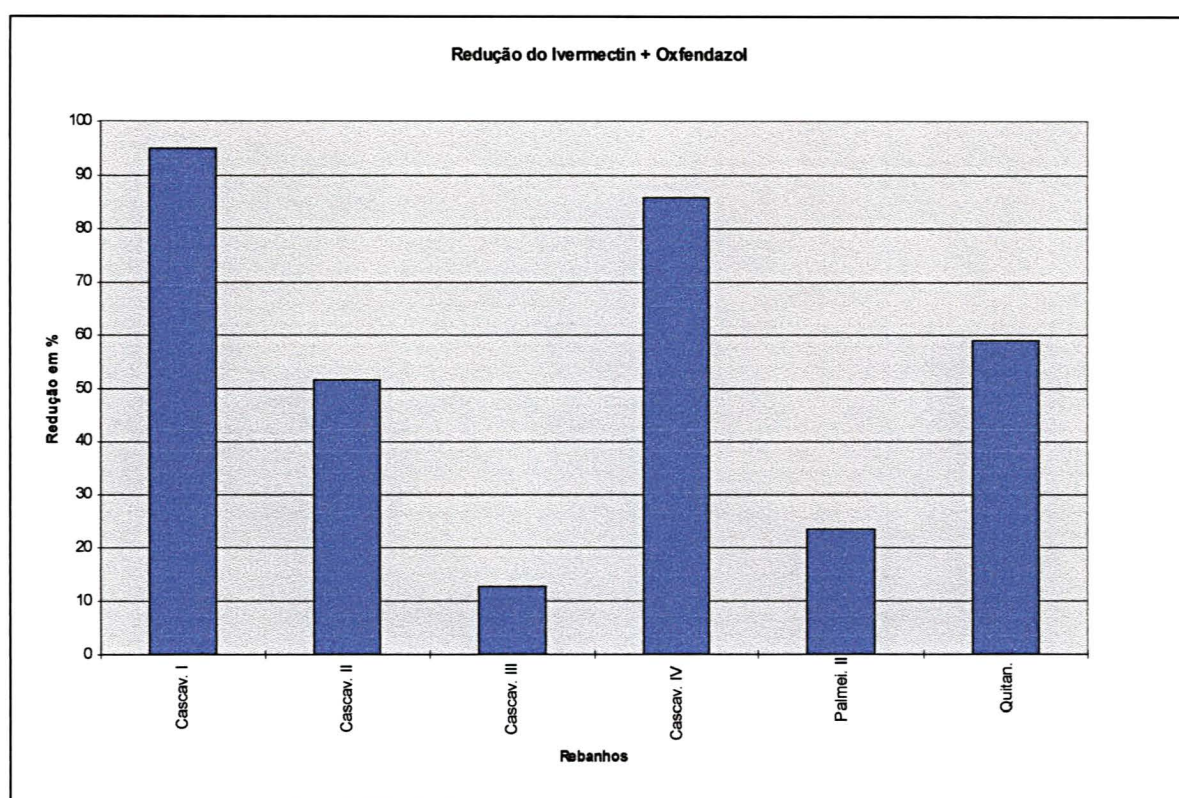


Figura 22 - Resultado do teste de redução da contagem de ovos por grama de fezes para a associação ivermectin + oxfendazol.

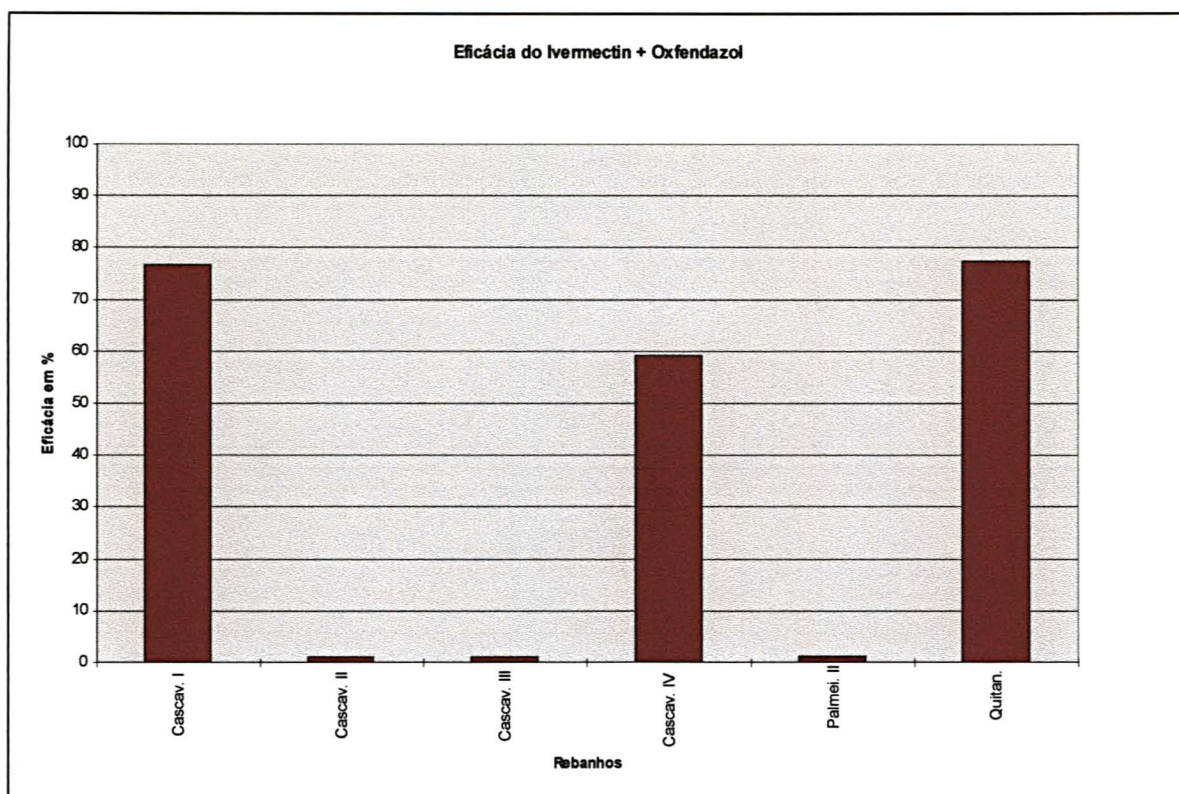


Figura 23 - Teste de eficácia da associação ivermectin + oxfendazol.

3.2.12 Redução Natural

Redução Natural

Foi observada uma redução natural em 16 dos 25 rebanhos testados e em 4 deles essa redução superou os 70%; em 40% dos rebanhos o percentual de redução natural foi igual ou superior a 50% (Figura 24).

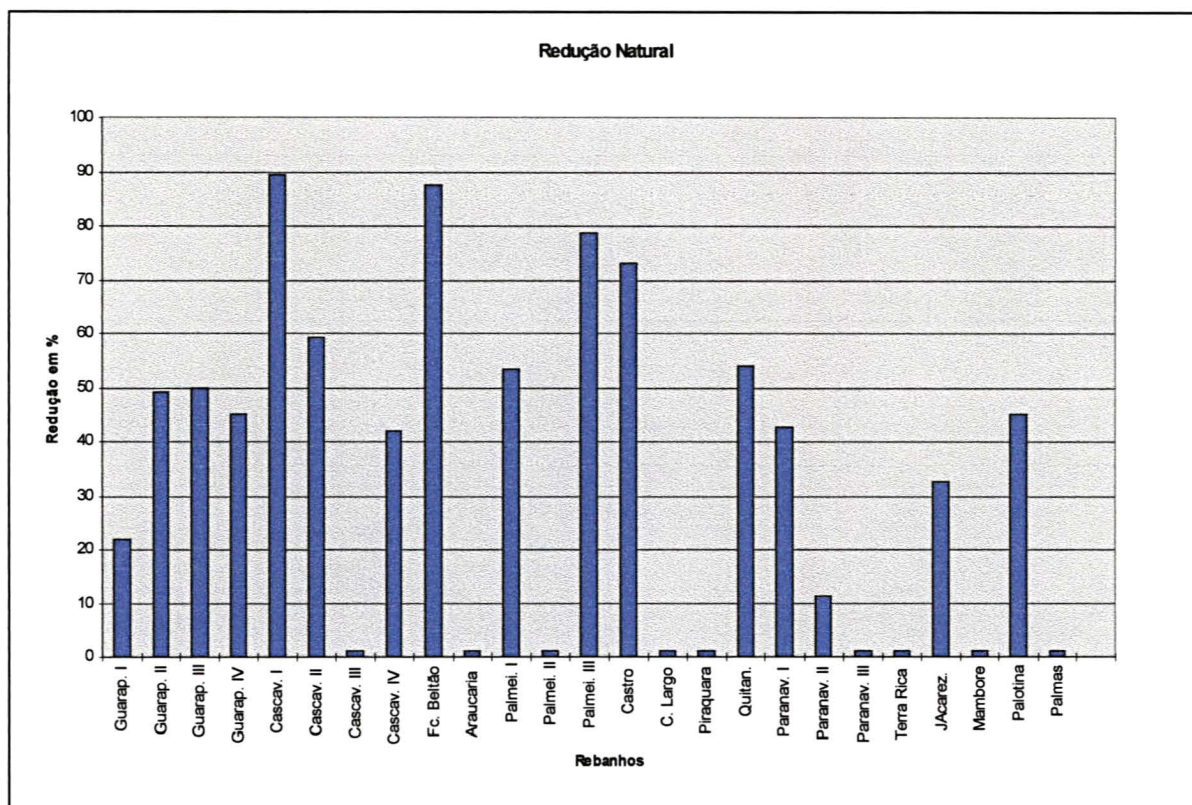


Figura 24 - Resultado da redução natural da contagem de ovos por grama de fezes.

Em resumo, quando se considera a redução e eficácia em “níveis de corte” de 90 e 95%, observa-se pequena diferença (Tabela XI).

Tabela XI - Percentagem de Resistência por princípio ativo.

	TRATAMENTO												
	IVE	MOX	ABA	DOR	ALB	FEB	OXF	CLO	TET	LEV	TET + DIS	OXI + IVE	OXI + CLO
	n = 24	n = 15	n = 1	n = 1	n = 8	n = 8	n = 14	n = 22	n = 7	n = 23	n = 9	T = 6	n = 7
R > 90%	83,2	13,3	100	100	100	100	71,4	68,2	85,7	65,2	66,7	100	28,6
R > 95%	91,3	33,3	100	100	100	100	92,3	81,8	85,7	78,3	77,8	100	57,1
E > 90%	91,3	30,8	100	100	100	100	92,3	85,8	85,7	80	87,5	100	85,7
E > 95%	91,3	38,5	100	100	100	100	92,3	95,2	85,7	85	87,5	100	85,7

O resultado da cultura de larvas em 6 rebanhos que representam todas as regiões climáticas, onde o trabalho foi realizado, mostra um quadro de resistência multi genérica com predominância do gênero *Haemonchus* (Tabela XII).

Tabela XII - Resultado da cultura de larvas da colheita do pós tratamento de 6 rebanhos, representando todas as regiões climáticas do estado do Paraná

TRATAMENTO	REBANHO					
	CASTRO	CAMPO LARGO	GUARAPUAVA I	MAMBORÊ	PALMAS	PALOTINA
Albendazol e fenbendazol (benzimidazóis)	Hae	Hae, Co	Hae, Co	Hae, Co	Hae, Tri	Hae, Tri
Tetramisol e levamisol (imidazotiazóis)	Hae, Co	Co	Co, Tri	Hae	Hae, Co	Hae, Tri
Closantel	Tri, Co, Hae	Co, Hae	Co, Hae	Hae	Tri, Oe	Hae
Ivermectin	Hae, Tri	Hae, Oe	Hae, Tri	Hae	Tri	Tri, Stro
Disofenol + tetramisole	Hae	Co, Hae	Tri, Hae	Tri, Hae	Oe, Hae	Hae
Control group	Hae, Co, Tri, Oe	Co, Hae, Oe, Os	Hae, Co, Os, Oe, Tri	Co, Hae, Tri, Oe	Hae, Tri, Os, Ne	Hae, Tri, Co, Stro

Co - *Cooperia* sp.; Hae - *Haemonchus* sp.; Ne - *Nematodirus* sp.; Oe - *Oesophagostomum* sp.; Os - *Ostertagia* sp.; Stro - *Strongyloides* sp.; Tri - *Trichostrongylus* sp.

DISCUSSÃO

A presença de resistência dos parasitas gastrointestinais aos anti-helmínticos pode ser observada, a nível de campo, com o aparecimento de sinais clínicos de parasitoses, poucos dias após a realização de um correto tratamento anti-helmíntico. Quando isso ocorre, uma grande parcela da população de parasitas já se tornou resistente e as perdas econômicas são consideráveis.

Para evitar prejuízos econômicos e prevenir a seleção de grande parte da população parasitária, foram desenvolvidos vários testes de detecção precoce da resistência. Estes testes podem ser divididos em duas modalidades: os realizados em laboratório e os de campo.

Os testes realizados a nível laboratorial e empregados atualmente são:

a) Teste de eclosão de ovos *in vitro*, descrito por vários autores a partir dos anos 70, como LE JAMBRE, 1976; COLES & SIMPKIN, 1977; HALL *et al.*, 1978; WHITLOCK *et al.*, 1980. Estes testes foram desenvolvidos baseados na ação ovicida dos benzimidazóis, que impedem o embrionamento e eclosão dos ovos. Mais tarde, um teste deste tipo foi desenvolvido também para o levamisol (DOBSON *et al.*, 1986).

- b) Teste de fixação a tubulina, este teste foi desenvolvido com base em estudos demonstrando que a resistência aos benzimidazóis está associada à diminuição da capacidade destas drogas em se fixarem à tubulina (LACEY, 1987). A mensuração desta capacidade de fixação é realizada utilizando-se uma suspensão de larvas infectantes e benzimidazóis ativados por trício.
- c) Teste de desenvolvimento larval, este é uma variação do teste de eclosão de ovos *in vitro*. Nele se permite que as larvas se desenvolvam até o terceiro estágio quando é procedida a identificação (WALLER *et al.*, 1986; COLES *et al.*, 1988). Este teste apresenta bons resultados para os benzimidazóis.
- d) Teste da motilidade larval *in vitro*, descrito por MARTIN & LE JAMBRE (1979), leva em consideração a ação paralisante dos imidazóis. Após a exposição das larvas infectantes a estas drogas, avalia-se a percentagem de larvas paralisadas.
- e) Teste controlado de eficácia anti-helmíntica, pode ser utilizado para qualquer droga. Basicamente, ele compreende os seguintes passos: isolamento da cepa suspeita de resistência; infecção de animais controlados; tratamento com as drogas que se quer testar, sempre deixando um grupo infectado como controle (sem tratamento); necrópsia para contagem e identificação dos parasitas (POWERS *et al.*, 1982).

Os métodos laboratoriais para verificação de eficiência de anti-helmínticos apresentam vantagens e desvantagens. A principal vantagem é a obtenção de resultados altamente confiáveis. Todavia, sua realização exige uma boa estrutura laboratorial e não são aplicáveis a todas as drogas utilizadas pelos ovinocultores. A exceção é do teste controlado de eficácia, que pode ser aplicado a todas as drogas, no entanto, seu maior problema é o alto custo, particularmente no Paraná onde o preço dos animais é alto, pelo grande número de necropsias necessárias à sua realização.

Testes de resistência a nível de campo:

Os testes realizados a campo são todos baseados na redução de ovos por grama de fezes, e o que varia entre eles é a maneira de calcular e expressar os resultados e a utilização ou não de um grupo testemunha. São os FECRT (faecal egg count reduction test).

A maneira mais simples de calcular a redução de OPG é diminuir o resultado do pré-tratamento do pós-tratamento, transformando este resultado em percentagem (UHLINGER *et al.*, 1992). Outros métodos calculam a média geométrica do pré e pós-tratamento e as aplicam à seguinte fórmula: $(1 - (T2 \times C1) / (T1 \times C2)) \times 100$ (MARTIN, 1989). O método recomendado pela World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) aplica a seguinte fórmula: $(1 - T/C) \times 100$ onde T é a

média aritmética do grupo tratado e C é a média aritmética do grupo controle (COLES *et al.*, 1992). Os métodos que utilizam um grupo testemunha expressam o resultado em percentagem de eficácia. Portanto, os testes de campo são teste de redução e teste de eficácia. Estes métodos são fáceis de aplicar, pode-se testar vários produtos ao mesmo tempo e apresentam um baixo custo.

A utilização da redução de ovos por grama de fezes, para avaliação da resistência, pode apresentar alguns falsos resultados pois, como demonstra a Tabela XI, em 8% dos rebanhos analisados ocorreu uma redução natural de OPG superior 80%, o que pode ser considerado "auto cura" (PRESTON, 1979). Tem-se, ainda que, 48% dos rebanhos apresentaram redução natural entre 40 e 80%, maior do que a redução produzida por alguns tratamentos. Portanto, a utilização da eficácia como parâmetro para a avaliação da resistência, evita estes possíveis erros pois leva em consideração o grupo testemunha e conseqüentemente, a redução natural.

Os métodos de campo são de baixo custo e possibilitam diagnóstico da resistência múltipla, além de serem universalmente aceitos e recomendados pela WAAVP. Por estas razões, são estes testes os mais utilizados atualmente para o diagnóstico da resistência à anti-helmínticos. Um dos problemas destes testes porém, é o nível do "cut off", ou seja o nível a partir do qual a droga seria considerada eficaz. Alguns autores

sugerem o "cut off" em 90% (McKENNA, 1990) para declarar uma droga eficiente, e outros em 95% (OVEREND *et al.* 1994). No presente trabalho, observa-se uma grande diferença entre os resultados de redução e eficácia a nível de 90%, mas quando compara-se estes resultados a nível de 95%, esta diferença quase não existe.

Levando-se em conta a eficácia e considerando como efetivos (ausência de resistência) os tratamentos que apresentem resultados superiores a 90% (McKENNA 1990), verifica-se que a resistência está disseminada por todas as regiões climáticas do Paraná. Em todos os rebanhos, os parasitas apresentam resistência a mais de um grupo de anti-helmínticos. Na Região 3 todos os rebanhos tiveram pelo menos um tratamento efetivo. Já, na Região 1, os rebanhos Guarapuava I, Cascavel II e Fc. Beltrão mostraram resistência a 100% dos tratamentos propostos (tab. II). Na Região 2, os rebanhos Araucária, Palmeira I, Castro, Campo Largo e Piraquara mostraram resistência a todos tratamentos propostos (tab. IV). Na Região 4, o rebanho Palotina (tab. VIII) e na Região 5, o rebanho Palmas (tab. X) também apresentaram resistência a todos os tratamentos propostos. Modificando-se o critério de 90% para 95% de eficácia (McKENNA, 1995), observa-se mudança apenas, no número de rebanhos que apresentaram resistência a todos os tratamentos propostos. Assim, na Região 1, os rebanhos Guarapuava III, Cascavel III (tab. II) passam agora a ter problemas de resistência, assim como na Região 2, os rebanhos Araucária, Palmeira II, Palmeira III e Campo Largo (tab. IV).

Ao analisar cada grupo de anti-helmíntico, independentemente, verifica-se comportamentos diferentes.

Entre os benzimidazóis testados (fenbendazol, albendazol e oxfendazol), em apenas um rebanho houve eficiência do oxfendazol, isto representa uma resistência de 95,65% para o grupo químico. Este não é um resultado surpreendente, uma vez que, outros pesquisadores, em diferentes partes do mundo, têm encontrado resultados semelhantes. Na Austrália, foram assinalados índices entre 50 e 95% de resistência, enquanto que, na Nova Zelândia, os índices encontrados são da ordem de 25 a 45% (WALLER, 1994). No Rio Grande do Sul, em trabalho recente, verificou-se índice de 89,6% de resistência (ECHEVARRIA *et al.*, 1996). No Uruguai, NARI *et al.* (1996) encontraram 80%, enquanto no Paraguai o índice foi de 73% (MACIEL *et al.*, 1996). No hemisfério norte tem sido relatada resistência aos benzimidazóis como, por exemplo, 47% na Holanda (BORGSTEEDE *et al.*, 1991) e 23,4% na Escócia (MITCHELL *et al.*, 1991). Na França, Inglaterra e Dinamarca índices de resistência aos benzimidazóis ficam em torno de 50%(WALLER, 1994).

O levamisol apresentou índices indicadores de resistência ($E > 95\%$) em 85% dos rebanhos ovinos testados no Estado do Paraná. Resultado semelhante ao encontrado no Rio Grande do Sul por ECHEVARRIA *et al.*, 1996 (83,5%). Em outros países do hemisfério sul como: Uruguai 71% (NARI

et al., 1996), Paraguai 68% (MACIEL *et al.*, 1996) e Austrália, com índices variando de 40 a 90%, conforme a região (WALLER, 1994). Na Índia, um estudo realizado em cinco fazendas, revelou 100% de resistência (GILL, 1993). Em trabalho recente, SOCCOL *et al.*(1996) realizou testes em seis rebanhos, escolhidos aleatoriamente, no Estado do Paraná, e assinalou um índice de resistência ao levamisol de apenas 16,67%. Esta diferença nos resultados pode ser exclusivamente pela ampliação da amostragem ou ser um resultado falso negativo. No presente trabalho verifica-se que em 60,86% dos rebanhos a eficácia do produto foi acima de 70% e a média da eficácia foi de 65,48%, o que é um bom resultado comparado aos outros tratamentos. O resultado falso negativo pode ser devido ao fato do levamisol não ter ação residual, e da segunda colheita de fezes ter sido realizada entre o 12º e 14º dias pós-tratamento, o que teria possibilitado a evolução de alguns estádios imaturos (GRIMSHAW, 1996). Portanto, é importante a realização de um novo trabalho, com a segunda colheita no sétimo dia, e a realização de testes *in vivo*, antes de descartar a eficácia do levamisol, no Paraná.

O closantel é um anti-helmíntico, do grupo das salicilamidas, com pequeno espectro de ação, tendo sua atividade maior contra o *Haemonchus contortus*, produzindo redução em torno de 90% da população parasitária (HALL *et al.*, 1981, SANTIAGO *et al.*, 1981). Além da ação hemonocida, o closantel apresenta uma ação razoável sobre *Ostertagia sp.*, *Trichostrongylus axei* e *Cooperia sp.* (SANTIAGO *et al.*, 1981).

Considerando-se a ação do closantel, em todos os rebanhos testados (fig. 13), observa-se que em 18,19% dos rebanhos ele apresentou uma eficácia superior a 70% e que a eficácia média foi de 41,82%. Considerando-se que esta é uma droga de espectro reduzido, estes resultados devem ser avaliados com cautela e sua utilização deve ser considerada em programas de controle e/ou em associação com outras drogas.

Quanto ao ivermectin, em 91,3% dos rebanhos testados houve resistência. Isto chama a atenção pois é uma prevalência muito maior do que a encontrada por outros autores. No Rio Grande do Sul, a resistência a este produto é da ordem de 12,6% (ECHEVARRIA *et al.*, 1996), no Uruguai, 1,2% (NARI *et al.*, 1996), na Argentina 6% (EDDI *et al.*, 1996) e no Paraguai 47% (MACIEL *et al.*, 1996). Esta diferença dos dados obtidos, em relação aos de outros autores, pode ser atribuída ao fato dos criadores paranaenses não se preocuparem com o custo dos anti-helmínticos. Fator este que muitas vezes é citado como inibidor da utilização do ivermectin em grandes rebanhos. Os ovinocultores paranaenses possuem pequenos rebanhos, com animais de alto valor, fazendo com que, muitas vezes, utilizem somente as ivermectinas para controle das helmintíases. Não percebendo o problema da resistência, aumentam a frequência das desverminações, chegando a intervalos extremos de 15 dias, gerando uma forte pressão de seleção. Este resultado crítico, da eficácia do ivermectin no Estado do Paraná era esperado, pois SOCCOL *et al.* em 1996 obtiveram resultados que indicavam esta situação.

Buscando outras alternativas, foi realizado um teste com todas as lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado brasileiro. Este teste tinha como preocupação principal verificar se havia ou não resistência cruzada, entre as drogas deste grupo químico. No teste realizado no rebanho Palmeira I, foram utilizadas as seguintes drogas: abamectin, doramectin, moxidectin e ivermectin em duas dosagens sendo uma de 0,02 mg/kg e outra de 0,04 mg/kg. Os resultados indicaram resistência paralela entre ivermectin, abamectin e doramectin, pois nenhuma destas drogas foi efetiva. O aumento da dosagem de ivermectin também não produziu efeito. Todavia, o moxidectin apresentou um percentual de eficácia de 94,48%. Desta forma, passou-se a utilizar este produto nos testes dos demais rebanhos.

Nos quinze rebanhos testados, o moxidectin foi o anthelmíntico que apresentou o menor índice de resistência (30,8%). Outro dado interessante foi o fato do moxidectin mostrar-se eficiente nos rebanhos em que o ivermectin falhou. Os resultados de resistência ao moxidectin, encontrado no presente trabalho surpreendem, pois a maioria dos autores têm encontrado uma eficácia próxima de 100% para esta droga (KIERAN, 1994, SIVARAJ *et al.*, 1994). Dados obtidos, na Nova Zelândia, por LEATHWICK, (1995), demonstram a falência do moxidectin frente a cepas de *Ostertagia spp.* resistentes ao ivermectin em um rebanho de cabras, uma falha semelhante foi observada no rebanho Cascavel III.

As lactonas macrocíclicas são anti-helmínticos de amplo espectro, divididas em dois grupos, as ivermectinas (abamectin, ivermectin e doramectin) e as milbemicinas (moxidectin). A ação dos dois grupos é baseada na estimulação da produção e fixação do GABA (ácido gama aminobutírico), produzindo bloqueio da transmissão nervosa (SHOOP *et al.*, 1995). Apesar da ação química do ivermectin e do moxidectin serem consideradas semelhantes por alguns autores, a nível de campo, o moxidectin tem sido utilizado, com sucesso, no controle de cepas resistentes as ivermectinas (PANKAVICH *et al.*, 1992). Os relatos de resistência às ivermectinas iniciaram-se no final da década de 80, na África do Sul (KIERAN, 1994) e espalharam-se rapidamente. Inúmeras citações têm sido feitas deste então, nos Estados Unidos (EGERTON *et al.*, 1988), no Brasil (ECHEVARRIA & TRINDADE, 1989), na Nova Zelândia (BADGER & McKENNA, 1990) e na Inglaterra (JACKSON *et al.*, 1992). Os resultados obtidos corroboram com a hipótese de que o modo de ação das milbemicinas não seja exatamente o mesmo das ivermectinas ou que, pelo menos, não ocorre a resistência cruzada entre estas drogas. A não ocorrência de resistência paralela, pode ser reforçada pelo fato de um rebanho do presente trabalho, apresentar resistência ao moxidectin e não ao ivermectin. Portanto, o moxidectin mostra-se como uma alternativa para o controle de cepas resistentes. Todavia, sua utilização deve ser acompanhada, de perto, por médicos veterinários, para que não aconteça o mesmo que ocorreu com as ivermectinas.

A diminuição da eficácia dos princípios ativos levou a busca de outras alternativas. Uma delas foi a utilização de associações de drogas. A associação mais comumente utilizada é a de levamisol com benzimidazóis, que tem apresentado resultados melhores do que estas drogas utilizadas isoladamente, mesmo em rebanhos com resistência a ambas as drogas. Em trabalho recente, no Rio Grande do Sul, ECHEVARRIA *et al.*, (1996) encontrou 89.6% e 83.5% de resistência, respectivamente para os benzimidazóis e para o levamisol e 72.5% para a associação destas drogas.

No presente trabalho, foram testadas três associações, sendo uma em formulação comercial (tetramisol + disofenol), bastante empregada pelos ovinocultores do Paraná e duas não comerciais (oxfendazol + closantel) e (oxfendazol + ivermectin). A associação comercial foi efetiva ($E > 95\%$) em apenas um rebanho, mas deve-se observar que neste rebanho o tetramisol isoladamente apresentou um resultado semelhante. A associação de oxfendazol + ivermectin não se mostrou eficiente em nenhum rebanho, apenas atingindo o nível de eficácia de 70% em dois rebanhos. Quanto à associação closantel + oxfendazol, sua ação foi efetiva ($E > 95\%$) em dois rebanhos. Em um deles, o closantel individualmente, apresentou um resultado semelhante, mas no outro rebanho observa-se um verdadeiro sinergismo pois o closantel e o oxfendazol, isoladamente, não apresentaram eficácia. A baixa eficácia

das associações deve-se, provavelmente, ao fato dos parasitas já terem desenvolvido resistência à estas drogas. As associações podem ser mais eficazes na demora de seleção de parasitas resistentes, desde que nenhuma das drogas associadas apresente cepas de parasitas resistentes (REW, 1995).

A resistência a mais de um grupo de anti-helmínticos, caracteriza a resistência múltipla que já tem sido relatada em outros países, como na Malásia (SIJARAJ *et al.*, 1994) e no Quênia (MWAMACHI *et al.*, 1995). A resistência múltipla é bastante preocupante pois, no presente trabalho utilizando-se o critério de "corte", em 90% ou 95% e calculando-se percentagem de redução ou eficácia, o problema da resistência múltipla está presente. O que praticamente inviabiliza a utilização do controle químico das parasitoses gastrointestinais. Esta ocorrência obriga os criadores e técnicos, a um processo de mudança de mentalidade e a busca de alternativas para resolver o grave problema da verminose gastrointestinal em ovinos. Esta busca de alternativas deve levar em consideração (em se tratando de resistência a anti-helmínticos) a análise de cada rebanho individualmente. Isso é necessário pela grande variação de desempenho das drogas, de rebanho para rebanho, assinalada no presente trabalho.

É importante lembrar que a falha de um anti-helmíntico nem sempre significa que os parasitas são resistentes a ele. Existem outros fatores que

podem determinar esta falha, como por exemplo a dosagem inadequada da droga, que pode ocorrer em consequência de instrumentos mal calibrados, estimativa incorreta do peso dos animais, produtos adulterados ou com prazo de validade expirado e indicação do fabricante induzindo a sub-dosagem. Por este motivo, no presente trabalho, estes fatores foram cuidadosamente observados. Foram utilizados produtos de laboratórios fidedignos e evidentemente, dentro do prazo de validade. Os animais foram pesados e as doses calculadas segundo os padrões internacionais.

As causas do aparecimento da resistência dos nematóides aos anti-parasitários pode ser devido a diferentes fatores, tais como: frequência de aplicação de anti-helmínticos, manejo das drogas e manejo de pastagens.

O Estado do Paraná está situado entre os paralelos 23° e 27° sul, ou seja, dentro do círculo crítico das parasitoses, por apresentar clima favorável (umidade e temperatura). A maioria dos proprietários, no Estado, realizam um número de vermifugações bastante elevado, chegando a 12 vermifugações por ano, e mudando de produto (não necessariamente o princípio ativo ou o grupo químico) a cada desverminação. Nas "cabanhas" (estabelecimentos de criação de animais puro sangue, que normalmente são vendidos como reprodutores) o número de vermifugações chega a 24 ao ano. A utilização deste esquema supressivo,

com alta frequência de aplicação de anti-helmínticos, está relacionada com o sistema de criação adotado no Estado. Os ovinos são criados em pequenas propriedades ou em pequenas áreas das grandes propriedades. Em ambas, não há divisão por categoria, os animais ocupam um ou dois piquetes, geralmente de grama baixa, pelo pastoreio contínuo. Além disso, raramente os rebanhos ovinos são consorciados com outras espécies animais. Isto favorece a infecção contínua e a manutenção de uma grande população de larvas em refúgio, que encontram condições ideais para seu desenvolvimento durante, praticamente, o ano inteiro. Estas condições fazem com que ocorram reinfecções constantes, obrigando, então, a novos tratamentos. A pressão de seleção imposta é muito grande, levando ao estabelecimento de populações resistentes, em curto espaço de tempo. A resistência é, provavelmente, uma consequência inevitável do uso de anti-helmínticos (DASH *et al.* 1985).

Além disso, os ovinocultores e o governo paranaense realizaram grandes importações sem nenhuma preocupação com a resistência aos anti-helmínticos. Exemplo disso, na Região 1, temos o rebanho Cascavel II que foi submetido ao teste de redução 2 semanas após a sua chegada. Vindo do Rio Grande do Sul este rebanho, surpreendentemente, apresentou resistência a todos os tratamentos propostos, inclusive ao moxidectin e a associação oxfendazol + closantel.

A falta de atenção com a importação de problemas não é recente. No VI Congresso Rural, realizado em Porto Alegre, no ano de 1932, um artigo já chamava a atenção, para o fato de que as doenças parasitárias, do rebanho ovino, aumentavam na razão direta das importações de reprodutores (PEREZ, 1932). O Paraná, certamente importou resistência, e pelas características do seu sistema de criação multiplicou-a e passou a exportá-la, juntamente com seus reprodutores. Prova disso é o relato publicado por VIEIRA *et al.*, em 1992. Em 1987, o Centro Nacional de Pesquisa de Caprinos, do Ceará, importou nove ovinos de raças de corte do Paraná e Rio Grande do Sul. Os animais procediam dos seguintes municípios: Porto Amazonas, Araucária e Piraquara, no Paraná e Bagé, no Rio Grande do Sul. Já, na chegada ao Centro de Pesquisa, os animais apresentavam sinais clínicos de parasitose e uma ovelha Suffolk morreu. Os outros animais foram tratados com ivermectin (0,02 mg / kg) e quinze dias depois com netobimin (20 mg / kg), não obtendo uma redução significativa da contagem de ovos por grama de fezes. Após este resultado, procedeu-se um teste de eficácia controlado, confirmando a resistência, da cepa de *Haemonchus contortus*, ao ivermectin e ao netobimin.

Os resultados obtidos, no presente trabalho, nos testes de resistência dos parasitas aos anti-helmínticos, demonstram que, em todas as regiões climáticas do Paraná, a resistência múltipla está presente. Este problema pode, em curto espaço de tempo, inviabilizar a ovinocultura no Estado e

criar sérios problemas aos criadores, que buscam material genético no rebanho paranaense, pois estarão levando, juntamente com os reprodutores, uma população parasitária altamente selecionada para resistência aos anti-helmínticos.

Para minorar esta situação, algumas medidas devem ser urgentemente adotadas, quais sejam:

- a) realizar o teste de eficácia no rebanho para conhecer as drogas que apresentem eficiência acima de 95%;
- b) utilizar somente as drogas ou associações, que mostrem eficácia superior a 95%, no teste. Quando não houver nenhuma droga com esta eficácia, utilizar a que apresentar o melhor resultado no teste;
- c) aplicar a dosagem correta da droga. Para isso é importante pesar os animais, verificar pistolas ou seringas e atentar para as dosagens internacionais. Quando não for possível pesar os animais, basear a dosificação pelo animal mais pesado do lote;
- d) realizar rotação anual do grupo anti-helmíntico de amplo espectro e quando possível, utilizar anti-helmínticos de espectro reduzido, como o closantel, para reduzir o número de dosificações com os grupos de amplo espectro, diminuindo assim a pressão de seleção
- e) proceder desverminações em situações críticas, como desmama, pós parto (ocasião em que os animais estão mais susceptíveis à verminose) e verões chuvosos;

- f) diminuir o número de desverminações, quando possível reduzir para 4 ou 5 por ano e deixá-las para os períodos críticos;
- g) dividir os animais por categorias, os animais adultos não necessitam de tantas desverminações quanto os jovens;
- h) utilizar piquetes com baixa contaminação para os animais desmamados. Desta forma, o efeito do anti-helmíntico é prolongado, pois evita-se a recontaminação imediata;
- i) manter outras espécies pastando com os ovinos, como eqüinos e bovinos (com mais de 2 anos), pois estas espécies ingerem uma grande quantidade de larvas que não se desenvolvem (em consequência da imunidade ou da não especificidade do hospedeiro);
- j) evitar a compra de resistência.

Com estas medidas é possível controlar o avanço inexorável da resistência dos parasitas aos anti-helmínticos. Todavia, é importante que as autoridades responsáveis pela saúde animal, no Estado, criem um programa oficial de controle da resistência. A comercialização de animais com parasitas resistentes é um problema de saúde animal grave, que chama a atenção de organismos internacionais, como a FAO (WALLER *et al.*, 1996) e a Comunidade Econômica Européia (COLES *et al.*, 1994). Para resolver este problema, alguns pesquisadores já sugerem a criação de barreiras sanitárias (HIMONAS & PAPADOPOULOS, 1994).

Os resultados do presente trabalho apontam para um futuro pouco promissor para a ovinocultura paranaense. O desenvolvimento de novos anti-helmínticos não deve ocorrer na próxima década (COLES *et al.*, 1994) . Isto significa que a maneira atual de controle de parasitoses não contará com nenhuma nova alternativa. Dez anos é tempo suficiente para tornar o problema insuportável para os produtores.

Assim sendo, acredita-se que algumas medidas devam ser adotadas para que a ovinocultura paranaense sobreviva ao problema da resistência aos anti-helmínticos. Entre elas:

- a) conscientização dos ovinocultores e profissionais, ligados a área, do problema da resistência de parasitas aos anti-helmínticos, sensibilizando-os a conhecer a situação dos seus rebanhos. Isto evitará que importem ou exportem cepas resistentes.
- b) criação de um programa oficial de controle da resistência que:
 - b.1) padronize a utilização da mesma metodologia, para testes de redução da contagem de ovos por grama de fezes e sejam estabelecidos laboratórios de referência para controle de resistência;
 - b.2) disponha de meios para que os produtores possam adquirir animais livres de cepas resistentes ou, pelo menos, saibam que o estão fazendo;

- b.3) faça o controle da importação de animais com parasitas resistentes, tornando obrigatório a realização de testes de redução de OPG ;
- b.4) crie um programa de certificação para rebanhos livres ou com níveis toleráveis de cepas resistentes (poder-se-ia considerar tolerável a resistência aos benzimidazóis) principalmente para rebanhos puro sangue.
- c) Por meio de um zoneamento agrícola, eleger áreas de excelência para desenvolvimento da ovinocultura, o que facilitaria a aplicação das medidas de controle da resistência e a aplicação de tecnologias para melhorar a produção;
- d) Incentivar a seleção de animais resistentes aos parasitas, mas que apresentam bons índices de produtividade (carne, lã, pele, leite), estabelecendo convênios com instituições de pesquisas.

A adoção destas ou de medidas semelhantes, poderá tirar a ovinocultura paranaense de uma situação crítica e colocá-la na vanguarda da ovinocultura mundial, com rebanhos controlados.

CONCLUSÕES

- a) A resistência dos helmintos gastrointestinais de ovinos aos anti-helmínticos, está presente em todos os rebanhos testados no presente trabalho.
- b) Os rebanhos testados apresentam resistência múltipla.
- c) A análise da situação da resistência de parasitas a anti-helmínticos, deve ser feita individualmente para cada rebanho, após a realização de um teste.
- d) A resistência aos anti-helmínticos em ovinos foi parcialmente importada. Todavia, o fator que provavelmente mais contribuiu para a alta prevalência, de helmintos resistentes a anti-helmínticos, é a frequência de desverminações praticadas pelos ovinocultores paranaenses.
- e) A resistência múltipla impõe a necessidade de um programa de controle de parasitoses gastrointestinais alternativo, não baseado na quimioterapia.
- f) A criação de um programa oficial de controle da resistência é importante, para evitar que as cepas multiresistentes se espalhem pelo estado e pelo país, como ocorre atualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BADGER,S.B.; McKENNA,P.B. Resistance to ivermectin in a field strain of *Ostertagia* spp. in goats. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, n. 38, p. 72 - 74, 1990.
- 2 BORGSTEEDE,F.H.M.; SCHAVEMAKER,S.; VAN DER BURG,W.P.J. et al. Increase of anthelmintic resistance in sheep in the Netherlands. **The Veterinary Record**, London, v. 129, p. 430 - 431, 1991.
- 3 COLES,C.G.; SIMPKIN,G.K. Resistance of nematodes eggs to the ovicidal activity of benzimidazoles. **Research in Veterinary Science**, London, v. 22, p. 386 - 387, 1977.
- 4 COLES,C.G.; TRITSCHLER II,P.J.; GIORDANO,J.D. et alli. Larval development test for detection of anthelmintic resistant nematodes. **Research in Veterinary Science**, London, v. 45, p. 50 - 53, 1988.
- 5 COLES,C.G.; BAUER, C., BORGSTEEPE, F. H. M, et alli. World Association for the advancement of Veterinary Parasitology W. A. A. V. P. methods for the detection of anghelmintic resistanc in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, p. 44 - 35, 1992.
- 6 COLES,C.G.; HARRIS,T.J.; HONG,.,C. Activity of morantel citrate against strains of benzimidazole - resistant nematodes of sheep in the United Kingdom. **The Veterinary Record**, London ,v. 133, p. 156 - 157, 1993.
- 7 COLES,C.G.; BORGSTEED,H.M.F.; GEERTS,S. Recomendations for the control of anthelmintic resistant nematodes of farm animals in the EU, **The Veterinary Record**, London, v.134, p. 205 - 206, 1994.
- 8 DASH,K.M.; NEWMAN,R.L.; HALL,E. Schemes to minimise selection for resistance to anthelmintics. Resistance in Nematodes to Anthelmintic Drug, **J. CSIRO**, Melbourne, p. 107 - 116, 1985.
- 9 DOBSON,R.J.; DOANLD,A.D.; WALLER,P.J.; SNOWDON,K.L. An egg hatch assay for resistance to levamisole in trichostrongyloid nematode parasites. **Veterinary Parasytology**, Amsterdam, v. 19, p. 77 - 84, 1986.
- 10 DORCHIES,P.; COLES,C.G.; BORGSTEEDE,F.H.M.; GEERTS,S. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals in France. A seminar organised for the European Commission, held in Brussels, Belgium, from 8 to 9 November, 1993, p. 53 - 61, 1994.
- 11 DRUDGE,J.H.; SZANTO,J.; WYANT,Z.N. Field studies on parasite control in sheep: comparisons of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine. **Am. J Vet Res**,v.25, p. 1512 - 1518, 1964.
- 12 ECHEVARRIA,F.A.M.; PINHEIRO,A.C. Evaluation of anthelmintic resistance in sheep flocs in the municipality of Bagé, Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, Brasilia, v. 9, p. 147 - 148, 1989.

- 13 ECHEVARRIA,F.A.M.; BORBA,M.S.F.; PINHEIRO,A.C. et alli. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of the sheep in Southern Latin America:Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 62, p. 199 - 206, 1996.
- 14 ECHEVARRIA,F.A.M. **Controle dos Nematodeos Gastrointestinais em ruminantes**. Porto Alegre, Terezinha Padilha, 1996.
- 15 EDDI,C; CARASCOSTANTOGOLO,J; PEÑA,M. et alli. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of the sheep in Southern Latin America: Argentina. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 62, p. 187 - 189, 1996.
- 16 EGERTON,J.R.; SUHAYDA,D.; EARY,C.H. Laboratory selection of *Haemonchus contortus* for resistance to ivermectin. **Journal of Parasitology**, v. 74, p. 614 - 617, 1988.
- 17 ESMINGER,M.E. **Sheep and Wool Science**. Danville, Interstate Printers and Publisher, 1970.
- 18 GILL,B.S. Anthelmintic resistance in India. **The Veterinary Record**, London, v.133, p. 603 - 604, 1993
- 19 GORDON,H.M.; WHITLOCK,H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **J. CSIRO**, v.12, p.50 - 52, 1939.
- 20 GRIMSHAW W.T.R.; HONG,C; HUNT,K.R. Potential for misinterpretation of the faecal egg count reduction test for levamisole resistance in gastrointestinal nematodes of sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 62, p.267 - 273, 1996.
- 21 HALL,C.A.; CAMPBELL,N.J.; RICHARDSON,N.J. Levels of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* recorded from an egg hatch test procedure. **Research in Veterinary Science**, London, v.25 p. 360 -363, 1978.
- 22 HALL,C.A.; KELLY,D.J.; WITHLOCK,H.V.; RITCHIE,L. Prolonged anthelmintic effect of closantel and disophenol against a thiabendazole selected resistance strain of *Haemonchus contortus* in sheep. **Research in Veterinary Science**, London, n. 31, p. 104 - 106, 1981.
- 23 HIMONAS,C.; PAPADOPOULOS,E. Resistance anthelmintic in imported sheep. **The Veterinary Record**, London, v.134, p. 456, 23 1994.
- 24 JACKSON,F.; COOP,R.L.; JACKSON,E.; SCOTT,E.W. Multiple anthelmintic resistant nematodes in goats. **The Veterinary Record**, London, v.130, p. 210 - 211, 1992.
- 25 KIERAN,P.J. Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes - a global view. **Australian Veterinary Journal**, Artamon, v. 71, n. 1, p 18 - 20,1994.

- 26 LACEY,E; BRADY,R.L.; PRICHARD,R.K.; WATSON,T.R. Comparison of inhibition of polymerisation of mammalian tubulin and helminth ovicidal activity by benzimidazole carbamates. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n.23, p. 105 - 119, 1987.
- 27 LE JAMBRE,L.F. Egg hatch as an *in vitro* assay of thiabendazole resistance in nematodes . **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 2, p. 385 -3 91, 1976.
- 28 LEATHWICK,D.M. A case of moxidectin failing to control ivermectin resistant *Ostertagia* species in goats. **The Veterinary Record**, London, v.136, p.443 - 444, 1995.
- 29 MACIEL,S; GIMÉNEZ,A.M.; GAONA,C; et alli. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of the sheep in Southern Latin America: Paraguay. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 62, p. 207 - 211, 1996.
- 30 MARTIN,P.J.; LE JAMBRE,L.F. Larval paralysis as an *in vitro* assay of levamisole and morantel tartrate resistance in *Ostertagia*. **Veterinary Science Communications**, n.3, p. 159 - 164, 1979.
- 31 MARTIN,P.J.; ANDERSON, N.; JARRETT, R.G. Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction tests and *in vitro* assays. **Australia Veterinary Journal**, Wellington, n.8, v.66, 1989.
- 32 McKENNA,P.B. The detection of anthelminyic resistance by the faecal egg count reduction test: An examination of some of the factors affecting performance and interpretation. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, n. 4, v. 38, p. 142 - 147, dez. 1990.
- 33 McKENNA,P.B. Criteria for diagnosing anthelmintic resistance by faecal egg count reduction test. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, n. 42, p. 153 -154, 1994.
- 34 McKENNA,P.B. The identity of nematode genera involved in cases of ovine anthelmintic resistance in the southern North Island of New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, Wellington, v. 43, p. 225 - 227, 1995.
- 35 MITCHELL,G.B.B.; JACKSON,F.; COOP,R.L. Anthelmintic resistance in Scotland. **The Veterinary Record**, London, v.129, p. 58, 1991.
- 36 MWAMACHI,D.M.; AUDHO,J.O.; THORPE,W.; BAKER,R.L. Evidence for multiple anthelmintic resistance in sheep and goats reared under the same management in coastal Kenya. **Veterinary Parasitology**, Amesterdam, v. 60 p. 303 - 313, 1995.
- 37 NARI,A. **Enfoque epidemiologico sobre el diagnostico y control de resistencia antihelmintica en ovinos**. Montevideo, Hemisferio Sur, 1987.
- 38 NARI,A; HERRMANN,F.P.; LORENZELLI,E; et alli. Resistencia de *Trichostrongylus colubriformis* a oxfendazol primera comunicacion en Uruguay. **Veterinaria**, Montevideo, v. 26, p. 5 - 9, 1990.

- 39 NARI,A ; SALLES,J; GIL,A; et alli. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of the sheep in Southern Latin America: Uruguay. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 62, p. 213 - 222, 1996.
- 40 OVEREND,D.J.; PHILLIPS,M.L.; POULTON,A.L.; FOSTER,C.E.D. Anthelmintic resistance in Australian sheep nematode populations. **Australian Veterinary Journal**, v.71, n. 4, p. 117 - 121, 1994.
- 41 PANKAVICH,J.A; BERGER,H; SIMKINS,K.L. Efficacy of moxidectin, nemadectin and ivermectin against an ivermectin-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. **The Veterinary Record**, London, n.130, p. 241-243, 21 1992.
- 42 PAPADOPOULOS,E; HIMONAS,C; KYRIAKIDOU,M; et alli. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals in Greece. A seminar organised for the European Commission, held in Brussels, Belgium, from 8 to 9 November, 1993, p. 91 - 100, 1994.
- 43 PEREZ,J.R. As verminoses dos nossos rebanhos. In CONGRESSO RURAL (6.: Porto Alegre: 1932). Porto Alegre, Typographia Gundlach, 1932, p. 408 - 414.
- 44 POWERS,K.G.; WOOD,I.B.; ECKERT,J; et alli.. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P) - Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine and ovine). **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 10, p. 265 - 284, 1982.
- 45 PRASLICKA,J; VÁRADY,M; CORBA,J; VESELÝ,L. A survey of anthelmintic resistance in Slovakia. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 52, p. 169 - 171, 1994.
- 46 PRESTON,J.M.; ALLONBY,E.W. The influence of heamoglobin on the susceptibility of sheep to *Haemonchus contortus* infection in Kenya. **Research Veterinary Science**, London, v.26, p. 140 - 144, 1979.
- 47 REW,R.S. Resistência Anti-helmíntica: Situação atual e Futuro. In SEMINÁRIO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA,(9.: Campo Grande, 11 a 15 de set. de 1995) **Palestra**.
- 48 ROJO-VAZQUEZ, F A; MARTINEZ-FERNANDEZ, A R; COLES, C G; et alli. Anthelmintic resistant nematodes in farm animals in Spain. A seminar organised for the European Commission, held in Brussels, Belgium, from 8 to 9 November, 1993, p.115 - 118, 1994.
- 49 SANTIAGO,M.A.M.; DA COSTA,U.C.; BENEVENGA,S.F. Atividade anti-helmíntica do closantel em nematódeos adultos parasitas de ovinos. **Revista do Centro de Ciências Rurais**, Santa Maria, n. 11, v. 1, p. 21 - 24, 1981.
- 50 SANTOS,V.T; GONÇALVES,P.C. O aparecimento de *Haemonchus contortus* resistente ao radical benzimidazole em Uruguaiana. In CONGRESSO LATINO AMERICANO DE PARASITOLOGIA,(1.:Santiago, 1967). **Anais**. p. 105.
- 51 SHOOP, W.L.; MROZIK,H, FISHER,M.H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 59, p. 139 - 156, 1995.

- 52 SIVARAJ,S; DORNY,P; VERCRUYSSSE,J; PANDEY,V.S. Multiple and multigeneric anthelmintic resistance on a sheep farm in Malasya. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 55, p. 159 - 165, 1994.
- 53 SOCCOL,V.T; SOTOMAIOR,C; SOUZA,F.P; et alli. Occurrence of resistance to anthelmintics in sheep in Paraná State, Brazil. **The Veterinary Record**, London, n. 139, p.421 - 422, 1996.
- 54 UHLINGER,C; FLEMING,S; MONCOL,D. Survey for drug-resistant gastrointestinal nematodes in 13 commercial sheep flocks. **JAVMA**, n. 1, v. 201, p. 77 - 80, 1992.
- 55 URQUART,G.M.; ARMOUR,J.; DUNCAN,J.L.; DUNN, A.M.;JENNINGS,F.W.. **Parasitologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1990.
- 56 VIEIRA,L.S; BERNE,M.E.A; CAVALCANTE,A.C.R; COSTA,C.A.F. *Haemonchus contortus* resistance to ivermectin and netobimin in Brazilian sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 45, p. 111 - 116, 1992.
- 57 WALLER,P.J. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep. **Agricultural Zoology Reviews**, n.1, p. 333 - 373, 1986.
- 58 WALLER,P.J. The development of anthelmintic resistance in ruminant livestock. **Acta Tropica**, v. 56, p. 233 - 243, 1994.
- 59 WALLER,P.J; DASH,K.M; BARGER,I.A; et alli; Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: learning from the Australian experiance. **The Veterinary Record**, London, v. 136, p 411 - 413, 22 de abril de 1995.
- 60 WALLER,P.J.;ECHEVARRIA,F; EDDI,C; et alli; The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of the sheep in Southern Latin America: General overview. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, n. 62, p. 181 - 187, 1996.
- 61 WHITLOCK,H.V; KELLY,J.D; PORTER,C.J; et alli. *In vitro* field screening for anthelmintic resistance in strongyles of sheep and horses. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 7, p. 215 - 232, 1980.
- 62 WILLIS, H.H. A simple levitation method for the detection of hookworm ova. **Med. Jour. Australia**, v. 8, p. 375-376, 1927.