

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ATIVIDADE
ENDECTOCIDA DE UMA NOVA FORMULAÇÃO
CONTENDO AVERMECTINAS, VIA TÓPICA (POUR-ON),
EM BOVINOS**

**Heloisa Cristina da Silva
Médica Veterinária**

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIA VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ATIVIDADE
ENDECTOCIDA DE UMA NOVA FORMULAÇÃO
CONTENDO AVERMECTINAS, VIA TÓPICA (POUR-ON),
EM BOVINOS**

Heloisa Cristina da Silva

Orientador: Prof. Dr. Alvimar José da Costa

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária, área de Medicina Veterinária Preventiva.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
Fevereiro de 2008

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Heloisa Cristina da Silva – nascida em 23 de outubro de 1970, no município de Araraquara – SP. Médica Veterinária, graduada pela Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal, em janeiro de 2001. Mestre em Medicina Veterinária – Área de Medicina Veterinária Preventiva em fevereiro de 2004 pela FCAVJ/UNESP. Exerceu a função de Professora Colaboradora na Universidade Estadual do Centro –Oeste – Guarapuava/PR das disciplinas de Parasitologia Veterinária, Doenças Parasitárias, Saúde e Bem Estar Animal, Metodologia da Pesquisa Científica, Introdução à Medicina Veterinária e Cinocultura de outubro de 2005 a outubro de 2007. Pesquisadora no Centro de Pesquisas em Sanidade Animal (CPPAR), pertencente a FCAVJ/UNESP desde março de 2001 até os dias atuais.

Trabalho é sinônimo de nobreza.

Não desdenhe o trabalho que lhe couber realizar na vida.

O trabalho enobrece aquele que o faz com entusiasmo e amor.

Não existem trabalhos humildes.

Só se distinguem por serem bem ou mal realizados.

*Dê valor ao seu trabalho, fazendo-o com todo amor e carinho, e
estará desta maneira dando valor a si mesmo.*

C. Torres Pastorino

OFERECÇO

A vAL

Por sua amizade incondicional e por estar ao meu lado nos momentos mais difíceis de minha vida!!!

Á minha sobrinha Maria Fernanda, o amor da minha vida!!!

DEDICO

Ao Prof. Alvimar

Pelo carinho imenso e por sempre acreditar em mim, me incentivando e apoiando durante toda esta etapa. Um exemplo profissional e pessoal!!!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais uma vez ter me dado luz, força e serenidade para continuar mais uma etapa da minha vida

Ao Prof. Alvimar José da Costa pela oportunidade única de trabalhar nesta linha de pesquisa, pela proficiente orientação, paciência e carinho.

Ao Prof. Gilson pelo apoio e amizade.

Aos Professores Flávio Ruas, Edanir, Adjair e Gilson pelas correções sugeridas na qualificação deste trabalho.

Aos membros da banca de defesa: Prof. Gilson Oliveira, Profa. Kátia Bresciani, Prof. Marco Belo e Márcia Oliveira pelas correções e sugestões.

À minha família, minha mãe Ruth, meu irmão Paulo, minha irmã Mercia, meu cunhado Silvério e minha sobrinha Maria Fernanda, pelo amor, apoio e incentivo para que eu chegasse até aqui. Amo vocês demais!!!

Aos colegas pesquisadores do CPPAR: Artur, Carolina, Cláudio, Cecília, Marcos, Marina, Rafael, Roberto, Thais, Luis Fernando, Welber e Vando. A pesquisa científica exige a cooperação de grande número de pessoas, o trabalho em equipe é indispensável para sua concretização. É por este motivo que agradeço a todos que participaram de sua elaboração.

À secretária Jouvana pela sua eficiência e amizade.

Aos funcionários do CPPAR: Alexandre Fortunato, Ana Lúcia, Ariadne, Danilo, Daniela, Edimilson, e Mateus.

A Dra Johanna, um exemplo de dedicação e carinho.

Aos estagiários do CPPAR: Joana, Talita, Franco (Xoyio), João (vacilão), Gabriel (Bola), Fernando (mulambo)

Ao meu cachorro Cazuza, muito mais que um simples cão, um amicão!!!

Aos meus gatos Guga, Kiwi, Chumbico, Cinzinha, Isa e Pit pelo amor incondicional!!

Aos amigos Carol, Nancy, Marcos (Bola), Marina, Rafael Alexandre, Livia, Tatisa, Viviane, Luciana e Marco Belo, pelo convívio inúmeras vezes alegre, harmonioso e acima de tudo, solidário. Amigos para o resto de nossas vidas.

Especialmente para a Carol Buzzulini, Marcos Valério e Nancy Prette amigos do coração.

Aos amigos de Araraquara, Sergio (Veio) e Fernando (Bruxo), pela companhia e pelos momentos de descontração com as Haeinikeins.

A Déia, grande amiga e companheira nas alegrias e nas tristezas.

As amigas chipianas: Cacau, Érica, Fernanda, Juliana (Pit), Juliana (Put), Luciana (malinha), Lulu e Val. A distância nunca irá nos separar!!!

Especialmente, para a Lu, a Lulu e a Val, sempre presentes em minha vida!!!

Ao Jayme Augusto Peres pelo companheirismo e apoio na minha estadia no Paraná. Á Silvia, Cibele, Francine e Elaine, amigas e companheiras paranaenses.

Á todos os meus ex-alunos da UNICENTRO/PR por todo carinho e atenção.

Aos meus padrinhos, Nair e Tede, pelo grande carinho.

Aos meus primos Fernanda, Luis, Mauricio e as minhas tias Melinha, Edilene e Edna, por sempre acreditarem no meu trabalho.

Ao meu primeiro orientado, Dauton Zulpo, também um grande amigo.

Ao Fernando Borges, pela contribuição na revisão de literatura.

Aos médicos veterinários da empresa Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet: Dr. Marco Rogério Dalalio, Francisco Barufi, e, especialmente, à farmacêutica Dra. Hyun Cho por sua contribuição nas análises farmacológicas.

A todos os animais que contribuíram de forma direta na conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

| | Página |
|--|--------|
| RESUMO..... | 1 |
| ABSTRAT..... | 2 |
| 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA..... | 3 |
| 2.OBJETIVOS..... | 17 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS..... | 17 |
| 3.1.Farmacocinética..... | 19 |
| 3.1.1. Colheita de plasma..... | 20 |
| 3.1.2. Procedimentos analíticos..... | 20 |
| 3.1.3.Método de extração da Abamectina e Ivermectina no plasma..... | 20 |
| 3. 2. Avaliações ectoparasiticidas..... | 21 |
| 3.2.1. <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> (infestação natural): experimentos II, II e IV..... | 21 |
| 3.2.2. <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> (infestação artificial): experimento V..... | 24 |
| 3.2.3. <i>Haematobia irritans</i> (infestação natural): experimentos VI e VII..... | 26 |
| 3.2.4. Larvas de <i>Cochliomyia hominivorax</i> pós-orquiectomia (miíases escrotais): experimentos VIII e IX | 28 |
| 3.2.5. Larvas de <i>Dermatobia hominis</i> (infestação natural): experimento X..... | 31 |
| 3.3. Avaliação Anti-helmíntica..... | 33 |
| 3.4. Avaliação de remanescentes residuais..... | 35 |
| 4.RESULTADOS..... | 36 |
| 4.1.Farmacocinética..... | 36 |

| | |
|---|----|
| 4.1.1. Validação do método de análise..... | 36 |
| 4.1.2. Cinética da abamectina e da ivermectina no plasma..... | 37 |
| 4. 2. <i>R. (B.) microplus</i> (infestação natural)..... | 41 |
| 4.3. <i>R. (B.) microplus</i> (infestação artificial)..... | 45 |
| 4. 4. <i>Haematobia irritans</i> (infestação natural)..... | 52 |
| 4. 5. <i>Cochliomyia hominivorax</i> pós-orquiectomia (míases escrotais)..... | 57 |
| 4. 6. <i>Dermatobia hominis</i> (infestação natural)..... | 66 |
| 4.7. Avaliação anti-helmíntica..... | 69 |
| 4.8. Determinação de resíduos..... | 74 |
| 5.DISSCUSSÃO..... | 80 |
| 6.CONCLUSÕES..... | 93 |
| 7.REFERÊNCIAS..... | 93 |

RESUMO

Uma nova formulação medicamentosa contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, administrada via tópica “pour-on”, foi avaliada em 12 experimentos, incluindo o estabelecimento de parâmetros farmacocinéticos e determinação de resíduos destes compostos em bovinos medicados. Quanto à atividade ectoparasiticida, foram conduzidos nove ensaios, sendo quatro contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (três com infestação natural e um com infestação artificial). Os outros cinco tiveram como alvo *Haematobia irritans* (dois), dois em *Cochliomyia hominivorax* (miíases escrotais naturais) e o último em larvas de *Dermatobia hominis* (berne, infestação natural). Uma avaliação anti-helmíntica (24 necropsias), completou os 12 experimentos realizados. A associação (ivermectina + abamectina) apresentou eficácia anti-ixodídica superior a 95% até o 28º dia pós-tratamento (DPT) nos três experimentos a campo. No “stall test” alcançou 100% de eficácia em oito datas observacionais e eficácia superior a 95% do 8º a 43º DPT. Contra *H. irritans* os valores de eficácia foram superiores a 90% do 3º ao 14º DPT, em ambos experimentos conduzidos. Eficácia bernicida acima de 90% foi observada do 7º ao 42º DPT. A nova formulação apresentou eficácia anti-helmíntica máxima (100%) contra sete das 11 espécies de helmintos diagnosticadas. Contra *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* os percentuais de eficácia foram de 92,22% e 95,77%, respectivamente. Os estudos farmacocinéticos revelaram valores da área sob a curva (AUC) de 1089,34 ± 237,17 ng dia/mL e de 634,34 ± 121,49 ng dia/mL, para ivermectina 1,5% e abamectina 0,5%, respectivamente. O pico de concentração máxima (Cmax) da ivermectina 1,5% (70,62 ng/ml) foi superior ao da abamectina 0,5% (49,33 ng/ml), sendo observado no 5º e 6º DPT (Tmax). A ivermectina 1,5% apresentou maiores valores de tempo de residência média (36,73 dias) e meia-vida (45,25 dias) do que a abamectina 0,5% (26,60 e 19,43 dias, respectivamente). Nas amostras teciduais analisadas foram detectados remanescentes residuais dos dois princípios ativos (ivermectina e abamectina), até 42 dias pós-tratamento.

Palavras-Chave: ivermectina, abamectina, bovinos, endectocida, farmacocinética.

ABSTRAT

A new association containing of ivermectin 1,5% + abamectin 0,5%, topical route of administration (pour-on), was evaluated in 12 experiment, include the pharmacokinetic parameters and residues determination this compounds in cattle medicados. As ectoparasiticide activity, was nine study, four against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (tree with natural infestation and one with artificial infestation). The other five had like target *Haematobia irritans* (two), two in *Cochliomyia hominivorax* and last in the larvaes of *Dermatobia hominis* (natural infestation). An anthelmintic avaliation (24 necropsias), completed the 12 experiments. The association (ivermectin + abamectin) presented efficacy anti-ixodidic higher than 95% up to the 28th day post-treatment (DPT) in the tree field experiments. In the “stall test” showed 100% of efficacy in eight experimentally time and efficacy higher than 95% on the 8th to 43th DPT. Against *H. irritans* the efficacy values were higher than 90% on the 3th to 14th DPT, in the both experiments conducted. Efficacy anti- *D. hominis* higher than 90% on the 7th to 42th DPT. The new formulation presented maximal efficacy (100%) against seven of the eleven helminth especies diagnostic. Against *Haemonchus placei* and *Cooperia punctata* the percentiles efficacy were the 92,22% and 95,77%, respectively. The studies pharmacokinetics showed iverrmectin, present in the association, showed values area under the plasma concentration-time curve AUC of 1089,34 ± 237,17 ng day/mL and 634,34 ± 121,49 ng day/mL, for the ivermectin and abamectin, respectively. The time to peak plasma concentration (Cmax) of the ivermectin 1,5% (70,62 ng/ml) was higher up to abamectin 0,5% (49,33 ng/ml), in the 5th and 6th DPT (Tmax). The ivermectin presented was longer than of the mean residence time (36,73 days) and half-life (45,25 days) than the observed to abamectin 0,5% (26,60 and 19,43 days, respectively). In the tecidues sample were observed residues of two active principle (ivermectin and abamectin) for the 42 days post-treatment.

Keywords: abamectin, ivermectin, cattle, endectocide, pharmacokinetic.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O sucesso da pecuária bovina está diretamente relacionado aos avanços tecnológicos disponíveis nas diferentes áreas do conhecimento, que ao serem utilizados conjuntamente garantem o máximo desempenho. Dessa forma, recursos genéticos, nutrição adequada, técnicas de manejo e condições sanitárias são os fatores fundamentais para este sucesso (COSTA, 2004).

O Brasil é o primeiro produtor mundial de carne bovina, com um rebanho de 207.156.696 animais, tendo tal atividade destaque econômico e social no país, contribuindo significativamente na receita, sendo responsável por milhares de empregos diretos no campo (IBGE 2005). Os endo e ectoparasitos são reconhecidamente uma das principais causas de perdas na produtividade da bovinocultura no Brasil. Quando associadas à subnutrição, falhas de manejo e ineficácia dos parasiticidas podem converter-se em fatores limitantes da produção bovina. Os animais com idade entre 5 e 18 meses são os mais acometidos pelos parasitos, sendo esta fase uma das grandes responsáveis pelos imensos prejuízos econômicos na bovinocultura (BIANCHIN et al., 1996)

Sendo assim, o desenvolvimento da bovinocultura depende, além de outros fatores, de boas condições sanitárias do rebanho. Novas tecnologias, como o uso em cruzamentos industriais de raças européias (*Bos taurus*), reconhecidamente mais susceptíveis aos parasitos que os zebuínos (*Bos indicus*). Além disso, o aumento da taxa de lotação nas pastagens (animal/ha), favorece o parasitismo, aumentando os prejuízos por ele causados. Desta forma, destaca-se a importância do controle das parasitoses como fator essencial, para tornar a atividade mais eficaz e competitiva economicamente (PEREZ et al., 2006)

Segundo Oliveira & Freitas (1998), a avaliação da eficácia dos produtos com ação parasiticida em animais de importância econômica é uma prática de grande interesse para o controle dos endoparasitas. Esta atividade, além de permitir a comparação de potencialidade entre os princípios ativos, possibilita a detectar o seu grau de adaptação aos parasitas. A resistência desenvolvida pelo parasito aos quimioterápicos, faz com que haja atuação, às vezes, moderada do

produto, mostrando aparente eficiência. Em condições práticas, esta atividade não tem como ser detectada pelos pecuaristas. Assim, promove-se este tipo de avaliação, e sua divulgação serve para conscientizá-los quanto à qualidade dos produtos existentes no mercado. Este aspecto destaca-se com ênfase no possível desenvolvimento de resistência aos princípios ativos pelos parasitas, e que pode ocorrer quando a droga antiparasitária é usada com frequência ou em dosagens incorretas.

De acordo com Arantes et al. (2005), os ectoparasitos responsáveis por elevados danos econômicos à pecuária nas regiões tropicais e subtropicais, são a mosca *Haematobia irritans* e o carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, caracterizando um entrave ao desenvolvimento da pecuária nacional.

A *H. irritans*, vulgarmente denominada de “mosca-dos-chifres” é responsável por perdas anuais equivalentes a 150 milhões de dólares, enquanto que os prejuízos causados pelo *R.(B.) microplus* são estimados em US\$ 2 bilhões (GRISI et al., 2002) e estão relacionados a diversos fatores. A ação direta do carrapato causa irritação no local de picada (TATCHELL & MOORHOUSE, 1968) e desgaste dos animais pelo hematofagismo a que são submetidos (BELAVSKY, 1965); é responsável pela desvalorização do couro (OLIVEIRA, 1983), sendo o agente causador de mais de 60% dos defeitos provocados por ectoparasitos a este produto (MARQUES et al., 2000); sua ocorrência está relacionada à presença de larvas de *Cochliomyia hominivorax* (miíase) (VERÍSSIMO & FRANCO, 1994); é transmissor de importantes hemoparasitas, como *Babesia* spp. e *Anaplasma* spp. (FRANCIS, 1966; VERÍSSIMO, 1990). Além disso, existem os custos relacionados à aquisição de produtos químicos (SING et al., 1983).

Estudo realizado com vacas leiteiras na Austrália estimou que cada fêmea de *R. (B.) microplus* é responsável pela perda de 1g de peso corpóreo e reduz a produção em 8,9 mL de leite (JONSSON et al., 1988), valores significativos considerando regiões onde ocorrem altas infestações durante o ano todo.

Na América Latina, outra mosca, a *Dermatobia hominis*, também tem relativa importância para a sanidade do rebanho, haja vista, que a sua larva é responsável por uma miíase do tipo furuncular nos animais, inclusive o homem.

Esta miíase é responsável pela desvalorização do couro e redução da produção de leite e ganho de peso dos bovinos, sendo seus prejuízos calculados em cerca de 250 milhões de dólares por ano. A *D. hominis* é uma espécie endêmica em vários estados do Brasil, onde, observa-se focos de altas infestações em propriedade pecuárias da mata atlântica nos Estados da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Santa Catarina; também ocorrendo focos em algumas regiões do sudeste e centro-oeste do Brasil (MOYA-BORJA, 2004).

Outro ectoparasito responsável por perdas significativas é a *Cochliomyia hominivorax*, cujas larvas alimentam-se de tecidos vivos dos animais (miíase), acarretando grandes prejuízos ao agronegócio, estimados em 150 milhões de dólares ao ano, principalmente pelos gastos com tratamento dos animais, depreciação do couro e diminuição do ganho de peso (GRSI, 2002; MOYA-BORJA, 2003).

Dentre as infecções parasitárias, as causadas por helmintos gastrintestinais têm relevante importância, principalmente, por serem aquelas que, na maioria das vezes, não se manifestam visivelmente aos produtores (BIANCHIN et al., 1996).

Os helmintos também representam grave problema sanitário ao rebanho bovino. Existe vasta literatura referente aos danos por eles causados, destacando-se os efeitos deletérios no ganho em peso, na conversão alimentar, na produção leiteira, no desempenho reprodutivo, na qualidade de carcaça, no sistema imune e, em alguns casos, podem causar a morte (HAWKINS, 1993). No Estado do Rio Grande do Sul, estima-se que a mortalidade de bezerros causada por verminose varia de 10 a 30%, e a diferença entre o ganho em peso dos animais tratados e não tratados, seja de 50 kg/bezerro. (PINHEIRO et al., 2000). Mais preocupante ainda são as verminoses subclínicas, que causam grandes perdas no potencial de produção e são difíceis de serem estimadas (COOP & HOLMES, 1996).

As espécies de helmintos parasitos mais freqüentes que acometem ruminantes, são *Haemonchus* spp, *Cooperia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Trichostrongylus* spp e *Bunostomum* spp, atingindo, principalmente, animais jovens (ARANTES et al., 1995).

Enquanto estratégias alternativas, como o controle biológico e a vacinação não apresentarem resultados satisfatórios, o controle destes parasitos é realizado, fundamentalmente, por meio do emprego de produtos químicos utilizando-se formulações à base de princípios ativos diversos (COSTA, 2004).

Existe uma grande variedade de produtos químicos que são usados no controle de parasitos, que muitas vezes administrados sem critérios epidemiológicos, com dosagens incorretas e falhas no manejo, induzem o aparecimento de resistência destes parasitos aos princípios ativos (RANGEL et al., 2005).

Do ponto de vista técnico, há a probabilidade de resistência quando a eficácia de uma droga falha em alcançar 95% (PRICHARD, 1980).

A concentração da droga, o tempo de exposição ao parasito, a via de administração e a espécie animal são os fatores que garantem a atividade de um endectocida, nos quais, pequenas diferenças nas formulações, eventualmente, podem desencadear importantes e significativas alterações na eficácia e atuação destes fármacos. Assim, estudos farmacológicos mais aprofundados são necessários para análise dos compostos endectocidas (BORGES, 2003).

A resistência caracteriza-se quando uma cepa de parasito é capaz de tolerar doses de um principio que é eficaz contra outras populações da mesma espécie, sendo esta característica herdável. A resistência pode ser denominada de lateral ou cruzada. A primeira, é quando uma espécie resistente a uma determinada droga não é afetada por outras de mesmo mecanismo de ação, podendo ou não ter sido exposta a ela anteriormente. Resistência cruzada é quando uma espécie é resistente a drogas pertencentes a diferentes grupos químicos com modo de ação distintos (PRICHARD, et al., 1980).

Os fatores mais importantes na seleção de populações resistentes são a frequência de administração e os erros de dosagens (BARNES et al., 1995).

Embora o problema da resistência seja um fator eminente, é possível contorná-la associando moléculas já existentes, as quais, por possíveis mecanismos sinérgicos, são capazes de proporcionar um controle mais efetivo (ROULSTON, et al., 1980).

As lactonas macrocíclicas, descobertas desde 1975, atualmente, são os parasiticidas mais utilizados e com o maior índice de comercialização. Este grupo está dividido em avermectinas e milbemicinas (SILVERS & FUENTEALBA, 2003).

A partir da década de 1980, as avermectinas começaram a ser utilizadas como anti-helmínticos. Em 1985, a abamectina foi lançada como antiparasitário e inseticida (TAYLOR, 2001). A ivermectina derivado sintético da abamectina, foi a primeira a ser comercializada (CHABALA et al., 1980). Produzido pela fermentação do fungo *Streptomyces avermitilis*, encontrado no solo, isolado primeiramente no Japão e depois na Itália, o grupo das avermectinas (*a* sem + *ver*m verme + *ect* ectoparasita + *in* produto farmacêutico) é composto pela ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina e selamectina (BURG et al., 1979).

As milbemicinas (*milb* ácaro + *myc* fungo + *in* produto farmacêutico), produzidas por outras espécies de fungo (*S. hygroscopicus* e *S. cyanogriseus*) estão representadas pela milbemicina D e pela moxidectina (TAKIGUCHI et al., 1980).

Pela fermentação do *S. avermitilis* são produzidos oito tipos de avermectinas: A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, e B_{2b}. Os tipos A_{2a}, B_{1a}, e B_{2a} são produzidos em maiores quantidades. Os compostos do tipo 1 possuem dupla ligação entre os carbonos 22 e 23, já os tipo 2 apresentam ligação simples; o grupo “a” apresenta um radical butil (C₄H₉) ligado ao carbono 25 e o grupo “b” um radical isopropil (C₃H₇). Os compostos do grupo “a” possuem um radical metil (CH₃) ligado ao carbono 5, enquanto o grupo “b” possui um hidrogênio (FISHER & MROZIK, 1989).

Segundo SHOOP & SOLL (2002), devido ao amplo espectro de parasitos e a elevada eficácia, as avermectinas do tipo B_{1a} são as mais importantes e em escalas industriais a separação dos grupos B_{1a} e B_{1b} é inviável. Dessa forma, os produtos comerciais são uma mistura de 90% do grupo a e 10% do grupo b, sendo a atividade biológica destes dois homólogos quase idêntica.

O mecanismo de ação da ivermectina envolve tanto a potencialização do ácido gama-amino butírico, um neurotransmissor inibitório das respostas motoras

dos parasitos, como a interação com os canais de glutamato-cloro independentes de GABA, aumentando a permeabilidade da membrana das células nervosas dos parasitos aos íons de cloro. Assim, a ivermectina causa bloqueio neuromuscular, resultando em paralisia flácida e eventual morte do parasito (McKELLER & BENCHAOUI, 1996).

A abamectina, também chamada de avermectina B_{1a}, é um produto natural do processo de fermentação. Ela serve de partida para a produção de um análogo semi-sintético, 22,23 – dihidroavermectin B₁, ou ivermectina, cuja estrutura pode ser considerada como um híbrido entre os componentes B₁ e B₂. A ivermectina foi a primeira entre as LM a ser comercializada (CHABALA et al., 1980; EGERTON et al., 1980) e graças a seu amplo espectro de ação, eficácia, segurança clínica e novo modo de ação tornou-se o tratamento de escolha para bovinos, ovinos, caprinos, suínos e eqüinos (CAMPBELL et al., 1983; CAMPBELL & BENZ, 1984).

Em suas vantagens, as lactonas macrocíclicas, além de apresentarem a persistência de eficácia contra endo e ectoparasitos, demonstram ampla segurança quanto aos efeitos indesejáveis que possam afetar a tolerância física dos animais (OLIVEIRA et al., 2003).

Embora as avermectinas não atravessem facilmente a barreira hematocefálica dos animais, qualquer espécie, porém, pode ser afetada se a dose for grande o suficiente para penetrar nesta barreira (ANDRADE & SANTAREM, 2002) e em caso de intoxicação, há histórico de exposição acidental ou contrária às recomendações (MOORE, 1999). Estes medicamentos também são contra indicados em casos de danos à barreira hematocefálica e devem ser utilizados com cautela em pacientes submetidos a terapias com agentes depressores do sistema nervoso central. Bezerros com menos de quatro meses de idade, roedores e coelhas gestantes, assim como algumas raças de cães pastores, apresentam uma maior susceptibilidade aos fármacos deste grupo (TRACY & WEBSTER, 2001; ANDRADE & SANTAREM, 2002). Entretanto, RODRIGUES et al. (2007), utilizando avermectinas associadas ou isoladamente, administradas subcutânea em bezerros com idade inferior a trinta dias, verificou que, os mesmos

não apresentavam nenhuma sintomatologia neurológica ou alterações laboratoriais no líquido cefalorraquidiano colhido da medula cisterna magna.

As pesquisas vêm ampliando as diversificações nas vias de aplicação dos medicamentos, com isso tornando mais fácil o manejo do rebanho. Embora a via parenteral possua a vantagem na rapidez e absorção do produto, a via tópica representa uma maior facilidade no momento da aplicação e uma diminuição dos custos com seringas e agulhas, além de não contribuir na transmissão de patógenos de um animal para outro, devido à prática da reutilização de agulhas entre os animais medicados (HOOKE et al., 1997).

As propriedades físico-químicas das lactonas macrocíclicas, incluem um alto peso molecular e elevada lipofilicidade o que confere características farmacocinéticas de um grande volume de distribuição, com grande afinidade por gorduras corpóreas e prolongada persistência de concentração no organismo (McKELLER & BENCHAOUI, 1996).

Devido as suas características farmacocinéticas e o fato de que uma significativa fração destes princípios são excretados pelo leite (cerca de 5% da dose aplicada), seu uso é proibido em fêmeas em lactação, cujo produto seja destinado ao consumo humano. Para vacas gestantes, a recomendação é de uma aplicação 28 dias antes do parto (ALVINERIE et al., 1994).

O amplo uso de produtos parasiticidas em animais de produção e a necessidade de assegurar a qualidade e inocuidade dos alimentos provenientes destes animais tratados com tais compostos, levaram ao desenvolvimento de técnicas e metodologias mais sensíveis e exatas para a determinação destes fármacos nos diferentes tecidos animais. A cromatografia líquida de alta precisão (HPLC) em fase reversa representa uma técnica confiável e de alta precisão, na qual é possível o estudo da depleção de resíduos de antiparasitários em tecidos animais (ROUDAUT, 1998).

PALMA et al. (2006) pesquisaram resíduos de abamectina em tecidos de bovinos tratados via oral, onde observaram as maiores concentrações em tecidos de fígado, aos sete dias pós-tratamento, seguido dos tecidos de gordura, rim e , por ultimo nas amostras de musculatura.

O efeito de ação prolongada das lactonas macrocíclicas deve-se ao fato destas drogas ficarem armazenadas no tecido adiposo, Este compartimento do organismo possui vascularização limitada, fazendo com que a liberação da droga seja mais lenta, aumentando o tempo de sua permanência no plasma (JACKSON, 1989; CHIU et al., 1990). Associado a isto, a escolha de veículos que permitem lenta absorção no local de aplicação da droga, contribui para o efeito residual prolongado (LO et al., 1985).

A farmacodinâmica das avermectinas é muito complexa. As vias pelas quais estes compostos atingem os parasitos localizados no tubo gastrintestinal ainda não estão totalmente elucidadas. No entanto, a concentração plasmática apresenta alta correlação com a concentração da molécula ativa nos locais onde estão os parasitos (mucosa gastrintestinal, pele, pulmões, etc.), servindo como indicativo prático e seguro da biodisponibilidade (LIFSCHITZ et al., 1999a).

O efeito prolongado de uma formulação de ivermectina de longa ação foi observado até 63 dias contra vermes pulmonares, mais de 75 dias contra carrapatos e mais de 140 dias contra bernes, larvas de *Dermatobia hominis* (CARVALHO et al., 1988; ALVA et al., 1999).

O exato mecanismo de ação das lactonas macrocíclicas (LM) ainda não está esclarecido. Isso ocorre devido a algumas características da droga, tais como, apresentar vários locais de ação, várias espécies alvo com sensibilidades diferentes a seu efeito e pouca solubilidade em soluções aquosas (TURNER & SCHAEFFER, 1989).

A primeira hipótese formulada para explicar o modo de ação das LM relata que elas atuam como agonistas do ácido gama amino butírico (GABA), aumentando a permeabilidade dos íons cloro (Cl^-), resultando em paralisia muscular (MELLIN et al., 1983; ALBERT et al., 1986).

Esta hipótese poderia explicar porque as avermectinas não agem sobre cestódeos e trematódeos, uma vez que estes não possuem receptores GABA. Sua baixa toxicidade para os mamíferos é explicada pela impossibilidade de atravessar a barreira hematocefálica, não atingindo, assim, os receptores GABA restritos quase exclusivamente ao sistema nervoso central (MARTIN et al., 2002).

Recentemente, confirmou-se que os receptores GABA estão associados ao modo de ação das LM nos insetos (LUDMERER et al., 2002).

Observações de alguns autores, desencadearam a hipótese de que poderia haver outro mecanismo de ação nos nematódeos. SCOTT & DUCE (1987) demonstraram que feixes musculares específicos do gafanhoto (*Schistocerca gregaria*) que recebem apenas inervação excitatória, não sendo sensíveis ao GABA, exibiram resposta irreversível à ivermectina. MARTIN & PENNINGTON (1988), utilizando um modelo experimental com *Ascaris suum*, observaram que não houve ação da ivermectina nos canais GABA, mas sim em canais diferentes de cloro. Outro fato que suporta esta hipótese é a presença, em mamíferos, de receptores GABA periféricos, que não possuem barreira protetora como os do sistema nervoso central, estando vulneráveis a ação destas drogas. Deste modo, como explicar porque as LM não agem, nestes receptores e não causam efeitos nos mamíferos?

O uso do nematódeo de vida livre *Caenorhabditis elegans* permitiu estudos mais aprofundados sobre o modo de ação de drogas anti-helmínticas. A primeira descoberta importante, com este tipo de estudo, foi que a ivermectina liga-se especificamente às proteínas de membrana deste nematódeo (SCHARFFER & HAINES, 1989). Posteriormente, outros autores (SCHAEFFER et al., 1989, 1990; ARENA et al., 1995) apontaram a presença de um possível receptor para ivermectina em nematódeos.

A manipulação do material genético de *C. elegans* permitiu a descoberta dos canais de cloro potencializados pelo glutamato (GluCl), sensíveis à ivermectina e presentes apenas em invertebrados (ARENA et al., 1991,1992). Os receptores GluCl possuem duas subunidades, α e β , a primeira é sensível às avermectinas e a segunda ao glutamato (CULLY et al. 1994). Estes receptores estão presente em diversos locais do organismo dos invertebrados. Deste modo, as LM possuem vários locais de ação, bloqueando transmissões interneurais de nervos excitatórios, agindo diretamente sobre a musculatura (KASS et al., 1980), causando paralisia, principalmente da faringe (GEARY et al., 1993). Há evidências da presença de receptores em células musculares do aparelho reprodutivo de

Ascaris (FELLOWES et al. 2000), o que pode explicar a ação destas drogas na fertilidade e ovipostura dos nematódeos.

Aparentemente, todas LM possuem o mesmo mecanismo de ação, apesar da maioria dos trabalhos encontrados na literatura referir-se à ivermectina. Os efeitos da avermectina B₁, ivermectina, moxidectina e milbemicina D sobre a condutância de membrana foram semelhantes e ambos interrompidos pela picrotoxina, um inibidor dos canais de cloro (BOWMAN et al., 1991).

Após o lançamento da ivermectina, centenas de compostos, do grupo das LM, foram testados em ensaios de curto espectro de ação. Alguns foram altamente eficazes contra determinadas espécies de parasito. Porém, o uso de um composto contra apenas uma espécie é desvantajoso em relação a um de amplo espectro. Desta forma, foram selecionados princípios ativos eficazes contra o maior número possível de espécies de parasitos (SHOOP et al., 1995).

As propriedades químicas de uma lactona macrocíclica necessárias para absorção, transporte e ação direta sobre determinada espécie de parasito localizado em determinado órgão do hospedeiro, são diferentes para outras espécies parasitando outros locais. Por isso, as concentrações mínimas letais são diferentes para as diversas espécies de parasitos, variando entre 2 e 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (SHOOP et al., 1995).

As espécies de parasitos dose-limitante para a ivermectina, ou seja, aquelas menos sensíveis à sua ação, são: *Haemonchus placei*, *Cooperia oncophora*, *Nematodirus helvetinus* e *Trichostrongylus colubriformes*. A concentração mínima necessária para atuar sobre as larvas de quarto estágio destes nematódeos é de 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Nesta dose, este princípio ativo mostrou-se também altamente eficaz contra ectoparasitos de importância econômica (BENZ et al., 1989).

A abamectina é mais ativa contra nematódeos (EGERTON et al., 1979 e 1980) e um pouco menos eficaz contra artrópodes (SHOOP & SOLL, 2002), quando comparada à ivermectina. Sua dose (200 $\mu\text{g kg}^{-1}$) foi estabelecida pela concentração mínima letal para as espécies *Linognathus vituli* e *R. (B.) microplus*.

Diversos autores demonstraram a eficácia endectocida da ivermectina em bovinos, no Brasil. CRAMER et al.(1988a) observaram efeito letal da ivermectina, 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$, subcutânea, contra os três estágios evolutivos e diminuição da capacidade reprodutiva do *R. (B.) microplus*, em bovinos artificialmente infestados. Em outro teste de estábulo, foram avaliadas as doses 200, 500 e 1000 $\mu\text{g kg}^{-1}$, via tópica (pour-on), e 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$, via subcutânea, sendo observadas, respectivamente para estas doses e vias de administração, as eficácias médias de 50%, 85%, 91% e 80%, entre os dias 1 e 35 pós-tratamento (CRAMER et al., 1988b). A ivermectina (200 $\mu\text{g kg}^{-1}$, parenteral) apresentou 100%, 99,53%, 99,47%, 99,55% e 80,15% de eficácia nos dias 8, 15, 22, 29 e 36 após o tratamento, respectivamente, em bovinos naturalmente parasitados por *R. (B.) microplus*, no município de Uberlândia, MG (MARQUES et al., 1995). ARANTES et al. (1995) observaram 100% de eficácia da ivermectina contra formas adultas *H. placei*, *T. axeí*, *T. colubriformis*, *B. phlebotomum*, *C. punctata*, *O. radiatum*, *T. discolor* e alta eficácia contra formas imaturas, exceto *T. colubriformis*, em bovinos naturalmente infectados e necropsiados sete dias após o tratamento.

A eficácia da abamectina, parenteral, nas doses 100, 200 e 300 $\mu\text{g kg}^{-1}$ e ivermectina 200 $\mu\text{g kg}^{-1}$ contra *R. (B.) microplus* foi avaliada em bovinos artificialmente parasitados (BRIDI et al., 1992). A abamectina na dose de 100 $\mu\text{g kg}^{-1}$ apresentou eficácia estatisticamente inferior às doses 200 e 300 $\mu\text{g kg}^{-1}$ e à ivermectina. Estes três tratamentos não diferiram entre si. Segundo estes autores, a abamectina pode ser recomendada no auxílio ao controle deste parasito.

GRAMINHA et al. (1999) avaliaram a ação da abamectina 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$, via tópica, em bovinos naturalmente parasitados. Observaram eficácia anti-helmíntica de 100% contra *H. similis*, *C. pectinata*, e *O. radiatum* e acima de 99% contra *H. placei* e *C. punctata*. No tratamento contra *D. hominis* presentes nos animais todas foram eliminadas no 7^o e no 14^o DPT. O efeito anti-*H. irritans* ocorreu do 1^o ao 21^o DPT. A ação anti-ixodídica foi observada até o 28^o DPT, quando apresentou o maior percentual de eficácia (89,14%).

SANTOS et al. (2003) determinaram parâmetros farmacocinéticos, em plasma bovino, de uma formulação contendo ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, via injetável, demonstrando o efeito prolongado destes fármacos.

A associação de ivermectina e abamectina, via parenteral, também mostrou-se eficaz contra infestações naturais e artificiais, em bovinos parasitados por *Rhipicephalus (B.) microplus* (BORGES et al., 2003; SILVA et al., 2003).

Experimentos conduzidos em São Gabriel e Barra do Ribeiro no Rio Grande do Sul, também demonstraram a eficácia da associação ivermectina + abamectina, contra *R. (B.) microplus*, em bovinos naturalmente e artificialmente parasitados (MARTINS & PORCIÚNCULA, 2003; MARTINS et al., 2003).

OLIVEIRA et al. (2003) observaram 100% de eficácia do 14^o ao 91^o dia pós-tratamento de uma formulação contendo ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, via parenteral, em bovinos naturalmente infestados com larvas de *Dermatobia hominis*.

A atividade anti-helmíntica da associação de ivermectina e abamectina, em formulação injetável, mostrou-se altamente eficaz contra *Cooperia pectinata*, *C. punctata*, *C. spatulata* e *Trichostrongylus axei*, em bovinos naturalmente infectados (NASCIMENTO et al., 2003).

No Brasil, após duas décadas de uso indiscriminado das LM, surgem relatos de cepas de parasitos resistentes em bovinos. No Rio Grande do Sul, MARTINS & FURLONG (2001) observaram baixa eficácia da doramectina, ivermectina e moxidectina contra uma cepa de *R. (B.) microplus*. SOUZA et al. (2001) avaliaram a eficácia de anti-helmínticos para bovinos em sete propriedades rurais em Santa Catarina, por meio do teste de contagem de redução de opg, e observaram resistência à ivermectina em quatro propriedades, sendo o gênero *Cooperia* encontrado em três delas e *Haemonchus* em uma. *H. placei* e *C. punctata* parasitando bovinos no município de Caraguatatuba, SP, mostraram-se resistentes à ivermectina em testes *in vitro* (PAIVA et al., 2001). CARDOSO et al. (2002), no Estado do Rio de Janeiro, em um teste anti-helmíntico controlado, observaram a tolerância da *C. punctata* à ivermectina e à doramectina.

Dois gêneros de nematódeos são de grande importância na parasitologia veterinária. O *Haemonchus* spp, devido seu hematofagismo e pela perda sanguínea causada pelas hemorragias na mucosa abomasal (PRADHAN & JOHNSTONE, 1972), é o mais patogênico nas regiões tropicais. A *Cooperia* spp possui patogenicidade moderada, podendo causar redução no tamanho das vilosidades com destruição do epitélio intestinal, diminuindo a capacidade de digestão de nutrientes (ARMOUR et al., 1987). BRESSAN et al. (1995) demonstraram perda de peso e hipoalbuminemia em bovinos experimentalmente infectados com larvas de *H. placei* e *C. punctata*. Populações destes parasitos resistentes aos anti-helmínticos podem se tornar um grave problema sanitário na pecuária bovina.

Em *R. (B.) microplus*, o aparecimento de resistência é atribuído a três fatores: mutação dos alelos de resistência, sobrevivência dos alelos resistentes após o tratamento e aumento da frequência deste alelo na população, reduzindo a eficácia do tratamento (SUTHERST & COMINS, 1979).

Nos nematódeos o fenômeno da mutação parece estar ausente, sendo a resistência causada pela seleção dentro de uma população de genes que conferem esta característica e que já estavam presentes antes do primeiro contato com a droga (McKENZIE, 1985). Neste processo ocorrem três fases: na inicial há baixa frequência de indivíduos resistentes na população; na intermediária, com a contínua exposição à droga, há aumento dos indivíduos heterozigotos (SR); na última fase os indivíduos homozigotos (RR) predominam na população e não são eliminados pela droga (PRICHARD et al., 1990).

Estudos realizados por meio de modelos matemáticos apontaram como fatores mais importantes na seleção de populações resistentes (SUTHERST & COMINS, 1979). O declínio da concentração plasmática de drogas de longo período residual, como as LM, parece influenciar muito pouco neste processo (DOBSON et al., 1996).

A resistência envolve vários genes do parasito que podem ou não estarem associados ao mecanismo de ação das LM. Entre eles estão incluídos os genes relacionados aos canais de cloro presentes nos músculos, nos neurônios motores

e nas junções neuromusculares (DENT et al. 2000). Outro mecanismo associado à resistência é a retirada da molécula de LM de dentro do parasito pela glicoproteína P (BLACKHALL et al., 1998; XU et al., 1998).

A redução dos investimentos para a descoberta de novas drogas anti-parasitárias pela indústria farmacêutica veterinária ou por centros de pesquisas limitam o seu controle. Além disso, o desconhecimento da biologia básica dos parasitos, caminho que poderia desvendar novos mecanismos de ação das drogas, diminuem a perspectiva do surgimento de novos grupos químicos, especialmente aqueles com excelente ação endectocida, como as lactonas macrocíclicas (GEARY & THOMPSON, 2003).

A atividade de um endectocida depende de sua concentração e tempo de exposição ao parasito. Pequenas diferenças nas formulações podem causar importantes alterações quanto à eficácia, tornando-se, assim, necessários estudos farmacológicos dos compostos envolvidos. Desta forma, manipulações das moléculas disponíveis atualmente, como associações farmacológicas, podem representar uma alternativa viável frente ao crescente problema da resistência e ao improvável lançamento de novas drogas tão eficazes como as avermectinas.

Visto a necessidade de compostos com amplo espectro de ação e prolongado período residual, o presente trabalho objetivou avaliar, em bovinos, a disponibilidade plasmática e eficácia endectocida (*Rhipicephalus (B.) microplus*, *Haematobia irritans* e larvas de *Dermatobia hominis* e *Cochliomyia hominivorax* e nematódeos gastrintestinais). Neste estudo, verificou-se ainda a presença de remanescentes residuais tissulares da associação de avermectinas, com aplicação inédita (via tópica – pour-on), contendo Ivermectina 1,5% e Abamectina 0,5%.

2. OBJETIVOS

- a) Estabelecer parâmetros farmacocinéticos de uma associação contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, administrada via pour-on, na dose de 1,5 mg de ivermectina + 500 µg de abamectina, em bovinos.
- b) Avaliar comparativamente as eficácias terapêuticas da referida associação medicamentosa quanto:
 - b.1. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (infecções natural e artificial)
 - b.2. *Haematobia irritans* (infestação natural)
 - b.3. Larvas de *Cochliomyia hominivorax* (infestação natural pós- orquiectomia)
 - b.4. Larvas de *Dermatobia hominis* (infestação natural)
 - b.5. Nematódeos gastrintestinais (infecção natural)
- c) Determinar a presença de resíduos dos princípios ativos que compõem a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, em tecidos de bovinos medicados.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A associação medicamentosa Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, administrada via tópica (“pour-on”), foi avaliada comparativamente a outros compostos, em bovinos, em 12 experimentos conduzidos durante um período de 12 meses, relacionados a seguir:

| Tipo de Experimento | Parasito | Experimento | Local | Número de animais por grupo | Tratamentos |
|----------------------------|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Farmacocinética | - | I | Jaboticabal - SP | 7 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg |
| Avaliação ectoparasitocida | <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> | II | São José do Rio Pardo - SP | 10 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 1%, injetável, 1mL/50Kg |
| | | III | São José do Rio Pardo - SP | 10 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 1%, injetável, 1mL/50Kg |
| | | IV | Gastão Vidigal - SP | 10 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Fipronil 1%, pour-on, 1mL/10Kg Fluazuron 2,5%, pour-on, 1mL/10Kg Abamectina 1% + Levamisole 20%, pour-on, 1mL/20Kg |
| | | V | CPPAR - UNESP/JABOTICABAL | 5 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg |
| | | <i>Haematobia irritans</i> | VI | União de Minas - MG | 15 |
| | VII | | Formiga - MG | 15 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg |
| | <i>Cochliomyia hominivorax</i> | VIII | Formiga - MG | 7 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Doramectina 1%, injetável, 1mL/50Kg |
| | | IX | União de Minas - MG | 10 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Doramectina 1%, injetável, 1mL/50Kg Abamectina 1%, injetável, 1mL/50Kg |
| | <i>Dermatobia hominis</i> | X | Formiga - MG | 10 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg Ivermectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg |
| | Avaliação anti-helmíntica | Helminthos gastrointestinais | XI | Formiga - MG | 6 |
| Determinação de Resíduo | - | XII | Formiga - MG | 20 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, pour-on, 1mL/10Kg |

3.1. Farmacocinética

3.1.1. Colheita de plasma

Foram utilizados sete bovinos, machos, mestiços holandês x zebu, com idade entre 14 e 18 meses de idade, os quais não haviam sido tratados com medicamentos à base de avermectinas nos últimos 150 dias e com peso médio corporal de 183 Kg. Os bovinos foram mantidos, durante todo período experimental, em baias individuais, impossibilitando o contato entre os animais e protegendo-os de chuvas.

O ensaio científico foi realizado no Centro de Pesquisa em Sanidade Animal – CPPAR, pertencente à Faculdade de Ciência Agrárias e Veterinárias da Unesp – Campus de Jaboticabal (FCAVJ).

A associação medicamentosa (Ivermectina + Abamectina) foi administrada por via tópica (pour-on), na linha dorsal dos bovinos, na dosagem de 1mL para cada 10 Kg de peso vivo (1,5 mg de Ivermectina + 500 µg de Abamectina).

Amostras de sangue foram colhidas por punção da veia jugular esquerda, em tubos vacutainer contendo solução de EDTA. As amostras foram mantidas refrigeradas e então centrifugadas por 15 minutos a 2500 g num prazo de até duas horas após a colheita. As colheitas foram efetuadas imediatamente antes dos tratamentos e nos seguintes períodos: 6 e 12 horas e, 1; 3; 7; 11; 14; 18; 21; 25; 28; 32; 35; 39; 42; 46; 49; 53 e 56 dias. Após cada centrifugação, os plasmas separados foram colocados em tubos safe-lock eppendorf e armazenados a temperatura de -18°C por no máximo 10 dias.

Para as análises foram utilizados os seguintes equipamentos:

Cromatografo líquido com os sistemas acoplados: bomba Varian modelo 9012, Autosampler Varian – modelo 9100, detector de fluorescência Varian – modelo 9075, coluna cromatográfica – fase reversa Licrospher Merck (C18), coluna de extração fase sólida (SPE) C18, centrífuga Sanyo Harrier 18/80, centrífuga Eppendorf 5417 R, bomba a vácuo, sistema Vac Elut Varian com coluna de extração em fase sólida, agitador tipo vortex.

Os reagentes utilizados no procedimento das análises foram: metanol – grau cromatográfico (Merck ou similar), Acetonitrila – grau cromatográfico (Merck ou

similar), ácido acético glacial PA, água para cromatografia Milli-Q, 1-metilimidazol – grau PA (Sigma- Aldrich ou similar), anidrido trifluoroacético – grau PA (Merck ou similar), solução de 1-metilimidazol: acetonitrila (1:1 v/v), solução anidrido trifluoroacético: acetonitrila (1:2 v/v).

3.1.2. Procedimentos analíticos:

Parâmetros cromatográficos:

Coluna cromatográfica: LiChrospher 100 RP 18 (5 μ m) – 250 x 4 mm
Fase móvel: metanol: acetonitrila: ácido acético glacial 2% (576: 400:24 v/v/v)
Fluxo: 1,5 mL/min
Detecção: fluorescência (emissão 474 nm e excitação 364 nm)
Volume de injeção: 100 μ L
Tempo de corrida: 15 minutos
Tempo de retenção: abamectina: aproximadamente 7,5 min e ivermectina: cerca de 12 minutos.

3.1. 3. Método de extração da Abamectina e Ivermectina no plasma

A metodologia de extração de Ivermectina e Abamectina em plasma baseou-se na técnica desenvolvida por GAYARD et al. (1999). Para tanto, tomou-se um volume de 1 mL de plasma e promoveu-se a precipitação das proteínas com 250 μ L de água resfriada e 1 mL de acetonitrila congelada e agitação orbital por 15 minutos. Essa amostra foi centrifugada a 20.500 x g a 4°C, durante 5 minutos e a extração foi realizada por meio de fase sólida em cartucho C18, previamente condicionado com 2 mL de metanol e 2 mL de água. O cartucho foi lavado com 1 mL de água e 2 mL de solução de ácido acético glacial 25% e em seguida, secado. Eluiu-se com 1 mL de metanol e colheu-se em tubo de ensaio. O solvente foi evaporado sob nitrogênio a 60°C. Derivatizou-se com 100 μ L de solução de 1N-metilimidazol e 150 μ L de solução de anidrido trifluoroacético.

Foram calculados, a partir das concentrações plasmáticas, obtidas pelas análises cromatográficas, os seguintes parâmetros para cada fármaco: tempo de meia-vida ($T_{1/2}$), calculado por meio da análise do gráfico semi-logarítmico concentração *versus* tempo; concentração máxima (C_{max}) e tempo da

concentração máxima (Tmax), obtidos pela interpolação dos dados no gráfico anteriormente citado; área sob a curva (AUC), obtida pelo cálculo do log linear (GIBALDI e PERRIER, 1982).

O método foi validado em função dos parâmetros essenciais, ou seja, porcentagem de extração, coeficiente de variação intra-dia e inter-dia, linearidade da curva de calibração e limite de quantificação (LOQ).

Para a construção da curva de calibração, foi adicionado ao plasma virgem Ivermectina e Abamectina em solução de metanol para obtenção de concentrações finais de 1; 5; 5; 0; 10,0; 25,0; 50,0 e 75,0 ng/mL de plasma, conservando-o a -8°C até a utilização. Estas amostras foram submetidas aos mesmos tratamentos de extração dos plasmas do estudo farmacocinético.

3. 2. Avaliações ectoparasitcidas

3.2.1. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (infestação natural): experimentos II, II e IV

Foram realizados três experimentos em bovinos naturalmente infestados com carrapatos, utilizando-se a mesma metodologia para determinação dos percentuais anti-ixodídicos.

Foram selecionados bovinos, cruzados Holandês-Zebu, naturalmente infestados por *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* pertencentes a duas propriedades rurais situadas nos municípios de São José do Rio Pardo –SP e Gastão Vidigal -SP. Foram efetuadas três contagens consecutivas (dias -3, -2 e -1) de fêmeas ingurgitadas de *R. (B.) microplus*, entre 4,5 e 8,0 mm de comprimento, presentes no lado esquerdo de cada bovino (Método de VILLARES, 1941 modificado por WILKINSON, 1955, WHARTON et al., 1970). Pela média destas três contagens, os animais foram randomizados em grupos de 10 bovinos cada. Após sorteio, os grupos referentes aos experimentos conduzidos em São José do Rio Pardo, foram constituídos conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Constituições de grupos, tratamentos, via de aplicação e dose referentes aos Experimentos II e III.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|--------------|-----------------------|--|-------------------------|----------------|
| I | 10 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 10 | IVERMECTINA 0,5% POUR-ON ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 10 | IVERMECTINA 1% INJETÁVEL ³ | Subcutânea | 1mL/50kg P.V. |
| IV | 10 | CONTROLE | - | - |

No Experimento IV foram utilizados cinco grupos experimentais com 10 animais cada, pertencentes à Fazenda São José, município de Gastão Vidigal, estado de São Paulo.

A distribuição dos grupos experimentais, tratamentos, vias de administração e as doses utilizadas estão inseridas na Tabela 2.

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

³ Ivomec Injetável – Merial Saúde Animal Ltda.

Tabela 2. Constituições de grupos experimentais, tratamentos, via de aplicação e dose referentes ao Experimentos IV.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|--------------|-----------------------|--|-------------------------|----------------|
| I | 10 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 10 | FIPRONIL 1% ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 10 | FLUAZURON 2,5% ³ | Pour-on | 1mL/10kg P.V. |
| IV | 10 | ABAMECTINA 1% + LEVAMISOLE 20% ⁴ | Pour-on | 1mL/20kg P.V. |
| V | 10 | CONTROLE | - | - |

Em todos os três experimentos, foram efetuadas novas contagens de R. (B.) microplus nos dias 1, 3, 7 e a cada sete dias até o 28º dia pós-tratamento (DPT). Para cálculo dos percentuais de eficácia terapêutica foi utilizada a fórmula preconizada pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária, Portaria n.º 48, 12/05/1997:

$$\text{Percentual de eficácia} = \left[1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca} \right] \times 100$$

Em que:

Ta = número médio de paternóginas contadas dos animais tratados após a medicação;

Tb = número médio de paternóginas contadas dos animais tratados nos três dias anteriores ao tratamento;

Ca = número médio de paternóginas contadas dos animais controle no período pós- início do experimento;

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Topline – Merial Saúde Animal Ltda.

³ Acatak Pour-on – Novartis Saúde Animal Ltda.

⁴ Exodus Pour-on – Eurofarma Laboratórios Ltda.

Cb = número médio de paternóginas contadas dos animais controle nos três dias anteriores ao início do experimento.

Por meio de médias aritméticas e geométricas, os percentuais de eficácia obtidos, em cada data de contagem, permitiram também estimar a duração do efeito residual das formulações avaliadas, no que concerne às reinfestações por *R. (Boophilus) microplus*.

3.2.2. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (infestação artificial): experimento V.

O experimento foi realizado no “Centro de Pesquisas em Sanidade Animal – CPPAR”, pertencente à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Campus de Jaboticabal (FCAVJ).

Os bovinos foram mantidos, durante todo o período experimental, em baias individuais, providas de infra-estrutura internacional necessária à realização de experimento desta natureza.

Na primeira semana, os animais receberam anti-helmíntico (Levamisole na dosagem de 7,5 mg/Kg) e antes da primeira infestação com larvas de *R. (B.) microplus* foram lavados com sabão neutro e água.

Decorrido o período de adaptação (quatro semanas), os bovinos foram infestados com 5000 larvas provenientes de 0,25g de ovos de *R. (B.) microplus* (**Cepa de campo**). As larvas apresentavam-se aptas às infestações, com idade entre 14 e 21 dias. As datas programadas para as infestações foram: -24, -21, -19, -17, -14, -12, -10, -7, -5, -3, -1, considerando-se como dia zero a data dos tratamentos.

Utilizando-se o número médio de fêmeas de *R. (B.) microplus* desprendidas nos dias -3, -2 e -1, os animais foram distribuídos em quatro grupos de cinco bovinos cada. A constituição dos grupos foi casualizada e obedeceu ao seguinte critério: os animais foram listados em ordem decrescente pelo número médio (três contagens) de ixodídeos. Os quatro animais com contagens mais elevadas foram destinados à repetição número 1, os cinco seguintes à repetição número 2, e assim sucessivamente até a formação das quatro repetições. Dentro de cada

repetição um animal foi destinado, por sorteio (ao acaso), a cada um dos tratamentos. Posteriormente, estes grupos foram sorteados para definição dos tratamentos, conforme tabela que se segue:

Tabela 3. Número de animais, via de aplicação e dose dos tratamentos efetuados nos bovinos pertencentes ao experimento V .

| Nº de bovinos | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|----------------------|--|-------------------------|------------------|
| 5 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5%* | Pour-on | 1 mL /10 kg p.v. |
| 5 | ABAMECTINA 0,5%** | Pour-on | 1 mL /10 kg p.v. |
| 5 | IVERMECTINA 0,5%*** | Pour-on | 1 mL /10 kg p.v. |
| 5 | Controle | - | - |

Após aplicação dos tratamentos, os animais permaneceram em observação durante 60 minutos para detecção de eventuais alterações clínicas.

A partir do dia -3 até o 56º DPT, todas as teleóginas desprendidas de cada bovino, foram recolhidas para quantificação. A partir do 37º DPT, as colheitas de teleóginas desprendidas dos bovinos tratados com abamectina 0,5% e ivermectina 0,5% foram suspensas em virtude da baixa eficácia destes dois fármacos.

A percentagem de eficácia de cada tratamento foi calculada pela fórmula preconizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária, Portaria n.º 48, de 12/05/1997:

$$\text{Percentual de eficácia} = \left[1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca} \right] \times 100$$

Akzo Nobel Ltda. – Divisão Intervet.

Avotan Pour-on – Akzo Nobel Ltda. – Divisão Intervet.

***Ivomec Pour-on – Merial Saúde Animal Ltda.

Em que:

Ta = número médio de teleóginas colhidas dos animais tratados após a medicação;

Tb = número médio de teleóginas colhidas dos animais tratados nos três dias anteriores ao tratamento;

Ca = número médio de teleóginas colhidas dos animais controle no período pós-início do experimento;

Cb = número médio de teleóginas colhidas dos animais controle nos três dias anteriores ao início do experimento.

Para a análise estatística utilizou-se delineamento em parcela subdividida no tempo (“Split Plot in Time”), considerando-se como parcela principal os tratamentos (cinco repetições cada) e como parcela secundária as datas de observação (BANZATTO & KRONKA, 1989). Os dados foram analisados utilizando-se a metodologia proposta por LITTLE & HILLS (1978), ou seja, transformados em $\log(x+1)$. As análises foram realizadas aplicando-se o teste F e as médias agrupadas em intervalos de três dias consecutivos e comparadas pelo teste de Tukey (SAS, 1996).

3.2.3. *Haematobia irritans* (infestação natural): experimentos VI e VII

Foram realizados dois experimentos com metodologias semelhantes objetivando avaliação de eficácia da associação Ivermectina + Abamectina, via pour-on, contra *Haematobia irritans* parasitando bovinos. Para cada experimento, foram selecionados 45 animais mestiços, machos e/ou fêmeas, com idade média de 36 meses, naturalmente infestados por *H. irritans*.

As duas propriedades selecionadas foram: Fazenda Paglione situada no município de União de Minas – MG e Fazenda Casa Cruzeiro, em Formiga – MG. Os bovinos, selecionados por meio de duas contagens consecutivas (dias -2 e -1) de “mosca-dos-chifres”, presentes em toda superfície corpórea do animal, foram randomizados pelo número médio de parasitos e, em seguida, sorteados para a constituição de três grupos experimentais.

Na Tabela 4 estão registrados os grupos experimentais, após o sorteio dos tratamentos, bem como a via de aplicação, o número de animais utilizados e a posologia.

Tabela 4. Constituição dos grupos, número de bovinos, via de aplicação e posologia referentes aos experimentos VI e VII .

| Grupo | Nº. de bovinos | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|-------|----------------|--|------------------|----------------|
| I | 15 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 15 | IVERMECTINA 0,5% POUR-ON ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 15 | CONTROLE | - | - |

Nos dois experimentos, após os tratamentos, os bovinos foram observados durante 60 minutos, para averiguação de quaisquer alterações clínicas decorrentes da aplicação dos medicamentos. A seguir, os dois grupos tratados em cada experimento, foram transferidos para piquetes não contíguos. O grupo controle de cada ensaio foi mantido distante aproximadamente 5 km dos grupos tratados. Todos os bovinos receberam suplementação mineral e água “*ad libitum*”. Para cada experimento, a quantificação de *H. irritans*, em toda superfície corpórea de cada animal, foi determinada por meio de contagens de moscas, efetuadas por duas pessoas, situadas uma de cada lado do animal. Estas contagens, realizadas sempre entre sete e dez horas da manhã, foram efetuadas nos períodos -2, -1, zero e 3, 7, 14, 21 e 28 dias pós-tratamento.

Foram calculados os percentuais de eficácia terapêutica dos compostos avaliados, em cada uma das datas de contagens, estabelecendo como parâmetro os resultados das contagens do grupo Controle (grupo III). Para tanto, foi utilizada a fórmula preconizada pela Portaria nº. 48, de 12/05/97, da Secretaria Nacional de Defesa Agropecuária, publicada na seção I, nº. 92, p. 10165 a 10169, do Diário Oficial da União de 16/05/97:

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

$$\text{Porcentagem de eficácia} = \frac{a - b}{a} \times 100$$

Em que:

a: número médio de moscas no grupo controle (nas respectivas datas de contagem).

b: número médio de moscas no grupo tratado (nas respectivas datas de contagem).

Foi utilizado um delineamento em parcela subdividida no tempo (“Split Plot in Time”), sendo estabelecidos como tratamento principal os dois fármacos mais o placebo (quinze repetições cada), e como tratamento secundário, as datas de observações (BANZATTO & KRONKA, 1989).

Os resultados foram analisados utilizando-se a metodologia proposta por LITTLE & HILLS (1978), ou seja, os dados transformados em $\log(x + 1)$. Aplicou-se o teste F e o teste de Tukey para comparação de médias (SAS, 1996).

Os percentuais de eficácia das formulações ensaiadas foram calculados utilizando-se médias aritméticas e geométricas dos dados obtidos.

3.2.4. Larvas de *Cochliomyia hominivorax* pós-orquiectomia (miíases escrotais): experimentos VIII e IX

Nos dois experimentos foram utilizados bovinos orquiectomizados. Avaliou-se o efeito da nova formulação em miíases escrotais naturalmente adquiridas.

De dois rebanhos, situados em propriedades diferentes (municípios de Formiga e União de Minas – MG), foram selecionados animais mestiços, machos, com idade entre 18 e 24 meses, para cada experimento.

Os bovinos foram pesados e identificados com brincos numerados na orelha esquerda, um dia antes da castração. Após anestesia local (Xylocaina 2%), foram castrados pelo método cruento.

Os animais foram alocados nos grupos controle ou tratados, após diagnóstico positivo de miíase. As Tabelas 5 e 6 apresentam os grupos experimentais, o

número de animais em cada grupo, os tratamentos, a via de aplicação e a posologia empregada nos experimentos VIII e IX, respectivamente.

Tabela 5. Constituição dos grupos, tratamentos, via de aplicação e posologia utilizados nos bovinos pertencentes ao Experimento VIII.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|--------------|-----------------------|--|-------------------------|----------------|
| I | 7 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 7 | IVERMECTINA 0,5% ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 7 | ABAMECTINA 0,5% ³ | Pour-on | 1mL/10kg P.V. |
| IV | 7 | DORAMECTINA 1% ⁴ | Subcutânea | 1mL/50kg P.V. |
| V | 7 | CONTROLE | - | - |

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

³ Avotan Pour-on. Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

Tabela 6. Constituição dos grupos, tratamentos, via de aplicação e posologia utilizados nos bovinos pertencentes ao Experimento IX.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|-------|----------------|---|------------------|----------------|
| I | 10 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 10 | IVERMECTINA 0,5% ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 10 | ABAMECTINA 0,5% ³ | Pour-on | 1mL/10kg P.V. |
| IV | 10 | DORAMECTINA 1% ⁴ | Subcutânea | 1mL/50kg P.V. |
| V | 10 | ABAMECTINA 1% ⁵ | Subcutânea | 1mL/50kg P.V. |
| VI | 10 | CONTROLE | - | - |

Os animais destinados aos grupos I, II, III e IV foram tratados logo após a confirmação de miíase. Já os bovinos do grupo Controle permaneceram, durante todo o período experimental, sem tratamento.

Os grupos foram mantidos em piquetes separados e, durante todo o período experimental, os animais receberam água e suplementação mineral *ad libitum*.

Diariamente os bovinos foram examinados para averiguação da presença de larvas ou de massa de ovos de *C. hominivorax*.

Todas as operações de manejo e de observações experimentais dos bovinos, foram realizadas em instalações dotadas de curral de espera, balança e tronco para contenção segura do animal.

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

³ Avotan Pour-on. Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

⁴ Dectomax – Pfizer Saúde Animal Ltda.

⁵.Supramec Pour-on – Shering-Plough Veterinária.

Para estimar o efeito anti-miíases das formulações ensaiadas, as incisões escrotais foram cuidadosamente examinadas em intervalos de 24 horas até o período de sete dias pós tratamento (DPT). Em cada data experimental, as feridas foram avaliadas e classificadas como ativas ou não ativas. As miíases ativas (presença de pelo menos uma larva viva de *C. hominivorax*) foram identificadas por meio de registro próprio com o dígito “um” (1) e as miíases não ativas (ausência de larvas vivas de *C. hominivorax*), registradas com o dígito “zero” (0). O mesmo procedimento foi adotado quanto à presença ou ausência de massa de ovos de *C. hominivorax*.

As percentagens de eficácia, das formulações ensaiadas, no tratamento das feridas infestadas por larvas de *C. hominivorax* (miíases) foram calculadas utilizando-se a seguinte fórmula:

$$Eficacia(\%) = \frac{\text{Miíases ativas no grupo controle} - \text{Miíases ativas no grupo tratado}}{\text{Miíases ativas no grupo controle}} \times 100$$

3.2.5. Larvas de *Dermatobia hominis* (infestação natural): experimento X

De um rebanho de 80 bovinos cruzados (taurinos x zebuínos) foram selecionados 40 animais (machos e fêmeas) naturalmente infestados por larvas de *Dermatobia hominis* (bernes).

O experimento foi realizado em uma propriedade rural, situada no município de Formiga – MG.

Os 40 bovinos, selecionados de acordo com a média de duas contagens consecutivas de nódulos larvados de *Dermatobia hominis*, presentes em toda a superfície corpórea, foram randomizados e aleatoriamente distribuídos em quatro grupos de 10 bovinos cada. A seguir, os grupos foram sorteados, constituindo os tratamentos expressos na Tabela 7.

Tabela 7. Constituição dos grupos, tratamentos, via de aplicação e posologia utilizados nos bovinos pertencentes ao Experimento X.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|-------|----------------|---|------------------|----------------|
| I | 10 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 10 | IVERMECTINA 0,5% POUR-ON ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 10 | ABAMECTINA 0,5% ³ | Pour-on | 1mL/10kg P.V. |
| IV | 10 | CONTROLE | - | - |

Os bovinos pertencentes aos grupos tratados e controle, foram colocados em piquetes isolados, onde permaneceram durante todo o período experimental.

As contagens de nódulos, contendo larvas vivas de *D. hominis* (berne), presentes em todo o corpo de cada animal, foram realizadas mediante leve compressão dos mesmos (inspeção táctil-visual) nos dias 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42 e 49 pós-tratamento (DPT). Da quantificação de bernes, obtida de cada animal, foram calculadas médias aritméticas e geométricas para determinação dos percentuais de eficácia terapêutica dos compostos utilizados. Para tal cálculo, utilizou-se a seguinte fórmula (Portaria 48, 12/05/97, da SDA, MAPA):

$$\text{Porcentagem de eficácia} = \frac{a - b}{a} \times 100$$

Em que:

a: número médio de larvas vivas de *D. hominis* no grupo controle.

b: número médio de larvas vivas *D. hominis* no grupo tratado.

Foi utilizado um delineamento em parcela subdividida no tempo (“Split Plot in Time”), considerando-se os grupos tratados e controle (dez repetições cada). Para Análise de Variância dos dados obtidos utilizou-se a transformação $\log(x + 1)$,

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

³ Avotán Pour-on. Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

preconizada por LITTLE & HILLS (1978). As análises foram realizadas aplicando-se o teste F (SAS,1996).

3.3. Avaliação Anti-helmíntica

Os procedimentos experimentais foram realizados seguindo a metodologia preconizada pelos guias internacionais existentes para avaliação de anti-helmínticos para ruminantes, WAAVP (WOOD et al., 1995) e (VERCRUYSSSE et al., 2001).

Foram selecionados, por meio de três contagens consecutivas (-3, -2 e -1) de ovos de nematódeos por grama de fezes (OPG) (GORDON & WHITLOCK, 1939), 24 bovinos machos, entre 8 e 15 meses de idade, mestiços (zebuínos x taurinos), naturalmente infectados por nematódeos gastrintestinais. Posteriormente, os bovinos foram mantidos em baias suspensas individuais, que impossibilitavam as reinfecções helmínticas.

A constituição dos grupos foi realizada utilizando-se da média dos valores de OPG nos três dias anteriores ao tratamento. Os animais foram listados em ordem decrescente pelo número médio de OPG e distribuídos em três grupos com seis repetições cada. Os três bovinos com contagens mais elevadas foram destinados à repetição número um, os três seguintes à repetição dois e assim, consecutivamente, até a constituição das seis repetições. Posteriormente, os três grupos foram sorteados (ao acaso), um para cada tratamento, como pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8. Constituição dos grupos, tratamentos, via de aplicação e posologia utilizados nos bovinos pertencentes ao Experimento XI.

| Grupo | Nº. de animais | Tratamento | Via de aplicação | Dose |
|--------------|-----------------------|---|-------------------------|----------------|
| I | 6 | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5% ¹ | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| II | 6 | IVERMECTINA 0,5% POUR-ON ² | Pour-on | 1mL/10kg P. V. |
| III | 6 | ABAMECTINA 0,5% ³ | Pour-on | 1mL/10kg P.V. |
| IV | 6 | CONTROLE | - | - |

Nos dias 1, 3, 5, 7 pós-tratamento, novos exames coprológicos foram realizados para avaliação do efeito dos medicamentos na redução das contagens de OPG.

Decorridos sete dias do tratamento, os 24 bovinos foram eutanasiados e submetidos à necropsia parasitológica para estimativa da carga parasitária. O sistema digestório foi separado, por meio de ligaduras duplas, nos diferentes segmentos anatômicos (abomaso, duodeno, jejuno, íleo, ceco, cólon e reto), sendo seus conteúdos removidos e suas mucosas raspadas. O material obtido foi lavado em tamis (0,297 mm e tyler 48) e a parte sólida fixada em solução de formol 10% a 80°C. Os demais órgãos foram examinados, recolhendo-se, também, os helmintos eventualmente presentes.

A colheita, contagem e identificação genérica dos parasitos presentes “in totum”, em cada órgão, foram efetuadas em microscópio estereoscópio. O diagnóstico específico foi realizado por meio de microscopia de luz comum (LEVINE, 1968; COSTA, 1982).

Para cálculo dos percentuais de eficácia anti-helmíntica (médias aritméticas e geométricas), utilizou-se a fórmula recomendada por WOOD et al. (1995).

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

³ Avotan Pour-on. Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

$$\text{Percentual de eficácia} = \frac{\text{Média do número de helmintos do grupo controle} - \text{Média do número de helmintos do grupo tratado}}{\text{Média do número de helmintos do grupo controle}} \times 100$$

3. 4. Avaliação de remanescentes residuais

Este experimento foi realizado para determinar a presença de resíduos em tecidos de 32 bovinos tratados com a associação Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, via pour-on. Quatro bovinos foram mantidos como controle. Os animais permaneceram em piquetes, formados de *Brachiaria decumbens*, pertencentes à Fazenda Bela Vista, no município de Formiga, Minas Gerais, no período de 01/09 a 25/11/2005.

Foram selecionados 36 bovinos machos, entre 12 e 15 meses de idade, em bom estado nutricional, clinicamente saudáveis e que não haviam sido tratados com medicamentos à base de avermectinas nos últimos 120 dias.

Os bovinos selecionados foram distribuídos em dois grupos, conforme quadro abaixo:

| DATA | Número de bovinos / Grupo experimental | | |
|------------------|--|----------|------------------|
| | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% | Controle | Total de bovinos |
| 35 DPT | 8 | 1 | 9 |
| 42 DPT | 8 | 1 | 9 |
| 49 DPT | 8 | 1 | 9 |
| 56 DPT | 8 | 1 | 9 |
| Total de bovinos | 32 | 4 | 36 |

DPT=Dias pós-tratamento

Foram colhidas de cada um dos oito bovinos eutanasiados, em cada data observacional (35, 42, 49 e 56 DPT), amostras dos seguintes tecidos

(aproximadamente 100 gramas): musculatura esquelética (cervical e diafragma); gordura subcutânea e perirrenal, fígado e rim.

Imediatamente após a colheita, as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas e encaminhadas ao laboratório para serem processadas. Cada amostra tecidual foi triturada em um processador, sendo o material obtido acondicionado em saco plástico incolor, devidamente identificado (órgão/tecido, dias pós-tratamento, data da amostragem, número do animal e grupo). A abertura do saco plástico foi devidamente vedada, não utilizando grampos metálicos ou cliques. As amostras foram obtidas em duplicata.

Todas as amostras colhidas foram enviadas em caixas isotérmicas, com gelo seco na proporção de 1:2, para o laboratório onde foram efetuadas as análises cromatográficas, seguindo técnica cromatológica (HPLC) descrita por DOWNING, (1989) e DEGROODT et al., (1994).

4. RESULTADOS

4.1. Farmacocinética

4.1.1. Validação do método de análise

A metodologia de análise estabelecida foi validada. A média da porcentagem de extração foi de 97%, apresentando-se dentro dos valores padrões de estudos farmacocinéticos. Os coeficientes de variação intra-dia e inter-dia foram de 3,9 e 5,9 para a abamectina e, 4,4% e 7,4% para ivermectina, valores que estão dentro dos limites permitidos em análise de fluídos biológicos.

O coeficiente de correlação (R^2) mínimo aceito foi de 0,98 para a curva de calibração obtida no intervalo linear entre 1,5 e 75,0 ng/mL de plasma para a abamectina e ivermectina, respectivamente, com os limites de detecção de 0,4 ng/mL e de quantificação de 1,5 ng/mL.

4.1.2. Cinética da abamectina e da ivermectina no plasma

Para cada animal foram efetuados os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos. A média dos resultados pode ser visualizada na Tabela 9.

Tabela 9. Parâmetros farmacocinéticos dos animais tratados com Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, via tópica (pour-on). Média (\pm desvio padrão).

| Parâmetros Farmacocinéticos | Abamectina | Ivermectina |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| C _{máx} (ng/mL) | 49,33 (\pm 23,43) | 70,62 (\pm 25,34) |
| T _{máx} (dias) | 5,00 (\pm 0,00) | 6,14 (\pm 2,27) |
| AUC (ng /mL) | 634,34 (\pm 121,49) | 1089,34 (\pm 237,17) |

Nas Tabelas 10 e 11 estão registrados os valores individuais de abamectina e ivermectina, respectivamente, nas amostras de plasma colhidas dos bovinos medicados.

As médias destes níveis estão ilustradas na Figura 1.

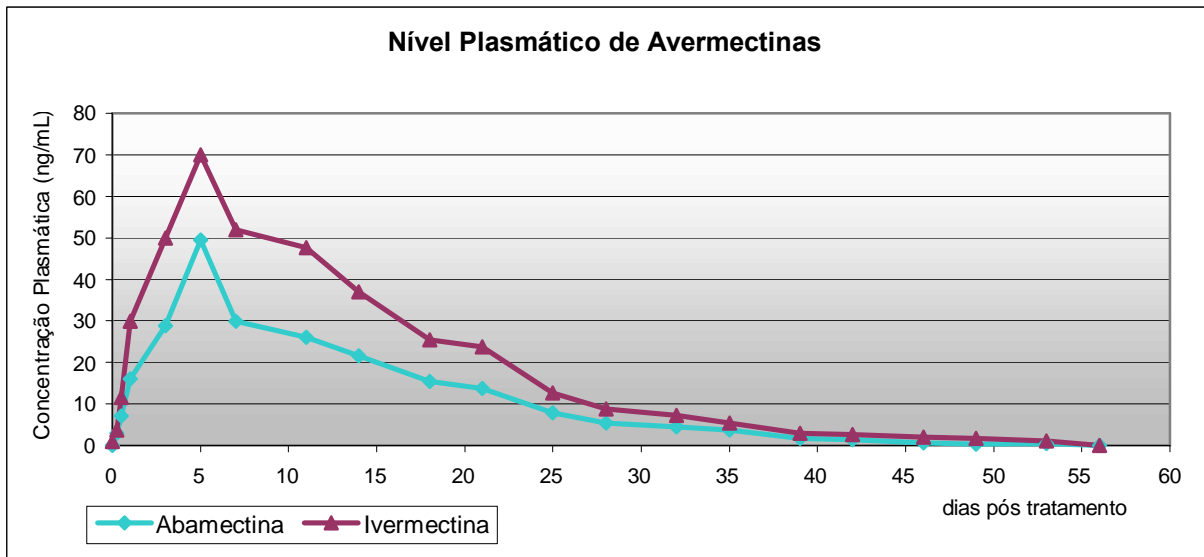


Figura 1. Médias dos níveis de abamectina e ivermectina no plasma de bovinos tratados com a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% (Experimento I).

Tabela 10. Níveis plasmáticos de Abamectina em bovinos tratados com Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%. CPPAR/FCAVJ/UNESP, Brasil, 2005.

| Número de bovinos | Data de colheitas de amostras (DPT*)/ng/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | 0 | 0,25 | 0,5 | 1 | 3 | 5 | 7 | 11 | 14 | 18 | 21 | 25 | 28 | 32 | 35 | 39 | 42 | 46 | 49 | 53 | 56 |
| 38 | 0 | 2,05 | 5,1 | 6,27 | 16,38 | 21,6 | 17,96 | 17,35 | 15,5 | 13,7 | 12,7 | 7,66 | 6 | 5,88 | 3,5 | 1,81 | 1,43 | 0,65 | 0 | 0,98 | 0 |
| 102 | 0 | 1,77 | 3,04 | 9,84 | 17,91 | 34,5 | 34,35 | 27,16 | 20,3 | 17,9 | 13,6 | 10,3 | 6,6 | 4,26 | 4,48 | 2,14 | 1,98 | 0,94 | 0,5 | 1,41 | 0 |
| 112 | 0 | 2,83 | 6,47 | 12,37 | 19,82 | 35 | 28,95 | 27,58 | 20,6 | 14,8 | 12,5 | 7,33 | 5 | 4,07 | 3,3 | 1,56 | 1,31 | 0,45 | 0,51 | 0 | 0 |
| 142 | 0 | 3,5 | 5,68 | 15,29 | 26,78 | 40,9 | 21,56 | 31,36 | 33,9 | 23,2 | 27 | 12,2 | 8,62 | 6,17 | 4,96 | 2,37 | 1,87 | 1,06 | 0,49 | 0 | 0 |
| 161 | 0 | 3,27 | 7,96 | 27,13 | 37,68 | 89,7 | 38,6 | 24,68 | 20,9 | 13,6 | 11,4 | 7,47 | 4,74 | 5,34 | 4,35 | 2,43 | 1,68 | 0,93 | 0,99 | 1,08 | 0 |
| 169 | 0 | 3,87 | 13 | 28,17 | 48,41 | 68,5 | 39,97 | 33,52 | 25,4 | 14,9 | 10,6 | 5,29 | 4,02 | 3,23 | 2,64 | 1,04 | 0,63 | < LD | 0 | 0 | 0 |
| 278 | 0 | 2,81 | 8,07 | 12,64 | 34,75 | 55 | 28,44 | 20,67 | 14,9 | 9,74 | 8,47 | 5,29 | 3,24 | 2,77 | 2,43 | 0,96 | 0,8 | 0,52 | 0 | 0 | 0 |
| Média | 0 | 2,87 | 7,05 | 15,96 | 28,82 | 49,3 | 29,98 | 26,05 | 21,6 | 15,4 | 13,7 | 7,93 | 5,46 | 4,53 | 3,67 | 1,76 | 1,39 | 0,76 | 0,36 | 0,5 | 0 |
| Desvio padrão | 0 | 0,76 | 3,15 | 8,46 | 11,95 | 23,4 | 8,29 | 5,69 | 6,46 | 4,19 | 6,06 | 2,52 | 1,79 | 1,31 | 0,96 | 0,6 | 0,52 | 0,25 | 0,38 | 0,63 | 0 |

*Dias pós-tratamento

Tabela 11. Níveis plasmáticos de Ivermectina em bovinos tratados com Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%. CPPAR/FCAVJ/UNESP, Brasil, 2005.

| Número de bovinos | Data de colheitas de amostras (DPT*)/ng/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | 0 | 0,25 | 0,5 | 1 | 3 | 5 | 7 | 11 | 14 | 18 | 21 | 25 | 28 | 32 | 35 | 39 | 42 | 46 | 49 | 53 | 56 |
| 38 | 0 | 2,47 | 8,39 | 12,58 | 30,53 | 42,1 | 32,8 | 31,37 | 25,5 | 22,1 | 18,2 | 10,5 | 8,89 | 8,35 | 4,26 | 2,29 | 1,93 | 1,82 | 1,52 | 2,72 | 0 |
| 102 | 0 | 1,95 | 4,89 | 19,04 | 28,86 | 50 | 53,97 | 44,48 | 32,7 | 29,3 | 21,4 | 15,7 | 9,71 | 6,46 | 6,09 | 4,1 | 2,98 | 2,14 | 1,81 | 2,34 | 0 |
| 112 | 0 | 3,8 | 9,83 | 22,68 | 35,62 | 52,2 | 47,66 | 49,86 | 33,2 | 25,8 | 24,6 | 11,8 | 7,72 | 6 | 4,69 | 2,4 | 2,21 | 1,72 | 1,96 | 0 | 0 |
| 142 | 0 | 5,62 | 9,88 | 29,05 | 46,4 | 62,4 | 41,44 | 62,67 | 58 | 40,9 | 44,9 | 19,9 | 14,3 | 10,2 | 8,09 | 4,21 | 3,7 | 3,05 | 1,69 | 0 | 0 |
| 161 | 0 | 3,94 | 12,4 | 49,65 | 61,55 | 90,7 | 62,2 | 42,76 | 34,6 | 13,4 | 20,4 | 12,1 | 7,71 | 8,47 | 6,32 | 3,82 | 3,19 | 2,45 | 2,55 | 1,52 | 0 |
| 169 | 0 | 4,96 | 22,5 | 52,61 | 89,74 | 114 | 77,73 | 66,76 | 50,5 | 30,1 | 22,5 | 10,5 | 8,51 | 6,27 | 4,71 | 2,14 | 2,16 | 1,65 | 1,1 | 0 | 0 |
| 278 | 0 | 3,55 | 13,2 | 23,24 | 57,43 | 78,5 | 47,64 | 35,1 | 24,8 | 16,6 | 13,8 | 7,55 | 4,8 | 4,52 | 3,47 | 1,37 | 2,01 | 1,45 | 1,33 | 0,66 | 0 |
| Média | 0 | 3,76 | 11,6 | 29,84 | 50,02 | 70 | 51,92 | 47,57 | 37 | 25,4 | 23,7 | 12,6 | 8,8 | 7,18 | 5,38 | 2,9 | 2,6 | 2,04 | 1,71 | 1,03 | 0 |
| Desvio padrão | 0 | 1,29 | 5,52 | 15,39 | 1,65 | 25,8 | 14,65 | 3,24 | 2,54 | 9,22 | 9,98 | 4,05 | 2,86 | 1,92 | 1,56 | 1,12 | 0,69 | 0,56 | 0,47 | 1,16 | 0 |

*Dias pós-tratamento

4. 2. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (infestação natural)

Todos os resultados referentes às contagens de fêmeas de *R. (B.) microplus*, de 4,5 a 8,0 mm de comprimento, localizadas no lado esquerdo dos bovinos experimentais, os percentuais de eficácia (médias geométricas) e as análises estatísticas dos três experimentos realizados (II, III e IV), estão sumariados na Tabela 12.

As Figuras de 2 a 4 ilustram os resultados referentes aos percentuais de eficácia (médias geométricas) dos fármacos utilizados em cada experimento.

As infestações por *R. (B.) microplus* nas três diferentes pastagens de *Brachiaria decumbens*, onde permaneceram os bovinos durante todo período observacional de cada experimento, configuraram-se, na maior parte deste período, de intensidade constante. Esta situação propiciou contagens semelhantes do número de patrnóginas nos grupos controle até o encerramento de cada experimento.

No experimento II, os percentuais de eficácia da associação avaliada (ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%), atingiram valores máximos (99,21%) no sétimo dia pós-tratamento (DPT). ivermectina 0,5% e Ivermectina 1% alcançaram valores de eficácia carrapaticida inferiores aos obtidos pela associação ao longo de todo período experimental, exceto no 28º DPT.

No experimento III, a eficácia máxima (99,41%), da formulação contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, foi observada no 14º dia pós-tratamento. Esta associação apresentou valores de eficácia superiores aos dos outros fármacos avaliados (ivermectina 0,5% e ivermectina 1%), em todas as datas de observação.

No experimento IV, verificou-se que a formulação contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% foi superior aos compostos fipronil 1% e fluazuron 2,5% no 35º DPT. abamectina 1% + levamisole 20%, atingiu eficácia anti-ixodídica inferior aos outros três compostos anteriormente citados ao longo de todo experimento.

Em todas as demais datas experimentais, estas três formulações não diferiram estatisticamente ($P > 0,05$).

Para os três experimentos, a análise estatística demonstrou que houve redução estatisticamente significativa ($P < 0,05$) do número de fêmeas de *R. (B.) microplus* nos grupos tratados com ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% em relação ao grupo controle. Dados semelhantes também foram observados nos outros grupos experimentais.

Os registros ixodológicos referentes às eficácias terapêuticas dos compostos avaliados, nos três experimentos, alcançados por meio de valores médios aritméticos e geométricos, demonstram que a formulação experimental (ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%) avaliada superou em quatro datas (experimentos II e III) e cinco datas (experimento IV), a eficácia mínima (95%) exigida pela Portaria 48, de 12 de maio de 1997, do MAPA, para licenciamento, no Brasil, como carrapaticida.

Não foram observadas alterações clínicas nos bovinos experimentais, decorrentes das aplicações dos medicamentos utilizados em cada experimento.

TABELA 12. Número médio de fêmeas de *R. (B.) microplus* em bovinos naturalmente infestados, pertencentes aos grupos controle e tratados; percentuais de eficácia e análise estatística dos experimentos II, III e IV. **Médias geométricas.** CPPAR/FCAV/UNESP.Jaboticabal, SP.

| Dias pós- tratamento | Experimento (Localidades) | Número médio de <i>R. (B.) microplus</i> / Tratamentos | | | | | Eficácia (%) | | | | |
|-------------------------|--|--|-------------------------------|-----------------------------|---|--------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|---|---|
| | | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Ivermectina 0,5% ² | Ivermectina 1% ³ | - | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Ivermectina 0,5% ² | Ivermectina 1% | - | |
| 0 | II São José do Rio Pardo (SP) | 19,53 ^a | 20,27 ^a | 20,5 ^a | - | 20,36 ^a | - | - | - | - | |
| 3 | | 0,88 ^b | 2,28 ^b | 2,03 ^b | - | 20,22 ^a | 95,46 | 88,67 | 90,03 | - | |
| 7 | | 0,2 ^c | 1,98 ^b | 1,94 ^b | - | 26,25 ^a | 99,21 | 92,42 | 92,66 | - | |
| 14 | | 0,51 ^b | 2,12 ^b | 2,18 ^b | - | 31,7 ^a | 98,32 | 93,28 | 93,17 | - | |
| 21 | | 0,45 ^c | 5,64 ^b | 1,94 ^{bc} | - | 22,5 ^a | 97,92 | 74,82 | 91,44 | - | |
| 28 | | 14,28 ^{ab} | 11,99 ^{ab} | 6,64 ^b | - | 25,82 ^a | 42,34 | 53,36 | 74,46 | - | |
| 0 | | III São José do Rio Pardo (SP) | 20,72 ^a | 20,61 ^a | 20,39 ^a | - | 20,36 ^a | - | - | - | - |
| 3 | 1,02 ^c | | 5,36 ^b | 5,16 ^b | - | 20,22 ^a | 95,04 | 73,81 | 74,52 | - | |
| 7 | 0,58 ^c | | 3,36 ^b | 2,14 ^{bc} | - | 23,96 ^a | 97,62 | 86,15 | 91,08 | - | |
| 14 | 0,15 ^c | | 4,40 ^b | 1,98 ^b | - | 25,17 ^a | 99,41 | 82,73 | 92,15 | - | |
| 21 | 0,20 ^c | | 4,40 ^b | 0,89 ^c | - | 21,94 ^a | 99,10 | 80,19 | 95,95 | - | |
| 28 | 1,50 ^b | | 11,91 ^a | 3,90 ^b | - | 22,58 ^a | 93,47 | 47,89 | 82,75 | - | |
| 35 | 11,91 ^a | | 17,71 ^a | 7,96 ^a | - | 20,72 ^a | 43,52 | 15,56 | 61,64 | - | |
| 0 | IV Gastão Vidigal (SP) | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Fipronil 1% ⁴ | Fluazuron 2,5% ⁵ | Abamectina 1% +Levamisole 20,0% ⁶ | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Fipronil 1% ⁴ | Fluazuron 2,5% ⁵ | Abamectina 1% +Levamisole 20,0% ⁶ | |
| 0 | | 53,01 ^a | 52,94 ^a | 53,09 ^a | 53,05 ^a | 53,13 ^a | - | - | - | - | |
| 3 | | 1,69 ^b | 1,13 ^b | 3,23 ^b | 1,22 ^b | 58,93 ^a | 97,12 | 98,07 | 94,51 | 97,93 | |
| 7 | | 0,85 ^b | 0,41 ^b | 1,35 ^b | 1,26 ^b | 50,78 ^a | 98,32 | 99,19 | 97,34 | 97,51 | |
| 14 | | 1,89 ^{bc} | 0,66 ^c | 0,73 ^c | 3,73 ^b | 37,18 ^a | 94,91 | 98,22 | 98,04 | 89,95 | |
| 21 | | 0,76 ^b | 0,15 ^b | 0,28 ^b | 1,48 ^b | 36,32 ^a | 97,90 | 99,59 | 99,22 | 95,93 | |
| 28 | | 1,79 ^{bc} | 0,34 ^c | 0,53 ^c | 2,4 ^b | 42,27 ^a | 95,76 | 99,19 | 98,75 | 94,31 | |
| 35 | | 7,04 ^b | 1,88 ^d | 2,57 ^{cd} | 5,63 ^{bc} | 25,01 ^a | 71,79 | 92,46 | 89,72 | 77,45 | |
| 42 | | 10,92 ^b | 5,51 ^b | 7,95 ^b | 9,36 ^b | 27,36 ^a | 60,00 | 79,79 | 70,92 | 65,74 | |
| 49 | | 13,06 ^{ab} | 7,48 ^b | 10,38 ^b | 11,55 ^b | 26,73 ^a | 51,03 | 71,92 | 61,14 | 56,72 | |

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum, na linha, não diferem entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05)

¹ Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet.

⁴ Topline – Merial Saúde Animal Ltda.

² Ivomec Pour-On - Merial Saúde Animal Ltda.

⁵ Acatag Pour-on – Novartis Saúde Animal Ltda.

³ Ivomec Injetável – Merial Saúde Animal Ltda.

⁶ Exodus Pour-on – Eurofarma Laboratórios Ltda.

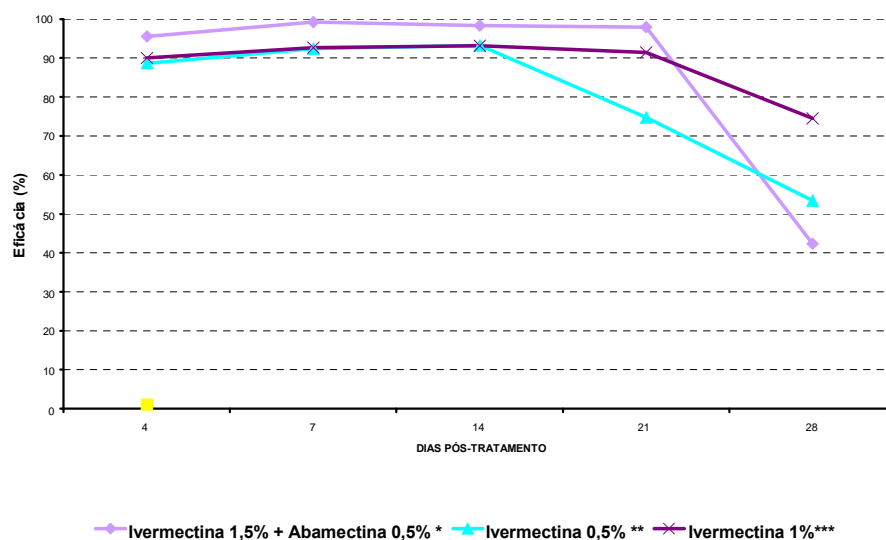


Figura 2. Percentuais de eficácia das formulações Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, Ivermectin 0,5% e Ivermectina 1% contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em bovinos naturalmente infestados. Médias geométricas. (Experimento II). São José do Rio Pardo – SP.

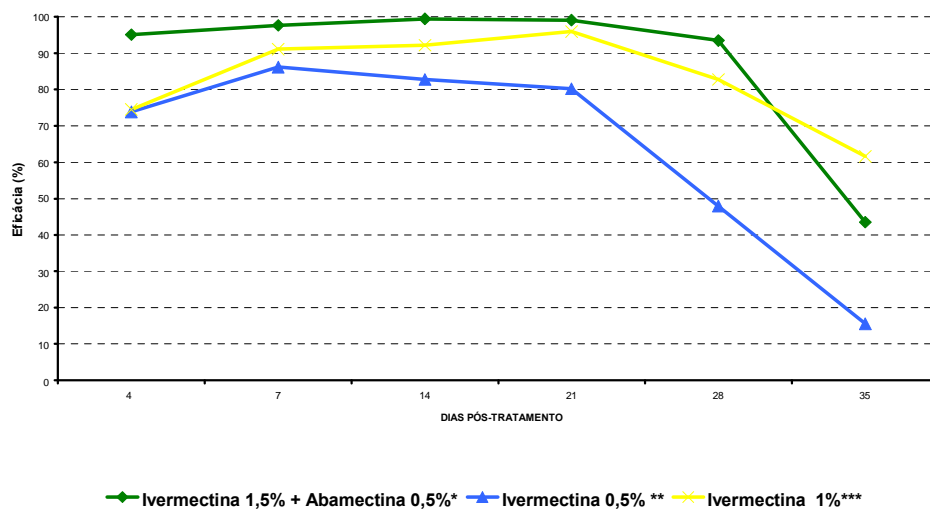


Figura 3. Percentuais de eficácia das formulações Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, Ivermectin 0,5% e Ivermectina 1% contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em bovinos naturalmente infestados. Médias geométricas. (Experimento III). São José do Rio Pardo – SP.

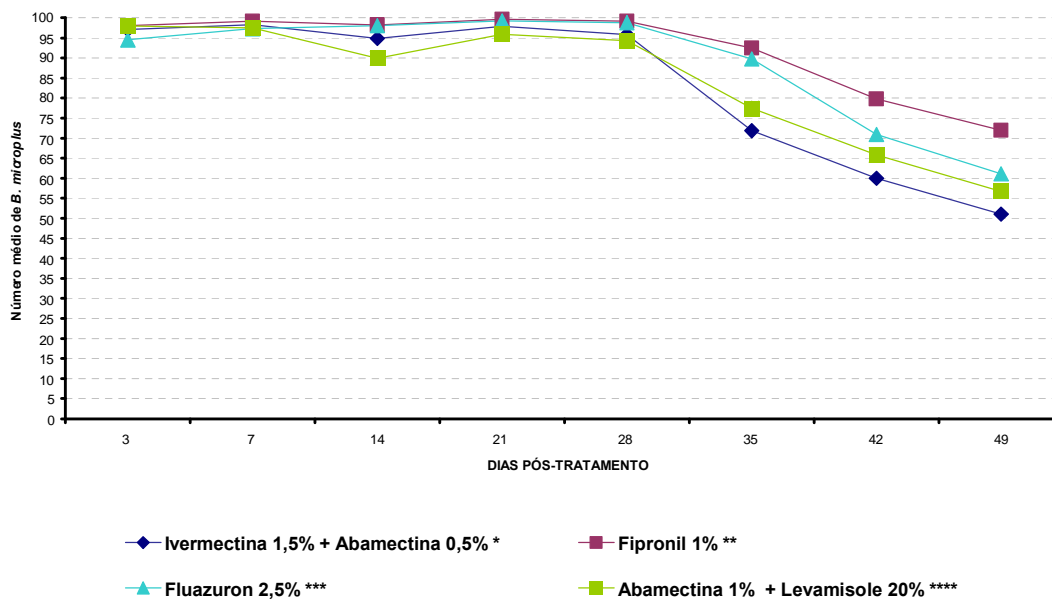


Figura 4. Percentuais de eficácia das formulações Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%, Fipronil 1%, Fluazuron 2,5% e Abamectina 1% + Levamisole 20% contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em bovinos naturalmente infestados. Médias geométricas. (Experimento IV). Gastão Vidigal – SP.

4.3. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (infestação artificial)

Na Tabela 13 estão os resultados referentes às contagens de fêmeas de *R. (B.) microplus* desprendidas dos bovinos e os percentuais de eficácia (médias geométricas), pertencentes aos grupos controle e tratados nas diferentes datas experimentais.

Os resultados da análise de variância para as contagens de fêmeas de *R. (B.) microplus* desprendidas dos bovinos experimentais, agrupadas de três em três dias, estão registrados na Tabela 14.

As Figuras 5a, 5b, 5c e 6 possibilitam uma melhor visualização dos resultados referentes às contagens de fêmeas de *R. (B.) microplus* e dos percentuais de eficácia dos fármacos avaliados.

A formulação experimental contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, assim como os fármacos comerciais abamectina 0,5% e ivermectina 0,5%, apresentaram reduzida eficácia anti-ixodídica nos três primeiros dias pós-tratamento, indicando pequena ação contra os ixodídeos adultos presentes nos bovinos logo após administração dos fármacos. As formulações ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% e abamectina 0,5% apresentaram percentuais de eficácia superiores a 93% a partir do sexto dia pós-tratamento (DPT)

Nas datas experimentais seguintes, ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% apresentou elevada ação anti-ixodídica, com média de eficácia contra *R. (B.) microplus* entre o 1º e o 37º DPT de 95,20% (médias geométricas). Foi observado percentual máximo de eficácia (100%) em oito datas experimentais nos bovinos tratados com esta mesma associação.

ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% manteve eficácia anti-ixodídica superior a 95% até o 43º DPT. No 47º DPT, registrou-se , ainda, eficácia superior a 95% (95,71%). A partir desta data, os índices de eficácia decresceram, variando de 81,43% a 46,28%, do 48º ao 55º DPT. No 56º DPT, última data de avaliação, a eficácia foi praticamente nula (3,52%).

Ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% manteve eficácia anti-ixodídica superior a 95% até o 43º DPT. No 47º DPT, registrou-se , ainda, eficácia superior a 95% (95,71%). A partir desta data, os índices de eficácia decresceram, variando de 81,43% a 46,28%, do 48º ao 55º DPT. No 56º DPT, última data de avaliação, a eficácia foi praticamente nula (3,52%).

As duas formulações comerciais apresentaram eficácia terapêutica e período residual inferiores à formulação experimental, não atingindo em nenhuma data experimental índice igual ou acima de 95%. A abamectina 0,5% apresentou praticamente eficácia contra *R. (B.) microplus* superior à ivermectina 0,5% do 1º ao 13º DPT, ocorrendo uma inversão a partir desta data até o 36º DPT (última data). A ivermectina 0,5 manteve eficácia superior a 81% até o 32º DPT. A partir do 27º DPT, a eficácia da abamectina 0,5% foi inferior a 80%, sendo praticamente nula no 32º DPT.

Os fármacos associados ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% reduziram estatisticamente ($P < 0,05$) o número de *R. (B.) microplus*, em relação ao grupo controle, do 4º ao 51º DPT. Os bovinos medicados com esta formulação apresentaram menor número de *R. (B.) microplus* do que os tratados com abamectina 0,5% e Ivermectina 0,5% do 10º ao 35º DPT.

Estatisticamente, as duas avermectinas avaliadas isoladamente não diferiram ($P > 0,05$) quanto à eficácia anti-ixodídica até o 30º DPT. Do 31º DPT ao 36º DPT, a Ivermectina 0,5% foi significativamente superior.

TABELA 13 . Número médio de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em bovinos experimentalmente infestados, pertencentes aos grupos controle e tratados; percentuais de eficácia. **Médias geométricas.**
CPPAR/UNESP - Jaboticabal, SP, Brasil, 2005.

| Dias pós- tratamento | Experimento (Localidades) | Número de <i>R. (B.) microplus</i> / Tratamentos | | | | Eficácia (%) | | |
|-------------------------|----------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|----------|--|------------------------------|-------------------------------|
| | | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Abamectina 0,5% ² | Ivermectina 0,5% ³ | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Abamectina 0,5% ² | Ivermectina 0,5% ³ |
| zero | | 68,89 | 69,33 | 69,28 | 69,78 | | | |
| 1 | | 69,38 | 46,15 | 63,34 | 64,15 | 0,00 | 27,60 | 0,55 |
| 2 | | 50,55 | 37,93 | 48,46 | 90,96 | 43,70 | 58,03 | 46,34 |
| 3 | | 18,09 | 11,41 | 21,74 | 60,75 | 69,83 | 81,09 | 63,95 |
| 4 | | 6,98 | 8,86 | 8,23 | 60,94 | 88,40 | 85,37 | 86,41 |
| 5 | | 9,27 | 9,17 | 19,41 | 75,97 | 87,65 | 87,85 | 74,26 |
| 6 | | 3,70 | 3,02 | 10,55 | 57,56 | 93,48 | 94,71 | 81,53 |
| 7 | | 2,87 | 5,29 | 7,34 | 43,96 | 93,40 | 87,89 | 83,19 |
| 8 | | 0,74 | 7,12 | 6,89 | 49,79 | 98,49 | 85,61 | 86,06 |
| 9 | | 1,00 | 3,02 | 6,36 | 52,04 | 98,05 | 94,16 | 87,69 |
| 10 | | 0,15 | 5,07 | 8,31 | 46,95 | 99,68 | 89,13 | 82,17 |
| 11 | | 0,89 | 10,77 | 10,07 | 40,73 | 97,79 | 73,39 | 75,10 |
| 12 | | 1,30 | 7,87 | 7,95 | 72,21 | 98,18 | 89,03 | 88,91 |
| 13 | | 0,00 | 6,85 | 14,53 | 84,40 | 100,00 | 91,83 | 82,66 |
| 14 | | 0,15 | 16,24 | 8,08 | 146,00 | 99,90 | 88,81 | 94,43 |
| 15 | | 0,25 | 21,81 | 9,20 | 127,34 | 99,80 | 82,76 | 92,72 |
| 16 | | 0,00 | 27,78 | 12,50 | 129,71 | 100,00 | 78,44 | 90,29 |
| 17 | | 1,17 | 20,99 | 11,37 | 100,07 | 98,82 | 78,89 | 88,56 |
| 18 | | 0,15 | 35,75 | 12,42 | 155,51 | 99,90 | 76,86 | 91,96 |
| 19 | | 0,43 | 30,67 | 14,42 | 142,10 | 99,69 | 78,28 | 89,78 |
| 20 | | 0,64 | 25,77 | 10,24 | 82,04 | 99,21 | 68,39 | 87,43 |
| 21 | | 0,32 | 34,50 | 11,35 | 72,38 | 99,55 | 52,03 | 84,21 |
| 22 | | 0,00 | 15,35 | 14,57 | 93,07 | 100,00 | 83,40 | 84,23 |
| 23 | | 0,00 | 17,82 | 13,32 | 75,94 | 100,00 | 76,38 | 82,33 |
| 24 | | 0,00 | 16,42 | 8,51 | 84,51 | 100,00 | 80,45 | 89,86 |
| 25 | | 0,15 | 23,86 | 10,24 | 129,42 | 99,88 | 81,45 | 92,03 |
| 26 | | 0,15 | 27,99 | 12,31 | 140,87 | 99,89 | 80,00 | 91,20 |
| 27 | | 0,00 | 22,16 | 13,87 | 135,04 | 100,00 | 83,48 | 89,66 |
| 28 | | 0,32 | 41,88 | 24,00 | 168,75 | 99,81 | 75,02 | 85,68 |
| 29 | | 0,15 | 68,45 | 19,80 | 108,04 | 99,86 | 36,24 | 81,54 |
| 30 | | 0,00 | 57,99 | 29,97 | 144,64 | 100,00 | 59,65 | 79,13 |
| 31 | | 0,00 | 48,45 | 20,19 | 123,34 | 100,00 | 60,47 | 83,51 |
| 32 | | 0,15 | 131,60 | 22,02 | 132,64 | 99,89 | 0,14 | 83,28 |
| 33 | | 0,15 | 112,17 | 16,49 | 72,32 | 99,79 | 0,00 | 77,04 |
| 34 | | 1,05 | 119,65 | 44,07 | 155,50 | 99,32 | 22,56 | 71,46 |
| 35 | | 0,32 | 113,82 | 39,93 | 78,21 | 99,59 | 0,00 | 48,58 |
| 36 | | 0,64 | 97,91 | 41,49 | 106,92 | 99,39 | 7,84 | 60,92 |
| 37 | | 0,74 | - | - | 120,03 | 99,38 | - | - |
| 38 | | 1,27 | - | - | 58,01 | 97,78 | - | - |
| 39 | | 2,31 | - | - | 115,42 | 97,97 | - | - |
| 40 | | 3,85 | - | - | 112,15 | 96,52 | - | - |
| 41 | | 1,27 | - | - | 74,11 | 98,26 | - | - |
| 42 | | 4,76 | - | - | 110,56 | 95,64 | - | - |
| 43 | | 2,84 | - | - | 85,80 | 96,65 | - | - |
| 44 | | 4,31 | - | - | 75,50 | 94,22 | - | - |
| 45 | | 4,29 | - | - | 75,63 | 94,25 | - | - |
| 46 | | 8,29 | - | - | 74,81 | 88,78 | - | - |
| 47 | | 3,93 | - | - | 92,80 | 95,71 | - | - |
| 48 | | 10,05 | - | - | 54,82 | 81,43 | - | - |
| 49 | | 16,11 | - | - | 68,67 | 76,24 | - | - |
| 50 | | 16,65 | - | - | 73,98 | 77,20 | - | - |
| 51 | | 14,23 | - | - | 63,41 | 77,27 | - | - |
| 52 | | 17,72 | - | - | 46,27 | 61,21 | - | - |
| 53 | | 12,18 | - | - | 37,58 | 67,17 | - | - |
| 54 | | 26,08 | - | - | 47,14 | 43,96 | - | - |
| 55 | | 29,94 | - | - | 56,45 | 46,28 | - | - |
| 56 | | 39,10 | - | - | 41,05 | 3,52 | - | - |

¹ Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

² Avotán - pour-on - Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

³ Ivomec pour-on - Merial Saúde Animal Ltda.

TABELA 14. Valores médios e resultados da análise de variância para contagens de fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (dados transformados em LOG x+1), desprendidas dos bovinos dos grupos controle e tratados. CPPAR/UNESP, Jaboticabal - SP, Brasil, 2005.

| PERÍODO EXPERIMENTAL | TRATAMENTOS / Média* = $\sum_{i=1}^n \log(x+1)/n$ | | | |
|-------------------------|---|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| | CONTROLE | IVERMECTINA 1,5% + ABAMECTINA 0,5%* | ABAMECTINA 0,5%** | IVERMECTINA 0,5%*** |
| zero | 1,8499 ^A _a | 1,8444 ^A _a | 1,8472 ^A _{ab} | 1,8469 ^A _a |
| 1-3 | 1,8560 ^A _a | 1,6135 ^A _{ab} | 1,4526 ^A _{bcd} | 1,1157 ^A _{cde} |
| 4-6 | 1,8153 ^A _a | 0,8620 ^B _{cde} | 0,8687 ^B _{ef} | 1,4023 ^B _{bc} |
| 7-9 | 1,6944 ^A _a | 0,3764 ^B _{defgh} | 0,7709 ^B _f | 1,3104 ^B _{bcd} |
| 10-12 | 1,7219 ^A _a | 0,2325 ^C _{fgh} | 0,9339 ^B _{ef} | 1,6314 ^B _{ab} |
| 13-15 | 2,0691 ^A _a | 0,0519 ^C _h | 1,1632 ^B _{def} | 1,6199 ^B _{ab} |
| 16-18 | 2,1052 ^A _a | 0,1321 ^C _{gh} | 1,4555 ^B _{bcd} | 1,1126 ^B _{cde} |
| 19-21 | 1,9802 ^A _a | 0,1639 ^C _{fgh} | 1,4928 ^{AB} _{bcd} | 0,8950 ^B _e |
| 22-24 | 1,9305 ^A _a | 0,0000 ^C _h | 1,2430 ^B _{de} | 0,9883 ^B _{de} |
| 25-27 | 2,1336 ^A _a | 0,0401 ^C _h | 1,4075 ^B _{cd} | 1,0525 ^B _{cde} |
| 28-30 | 2,1435 ^A _a | 0,0602 ^C _h | 1,7482 ^{AB} _{abc} | 1,1169 ^B _{cde} |
| 31-33 | 2,0286 ^A _a | 0,0401 ^C _h | 1,9568 ^A _a | 1,1102 ^B _{cde} |
| 34-35 | 2,0421 ^A _a | 0,2158 ^B _{fgh} | 2,0456 ^A _a | 1,1088 ^A _{cde} |
| 36-38 | 1,9733 ^A _a | 0,3723 ^B _{efgh} | | |
| 39-41 | 2,0034 ^A _a | 0,6006 ^B _{defg} | | |
| 42-45 | 1,9022 ^A _a | 0,6780 ^B _{def} | | |
| 46-48 | 1,8662 ^A _a | 0,9014 ^B _{cd} | | |
| 49-51 | 1,8423 ^A _a | 1,2209 ^B _{bc} | | |
| 52-54 | 1,6478 ^A _a | 1,2750 ^A _{bc} | | |
| 55-56 | 1,6915 ^A _a | 1,5468 ^A _{ab} | | |

Médias seguidas pela mesma letra, minúscula na coluna e maiúscula na linha, não diferem entre si pelo Teste Tukey (P>0,05).

*Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

**Avotán PO - Akzo Nobel Ltda. - Divisão Intervet

***Ivomec PO - Merial Saúde Animal Ltda.

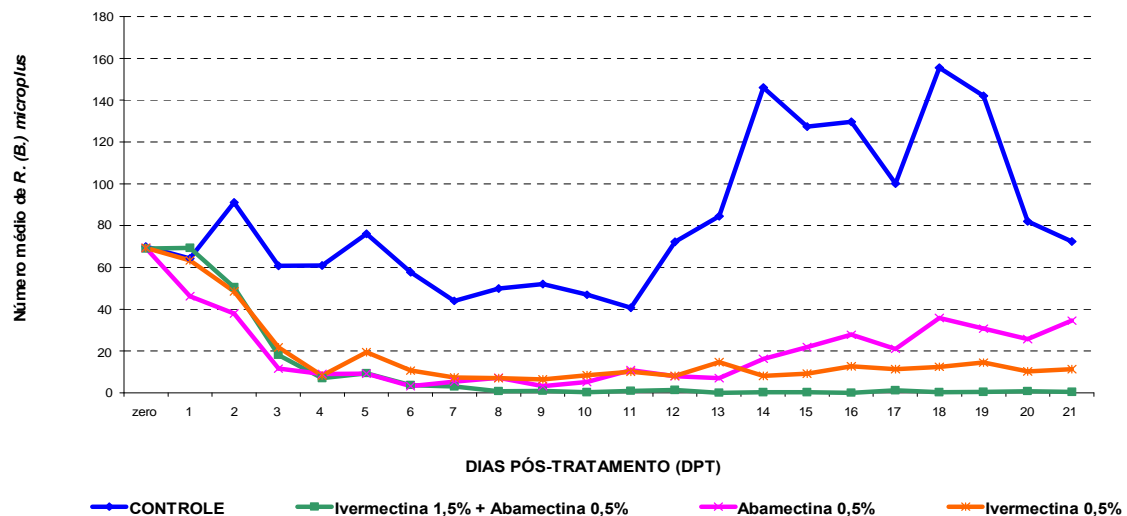


Figura 5a. Número de teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* desprendidas dos bovinos dos grupos Controle e tratados. Contagens até o 21^o dia pós-tratamento (DPT). Médias geométricas. (Experimento V). Jaboticabal – SP.

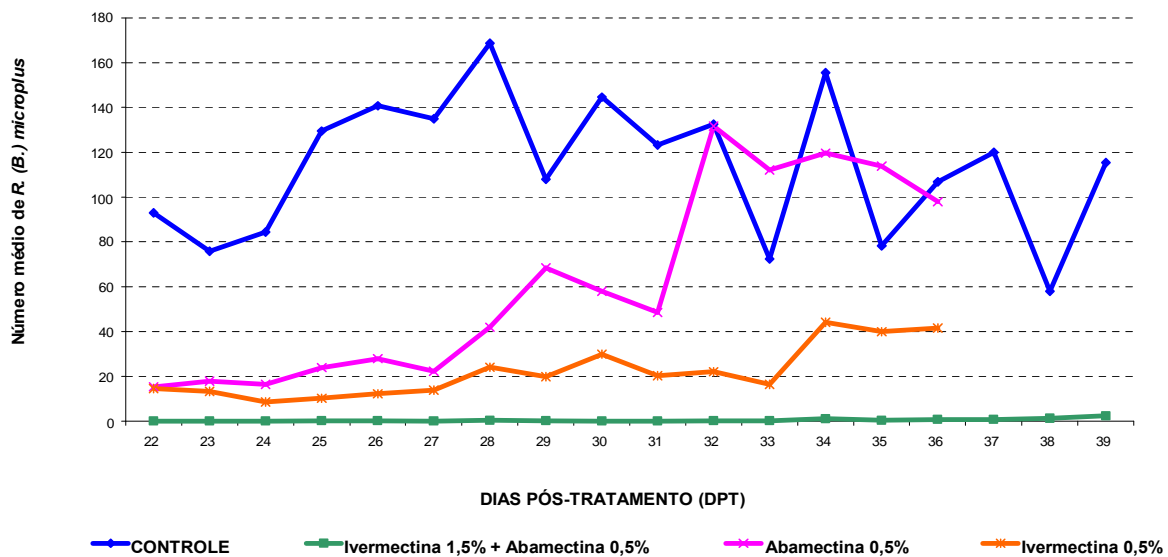


Figura 5b. Número de teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* desprendidas dos bovinos dos grupos Controle e tratados. Contagens até o 39^o DPT. Médias geométricas. (Experimento V). Jaboticabal – SP.

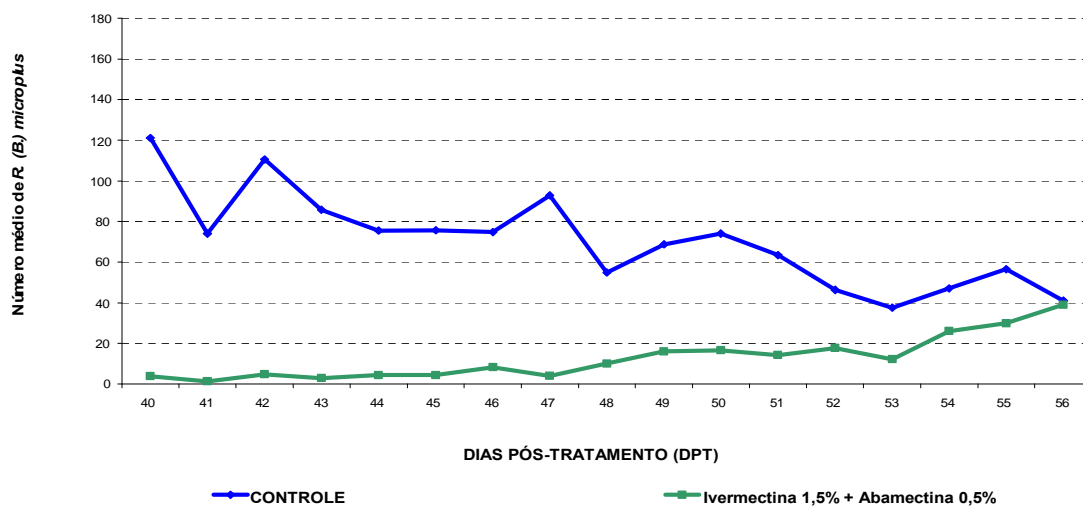


Figura 5c. Número de teleóginas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* desprendidas dos bovinos dos grupos Controle e tratados. Contagens até o 56^o DPT. Médias geométricas. (Experimento V). Jaboticabal – SP.

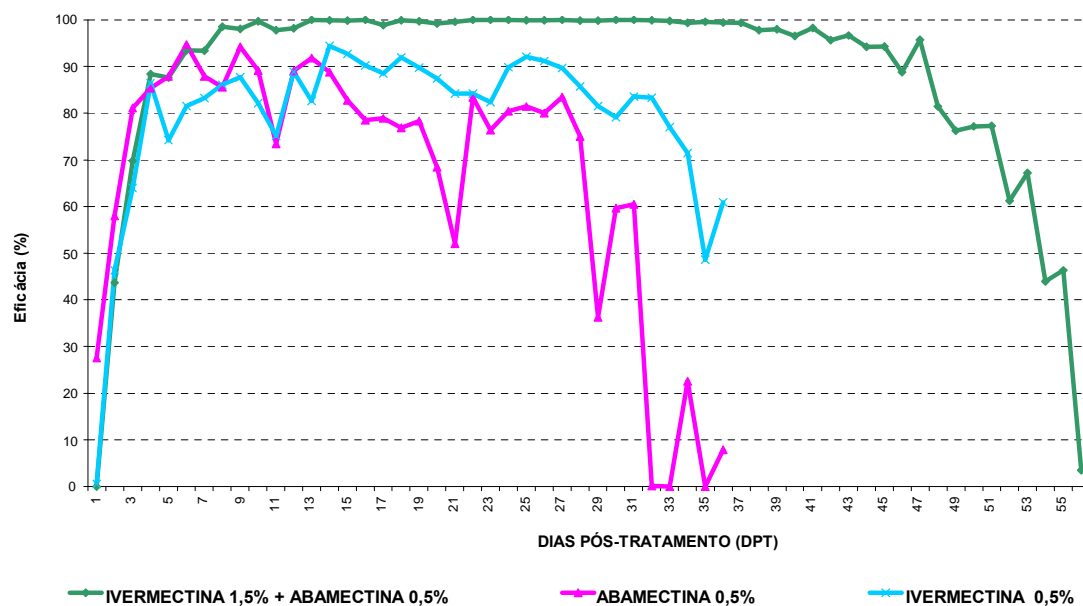


Figura 6. Percentuais de eficácia das formulações ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, ivermectina 0,5% e abamectina 0,5% contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* em bovinos artificialmente infestados. Médias geométricas. (Experimento V). Jaboticabal – SP.

4. 4. *Haematobia irritans* (infestação natural)

Resultados referentes às contagens de *H. irritans*, nos grupos tratados e controle (médias geométricas), os percentuais de eficácia e as análises estatísticas, encontram-se registrados na Tabela 15.

As Figuras de 7 a 10 possibilitam uma melhor visualização dos resultados referentes às contagens de *H. irritans* e dos percentuais de eficácia dos fármacos avaliados nos dois experimentos.

Analisando os resultados referentes à *H. irritans*, contidos no experimento VI, verifica-se que a formulação Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% alcançou valores de eficácia elevados (acima de 98%) em três das cinco datas experimentais, com pico no terceiro dia pós-tratamento (99,77% - média geométrica). A referida formulação também mostrou-se superior quanto a eficácia mosquicida quando comparada ao outro fármaco utilizado. Sendo assim, o composto Ivermectina 0,5% atingiu índices de eficácia superiores a 97% apenas no 3º e 7º dias pós-tratamento (DPT), sendo que o máximo valor de eficácia alcançado ocorreu no 3ºDPT (99,81%).

A formulação Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% reduziu estatisticamente ($P < 0,05$) o número de moscas (*H. irritans*) nos animais, em relação ao grupo controle, do 3º ao 28º DPT. A Ivermectina 0,5% do 3º ao 21º DPT. Além disso, os bovinos medicados com Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% apresentaram, no 14º e 21º DPT, número inferior de moscas ($P < 0,05$) em relação aos tratados com ivermectina 0,5% (Tabela 15).

No experimento VII, a formulação à base de Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% alcançou eficácia anti-*H. irritans* elevada (99,41% - média geométrica) no sétimo dia pós-tratamento. Na mesma data, o grupo tratado com Ivermectina 0,5% também atingiu valor máximo de eficácia (99,18% - média geométrica).

Os dois compostos utilizados no experimento VII não diferiram estatisticamente entre si, no entanto, ambos apresentaram diferenças significativas ($P > 0,05$) com relação às contagens de moscas quando comparados ao grupo controle.

Pela análise dos resultados obtidos com as contagens de moscas para o grupo Controle, no experimento VII, pode-se afirmar que não houve uma constância no nível de infestação por *H. irritans*, provavelmente, em decorrência de elevada precipitação pluvial durante o período experimental. Porém, tal fato não prejudicou a avaliação mosquicida em questão.

TABELA 15. Número médio de *Haematobia irritans* em bovinos naturalmente infestados, pertencentes aos grupos controle e tratados; percentuais de eficácia e análise estatística Médias geométricas.

| Dias pós- tratamento | Experimento (Localidades) | Número de <i>H. irritans</i> /Tratamentos | | | Eficácia (%) | |
|-------------------------|------------------------------|--|-------------------------------|---------------------|--|-------------------------------|
| | | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Ivermectina 0,5% ² | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | Ivermectina 0,5% ² |
| 0 | | 80,51 ^a | 79,1 ^a | 80,72 ^a | - | - |
| 3 | | 0,18 ^b | 0,15 ^b | 79,39 ^a | 99,77 | 99,81 |
| 7 | VI | 1,46 ^b | 1,09 ^b | 94,11 ^a | 98,45 | 98,85 |
| 14 | Formiga - MG | 0,45 ^c | 8,99 ^b | 113,43 ^a | 99,61 | 92,07 |
| 21 | | 3,36 ^c | 7,5 ^b | 28,03 ^a | 88,01 | 73,24 |
| 28 | | 15,83 ^b | 25,76 ^{ab} | 45,91 ^a | 65,52 | 43,89 |
| 0 | | 125,71 ^a | 127,20 ^a | 126,64 ^a | - | - |
| 3 | | 0,94 ^b | 0,82 ^b | 91,78 ^a | 98,16 | 97,96 |
| 7 | | 0,50 ^b | 0,70 ^b | 85,42 ^a | 99,08 | 98,65 |
| 14 | VII | 0,49 ^b | 1,04 ^b | 56,13 ^a | 98,88 | 97,05 |
| 21 | União de Minas | 2,54 ^b | 2,06 ^b | 32,88 ^a | 91,22 | 90,51 |
| 28 | (MG) | 4,94 ^b | 9,66 ^b | 31,41 ^a | 82,41 | 64,47 |
| 35 | | 21,32 ^a | 29,75 ^a | 34,84 ^a | 36,83 | 0,00 |

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum, na linha, não diferem entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05)

¹Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

²Avotan pour-on - Intervet do Brasil Veterinária Ltda.

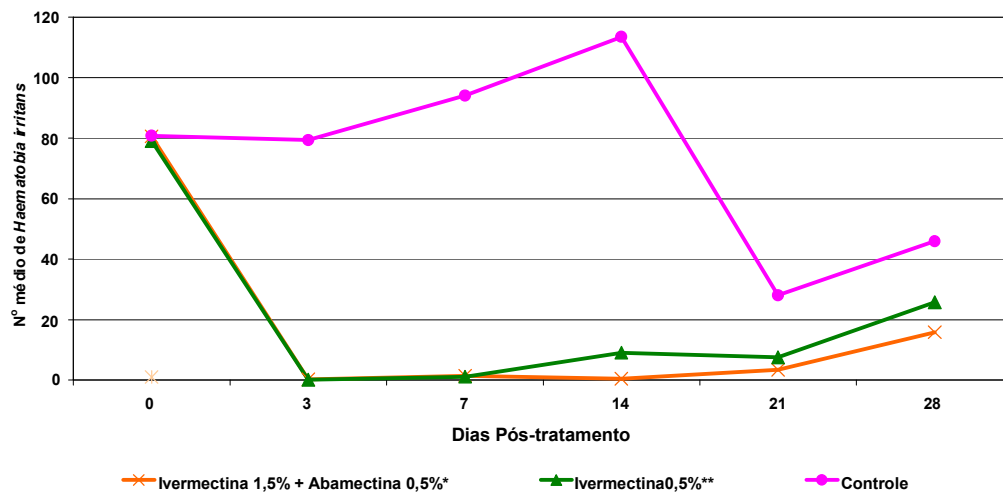


Figura 7. Número médio de *Haematobia irritans* provenientes das contagens efetuadas nos animais dos grupos tratados e controle. Médias geométricas. (Experimento VI). União de Minas – MG.

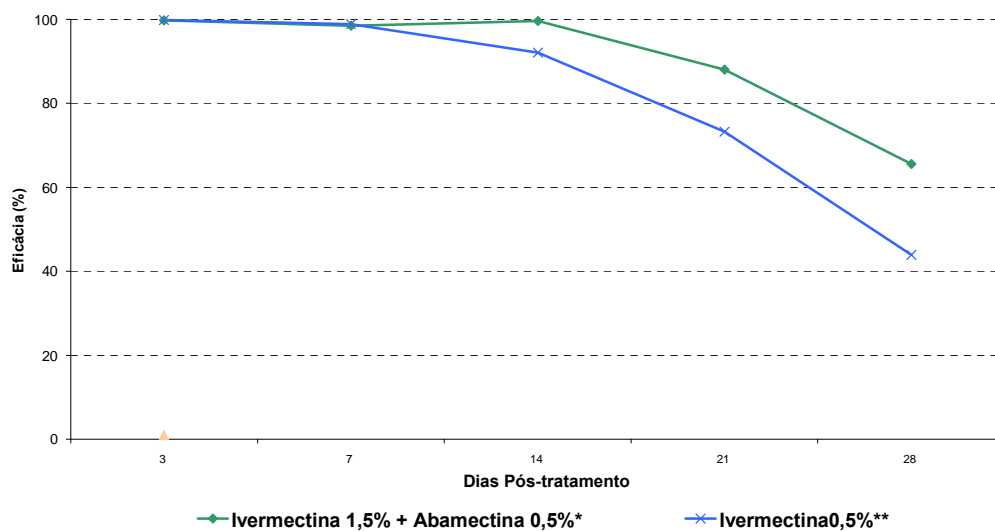


Figura 8. Percentuais de eficácia das formulações ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% e Ivermectina 0,5% contra *Haematobia irritans* em bovinos naturalmente infestados. Médias geométricas. (Experimento VI). União de Minas – MG.

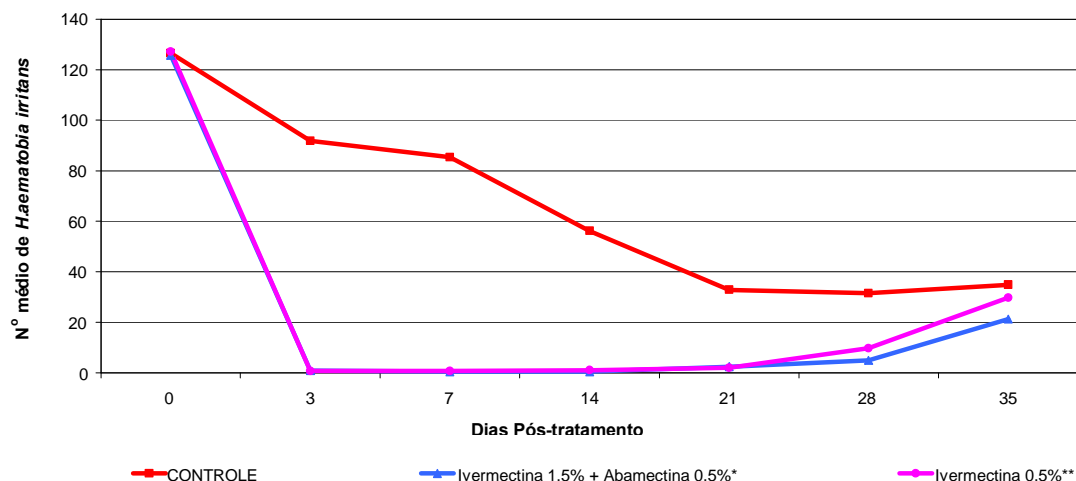


Figura 9. Número médio de *H. irritans* provenientes das contagens efetuadas nos animais dos grupos tratados e controle. Médias geométricas. (Experimento VII). Formiga – MG.

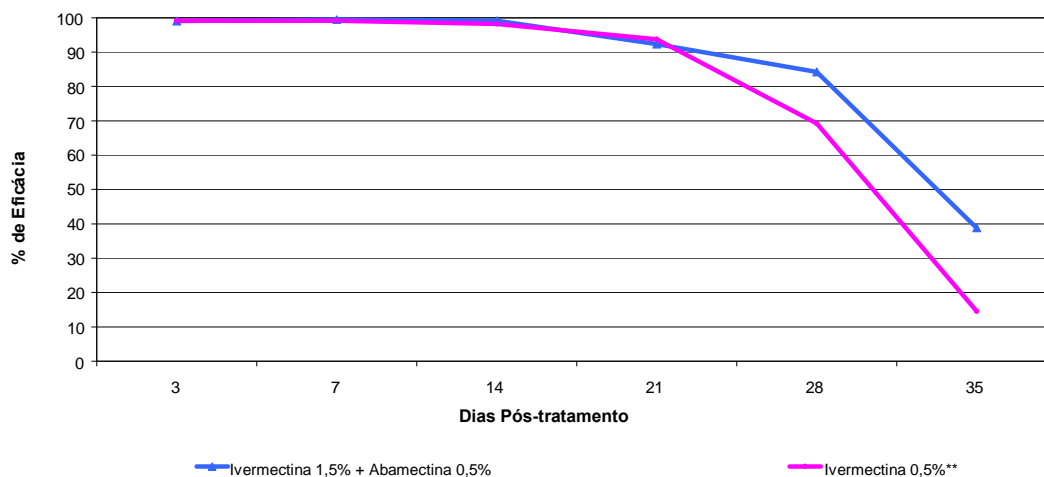


Figura 10. Percentuais de eficácia das formulações ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% e Ivermectina 0,5% contra *Haematobia irritans* em bovinos naturalmente infestados. Médias geométricas. (Experimento VII). Formiga – MG.

4. 5. *Cochliomyia hominivorax* pós-orquiectomia (miíases escrotais)

Nas Tabelas 16 e 18 estão expressos os dados sobre a evolução das incisões escrotais realizadas em todos os bovinos experimentais, indicando a ocorrência ou não de massa de ovos (1 ou 0) e a presença ou ausência de larvas de *C. hominivorax* (miíases ativas ou não), durante o período experimental

Os resultados da eficácia terapêutica dos diferentes fármacos avaliados em incisões escrotais naturalmente infestadas por larvas de *C. hominivorax* (miíases), nos experimentos VIII e IX, encontram-se relacionados nas Tabelas 17 e 19.

Na Tabela 20 estão registrados os resultados da análise estatística realizada no experimento IX.

As Figuras de 11 a 13 ilustram a evolução das miíases escrotais e os percentuais de eficácia das formulações utilizadas nos grupos tratados nos experimentos VIII e IX.

A eficácia dos tratamentos efetuados, em ambos experimentos, foi calculada considerando a presença ou ausência de larvas de *C. hominivorax* (miíase ativa ou inativa), seguindo normas estabelecidas pela Portaria 48, 1997, MAPA.

No experimento VIII, observa-se que as formulações contendo Abamectina 0,5% e Ivermectina 0,5%, administradas via pour-on, não apresentaram melhora nas lesões, ou seja, a eficácia destes produtos contra larvas do díptero em pauta, foi nula durante os sete dias de observação.

Ainda, no referido experimento, apesar de os fármacos Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% e Doramectina 1% terem apresentado progressiva redução no número de miíases ativas, os elevados percentuais de eficácia observados na última data experimental (7 DPT) podem ser atribuídos ao processo de cura espontânea das miíases, uma vez que se observou apenas uma lesão infestada por larvas de *Cochliomyia hominivorax* em um bovino do grupo controle.

De acordo com os resultados obtidos no experimento VIII, nenhuma formulação atingiu eficácia de 100% no 3º DPT, exigência da Portaria 48, de 12 de maio de 1997, SDA do MAPA, para licenciamento, no Brasil, de produtos de ação sistêmica como mata-bicheiras.

No experimento IX, observa-se que, com exceção da formulação ivermectina 0,5% todas as outras formulações alcançaram 100,0% de eficácia contra larvas de *C. hominivorax*, decorridas 72 horas pós-tratamento. Vale ressaltar que neste dia, no grupo não tratado (Controle), apenas um animal apresentou miíase escrotal, o que conferiu aos fármacos eficácia de 100%. Tal fato, entretanto, impossibilita uma inferência mais precisa sobre a ação de todos os fármacos utilizados na prevenção de miíases escrotais. Reforça esta indefinição, a positividade de todos os grupos tratados quanto à presença de miíases escrotais no 5º e 7º dia pós-tratamento.

Pela análise da Tabela 20, nota-se que o único grupo que apresentou diferença estatística ($P < 0,05$) em relação ao grupo Controle, foi o grupo tratado com Abamectina 0,5% (5º DPT). Os demais grupos não diferiram do grupo controle em todas as datas experimentais.

Nenhuma das formulações avaliadas impediram a deposição de massas de ovos e a sua evolução para larvas nas incisões escrotais.

Tabela 16. Evolução de miíases escrotais, naturalmente infestadas por *Cochliomyia hominivorax* em bovinos pertencentes aos grupos controle e tratados. Formiga, MG, CPPAR/UNESP, Brasil, 2006.

| Nº Bovino | Grupo | Presença de ovos e/ou larvas de <i>Cochliomyia hominivorax</i> / Dias pós-tratamento (DPT) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | Dia zero | | 1DPT | | 2 DPT | | 3 DPT | | 4 DPT | | 5 DPT | | 6 DPT | | 7 DPT | |
| | | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas | Ovos | Larvas |
| 603 | Controle | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 129 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 572 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 488 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 62 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 95 | | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1191 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| 111 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| 57 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 137 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 552 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 144 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 153 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 6 | 0 | 5 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| 104 | Abamectina 0,5% ² | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 568 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 159 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 712 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 150 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 500 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1192 | | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Total | | 1 | 7 | 0 | 7 | 1 | 7 | 0 | 7 | 1 | 5 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| 92 | Ivermectina 0,5% ³ | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 50 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 171 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 615 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 920 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 160 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 140 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 0 | 7 | 0 | 7 | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| 117 | Doramectina 1% ⁴ | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1390 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 103 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 522 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 511 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 126 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 263 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 1 | 7 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 6 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

0 = miíases não ativas ou não ocorrência de postura

1 = miíases ativas ou ocorrência de postura

¹ Akzo Nobel Ltda.- Divisão Intervet.

² Avotan Pour-on. Akzo Nobel Ltda.- Divisão Intervet.

³ Supramec - Shering-Plough Veterinária.

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

Tabela 17. Eficácia terapêutica das formulações utilizadas no tratamento de miíases escrotais em bovinos naturalmente infestados por larvas de *Cochliomyia hominivorax*. Formiga, MG, CPPAR/UNESP, Brasil, 2006.

| DPT | Total de miíases ativas | | | | | Percentuais de eficácia | | | |
|-----|-------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------|------|--------|
| | GI: CONTROLE | GII: Ivermectina 1,5% = Abamectina 0,5% ¹ | GIII: Abamectina 0,5% ² | GIV: Ivermectina 0,5% ³ | GV: Doramectina 1% ⁴ | GII | GIII | GIV | GV |
| 0 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | - | - | - | - |
| 1 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 7 | 6 | 7 | 7 | 7 | 14,29 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | 7 | 5 | 7 | 7 | 6 | 28,57 | 0,00 | 0,00 | 14,29 |
| 4 | 4 | 2 | 5 | 6 | 2 | 50,00 | 0,00 | 0,00 | 50,00 |
| 5 | 2 | 2 | 2 | 6 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 100,00 |
| 6 | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 100,00 |
| 7 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 100,00 | 0,00 | 0,00 | 100,00 |

¹ Akzo Nobel Ltda.- Divisão Intervet.

² Avotan Pour-on. Akzo Nobel Ltda.- Divisão Intervet.

³ Supramec - Shering-Plough Veterinária

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

Tabela 18. Evolução de miíases escrotais, naturalmente infestadas por *Cochliomyia hominivorax* presentes em bovinos dos grupos controle e tratado. União de Minas, MG, Brasil, 2006.

| Nº Bovino | Grupo | Presença de ovos e/ou larvas de <i>Cochliomyia hominivorax</i> / Dias pós-tratamento (DPT) | | | | | | | |
|-----------|---|--|----------|----------|-----------|----------|--------|----------|-----------|
| | | 3 | | 5 | | 7 | | | |
| | | Postura | Larvas | Postura | Larvas | Postura | Larvas | | |
| 42 | Controle | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | | |
| 43 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 44 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | | |
| 45 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | |
| 46 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 48 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 49 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | |
| 50 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 538 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 548 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| | Total | 2 | 1 | 2 | 7 | 3 | | | 9 |
| 3 | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 6 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 10 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 15 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 18 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | |
| 37 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 39 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 516 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | |
| 524 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 532 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| | Total | 4 | 0 | 3 | 5 | 2 | | | 10 |
| 1 | Abamectina 0,5% ² | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 4 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 9 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 16 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 22 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 35 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 501 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 518 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | medicado | medicado |
| 549 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Total | 5 | 0 | 1 | 2 | 1 | | | 7 |
| 5 | Abamectina 1% ³ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 7 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 24 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | |
| 25 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 32 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 34 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 38 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 503 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 550 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| | Total | 3 | 0 | 0 | 4 | 1 | | | 8 |
| 8 | Doramectina 1% ⁴ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | |
| 11 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 21 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 26 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 28 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 29 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 31 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 33 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 36 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 40 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Total | 1 | 0 | 1 | 5 | 2 | | | 5 |
| 12 | Ivermectina 0,5% ⁵ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 14 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 17 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 19 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | | |
| 20 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 23 | | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | | |
| 27 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 30 | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 41 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | medicado | medicado |
| 536 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | | |
| | Total | 5 | 2 | 2 | 10 | 1 | | | 9 |

0 = miíases não ativas ou não ocorrência de postura

1 = miíases ativas ou ocorrência de postura

¹ Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

² Avotran Pour-on, Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

³ Avotran L.A, Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

⁵ Supramec - Shering-Plough Veterinária

Tabela 19. Eficácia terapêutica das formulações utilizadas na prevenção de miíases escrotais em bovinos naturalmente infestados por larvas de *Cochliomyia hominivorax*. União de Minas, MG, Brasil, 2006.

| DPT | Grupos Experimentais | | | | | | Percentuais de eficácia | | | | |
|-----|------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|------|
| | GI: CONTROLE | GII: Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | GIII: Abamectina 0,5% ² | GIV: Abamectina 1% ³ | GV: Doramectina 1% ⁴ | GVI: Ivermectina 0,5% ⁵ | | | | | |
| | Total de miíase ativas | Total de miíase ativas | Total de miíase ativas | Total de miíase ativas | Total de miíase ativas | Total de miíase ativas | GII | GIII | GIV | GV | GVI |
| 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 0,00 |
| 5 | 7 | 5 | 2 | 4 | 5 | 10 | 28,57 | 71,43 | 42,86 | 28,57 | 0,00 |
| 7 | 9 | 10 | 7 | 8 | 5 | 9 | 0,00 | 22,22 | 11,11 | 44,44 | 0,00 |

¹ Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

² Avotán Pour-on. Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

³ Avotán L.A. Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

⁵ Supramec - Shering-Plough Veterinária

TABELA 20. Resultados das comparações entre os grupos experimentais pelo teste Exato de Fisher. Formiga, MG, Brasil, 2006.

| Tratamentos | Dias pós-tratamento/Nº de bolças escrotais com larvas de <i>C. hominivorax</i> (N=10) | | |
|--|---|-----------------|-----------------|
| | 3 | 5 | 7 |
| Controle | 1 ^A | 7 ^{AB} | 9 ^A |
| Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% ¹ | 0 ^A | 5 ^{BC} | 10 ^A |
| Abamectina 0,5% ² | 0 ^A | 2 ^C | 7 ^A |
| Abamectina 1% ³ | 0 ^A | 4 ^{BC} | 8 ^A |
| Doramectina 1% ⁴ | 0 ^A | 5 ^{BC} | 5 ^A |
| Ivermectina 0,5% ⁵ | 2 ^A | 10 ^A | 9 ^A |

Valores seguidos pelas mesma letra, na coluna, não diferem entre si pelo teste Exato de Fisher (P>0,05)

¹ Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

² Avotan Pour-on. Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

³ Avotan L.A. Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet

⁴ Dectomax - Pfizer Saúde Animal Ltda.

⁵ Supramec - Shering-Plough Veterinária

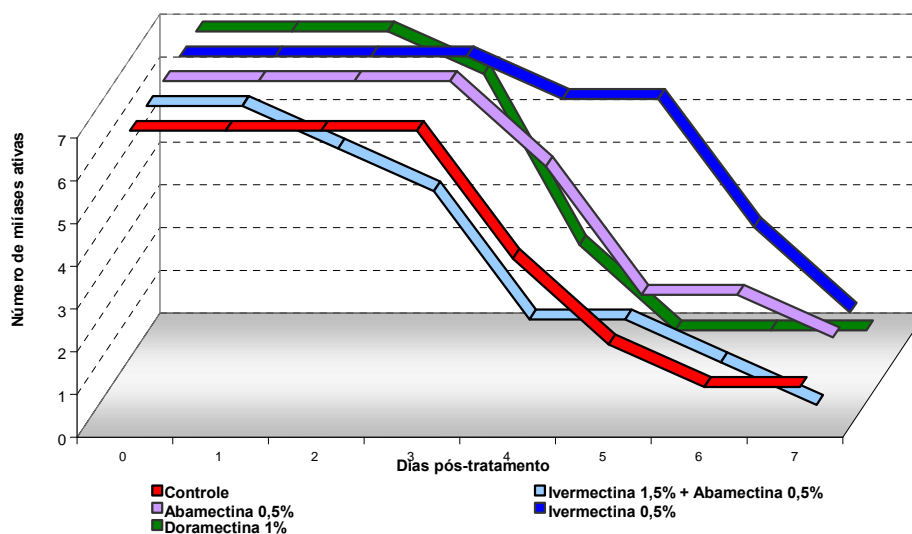


Figura 10. Número de miíases escrotais provocadas por larvas de *Cochliomyia hominivorax*, presentes em bovinos dos grupos controle e tratados. Médias geométricas. (Experimento VIII). Formiga – MG.

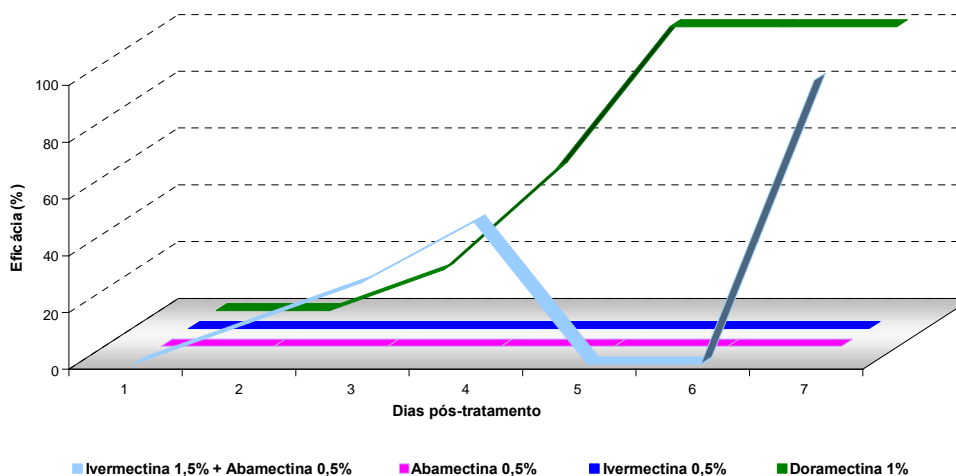


Figura 11. Percentuais de eficácia das formulações utilizadas nos tratamentos de miíases escrotais de bovinos, provocadas por larvas de *Cochliomyia hominivorax*. Médias geométricas. (Experimento VIII). Formiga – MG.

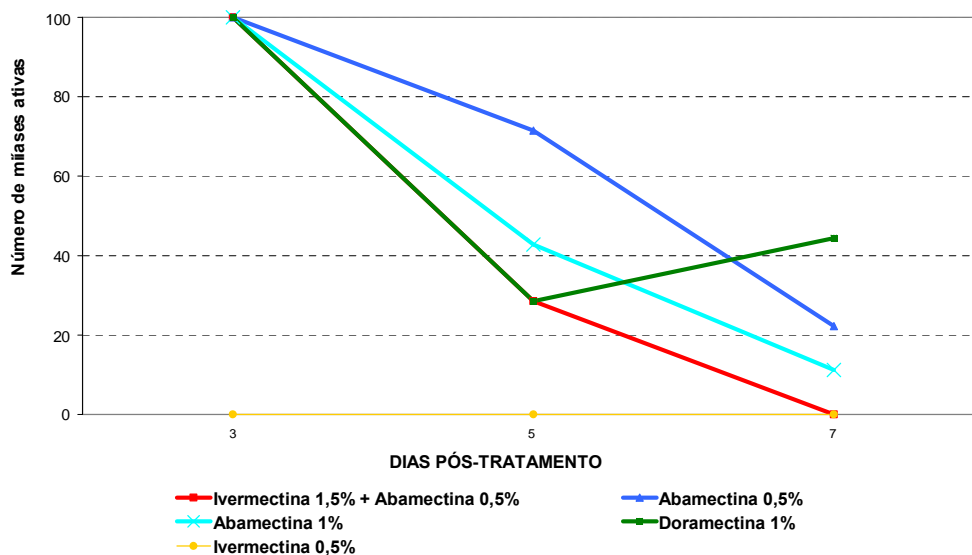


Figura 12. Número de míases escrotais provocadas por larvas de *Cochliomyia hominivorax*, presentes em bovinos dos grupos controle e tratados. Médias geométricas. (Experimento IX). União de Minas – MG.

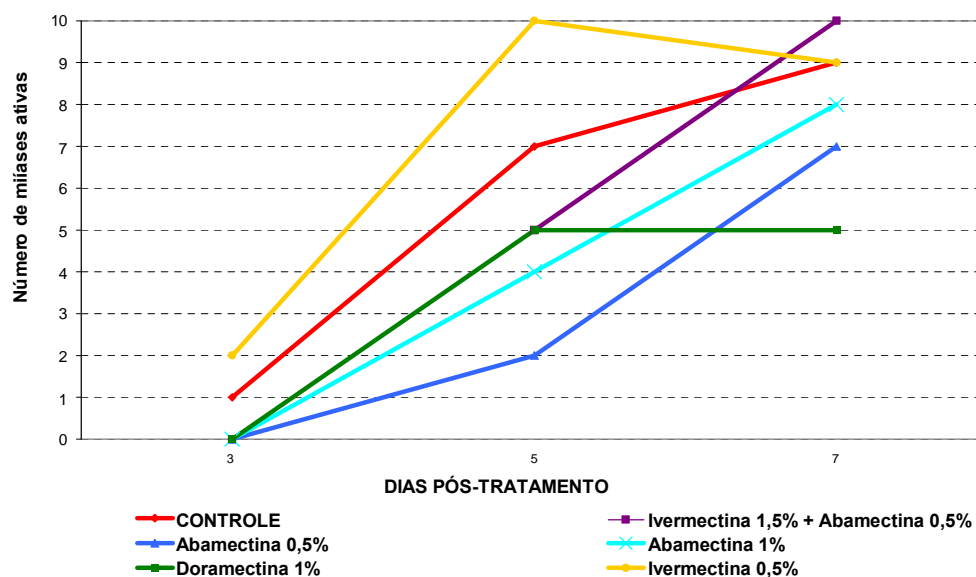


Figura 13. Percentuais de eficácia das formulações utilizadas nos tratamentos de míases escrotais de bovinos, provocadas por larvas de *Cochliomyia hominivorax*. Médias geométricas. (Experimento IX). União de Minas – MG.

4. 6. *Dermatobia hominis* (infestação natural)

Na Tabela 21 encontram-se os resultados referentes às contagens de nódulos larvados de *Dermatobia hominis* em toda extensão corpórea dos bovinos experimentais, bem como os percentuais de eficácia (médias geométricas) e a análise estatística concernente às contagens de tais nódulos.

As Figuras 14 e 15 permitem melhor visualização das contagens de larvas de *D. hominis* e dos percentuais de eficácia terapêutica obtidos pelas formulações.

Os resultados das contagens de larvas vivas de *D. hominis* nos bovinos pertencentes ao grupo controle demonstram que houve um razoável desafio por este ectoparasito ao longo de todo o experimento.

A Portaria 48 da SDA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), exige o mínimo de 90% de eficácia contra larvas de *D. hominis*, no período máximo de sete dias após o tratamento (DPT), para registro de produtos como bernicida. Todas as formulações avaliadas neste experimento apresentaram efeito bernicida, de acordo com a Portaria anteriormente mencionada.

Comparando-se a eficácia da formulação experimental Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% com a de seus princípios ativos administrados isoladamente, observou-se percentuais de eficácia elevados (acima de 95%) do 7º ao 42º DPT (exceto no 35º DPT/93,94%) para a associação, enquanto as formulações contendo Abamectina 0,5% e Ivermectina 0,5% o fizeram apenas do 7º ao 28º DPT e no 7º, 21º e 28º DPT, respectivamente. No 42º DPT, a Abamectina 0,5% alcançou eficácia bernicida de 91,49% (média geométrica).

Observou-se redução estatisticamente significativa ($P < 0,05$) no número de larvas vivas de *D. hominis* nos grupos tratados em relação ao grupo controle do 7º ao 42º DPT. Entre os três fármacos avaliados, não foi encontrada diferença estatística ($P > 0,05$) nas contagens médias de nódulos larvados, exceto no 14º DPT, quando os bovinos medicados com a formulação Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% apresentaram menor número de bernes ($P < 0,05$) que os tratados com Ivermectina 0,5%.

TABELA 21. Número médio de *D. hominis* em bovinos naturalmente infestados, pertencentes aos grupos controle e tratados; percentuais de eficácia e análise estatística do experimento X. Médias geométricas. Formiga - MG.

| Dias pós- tratamento | Experimento (Localidades) | Número de <i>D. hominis</i> /Tratamentos | | | | Eficácia (%) | | |
|-------------------------|------------------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% | Ivermectina 0,5% | Abamectina 0,5% | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% | Ivermectina 0,5% | Abamectina 0,5% |
| 0 | X Formiga - MG | 17,91 ^a | 18,01 ^a | 18,01 ^a | 24,82 ^a | - | - | - |
| 7 | | 0,23 ^b | 0,82 ^b | 0,40 ^b | 28,63 ^a | 99,19 | 98,59 | 97,13 |
| 14 | | 0,20 ^c | 2,38 ^b | 0,66 ^{bc} | 25,28 ^a | 99,22 | 97,39 | 90,58 |
| 21 | | 0,12 ^b | 0,65 ^b | 0,47 ^b | 24,96 ^a | 99,53 | 98,12 | 97,42 |
| 28 | | 0,13 ^b | 0,47 ^b | 0,42 ^b | 14,91 ^a | 99,13 | 97,18 | 96,85 |
| 35 | | 0,38 ^b | 0,45 ^b | 0,80 ^b | 6,27 ^a | 93,94 | 87,24 | 92,82 |
| 42 | | 0,22 ^b | 1,45 ^b | 0,54 ^b | 6,32 ^a | 96,51 | 91,49 | 77,01 |
| 49 | | 4,76 ^a | 6,34 ^a | 6,90 ^a | 10,06 ^a | 52,52 | 31,36 | 36,95 |

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum, na linha, não diferem entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05)

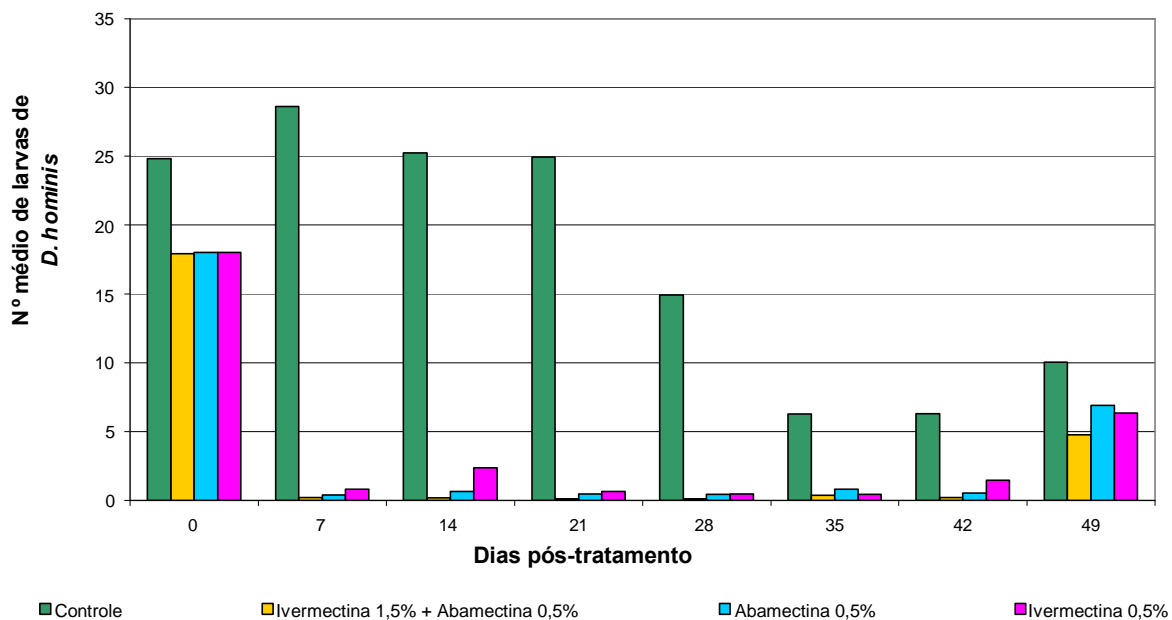


Figura 14. Número médio de larvas de *Dermatitis hominis* vivas em bovinos dos grupos controle e tratados. Médias geométricas. (Experimento X). Formiga – MG.

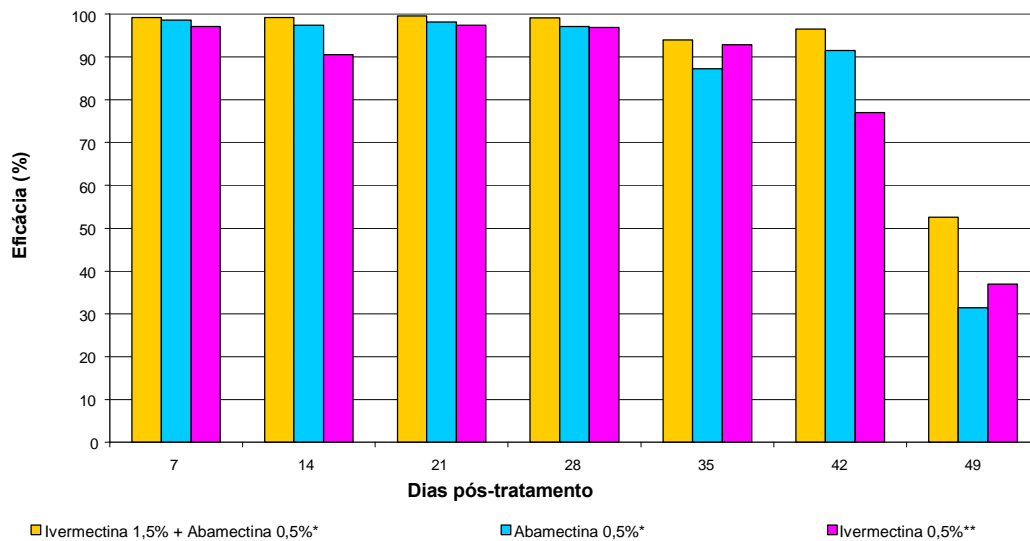


Figura 15. Percentuais de eficácia das formulações utilizadas contra larvas de *Dermatitis hominis* vivas em bovinos naturalmente parasitados. Médias geométricas. (Experimento X). Formiga – MG.

4.7. Avaliação anti-helmíntica

Os percentuais de eficácia e número médio de helmintos diagnosticados por espécie nos bovinos tratados e testemunhos estão condensados na Tabela 22 (médias geométricas).

Na Tabela 23, observa-se o modelo matemático e os critérios estatísticos empregados para a interpretação dos dados referentes às 11 espécies de helmintos diagnosticadas.

Quando comparada com as outras formulações e considerando todas as espécies diagnosticadas, a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% apresentou eficácia anti-helmíntica superior (92,92% - médias geométricas) as registradas pela abamectina 0,5% e pela Ivermectina 0,5% (83,44% e 9,58%, respectivamente).

Avaliando as espécies de helmintos encontrados separadamente, valores máximos (100%) de eficácia foram registrados contra sete das 11 espécies de helmintos recolhidas de bovinos medicados com ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% (médias geométricas).

Um dos mais importantes helmintos que infectam bovinos, no Brasil, é o *Haemonchus placei*. Como pode ser verificado na Tabela 23, o número de espécimes de *H. placei*, recolhidos após a necropsia, foi significativamente inferior ($P < 0,05$) nos animais tratados com ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, em relação aos demais grupos (eficácia de 92,20%). Não foi verificada diferença estatística ($P > 0,05$) entre a quantidade deste helminto encontrada nos animais tratados com Ivermectina 0,5% e naqueles pertencentes ao grupo controle.

Situação similar ocorreu em relação a outro parasito importante, a *Cooperia punctata*, verificando-se eficácia de 95,7% da formulação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, com diferença significativa ($P < 0,05$) em relação ao grupo controle e ao tratamento com ivermectina 0,5% (Tabela 59). Os resultados deste experimento demonstram, claramente, que estes dois nematódeos são

susceptíveis ao tratamento com a formulação experimental Ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%.

A formulação contendo Ivermectina 0,5% mostrou-se ineficaz contra as espécies *H. placei* e *C. punctata*.

A quantificação de *Oesophagostomum radiatum* também foi estatisticamente inferior ($P < 0,05\%$) nos bovinos tratados com ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, comparativamente aos medicados com Ivermectina 0,5%.

O número de nematódeos gastrintestinais nos animais tratados com a formulação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% também foi significativamente menor do que no grupo controle ($P < 0,05$) para as seguintes espécies: *Haemonchus similis*, *Trichostrongylus axei* e *Oesophagostomum radiatum*. Em todos os casos o tratamento apresentou 100% de eficácia anti-helmíntica.

Pelos critérios estabelecidos por ARMOUR et al. (1980) a formulação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% não alcançou a categoria A ($\geq 90\%$) apenas contra duas espécies (*Trichuris discolor* e *Capilaria bovis*). Estes valores de eficácia, contudo, não podem ser relevantes, considerando-se o pequeno número de espécimes presentes no grupo controle. Além disso, estas duas espécies de helmintos apresentam baixa prevalência nos bovinos criados em condições brasileiras.

O grupo controle, elemento básico utilizado como parâmetro para determinação dos percentuais de eficácia dos compostos utilizados, também apresentou baixo parasitismo por *C. pectinata*, *T. colubriformis*, e *Bunostomum phlebotomum*, o que impossibilita inferir sobre a atividade anti-helmíntica dos fármacos avaliados contra estas três espécies de nematódeos.

TABELA 22. Percentuais de eficácia e número médio de helmintos recolhidos à necropsia de bovinos naturalmente infectados, pertencentes aos grupos controle e tratados do Experimento XI. **Médias geométricas.**

| Espécies helmintos | Experimento (Localidades) | Número médio de helmintos/Tratamentos | | | | Eficácia (%) | | |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------------|----------|------------------------------------|------------------|-----------------|
| | | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% | Ivermectina 0,5% | Abamectina 0,5% | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5% | Ivermectina 0,5% | Abamectina 0,5% |
| <i>Haemonchus placei</i> | XI/Formiga - MG | 184,98 | 4359,53 | 801,22 | 2377,54 | 92,22 | 0,00 | 66,30 |
| <i>Haemonchus similis</i> | | 0,00 | 0,94 | 0,00 | 222,81 | 100,00 | 99,58 | 100,00 |
| <i>Cooperia punctata</i> | | 232,73 | 5573,77 | 170,98 | 5499,75 | 95,77 | 0,00 | 96,89 |
| <i>Cooperia pectinata</i> | | 0,00 | 17,59 | 0,72 | 2,20 | 100,00 | 0,00 | 67,15 |
| <i>Cooperia spatulata</i> | | 0,00 | 1,29 | 0,00 | 3,00 | 100,00 | 56,92 | 100,00 |
| <i>Trichostrongylus axei</i> | | 0,00 | 0,12 | 0,00 | 8,61 | 100,00 | 98,58 | 100,00 |
| <i>Trichostrongylus colubriformis</i> | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,49 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| <i>Oesophagostomum radiatum</i> | | 0,00 | 14,46 | 1,48 | 251,49 | 100,00 | 94,25 | 99,41 |
| <i>Trichuris discolor</i> | | 1,48 | 3,39 | 2,03 | 2,69 | 45,17 | 0,00 | 24,48 |
| <i>Capilaria bovis</i> | | 3,77 | 0,00 | 0,49 | 2,32 | 0,00 | 100,00 | 78,79 |
| <i>Bunostomum phlebotomum</i> | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,49 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum, na linha, não diferem entre si pelo Teste de Tukey (P>0,05)

TABELA 23 . Valores médios¹ e resultados obtidos na análise de variância [dados transformados em log (x+1)] para contagens de helmintos de bovinos dos grupos controle e tratados. CPPAR/UNESP, Formiga - MG, Brasil, 2005.

| ESPÉCIES DE HELMINTOS | Controle | Ivermectina 1,5% + Abamectina 0,5%* | Ivermectina 0,5%** | Abamectina 0,5%*** | TESTE F | Pr > F ² | CV ³ |
|---------------------------------|----------------------|--|---------------------|---------------------|---------|---------------------|-----------------|
| <i>Haemonchus placei</i> | 3,4811 ^{AB} | 2,2695 ^C | 3,6396 ^A | 2,9043 ^B | 9,16 | 0,0005 | 16,39 |
| <i>H. similis</i> | 2,3499 ^A | 0,0000 ^B | 0,2874 ^B | 0,0000 ^B | 11,83 | 0,0001 | 122,62 |
| <i>Cooperia punctata</i> | 3,7404 ^A | 2,3687 ^B | 3,7462 ^A | 2,2355 ^B | 4,15 | 0,0194 | 33,18 |
| <i>C. spatulata</i> | 0,5045 ^A | 0,0000 ^A | 1,2692 ^A | 0,2358 ^A | 1,85 | 0,1708 | 197,63 |
| <i>C. pectinata</i> | 0,6020 ^A | 0,0000 ^A | 0,3602 ^A | 0,0000 ^A | 1,27 | 0,3132 | 266,86 |
| <i>Trichostrongylus axei</i> | 0,9828 ^A | 0,0000 ^B | 0,0502 ^B | 0,0000 ^B | 10,26 | 0,0003 | 143,21 |
| <i>T. colubriformis</i> | 0,1736 ^A | 0,0000 ^A | 0,0000 ^A | 0,0000 ^A | 1,00 | 0,4133 | 489,90 |
| <i>Oesophagostomum radiatum</i> | 2,4022 ^A | 0,0000 ^C | 1,1892 ^B | 0,3939 ^C | 24,47 | <0,0001 | 52,67 |
| <i>Trichuris discolor</i> | 0,5675 ^A | 0,3939 ^A | 0,6425 ^A | 0,4821 ^A | 0,14 | 0,9321 | 132,74 |
| <i>Capilaria bovis</i> | 0,5207 ^A | 0,6785 ^A | 0,0000 ^A | 0,1736 ^A | 2,11 | 0,1315 | 153,03 |
| <i>Bunostomum phlebotomum</i> | 0,1736 ^A | 0,0000 ^A | 0,0000 ^A | 0,0000 ^A | 1,00 | 0,4133 | 489,90 |
| Total | 4,1401 ^A | 2,9741 ^B | 4,0797 ^A | 3,3426 ^B | 17,03 | <0,0001 | 9,31 |

* Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet.

** Ivomec® pour-on - Merial Saúde Animal

*** Avotan® pour-on - Akzo Nobel Ltda - Divisão Intervet.

1: Médias seguidas por pelo menos uma letra em comum, na linha, não diferem entre si pelo Teste Duncan (P>0,05)

2: Probabilidade de significância do Teste F.

3: Coeficiente de Variação

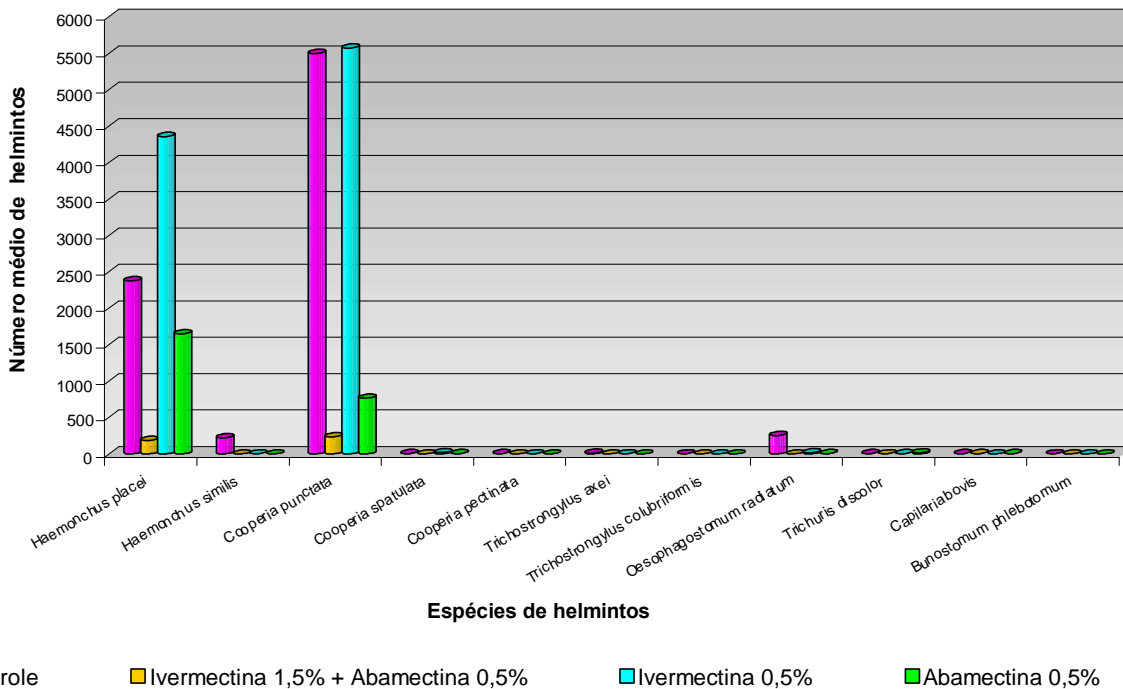


Figura 16. Número médio de helmintos recolhidos de bovinos dos grupos controle e tratados. Médias geométricas. (Experimento XI). Formiga – MG.

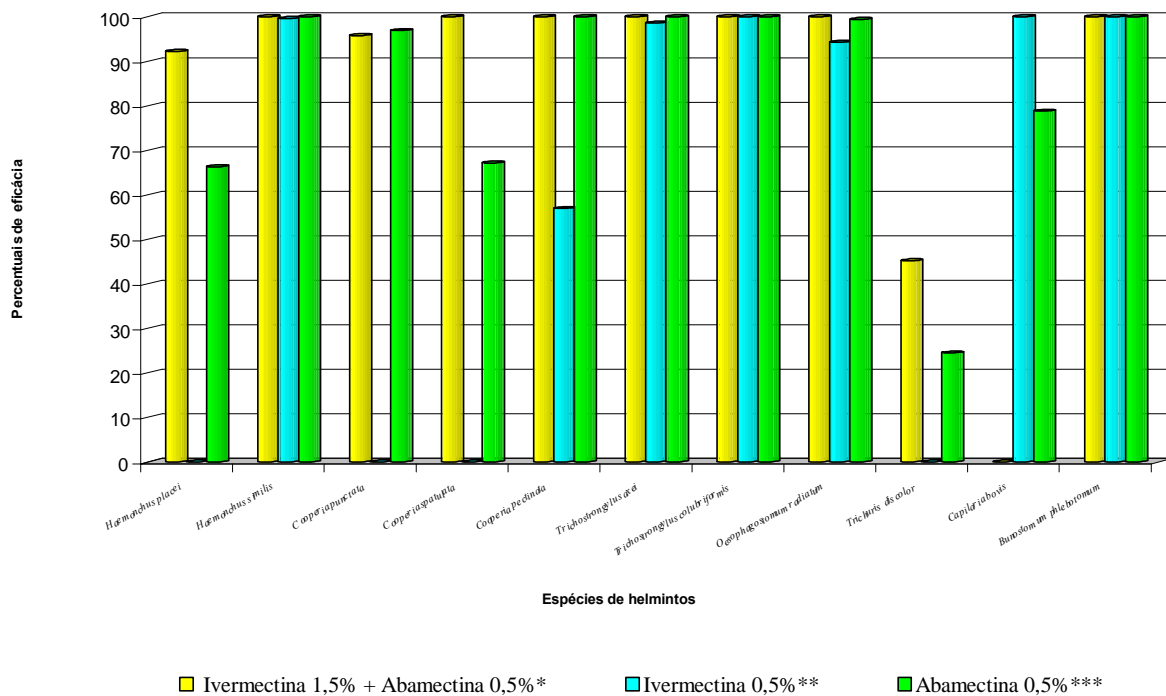


Figura 17. Percentuais de eficácia das formulações utilizadas contra helmintos parasitos de bovinos. Médias geométricas. (Experimento XI). Formiga – MG.

4.8. Determinação de resíduos

A determinação de resíduos nos tecidos dos bovinos medicados com a associação (ivermectina + abamectina) foi realizada via HPLC com detector de fluorescência. O método foi realizado com êxito na análise dos dois fármacos.

Para a interpretação dos resultados alguns critérios foram considerados tais como, o coeficiente de correlação (pelo menos 0,99) e os níveis de recuperação que devem estar entre 70 e 120% com desvio padrão de até 20%.

A sensibilidade do método seguiu o Limite de quantificação (LQ) de 5,0µg/kg abamectina e 5,0µg/kg ivermectina e o Limite de detecção (LD) de 2,0µg/kg abamectina e 2,0µg/kg ivermectina.

A validação da metodologia foi composta pelos ensaios de recuperação e curva de resposta dos ativos (abamectina e ivermectina).

Na Tabela 24 estão registrados os valores referentes à recuperação dos princípios ativos (ivermectina e abamectina) nas amostras de tecidos.

Nas Tabelas 25 a 28 estão contidos os limites de detecção de ativos (abamectina e ivermectina) nas amostras de tecidos nas diferentes datas de colheita.

Os valores das recuperações encontrados estão dentro da faixa de aceitação. A curva de calibração para os padrões de abamectina e ivermectina também encontram-se dentro do recomendado, com coeficiente de correlação superior a $R^2 + 0,99$.

Com 35 dias pós-tratamento, em um animal do grupo tratado detectou-se quantidades de resíduo de ivermectina acima do limite de quantificação (Tabela 25).

Nas amostras de tecidos bovinos tratados 42 dias pós-tratamento, dois animais apresentaram valores acima do limite de detecção para ivermectina e dois para abamectina (Tabela 26).

Com 49 dias pós-tratamento apenas um animal apresentou resíduos de abamectina e ivermectina acima dos limites de detecção (Tabela 27).

Tabela 24. Níveis de recuperação de resíduos em amostras tecidos de bovinos.

| Identificação da Amostra | Abamectina ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | Ivermectina ($\mu\text{g}/\text{kg}$) |
|---|--|---|
| Controle - Fígado fortificado 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 4,4 (88%) | 5,0 (100%) |
| Controle - Gordura Peri-renal fortificado 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 4,0 (80%) | 4,1 (82%) |
| Controle - Rim fortificado 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 4,1 (82%) | 4,2 (84%) |
| Controle - Músculo (controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 8,7 (87%) | 10,6 (106%) |
| Controle - Fígado (controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 7,0 (70%) | 9,9 (99%) |
| Controle - Rim (controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 8,4 (84%) | 8,6 (86%) |
| Controle - Gordura Peri -Renal (controle) + Controle - Fígado (controle) + 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 7,2 (72%) | 9,9 (99%) |
| Controle - Rim (controle) + 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 48 (96%) | 43 (86%) |
| Controle - Gordura Peri -Renal (controle) + Controle - Músculo (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 44 (88%) | 38 (76%) |
| Controle - Fígado (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 40 (80%) | 35,5 (71%) |
| Controle - Rim (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 10,3 (103%) | 8,6 (86%) |
| Controle - Gordura (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 8,3 (83%) | 7,1 (71%) |
| Controle - Rim (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 9,4 (94%) | 8,2 (82%) |
| Controle - Gordura (Controle) + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 8,7 (87%) | 7,6 (76%) |

Tabela 25. Limite de detecção de resíduos em tecidos de bovinos 35 dias pós-tratamento.

| Identificação da Amostra | Abamectina ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | Ivermectina ($\mu\text{g}/\text{kg}$) |
|--|---|--|
| 00067/06 – 462389 – Músculo | < LD | < LD |
| 00068/06 – 462389 – Fígado | < LD | < LD |
| 00069/06 – 462389 – Rim | < LD | < LD |
| 00070/06 – 462389 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00071/06 – 462538 – Músculo * | < LD/LD | < LD/LD |
| 00072/06 – 462538 – Fígado | < LD | < LD |
| 00073/06 – 462538 – Rim | < LD | < LD |
| 00074/06 – 462538 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00075/06 – 265 – Músculo | < LD | < LD |
| 00076/06 – 265 – Fígado | < LD | 5,5 |
| 00077/06 – 265 – Rim | < LD | < LD |
| 00078/06 – 265 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00079/06 – 462462 – Músculo | < LD | < LD |
| 00080/06 – 462462 – Fígado | < LD | < LD |
| 00081/06 – 462462 – Rim | < LD | < LD |
| 00082/06 – 462462 – Gordura Peri-Renal * | < LD/LD | < LD/LD |
| 00085/06 – 462388 – Músculo | < LD | < LD |
| 00086/06 – 462388 – Fígado | < LD | < LD |
| 00087/06 – 462388 – Rim | < LD | < LD |
| 00088/06 – 462388 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00089/06 – 1903 – Músculo | < LD | < LD |
| 00090/06 – 1903 – Fígado | < LD | < LD |
| 00091/06 – 1903 – Rim | < LD | < LD |
| 00092/06 – 1903 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00093/06 – 462354 – Músculo | < LD | < LD |
| 00094/06 – 462354 – Fígado | < LD | < LQ |
| 00095/06 – 462354 – Rim | < LD | < LD |
| 00096/06 – 462354 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00097/06 – 462381 – Músculo * | < LD/LD | < LD/LD |
| 00098/06 – 462381 – Fígado | < LD | < LD |
| 00099/06 – 462381 – Rim | < LD | < LD |
| 00100/06 – 462381 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 00101/06 – 462383 – Músculo | < LD | < LD |
| 00102/06 – 462383 – Fígado | < LD | < LD |
| 00103/06 – 462383 – Rim | < LD | < LD |
| 00104/06 – 462383 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |

LQ – Limite de quantificação (5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Abamectina e 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ivermectina)LD – Limite de Detecção (2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Abamectina e 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ivermectina)

* Amostras realizadas em duplicatas

Tabela 26. Limite de detecção de resíduos em tecidos de bovinos 42 dias pós-tratamento.

| Identificação da Amostra | Abamectina (µg/kg) | Ivermectina (µg/kg) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| 03093/06 – 336 – Músculo* | 14/13 | < LD/< LD |
| 03094/06 – 336 - Fígado | < LQ | 10 |
| 03095/06 – 336 - Rim | < LD | < LD |
| 03096/06 – 336 – Gordura Peri-Renal | < LQ | < LQ |
| 03097/06 – 323 – Músculo | < LD | < LD |
| 03098/06 – 323 – Fígado | < LD | < LD |
| 03099/06 – 323 – Rim | < LD | < LD |
| 03100/06 – 323 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03101/06 – 1892 – Músculo | < LD | < LD |
| 03102/06 – 1892 – Fígado* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03103/06 – 1892 – Rim | < LD | < LD |
| 03104/06 – 1892 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03105/06 – 1894 – Músculo | < LD | < LD |
| 03106/06 – 1894 – Fígado | < LD | < LD |
| 03107/06 – 1894 – Rim | < LD | < LD |
| 03108/06 – 1894 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03109/06 – 462464 – Músculo | < LD | < LD |
| 03110/06 – 462464 – Fígado | < LD | < LD |
| 03111/06 – 462464 – Rim | < LD | < LD |
| 03112/06 – 462464 – Gordura Peri-Renal* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03113/06 – 1904 – Músculo | < LD | < LD |
| 03114/06 – 1904 – Fígado | < LD | < LQ |
| 03115/06 – 1904 – Rim | < LD | < LD |
| 03116/06 – 1904 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LQ |
| 03117/06 – 1781 – Músculo | < LD | < LD |
| 03118/06 – 1781 – Fígado | < LD | < LD |
| 03119/06 – 1781 – 462354 – Rim | < LD | < LD |
| 03120/06 – 1781 – 462354 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03121/06 – 129 – Músculo | < LD | < LQ |
| 03122/06 – 129 – Fígado | 5 | 13,4 |
| 03123/06 – 129 – Rim | < LD | 5,5 |
| 03124/06 – 129 – Gordura Peri-Renal | < LQ | 7,6 |
| 03285/06 – 462614 – Músculo | < LD | < LD |
| 03286/06 – 462614 – Fígado | < LD | < LQ |
| 03287/06 – 462614 – Rim | < LD | < LD |
| 03288/06 – 462614 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |

LQ – Limite de quantificação (5,0µg/kg Abamectina e 5,0µg/kg Ivermectina)

LD – Limite de Detecção (2,0µg/kg Abamectina e 2,0µg/kg Ivermectina)

* Amostras realizadas em duplicatas

Tabela 27. Limite de detecção de resíduos em tecidos de bovinos 49 dias pós-tratamento.

| Identificação da Amostra | Abamectina (µg/kg) | Ivermectina (µg/kg) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|
| 03125/06 – 462360 – Músculo* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03126/06 – 462360 - Fígado | < LD | < LD |
| 03127/06 – 462360 - Rim | < LD | < LD |
| 03128/06 – 462360 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03129/06 – 832/22 – Músculo | < LD | < LD |
| 03130/06 – 832/22 – Fígado | < LD | < LD |
| 03131/06 – 832/22 – Rim | < LD | < LD |
| 03132/06 – 832/22 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03133/06 – 462511 – Músculo | < LD | < LD |
| 03134/06 – 462511 – Fígado | < LD | < LD |
| 03135/06 – 462511 – Rim* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03136/06 – 462511 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03137/06 – 462393 – Músculo | < LD | < LD |
| 03142/06 – 462393 – Fígado | < LD | < LD |
| 03143/06 – 462393 – Rim | < LD | < LD |
| 03144/06 – 462393 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03145/06 – 462572 – Músculo | < LD | < LD |
| 03176/06 – 462572 – Fígado | < LD | < LD |
| 03177/06 – 462572 – Rim | < LD | < LD |
| 03178/06 – 462572 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03179/06 – 1859 – Músculo* | < LD/ < LD | < LD/ < LD |
| 03180/06 – 1859 – Fígado | 11 | 36 |
| 03181/06 – 1859 – Rim | < LD | < LQ |
| 03182/06 – 1859 – Gordura Peri-Renal | < LQ | 5 |
| 03183/06 – 462465 – Músculo | < LD | < LD |
| 03184/06 – 462465 – Fígado | < LD | < LQ |
| 03185/06 – 462465 – Rim | < LD | < LD |
| 03186/06 – 462465 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03187/06 – 1846 – Músculo | < LD | < LD |
| 03188/06 – 1846 – Fígado | < LD | < LD |
| 03189/06 – 1846 – Rim | < LD | < LD |
| 03190/06 – 1846 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03191/06 – 462460 – Músculo | < LD | < LD |
| 03192/06 – 462460 – Fígado | < LD | < LD |
| 03193/06 – 462460 – Rim | < LD | < LD |
| 03194/06 – 462460 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |

LQ – Limite de quantificação (5,0µg/kg Abamectina e 5,0µg/kg Ivermectina)

LD – Limite de Detecção (2,0µg/kg Abamectina e 2,0µg/kg Ivermectina)

* Amostras realizadas em duplicatas

Tabela 28. Limite de detecção de resíduos em tecidos de bovinos 56 dias pós-tratamento.

| Identificação da Amostra | Abamectina (µg/kg) | Ivermectina (µg/kg) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|
| 03195/06 – 462394 – Músculo* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03196/06 – 462394 - Fígado | < LD | < LD |
| 03197/06 – 462394 - Rim | < LD | < LD |
| 03198/06 – 462394 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03199/06 – 308/1811 – Músculo | < LD | < LD |
| 03200/06 – 308/1811 – Fígado | < LD | < LD |
| 03201/06 – 308/1811 – Rim | < LD | < LD |
| 03202/06 – 308/1811 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03203/06 – 1848 – Músculo | < LD | < LD |
| 03204/06 – 1848 – Fígado* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03205/06 – 1848 – Rim | < LD | < LD |
| 03206/06 – 1848 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03207/06 – 226 – Músculo | < LD | < LD |
| 03208/06 – 226 – Fígado | < LD | < LD |
| 03209/06 – 226 – Rim | < LD | < LD |
| 03210/06 – 226 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03211/06 – 1986 – Músculo | < LD | < LD |
| 03212/06 – 1986 – Fígado | < LD | < LD |
| 03213/06 – 1986 – Rim | < LD | < LD |
| 03214/06 – 1986 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03215/06 – 1791 – Músculo | < LD | < LD |
| 03216/06 – 1791 – Fígado | < LD | < LD |
| 03217/06 – 1791 – Rim | < LD | < LD |
| 03218/06 – 1791 – Gordura Peri-Renal* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03219/06 – 462469 – Músculo | < LD | < LD |
| 03220/06 – 462469 – Fígado | < LD | < LD |
| 03221/06 – 462469 – Rim | < LD | < LD |
| 03222/06 – 462469 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03223/06 – 2091 – Músculo | < LD | < LD |
| 03224/06 – 2091 – Fígado | < LD | < LD |
| 03225/06 – 2091 – Rim | < LD | < LD |
| 03226/06 – 2091 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |
| 03227/06 – 462466 – Músculo | < LD | < LD |
| 03228/06 – 462466 – Fígado | < LD | < LD |
| 03229/06 – 462466 – Rim* | < LD/< LD | < LD/< LD |
| 03230/06 – 462466 – Gordura Peri-Renal | < LD | < LD |

LQ – Limite de quantificação (5,0µg/kg Abamectina e 5,0µg/kg Ivermectina)

LD – Limite de Detecção (2,0µg/kg Abamectina e 2,0µg/kg Ivermectina)

* Amostras realizadas em duplicatas

5. DISCUSSÃO

No controle químico, a atividade anti-parasitária está relacionada à concentração ativa de um fármaco no local de ação, durante um período determinado, onde o parasito é considerado o elemento alvo desta interação (LANUSSE & PRICHARD, 1993; BAGGOT & McKELLAR, 1994; LIFSHITZ et al., 1999a). De acordo com estes autores os fármacos estão disponíveis em compartimentos extravasculares, o que inclui o habitat dos parasitos. Dentro deste conceito, foi estudado o comportamento farmacocinético da associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% (experimento I) por meio da quantificação das concentrações no plasma periférico.

Segundo LIFSCHITZ et al. (1999) as concentrações entre 0,5 e 1,0 ng/mL são as mínimas para se obter ação contra nematódeos pulmonares e gastrintestinais. Os resultados do presente experimento mostram que estes valores foram observados até o 53^o DPT para a formulação de ivermectina na concentração de 1,5%, e para a abamectina 0,5%, até o 46^o DPT (Tabelas 10 e 11).

A comparação de resultados entre pesquisas torna-se inconsistente, quando obtidos em condições experimentais diferentes, tais como: raça, idade, condição corpórea, via de administração, formulação, amostragem e método analítico. Entretanto, é possível obter uma média de resultados, principalmente do tempo médio de permanência das drogas no plasma sanguíneo (CERKVENIK FLAJS & GRABNAR, 2002).

A área sob a curva (AUC) é a medida do quanto da substância ativa entrou na circulação sanguínea e está diretamente relacionada à biodisponibilidade. Os valores intermediários da AUC da abamectina 0,5% e da ivermectina 1,5% (Tabelas 10 e 11), demonstraram os efeitos do veículo utilizado na formulação (LO et al., 1985) e da dose empregada (CHIU et al., 1990) sobre este parâmetro farmacocinético.

O menor pico máximo de concentração (C_{max}) e o prolongado período de tempo para seu surgimento (T_{max}), apresentados pela associação ivermectina

1,5% + abamectina 0,5% (Tabelas 10 e 11), são características de casos em que a cinética plasmática é limitada pela etapa de absorção da molécula. Esta etapa é altamente influenciada pelo veículo da formulação, propiciando o depósito da molécula de ivermectina no tecido subcutâneo, ocorrendo lenta absorção no local de aplicação (LO et al., 1985).

Independente da via de administração, as lactonas macrocíclicas são distribuídas amplamente pelo organismo e concentram-se particularmente no tecido adiposo, formando uma reserva que prolonga o tempo de residência média (MRT) da molécula na corrente sanguínea. Quando administrada, via subcutânea em bovinos, a ivermectina é distribuída em maior proporção nos reservatórios lipídicos (TOUTAIN et al., 1988; LANUSSE et al, 1997).

BORGES et al (2007) analisaram a farmacocinética de uma associação ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% (via parenteral) comparativamente a uma formulação de ivermectina 3,15%. Estes autores observaram os seguintes resultados para a ivermectina 2,25: C_{max} (37,11 ng/mL ± 7,42), T_{max} (16 dias), T_{1/2} (44,62 dias), AUC (928,2 ng/mL) e MRT (36,73 ng/mL). Para a abamectina 1,25% foram registrados: C_{max} (28,7 ng/mL ± 9,54), T_{max} (14 dias), T_{1/2} (15,4 dias), AUC (618,05 ng/mL) e MRT (20,79 ng/mL). Tais resultados conferem a esta associação o caráter de formulação de ação prolongada. Relataram ainda, que tais valores supracitados foram similares aos obtidos pela ivermectina 3,15%, uma formulação anteriormente definida como de ação prolongada. No presente experimento, o que deve ser levado em consideração é que a mesma associação de ivermectina + abamectina foi desenvolvida para ser administrada por outra via de aplicação (tópica) e em concentrações diferentes. Além disso o tempo de absorção via “pour-on”, é mais lento do que quando se utiliza a via parenteral. Outro fator que também deve ser levado em consideração é a dose. Na associação comercial injetável a dose é de 1mL/50Kg (450 µg/kg de ivermectina e 250 µg/Kg de abamectina) e na formulação experimental esta dose é de 1ml/10kg (1500 µg/Kg de ivermectina e 500 µg/Kg de abamectina).

As formulações de ivermectina 1% e abamectina 1%, via parenteral, na dose de 200 µg/Kg, apresentam, tempo de meia vida (T_{1/2}) entre 2 e 8 dias (TOUTAIN et al., 1988; FINK & PORRAS, 1989; HERD et al., 1996; ESCHEVARRIA et al., 1997; LANUSSE et al., 1997; LIFSCHITZ et al., 1999). Estes dados estão em concordância com os obtidos neste experimento, onde se observou T_{1/2} de 5 e 6 dias, respectivamente, para abamectina e ivermectina, presentes na formulação experimental.

A concentração plasmática de ivermectina é altamente influenciada pela via de administração. Sendo assim, administrações orais de ivermectina produzem concentrações plasmáticas menores do que as administrações injetáveis. Semelhantemente, as administrações por via tópica também resultam em concentrações plasmáticas menores e, conseqüentemente, alcançam parâmetros farmacocinéticos diferentes (CERKVENIK FLAJS & GRABNAR, 2002).

Diferenças quanto à biodisponibilidade de avermectinas são observadas entre animais parasitados e sadios. Animais parasitados por nematódeos gastrintestinais apresentam parâmetros farmacológicos diferentes dos encontrados em animais sadios, devido às mudanças fisiológicas provocadas pelas parasitoses. Assim, nestes animais a biodisponibilidade da droga fica diminuída (LESPINE et al., 2004, PEREZ et al., 2006). Tais dados ajudam a explicar as variações dos parâmetros farmacocinéticos observadas entre os animais medicados com a associação ivermectina + abamectina, neste ensaio farmacológico, em que, provavelmente, a condição corpórea dos bovinos parasitados deve ter influenciado nos parâmetros obtidos.

Os resultados encontrados neste estudo sugerem que a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% aproxima-se bastante do perfil de uma formulação farmacêutica ação prolongada (LA).

Os resultados obtidos nos três experimentos conduzidos em bovinos naturalmente parasitados por *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* demonstram que a associação experimental contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, via tópica, alcançou eficácia acima de 95% até o 21^o dia pós-tratamento nos

experimentos II e III, e, até 28^o DPT, no experimento IV. A associação medicamentosa reduziu estatisticamente ($P < 0,05$) a população de carrapatos (4,5 a 8,0 mm) nos animais tratados nos três experimentos, em relação ao grupo controle, durante praticamente todo período experimental (Tabela 12).

Tais resultados corroboram com os encontrados por CORDOVÉS et al. (1997b), que ao avaliarem a eficácia da ivermectina 1% (injetável) em cepas de carrapatos resistentes a organofosforados, piretróides e amitraz, demonstraram eficácia da ivermectina até 21 DPT, com valores de 94,07% nesta data, decaindo para 26,6%, no 28^o DPT.

Vários autores estudaram a eficiência das lactonas macrocíclicas contra *R. (B.) microplus*. MARQUES et al. (1995), trabalhando com ivermectina 1%, solução injetável, em bovinos naturalmente infestados, registraram eficácia ao redor de 99% até o 28^o DPT.

Elevada eficácia carrapaticida da ivermectina 3,15% foi relatada por CARVALHO et al. (1998), com contagens de carrapatos estatisticamente inferiores as apresentadas pelo grupo controle até o 82^o DPT. O “longo período residual” desta formulação se deve ao fato da alta concentração desta formulação e de seu caráter lipofílico, que torna lenta sua liberação.

Por outro lado, períodos residuais mais curtos foram relatados, para formulações contendo ivermectina 1%. CAPRIONI Jr et al. (1998), trabalhando com 56 propriedades rurais, observaram eficácia média de 63,8%, com variação de 44,1% a 100% no 28^o DPT. Já ALVES-BRANCO et al. (2002) relataram eficácia contra *R. (B.) microplus* de apenas 76% no 35^o DPT.

BORGES et al. (2003) estudaram a ação da formulação contendo ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, via parenteral, em bovinos naturalmente parasitados por *R. (B.) microplus*, comprovando eficácia anti-ixodídica desta associação de 99,63% no 21^o DPT. Estes resultados são semelhantes aos obtidos neste ensaio carrapaticida pela associação de ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, via tópica (pour-on).

COSTA et al. (2006) também demonstraram que o aumento da concentração de ivermectina pode proporcionar melhor ação contra os ectoparasitos, observando eficácia acima de 95% por 42 e 49 dias, respectivamente para formulações contendo ivermectina 4% e 3,15%.

A formulação de ivermectina + abamectina, tanto na via de aplicação pour-on, avaliada neste experimento, quanto na forma injetável (formulação disponível no mercado), demonstrou eficácia carrapaticida à ivermectina avaliada separadamente. Tal fato, confirma que a associação de avermectinas pode ser uma alternativa promissora para o problema da resistência destes parasitos, enquanto não surgem novas moléculas no mercado.

No experimento com infestações artificiais de *R. (B.) microplus* a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% foi capaz de controlar as infestações por 47 dias pós-tratamento (eficácia de 95,71% - médias geométricas).

SILVA et al.(2003) observaram que a associação ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, atuou eficazmente tanto na eliminação dos carrapatos em bovinos experimentalmente infestados, como também impediram o desenvolvimento das larvas deste parasito.

Uma característica das avermectinas é produzir um efeito tardio contra ectoparasitos. A associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% alcançou eficácia anti-ixodídica superior a 98% a partir do oitavo dia pós-tratamento, embora, no quarto dia tenha sido possível observar eficácia de 88,4% (médias geométricas- Tabela 13). Como o número de teleóginas desprendidas dos bovinos tratados nos primeiros três dias pós-tratamento foi baixo ($P < 0,05$), pode-se referir que a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% apresentou reduzido efeito contra os carrapatos adultos presentes nos bovinos imediatamente após o tratamento, não ocorrendo assim, qualquer efeito “Knock down” (Tabela 14). Outros autores também observaram efeito semelhante ao avaliar ivermectina 1% em bovinos experimentalmente infestados (CRAMER et al., 1988a; CRAMER et al., 1988b; D’AGOSTINO et al., 1997). Por outro lado, a referida associação mostrou-se muito efetiva contra as formas imaturas dos carrapatos (larvas e

ninfas) (Tabela 13). Estes resultados estão em concordância com os obtidos por CRAMER et al. (1988b) e por SILVA et al. (2003).

No grupo tratado com ivermectina 0,5% observou-se comportamento semelhante quanto à eficácia tardia, porém, o máximo de eficácia constatado (Tabela 13) foi de 94,43% no 14^o DPT (médias geométricas). A abamectina 0,5% administrada em outro grupo experimental, obteve eficácia reduzida contra *R. (B.) microplus*, alcançando 94,71% no sexto DPT, em que decresceram rapidamente durante o período experimental.

As lactonas macrocíclicas são mais efetivas contra adultos e ninfas do que em larvas, pelo fato de que sua atuação está diretamente ligada à quantidade de princípio ativo ingerido pelos parasitos. As larvas por permanecerem menos tempo fixadas nos hospedeiros ingerem uma quantidade menor da droga quando comparada aos outros estádios, com isso a atuação das lactonas se torna inferior nesta fase evolutiva dos ixodídeos (DAVEY & GEORGE, 2002; DAVEY et al., 2005). Novos estudos, especialmente delineados, necessitam ser realizados para consolidação ou não desta inferência.

MARTINS & TEIXEIRA (2005), avaliando a eficácia de duas formulações injetáveis de longa ação (3,15%) de ivermectina, em bovinos artificialmente infestados por *R. (B.) microplus*, observaram eficácia anti-ixodídica acima de 95%. Frente aos resultados obtidos, estes autores sugerem que a ivermectina deve ser considerada como elemento fundamental no controle desta espécie de carrapato e não apenas como meio auxiliar, principalmente contra estirpes resistentes aos demais carrapaticidas.

Reforça esta afirmação os índices de eficácia apresentados contra estes ixodídeos, tanto por formulações contendo concentrações elevadas de ivermectina, quanto pela associação de ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, também em bovinos experimentalmente infestados (SILVA et al. , 2003; MARTINS & PORCÚNCULA , 2003).

Nas avaliações efetuadas contra as “moscas-dos-chifres” (*Haematobia irritans*) os resultados observados nos experimentos VI e VII, a associação

contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% alcançou eficácia superior a 98% até o 14º DPT, enquanto que a ivermectina 0,5% atingiu a mesma eficácia por apenas sete dias pós-tratamento. Estes resultados divergem dos relatos de UZUKA et al (1999), que demonstraram eficácia máxima (100%) da ivermectina 0,5% (via “pour-on”) por até 35 dias pós-tratamento. Três anos depois, MARLEY et al. (2002) avaliaram a eficácia da mesma ivermectina 0,5%, administrada via “pour-on”, registrando eficácias inferiores (acima de 80%), decorridos 26 dias pós-tratamento.

Embora a abamectina seja uma lactona macrocíclica assim como a ivermectina e ambas possuam mecanismos de ação semelhantes, a abamectina é menos eficaz contra ectoparasitos. Estudo realizado anteriormente por GUGLIELMONE et al. (1999) registra eficácia da abamectina, contra *H. irritans*, de apenas 51% no 14º DPT.

Atualmente alguns inseticidas apresentam baixa ação mosquicida devido ao fato de que, desde 1940, a cada década, uma nova classe quimioterápica surge no mercado para o controle da *H. irritans*., Fato que acarretou o desenvolvimento de resistência destes insetos. Este problema se estende no controle de outros parasitos, dentre eles o carrapato *R.(B) microplus*, com o qual a “mosca-dos-chifres” divide expressiva atenção de produtores e do mercado de produtos ectoparasiticidas (BARROS, 2004).

Em síntese, as avermectinas avaliadas neste ensaio mosquicida, associadas ou não, apresentaram período residual curto contra *H. irritans*, em bovinos naturalmente infestados.

Independentemente da via de administração, as avermectinas são excretadas nas fezes em quantidades capazes de influenciar no desenvolvimento das larvas de *H. irritans*, no bolo fecal. Desta maneira, mesmo que a eficácia adulticida, no presente ensaio, tenha sido de, no máximo, 14 dias, as avermectinas excretadas nas fezes podem impedir o desenvolvimento das larvas no bolo fecal e, conseqüentemente, diminuir a população de moscas por 1 a 5 semanas, como verificado por FLOATE et al. (2001).

Nos sistemas de produção extensiva de bovinos, o tratamento e a prevenção constituem o maior impacto econômico para evitar infestações com larvas de *Cochliomyia hominivorax* (GRINDLE, 1991). Para tanto, o período de ação dos inseticidas é um fator fundamental para o sucesso da profilaxia. Neste contexto, cresce o uso de produtos sistêmicos de longa ação, como as avermectinas, para prevenção de feridas ao nascimento (cura do umbigo) ou decorrentes do manejo, como a castração e a descorna, onde a ivermectina e a abamectina são as mais utilizadas (ANZIANI et al., 1996).

Com o intuito de avaliar o efeito curativo contra miíases, utilizou-se a associação de ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, via tópica, em bovinos pós-orquiectomizados, comparativamente a ivermectina, abamectina e doramectina (experimentos VIII e IX).

No experimento VIII, nos animais medicados com a referida associação ocorreu o desenvolvimento de larvas de *C. hominivorax*, a partir de 24 horas pós-tratamento. Portanto, tais compostos podem ser considerados ineficazes contra miíases escrotais em bovinos.

No experimento IX, conduzido em União de Minas, observou-se que apenas os bovinos que receberam abamectina 0,5% apresentaram número de miíases ativas, estatisticamente inferior ($P < 0,05$) aos submetidos como controle (não tratados) no 3º DPT (Tabelas, Figuras). No 7º DPT, todos os grupos medicados não diferiram estatisticamente ($P > 0,05\%$) do grupo controle, quanto ao número de miíases escrotais ativas. Possivelmente em ambos experimentos realizados (VIII e IX) predominavam larvas de *C. hominivorax* não susceptíveis às avermectinas, sobretudo à ivermectina.

Em contraposição, aos resultados registrados nestes dois experimentos, ANZIANI et al. (2000) observaram elevada eficácia da doramectina 1% na prevenção de miíases (larvas de *C. hominivorax*) até o 3º DPT.

Segundo SNYDER et al. (2005), as avermectinas são capazes de prevenir a o desenvolvimento de miíases, porém são pouco efetivas em feridas infestadas com larvas de segundo e terceiro estádios.

No experimento conduzido contra larvas de *Dermatobia hominis*, a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% alcançou eficácia superior a 99% contra estas larvas até o 28º dia pós-tratamento. A eficácia permaneceu acima de 90% até o 42º DPT, decrescendo, em seguida para 52,52% no 49º DPT. Não ocorreu diferença estatística ($P>0,05$) entre os tratamentos ao longo de todo experimento. Este estudo assemelha-se ao de BORJA et al. (1993), cujos animais tratados com ivermectina permaneceram isentos de larvas de *D. hominis* por quatro semanas.

Experimentos conduzidos no Brasil, Paraguai e Colômbia, RONCALLI & URCHER (1998) avaliaram eficácia de 94 a 99% da ivermectina 1% contra infestações naturais de larvas de *D. hominis* em bovinos.

Neste ensaio, eficácia superior a 90% (MAPA, 1997), foi relatada do 7º ao 42º dia pós-tratamento (DPT) para a associação contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% e para a ivermectina 0,5%. A abamectina manteve esta eficácia apenas até o 35º DPT. Outros autores também observaram índices elevados de eficácia anti-cuterebrídica e prolongado período residual de avermectinas (OLIVEIRA et al., 2003; COSTA et al., 2006).

BORGES et al. (2007) observaram que bovinos tratados com ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% (injetável) permaneceram isentos de larvas de *D. hominis* por 77 dias após aplicação única desta associação. Este período residual foi mais longo, quando comparado ao estudo conduzido com a associação contendo ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%, via tópica.

No ensaio anti-helmíntico, a associação avaliada (ivermectina 1,5% + abamectina 0,5%), quando comparada com a formulação contendo ivermectina 0,5%, apresentou eficácia anti-helmíntica superior, considerando o total de nematódeos.

A associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% alcançou eficácia máxima (100%) contra *Haemonchus similis*, *Cooperia pectinata*, *C. spatulata*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* e *Bunostomum phlebotomum*. Embora a referida associação tenha alcançado

valores superiores de eficácia contra *C. pectinata*, *Oesophagostomum radiatum* e *Trichuris discolor*, quando comparada à formulação contendo abamectina 0,5%, não houve diferença estatística significativa ($P > 0,05$) entre as duas formulações (Tabelas 22 e 23). Contra *H. placei* a associação foi estatisticamente superior ($P < 0,05$) às outras duas formulações avaliadas. Tal fato demonstra que apesar da superioridade anti-helmíntica da associação avaliada, principalmente quando comparado com os resultados obtidos pela ivermectina 0,5%, sua eficácia não superou a atividade anti-helmíntica apresentada pela abamectina 0,5% isoladamente. Tais resultados revelam claramente que a eficácia anti-helmíntica apresentada pela associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% é obtida, principalmente, pela ação da abamectina, ressaltada sobretudo pela ineficiência da formulação contendo ivermectina 0,5%. Embora os dois compostos possuam mecanismos de ação semelhantes, particularidades em suas estruturas químicas resultam em diferenças na eficácia terapêutica (SHOOP & SOLL, 2002).

A associação de ivermectina mais abamectina já foi avaliada por outros autores, porém, em concentrações, dosagens e via de aplicação diferentes. Pesquisas realizadas em bovinos naturalmente infectados com helmintos gastrintestinais e tratados com ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% (injetável) evidenciaram uma eficácia de 100% sobre *Trichostrongylus axei*, *Oesophagostomum radiatum* e *Cooperia pectinata* (NASCIMENTO et al., 2003). Resultados semelhantes foram obtidos neste experimento pela associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% (pour-on). Em relação aos demais helmintos identificados no presente experimento, o grupo tratado com ivermectina 0,5% (pou-on) demonstrou uma baixa eficácia sobre as formas adultas de *H. placei*, *C. punctata* e *C. pectinata* e alta sobre *H. similis*, *T. axei*, *T. colubriformis*, *Capilaria bovis* e *B. phlebotomum*.

CARDOSO et al. (2002) relataram populações de *Cooperia punctata* resistentes ao tratamento com avermectinas, observando reduções de 53,9% e de 82,4% para ivermectina e doramectina, respectivamente, em animais artificialmente infectados. Por outro lado, NASCIMENTO et al. (2003), registraram

índices de eficácia anti-helmíntica da associação ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, via parenteral, contra *Cooperia* superiores a 97%.

Em estudos recentes no Chile, SIEVERS & ALOCILLA (2007) diagnosticaram resistência da ivermectina à *Cooperia*, *Trichostrongylus* e *Nematodirus*, parasitando bovinos naturalmente infectados.

No presente ensaio, verificou-se a ineficácia da ivermectina 0,5% contra *H. placei*, *C. punctata* e *O. radiatum*. Resistência de helmintos à ivermectina, também foi relatada por RANGEL et al. (2005). Vale frizar, que as três espécies supracitadas são as mais freqüentes em bovinos na região centro-oeste (BIANCHINI et al., 1996) e sudeste (BORGES et al., 2001). *Haemonchus* é considerado o nematódeo mais patogênico para bovinos, sobretudo por causa de seu hábito hematófago (PRADHAN & JOHNSTONE, 1972). Além de associação de princípios ativos, uma outra estratégia para recuperação da eficácia anti-helmíntica em bovinos à ivermectina, é o aumento de sua concentração (COSTA et al., 2004). Embora esta estratégia apresente bons resultados, já existem relatos de resistência de helmintos parasitos de bovinos à formulações contendo elevadas concentrações de ivermectina (BORGES et al., 2005).

COSTA et al. (2006) avaliaram a eficácia de duas formulações de alta concentração de ivermectina (3,15 e 4%), verificando baixos índices da ivermectina 3,15% contra os principais gêneros (*Haemonchus* e *Cooperia*) presentes nos bovinos necropsiados. Eficácia superior a 75% foi registrada para a ivermectina 4% em relação às mesmas espécies. Neste trabalho, o grupo tratado com a ivermectina 0,5% também não atuou contra espécies destes dois gêneros de helmintos. Tais dados permitem inferir, dependendo da população de helmintos, o aumento da concentração de ivermectina poderá possibilitar um acréscimo de eficácia anti-helmíntica, porém, de curta duração.

A alta resistência dos nematódeos as ivermectinas foi verificada na Argentina por ANZIANI et al. (2004) que observaram 13% de eficácia no 10^o dia pós-tratamento.

No Rio Grande do Sul, MELLO et al. (2006) demonstraram resistência de *Haemonchus*, susceptíveis à abamectina, à ivermectina 1%. Estes dados ressaltam que embora as duas formulações possuam o mesmo mecanismo de atuação podem apresentar eficácias diferentes em relação a uma mesma espécie de parasito.

A avaliação de anti-helmínticos para ruminantes está fundamentada nos guias internacionais: WAAVP (WOOD et al., 1995) e VICH (VERCRUYSSSE et al., 2006), os quais exigem eficácia acima de 90% contra a maioria das espécies de nematódeos e diferença estatística ($P < 0,05$) entre os grupos tratados e controle. Em concordância com estes conceitos, a associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% reduziu estatisticamente ($P < 0,05$) a carga parasitária da maioria das espécies de nematódeos identificadas neste experimento (Tabela 23).

Segundo VERCRUYSSSE et al. (2001), a ação de um anti-helmíntico contra determinada espécie é determinada por um número médio mínimo de nematódeos adultos, estipulado em cerca de 100 espécimes. Exceções são feitas para as espécies *Oesophagostomum* spp, *Trichuris* spp e *Dictyocaulus viviparus*, onde são aceitas médias menores. Os resultados obtidos com a associação de avermectinas, via tópica (pour-on), harmonizam com as eficácias supracitadas, permitindo inferir que esta formulação pode ser considerada eficaz como anti-helmíntico para bovinos.

Como as avermectinas são fármacos utilizados extensivamente em animais produtores de alimentos, é de grande importância a determinação do tempo de retirada destes medicamentos e o monitoramento de seus resíduos em tecidos animais destinados à alimentação humana, devido ao risco de efeitos no sistema nervoso central. Para obter um equilíbrio entre as perdas econômicas para o produtor e os níveis de resíduos inócuos toleráveis pelo homem, a FAO estabeleceu limites máximos de resíduos (LMR) para todas as substâncias utilizadas em animais para consumo humano, inclusive para as avermectinas (BOAKMAN et al., 1987). Estes limites estão fundamentados em conhecimentos obtidos por estudos de farmacocinética dos medicamentos e metodologias cada

vez mais precisas, capazes de detectar níveis muito baixos de resíduos (BOOTH & HARDING, 1986).

Assim, os tecidos alvos sugeridos para monitoramento são, principalmente, fígado, órgão de metabolização destas drogas, e tecido adiposo, devido ao caráter lipofílico das avermectinas (PRABHU et al., 1991). No presente experimento, amostras de tecidos de fígado, rim, gordura perirrenal e musculatura, provenientes de animais tratados, via tópica (pour-on), com a associação ivermectina 1,5% mais abamectina 0,5%, foram processadas para determinação de resíduos. Embora os limites de detecção (2 µg/Kg) e de quantificação (5 µg/Kg) sejam menores do que os valores máximos permitidos pelo MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) no Brasil, com 42 dias pós-tratamento, detectou-se, ainda, resíduos de abamectina no fígado e de ivermectina no fígado, rim e gordura perirrenal de um bovino (Tabela 26). Os valores de resíduos encontrados foram obtidos de amostras de aproximadamente 100 gramas de cada tecido. Na União Européia, os limites máximos permitidos em bovinos são 20 µg/Kg para abamectina, 100 µg/Kg para ivermectina no fígado e de 10 µg/Kg e 40 µg/Kg em tecido adiposo respectivamente, para abamectina e ivermectina. O governo brasileiro estabeleceu um limite máximo de 100µg/Kg para ivermectina em fígado (SOUZA et al., 2003). A metodologia utilizada para extração de abamectina e ivermectina, das amostras de tecidos, permitiu obter percentuais adequados de recuperação, similares aos obtidos por ALI et al.(2000) em tecidos hepáticos bovinos.

De acordo com a FAO, os limites máximos de resíduos permitidos em tecidos de bovinos para a ivermectina são: 100 µg/Kg no fígado e leite e 40 µg/Kg em gorduras. Para abamectina estabeleceram: 100 µg/Kg no fígado e gorduras e 50 µg/Kg no rim. No presente experimento os valores detectados foram inferiores a estes limites máximos. Principalmente, foram encontrados no fígado, que é um tecido com consumo inferior quando comparado a musculatura, gerando assim, um risco menor para os consumidores (humanos).

6. CONCLUSÃO

A associação ivermectina 1,5% + abamectina 0,5% avaliada, administrada via tópica (pour-on), foi eficaz como ectoparasiticida e endoparasiticida. Sua ação contra helmintos não diferiu da abamectina avaliada isoladamente. O “período de proteção” observado em todos os experimentos assim como os parâmetros farmacocinéticos obtidos, possibilitam inferir que a associação medicamentosa supracitada é um promissor endectocida indicado para bovinos, respeitando-se um período de carência residual de 42 dias.

7. REFERÊNCIAS

- ALBERT, J.; LINGLE, D.H.; MARDER, E.; O'NEIL, M.B. A GABA-activated chloride conductance not blocked by picrotoxin on spiny lobster neuromuscular preparations. **British Journal of Pharmacology**, v. 87, p. 771-779, 1986.
- ALVA, R.; CRAMER, L.G.; CARVALHO, L.A.; BRIDI, A.A.; COX, J.L.; SOLL, M.D. The efficacy of ivermectin long-acting injection (LAI) against ectoparasites of cattle. **Proceedings of the IV Seminario Internacional de Parasitologia Animal**, Puerto Vallarta, México, p. 171-177, 1999.
- ALVES-BRANCO, F.P.J.; SAPPER, M.F.M.; FRANCO, J.C.B.; BULMAN, G.M.; LAMBERTI, J.C. Avaliação de eficácia de uma formulação 1,13% injetável em bovinos frente as infestações naturais por *B. microplus* em Bagé, RS. In: Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 12, Rio de Janeiro, Brasil. Anais ... Rio de Janeiro: Colégio Brasileiro de Parasitologia, CD-ROOM, 2002.
- ALVINERIE, M.; SUTRA, J.F.; GALTIER, P.; TOUTAIN, P. L. Microdose d'ivermectine chez la vache laitière: concentrations plasmatiques et résidus dans le lait. **Revue Medicine Veterinaire**, v.169, p. 259-261, 1994.
- ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A. Endoparasitida e ectoparasitida . In: ANDRADE, S.F. **Manual terapêutica Veterinária**, ed. Roca, SP 2ª edição, p. 469-470, 2002.

ANZIANI, O.S.; GUGLIELMONE, A.A.; AGUIRRE, D.H. Larvicidal activity of abamectin against natural *Cochliomyia hominivorax* larvae infestation. **Annals Academy Sciency NY**, v. 791, p. 443-444, 1996.

ANZIANI, O.S.; FLORES, S.G.; MOLTEDO, H.; DEROZIER, C.; GUGLIELMONE, A.A.; ZIMMERMANN, G.A.; WANKER, O. Persistent activity of doramectin and ivermectin in the prevention of cutaneous myiasis in cattle experimentallyinfested with *Cochliomyia hominivorax*. **Veterinary Parasitology**, v. 87, p. 243-247, 2000.

ANZIANI, O.S.; SUAREZ, V.; GUGLIELMONE, A.A.; WARNKE, O.; GRANDE, H.; COLES, G.C. Resistence to benzimidazole and macrocylic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. **Veterinary Parasitology**, v.22, p. 303-306, 2004.

ARANTES, G.J.; SILVA, C.R.; COSTA, J.O.; MARRA, D.B. Atividade anti-helmintica da ivermectina a 1% (solução injetável), no tratamento de bezerros naturalmente infectados com nematódeos gastrintestinais. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 4, n. 2, p. 113-116, 1995.

ARANTES, T.P.; BUZZULINI, C.; SILVA, H.C.; SAKAMOTO, C.A.; BARUFI, F.B.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J. Ação mosquicida e carrapaticida de uma formulação pour-on à base de clorpirifós 12% em bovinos naturalmente infestados. **A Hora Veterinária**, ano 24, n.144, p.13-16, 2005.

ARENA, J.P.; LIU, K.K.; PARESS, P.S.; CULLY, D.F. Avermectin- sensitive chloride currents inducec by *Caenorhabditis elegans* RNA in *Xenopus* oocystes. **Molecular Pharmacology**, v. 40, p. 368-373, 1991.

ARENA, J.P.; LIU, K.K.; PARESS, P.S.; SCHAEFFER, J.M.; CULLY, D.F. Expression of a glutamate- activated chloride currents in *Xenopus* oocystes injected with *Caenorhabditis elegans* RNA: evidence for modulation by avermectin. **Molecular Brain Research**, v. 15, p. 339-348, 1992.

ARENA, J.P.; LIU, K.K.; PARESS, P.S.; FRAZIER, E.G.; CULLY, D.F.; MROZIK, H.; SCHAEFFER, J.M. The mecanism of action of avermectin in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane-binding, and biological activity. **Journal of Parasitology**, v. 81, p. 286-294, 1995.

ARMOUR, J.; BAIRDEN, K.; PRESTON, J.M. Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally acquired bovine gastrointestinal nematodes. **Veterinary Record**, v. 107, p. 226-227, 1980.

ARMOUR, J.; BAIRDEN, K.; HOLMES P.H.; PARKINS, J.J.; PLOEGER, H.; SALMAN, S.K.; McWILLIAM, P.N. Pathophysiological and parasitological studies on *Cooperia oncophora* infections in calves. **Research in Veterinary Science**, v. 42, 373-381, 1987.

BAGGOT, J.D.; McKELLAR, Q.A. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.17, p.409-419, 1994.

BANZATTO, D.A.; KRONKA, S.N. **Experimentação agrícola**, Jaboticabal, Funep, 149p., 1989.

BARNES, E.H.; DOBSON, R.J.; BARGER, I.A. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. **Parasitology Today**, v. 11, p. 56-63, 1995.

BARROS, A.T.M. Situação da resistência da *Haematobia irritans* no Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, suplemento 1, p. 109-110, 2004.

BELAVSKY, E. *O curtume no Brasil*. Porto Alegre, Globo, 421 p., 1965.

BENZ, G.W.; COX, J.L. Use of ivermectin in cattle, sheep, goats and swine. In: CAMPBELL, W.C. (ED.) **Ivermectin and abamectin**, Springer Verlag, New York, p. 215-230, 1989.

BIANCHIN, I.; HONER, M.R.; NUNES S.G.; NASCIMENTO, Y.A.; CURRO, J.B.E.; COSTA, F.P. **Epidemiologia dos nematódeos gastrintestinais em bovinos de corte nos cerrados e controle estratégico no Brasil**. Circular Técnica – Centro Nacional de Pesquisa de gado de corte, n. 24, 1996.

BLACKHALL, W.J.; LIU, HAOYUAN; XU, MING; PRICHARD, R.K.; BEECH, R.N.; LIU, H.Y.; XU, M. Selection at a P-glycoprotein gene in ivermectin- and moxidectin-selected strains of *Haemonchus contortus*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 95, n.2, p.193-201, 1998.

BOAKMAN, M.; NOUWS, J.F.M.; VREE, T.B. Pharmacokinetics of sulphanilamide and its three acetylmethylmetabolites in dairy cows and calves. **Veterinary Quimicy**, v. 9, p. 143-154, 1987.

BORGES, F.A.; SILVEIRA, D.M.; GRAMINHA, E.B.N.; KASTAGNOLLI, K.C.; SOARES, V.E.; NASCIMENTO, A.A.; COSTA, A.J. Fauna helmintológica de bovinos da região de Jaboticabal, Estado de São Paulo, Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.22, n.1, p.45-50, 2001.

BORGES, F.A. **Farmacocinética e atividade endectocida de uma nova formulação contendo avermectinas em bovinos**. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal –SP, 88p., 2003.

BORGES, F.A.; COSTA, G.H.N.; ARANTES, T.P.; SILVA, H.C.; BARBOSA, O. F.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A. J. Ação anti-ixodídica de uma formulação de ação prolongada (ivermectina + abamectina) contra *Boophilus microplus* parasitando bovinos naturalmente infestados. **A Hora Veterinária**, ano 23, edição extra, n. 5, p. 12-15, 2003.

BORGES, F.A., RODRIGUES, D.C., BUZZULINI, C., SILVA, H.C., OLIVEIRA, G.P., COSTA, A.J., 2005. *Haemonchus placei*, *Cooperia punctata*, *C. spatulata*, and *C. pectinata* resistant to ivermectin in bovines. **Proceedings of the 20th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology** 20, 74, 2005

BORGES, F. A., CHO, H. S., SANTOS, E., OLIVEIRA, G. P., COSTA A. J. Pharmacokinetics of a new long acting endectocide formulation containing 2.25% ivermectin and 1.25% abamectin in cattle. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy** 30, 62–67, 2007.

BOOTH, J.M.; HARDING, F. Testing for antibiotic residues in milk. **Veterinary Record**, v.119, p. 565-569, 1986.

BOWMAN, D.D.; LEE, B.L.; WHALEY, H.A.; THOMPSON, D.P. Effect of dihidroavermectin B_{1a} and analogs on stretcher muscle of lined shore crab,

Pachygrapsus crassipes. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 99, p. 333-340, 1991.

BRESSAN, M.C.R.; GENNARI, S.M.; SANTOS FILHO, J.P.; ROGERO, J.R. Pathophysiological observations on calves concurrently infected with *Cooperia punctata* and *Haemonchus placei*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 47, n. 1, p. 53-4, 1995.

BRIDI, A.A.; CARVALHO, L.A.F.; CRAMER, L.G.; GROSS, S.J.; CRUZ, J.B.; AMARAL, N.K. Efficacy of abamectin against the cattle tick *Boophilus microplus* ACARINA, IXODIDAE. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 1, n.1, p. 35-40, 1992.

BURG, R.W.; MILLER, B.M.; BAKER, E.E.; BIRNBAUM, J.; CURRIE, S.A, HARTMAN, R.; KONG, Y.L. MONAGHAN, R.L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J.B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E.O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.15, p. 361-367, 1979.

CAPRIONI, L.; UMEHARA, O.; MORO, E.; GONÇALVES, L.C.B. Field efficacy of doramectin and ivermectin against natural infestation of the cattle tick *Boophilus microplus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.7, n.2, p. 151-155, 1998.

CAMPBELL, W.C.; FISHER, M.H.; STAPLEY, E.O.; ALBERS-SCHONBERG, G.; JACOBS, T.A. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. **Science**, v. 221, p. 823-828, 1983.

CAMPBELL, W.C.; BENZ, G.W. Ivermectin: a review of efficacy and safety **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** , v. 7, p. 1-16, 1984.

CARDOSO, J.M.S.; SANT'ANNA, F.B.; MARTINS, I.V.F.; CORREA, T.R.; GRISI, L. Identificação de *Cooperia punctata* (Linstow, 1907) resistente a ivermectin e doramectin em bovinos no Estado do Rio de Janeiro. In: **Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária**, 12.,2002, Rio de Janeiro. *Anais...* CD-ROOM.

CARVALHO, L.A.; BIANCHIN, I.; BRIDI, A.A.; MACIEL, A.E.; SANTOS, A.C.; MALACCO, M.A.; CRUZ, J.B.; BARRICK, R.A.; COX, J.L. Controle antiparasitário

em gado de corte com endectocida de ação prolongada, em comparação com produto convencional. **A Hora Veterinária**, ano 18, n. 106, p. 53-58, 1998.

CERKVENIC FLAJS, V.; GRABNAR, I. Ivermectin pharmacokinetics. **Slovenian Veterinary Research**, v. 39, p. 167-178, 2002.

CHABALA, J.C.; MROZIK, H.; TOLMAN, R.L.; ESKOLA, P; LUSI, A.; PETERSON, L.H.; WOODS, M.F.; FISHER, M.H. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 23, p.1134-1136, 1980.

CHIU, S.H.L. et al. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat. **Journal of Agriculture Food and Chemistry**, v. 38, p. 2072-2078, 1990.

COOP , R.L.; HOLMES, P.H. Nutrition and parasite interaction. **International Journal of Parasitology**, v. 26, p. 951-962, 1996.

CORDOVÉS, C.O.; LORENZONI, H.; SOUZA, M.O.L. Eficácia comparativa de avermectinas frente a *Boophilus microplus* quimioresistentes (cepa Cavalcanti) no Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.6, n.2, p. 123, 1997b.

COSTA, A.J. **Diagnóstico laboratorial em Parasitologia**. I. Helmintologia. FCAV-UNESP, Jaboticabal-SP, 89p., 1982.

COSTA, A.J. Atividade endectocida de uma inovação quimioterápica (ivermectina + abamectina): resultados de 12 avaliações experimentais. **Revista Brasileira de Parasitologia**, v. 13, suplemento 1, p. 171-178, 2004.

COSTA, A.J.; OLIVEIRA, G.P.; LOPES, W.D.Z.; BORGES, F.A.; RODRIGUES, D.C.; LIMA, R.C.A.; SANTOS, T.R.; SOARES, V.E.; MENDONÇA, R.P.; STECKELBERG, A.; BUZZULINI, C.; TOMA, S.B.; CANAVACI, F.H.T. Eficácia endectocida comparativa e desenvolvimento ponderal de bovinos medicados com duas formulações de ivermectina (4% e 3,15%). **A Hora Veterinária**, ano 25, n.150, p. 13-17, 2006.

CRAMER, L.G.; BRIDI, A.A.; AMARAL, N.K.; GROSS, S.J. Persistent activity of injectable ivermectin in the control of the cattle tick *Boophilus microplus*. **Veterinary Record**, v. 122, n. 25, p. 611-612, 1988a.

CRAMER, L.G.; CARVALHO, L.A.; BRIDI, A.A.; AMARAL, N.K.; BARRICK, R.A. : Efficacy of topically applied ivermectin against *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 29, n. 4, p. 341-349, 1988b.

CULLY, D.F.; VASSILATIS, D.K.; LIU, K.K.; PARESS, P.S.; VANDERPLOEG, L.H.T.; SCHAEFFER, J.M. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, v. 371, p. 707-711, 1994.

D'AGOSTINO, B.I.; CITRONI, D.; LAMBERTI, J.C.; BULMAN, G.M. Eficácia de uma nueva formulacion de ivermectina al 1% p/p inyectable frente a la garrapata comum del vacuno *Boophilus microplus* (Can.) en vaquillonas estabuladas com infestacion experimental. *Veterinária Argentina*, v. 14, n.138, p. 518-524, 1997.

DAVEY, R.B.; GEORGE, J.E. Efficacy of macrocyclic lactone endectocides against *Boophilus microplus* (Acari Ixodidae) infested cattle using different pour-on application treatment regimes. *Journal Medical Entomology*, v. 39, p. 763-769, 2002.

DAVEY, R.B.; MILER, J. A.; GEORGE, J.E., MILLER, R.J. Therapeutic and persistent efficacy of a single injection treatment of ivermectin and moxidectin against *Boophilus microplus* (Acari Ixodidae) on infested cattle. *Experimentally Application Acarology*, v. 35, p. 117-129, 2005.

DEGROODT, S.M. et al. Determination of ivermectin residues in meat and liver by HPLC and fluorometric detection. **Journal of Liquid Chromatography**, v.7, n.6, p.1419-1426, 1994.

DENT, J.A.; SMITH, M.M.; VASSILATIS, D.K.; AVERY, L. The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. In: **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.97, p. 2674-2679, 2000.

DOBSON, R.J.; LEJAMBRE, L.; GILL, J.H. Management of anthelmintic resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs. **International Journal for Parasitology**, v.26, p. 993-1000, 1996.

DOWNING, G.V. The determinative method for assaying ivermectin residues in tissue and plasma. In: CAMPBELL, W.C. **Ivermectin and abamectin**. Springer-Verlag: New York, p.324-335, 1989.

ECHEVARRIA , J.; MESTORINO, N.; GIORGIERI, S.; TURIC, E.; ALT, M.; ERRECALDA, J. Pharmacokinetics of ivermectin after intravenous and subcutaneous administration to cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.20, p. 77-78, 1997.

EGERTON, J.R.; BIRNBAUM, J.; BLAIR, L.S.; CHABALA, J.C.; CONROY, J.; FISHER, M.H.; MROZIK, H.; OSTLIND, D.A.; WILKINS, C.A.; CAMPBELL, W.C. 22,23-Dihydroavermectin B₁, a new broad-spectrum antiparasitic agent. **British Veterinary Journal**, v.136, p. 88-97, 1980.

EGERTON, J.R.; OSTLIND, D.A.; BLAIR, L.S.; EARY, C.H.; SUHAIDA, D.; CIFELLI, S.; RIEK, R.F.; CAMPBELL, W.C. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1a} component. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.15, p.372-378, 1979.

FELLOWES, R.A.; MAULE, A.G.; MARTIN, R.J.; GEARY, T.G.; THOMPSON, D.P.; KIMBER, M.J.; MARKS, N.J.; HALTON, D.W. Classical neurotransmitters in the ovjector of *Ascaris suum*: localization and modulation of muscle activity. **Parasitology**, v. 121, p. 325-336, 2000.

FINK, D.; PORRAS, A. Pharmacokinetics of ivermectin in experimentally infected cattle. In; CAMPBELL, W.C. (ed.) **Ivermectin and abamectin**. Springer – Verlag; Nova Iorque, p. 90-113,1989.

FISHER, M.H.; MROZIK, H. Chemistry. In; CAMPBELL, W.C. (ed.) **Ivermectin and abamectin**. Springer – Verlag, Nova Iorque, p. 1-23, 1989.

FLOATE, K.D.; SPOONER, R.W.; COLWELL, D.D. Larvicidal activity of endectocides against pest flies in the dung of treated cattle. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 15, p. 117-120, 2001.

FRANCIS, S.J. Resistance of zebu and other cattle tick infection and babesiosis with special reference in Australia: An historical review. **British Veterinary Journal**, v. 122, p. 301-307, 1966.

- GAYARD, V.; ALVINERIE, M.; TOUTAIN, P.L. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and Ivermectin pou on formulations in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.81, p.47-55, 1999.
- GEARY, T.G.; SIMS, S.M.; THOMAS, E.M.; VANOVER, L.; DAVIS, J.P.; WINTERROWD, C.A.; KLEIN, R.D.; HO, N.F.H.; THOMPSON, D.P. *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. **Experimental Parasitology**, v.77, p.88-96, 1993.
- GEARY, T.G.; THOMPSON, D.P. Development of antiparasitic drugs in the 21st century. **Veterinary Parasitology**, v. 115, p. 167-184, 2003.
- GIBALDI, M.; PERRIER, D. **Pharmacokinetics**, second ed., revised and expanded. Marcel Dehher, Inc., Nova Iorque, 1982.
- GORDON, H.M.; WHITLOCK, H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *J. Counn. Sci. Ind. Res. Aust.*, v. 12, p. 50-52. 1939.
- GRAMINHA, E.BN.; SOUZA, L.M.; SCARPELLI, L.C.; SOARES, V.E.; COSTA, A.J.; MARCHIORI FILHO, M. Eficácia do abamectin 0,5% em bovinos. **ARS Veterinaria**, v. 15, suplemento, p. 12-17, 1999.
- GRINDLE, J. Economic impact of NWS eradication from North Africa. **FAO SECNA/INT/001/MUL**, 33p., 1991.
- GRISI, L.; SCOTT, F.B.; GOUMENDOURAS, K.; MOTTA, M.M.; MAIO, F.C.; FAUSTINI, J.P. Avaliação da eficácia anti-helmíntica e berricida dos produtos Virbamex (ivermectina 1%) e Virbamex (abamectina 1%) injetável em bovinos. **A Hora Veterinária**, v. 15, n. 85, p. 24-27, 1995.
- GRISI, L.; MASSARD, C.L.; MOYA BORJA, G.E.; PEREIRA, J.B. Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. **A Hora Veterinária**, ano 21, n. 125, p. 8-10, 2002.
- GUGLIELMONE, A.A.; GIMENO, E.; IDIART, J.; FISHER, W.F.; VOLPOGNI, M.M.; QUAINO, O.; ANZIANI, O.S.; FLORES, S.G.; WARKEN, O. Skin lesions and cattle hide damage from *Haematobia irritans* infestation. **Medical Veterinary Entomology**, v.13, p. 324-329, 1999.

HAWKINS, J.A Economic benefits of parasite control in cattle, **Veterinary Parasitology**, v. 46, n. , p. 159-173, 1993.

HERD, R.P.; SAMS, R.A.; ASCHROFT, S.M. Persistence of ivermectin in plasma and faeces following tretment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations. *International Journal for Parasitology*, v.26, p. 1087-1093, 1996.

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**, v. 72, p. 43-51, 1997.

JACKSON, H. Ivermectin as a systemic insecticide. **Parasitology Today**, v. 5, p. 146-155, 1989.

JONSSON, N.N.; MAYER, D.G.; MATSCHOSS, AL.; GREEN, P.E.; ANSELL, J. Production effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation of high yielding dairy cows. **Veterinary Parasitology**, v. 78, n. , p. 65-77, 1988.

KASS, I.S.; WANG, C.C.; WALROUN, J.P.; STRETTON, A.O.W. Avermectin B_{1a}, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in *Ascaris*. **Proceedings of National Academy of Sciences of USA**, v.77, p. 6211-6215, 1980.

LANUSSE, C.E.; PRICHARD, R.K. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. **Veterinary Parasitology**, v.49, p.123-158, 1993.

LANUSSE, C. E.; LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; ALVAREZ, L.; SANCHEZ, S.; SUTRA, J.F.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, p. 91-97, 1997.

LESPINE, A.; SUTRA, J.F.; DUPUY, J.; ALVINEIRE, M.; AUMONT, G. The influence of parasitism on the pharmacokinetics of moxidectin in lambs. **Parasitology Reserch**, v. 93, p. 121-126, 2004.

LEVINE, N.D. **Nematode parasites of domestic animals and of man**. Burgess Pub. Comp., Minneapolis, 600p., 1968.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; PIS, A.; IMPERIALE, F.; SANCHES, S.; ALVAREZ, L. KUJANEK, R.; LANUSSE, C. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. **Veterinary Parasitology**, v.86, p. 203-215, 1999.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; IMPERIALE, F.; SUTRA, J.F.; GALTIER, P.; LANUSSE, C.; ALVINERIE, M. Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 22, p. 266-273, 1999a.

LITTLE, T.M.; HILLS, F.J. *Agricultural experimentation designs ad analysis*. Wiley, New York, 1978. 350p.

LO, P.; FINK, D.; WILLIAMS, J.; BLODINGER, J.P. Pharmacokinetics studies of ivermectin: effect of formulation. **Veterinary Research Communications**, v. 9, p. 251-268, 1985.

LUDMERER, S.W.; WARREN, V.A.; WILLIAMS, B.S.; ZHANG, I.; HUNT, D.C.; AYER, M.B.; WALLACE, M.A.; CHAUDHARI, A.G.; EGAN, M.A.; MEINK, P.T.; DEAN, D.C.; GARCIA, M.L.; CULLY, D.F.; SMITH, M.H. Ivermectin and nodulisporic acid receptors in *Drosophila melanogaster* contain both γ -amino butyric acid-gated Rdl and glutamate-gated CluCl α chloride channel subunits. **Biochemistry**, v.41, p. 6548-6560, 2002.

MARLEY, S.E.; HALL, R.D.; CORWIN, R.M. Ivermectin cattle pour-on: duration of a single late spring treatment against horn flies, *Haematobia irritans* (L.) (Diptera:Muscidae) in Missouri, USA. **Journal Medical Entomology**, v. 36, n. 3, p. 325-328, 2002.

MARQUES, A.O; ARANTES, G.J.; SILVA, C.R. Avaliação da eficácia da ivermectina a 1% (solução injetável), no tratamento de bovinos naturalmente infestados pelo carrapato *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) e mantidos em pastagem. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria**, v.4, n. 2, p. 117-119, 1995.

- MARQUES, F.A.C.; YAMAMURA, M.H.; VIDOTTO, O. Lesões no couro bovino causadas pelos principais ectoparasitas nas regiões noroeste do Estado do Paraná e sudoeste do Estado do Mato Grosso. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 21, n.1, p. 33-39, 2000.
- MARTIN, R.; PENNINGTON, A.J. Effect of dihydroavermectin B_{1a} on Cl single channel currents in *Ascaris* muscle. *Pesticide Science*, v.24, p. 90-91, 1988.
- MARTIN, J.R.; ROBERTSON, A.P.; WOLSTENHOLME, A.J. Mode of action of the macrocyclic lactones. In: VERCRUYSSSE-J; REW-RS (ed.), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, UK, p. 125-140, 2002.
- MARTINS, J.R.; FURLONG, J. Avermectin resistance of the cattle tick *Boophilus microplus* in Brazil. *Veterinary Record*, v. 149, n. 2, p. 64, 2001.
- MARTINS, J.R.; PORCIUNCULA, J.A. Eficácia de uma nova formulação de longa ação (ivermectina + abamectina) no controle do carrapato *Boophilus microplus* em bovinos naturalmente infestados, em duas áreas fisiográficas do Rio Grande do Sul. *A Hora Veterinária*, ano 23, edição extra, n. 5, p. 21-24, 2003.
- MARTINS, J.R.; MORAES, A.L.G.; MONTICELLI, E.C. Avaliação de eficácia carrapaticida da associação ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% e ação residual contra *Boophilus microplus* (acarí: ixodidae) em teste de estábulo. *A Hora Veterinária*, ano 23, edição extra, n. 5, p. 25-28, 2003.
- MARTINS, J.R., TEIXEIRA, M.C. Eficácia de duas formulações injetáveis de ivermectina 3,15% contra *Boophilus microplus* em teste de estábulo. *A Hora veterinária*, 148, 17-20, 2005.
- McKELLAR, Q.A.; BENCHAOUI, H. Avermectins and milbemicyns. *Journal Veterinary Pharmacology Therapy*, v.19, p. 331-351, 1996.
- McKENZIE, J.A. Genetics of resistance to chemotherapeutic agents. In: ANDERSON, N.; WALLER, P.J (ed) **Resistance to anthelmintic drugs**, Melbourne: Australian Wool Corporation Technical Publication, p. 89-95, 1985.
- MELLIN, T.N.; BUSCH, R.D.; WANG, C.C. Postsynaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmission by avermectin B_{1a}. *Neuropharmacology*, v. 22, p.89-96, 1983.

MELLO, M.H.A.; DEPNER, R.; MOLENTO, M.B.; FERREIRA, J.J. Resistência lateral às macrolactonas em nematodas de bovinos. *Archives of Veterinary Science*, v.11, n.1, p. 8-12, 2006.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária, Portaria nº 48 de 12/05/1997.

MOORE, L.F. Dermatologic disease. Extenal parasites. In: CORVIEW, R.M. **Current Veterinary Therapy , Food Animal Praticce**, ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 4ª edição, p. 731, 1999.

MOYA-BORJA, G.E.M.; GUERRERO, J.; BORDIN, E.L.; NEWCOMB, K.M. Efeito persistente **de ivermectina injetável contra *Dermatobia hominis***. **A Hora Veterinária**, v.2, n.71, p. 28-30, 1993.

MOYA-BORJA, G.E.M. Controle biológico do berne, *Dermatobia hominis*, e de seus foréticos: crise e perspectiva. **Revista Brasileira de Parasitologia**, v. 13, suplemento 1, p. 111-113, 2004.

MOYA-BORJA, G.E. Erradicação ou manejo integrado das miíases neotropicais das Américas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, p.131-138, 2003.

NASCIMENTO, A.A.; VASCONCELOS, O.T.; BORGES, F.A.; CHECHI, J.P.; FREDERICO, M.A.; SILVA, G.S.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A.J. Atividade anti-helmíntica de uma nova formulação de longa ação contendo ivermectina 2,25% + abamectina 1,25%, no tratamento de bovinos naturalmente infectados por nematódeos parasitos. **A Hora Veterinária**, ano 23, edição extra, n.5, p. 33-36, 2003.

OLIVEIRA, G.P. Fatores que afetam economicamente a produção de couro de bovinos. **Arq. Biol. Tecnol.**, v. 26, n.3, 1983.

OLIVEIRA, G.P. ; FREITAS, A. R. Doramectin e levamisole no controle de helmintos de bovinos no início da estação seca. **Ciência Rural**, v.28, n.2, p. 277-281, 1998.

OLIVEIRA, G.P.; BUZZULINI, C.; ARANTES, T.P.; FREDERICO, M.A.; SOARES, V.E.; CASTAGNOLLI, K.C.; COSTA, A.J. Avaliação terapêutica da associação ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% no tratamento de bovinos naturalmente

infestados por larvas de *Dermatobia hominis* (Linnaeus Jr., 1781) (Díptera: Cuterebridae). **A Hora Veterinária**, ano 23, edição extra, n. 5, p. 29-32, 2003.

PAIVA, F.; SATO, M.O.; ACUNA, A.H.; JENSEN, J.R.; BRESSAN, M.C.R.V. Resistência a ivermectina em *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* em bovinos. **A Hora Veterinária**, ano 20, n. 120, p. 29-32, 2001.

PALMA, C.; GODOY, C.; ARBOIX, M.; PEREZ, R. Determinación de residuos de abamectina-triclabendazol en tejidos bovinos. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v.38, n.3, p.265-271, 2006.

PEREZ, L.; PALMA, C.; VILLEGAS, R.; VEGA, M.; PEREZ, R. Analytical methodology for the detection of ivermectin residues in milk samples from dairy farms in the province of Nuble, Chile. **Arquivos de Medicina Veterinária**, v.38, n.2, p.143-150, 2006.

PEREZ, R.; PALMA, C.; CABEZAS, I.; ARANEDA, M.; RUBILAR, L.; ALVINERIE, M. Effect of parasitism on the pharmacokinetics disposition of ivermectin in lambs. **Journal Veterinary Medical**, p. 43-48, 2006.

PINHEIRO, AC.; ALVES-BRANCO, F.P.J.; SAPPER, M.F.M. Programa básico de orientação para o controle da verminose dos bovinos de corte no Rio Grande do Sul. In: **Controle dos principais ectoparasitos e endoparasitos em bovinos de corte no Rio Grande do Sul**. Bagé, Embrapa Pecuária Sul, Documentos, 18, p. 39, 2000.

PRABHU, S.V.; WHENER, T.A.; TWAY, P.C. Determination of ivermectina levels in swine tissues at the parts per billion level by liquid chromatography with fluorescence detection. **Journal Agriculture Food Chemical**, v.39, p. 1468-1471, 1991.

PRADHAN, S.L.; JOHNSTONE, I.L. *Haemonchus contortus*-the effect on lambs of prolonged exposure to daily and weekly doses of infective larvae. **Parasitology**. v. 64, n. 1, p. 143-52, 1972.

PRICHARD, R. K. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. **Australian Veterinary Journal**, v. 56, p. 239-251, 1980.

PRICHARD, R. Anthelmintic resistance in nematodes: Extent, recent understanding and future directions for control and research. **International Journal for Parasitology**, v.20, p. 515-523, 1990.

PRICHARD, R.K.; HALL, C.A.; KELLY, J.D.; MARTIN, I.C.A.; DONALD, A.D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. **Australia Veterinary Journal**, v. 56, p.239-231, 1980.

RANGEL, V.B.; LEITE, R.C.; OLIVEIRA, P.R.; SANTOS-Jr, E.J. Resistência de *Cooperia* spp e *Haemonchus* spp às avermectinas em bovinos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.5, n.2, p. 186-190, 2005.

RODRIGUES, C.D. **Avaliação da toxicidade de avermectinas em bovinos com idade inferior a 30 dias**. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal –SP, 88p., 2007.

RONCALLI, R.A.; USHER, C.B. Efficacy of ivermectin against *Dermatobia hominis* in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.28, p. 343-346, 1988.

ROUDAUT, B. Multiresidue method for the determination of avermectin and moxidectin residus in liver using HPLC with fluorescence detection. **Analyst**, v.123, p. 2541-2544, 1998.

ROULSTON, W.J.; STONE, B.F.; NOLAN, J.; WILSON, J.T. Resistance to synthetic pyrethroids. **Annual Report** Canberra:Australia, p. 41, 1980.

SANTOS, E.; BORGES, F.A.; CHO, H.S.; VALARELLI, R.L.; COSTA, M.A.N.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A. J. Farmacocinética de uma nova formulação de longa ação contendo ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% em bovinos. **A Hora Veterinária**, ano 23, edição extra, n. 5, p. 6-11, 2003.

SAS INSTITUTE. **The SAS System for Windows**: version 6.12 (compact disc), Cary. NC, USA, SAS. Institute, 1996.

SCHAEFFER, J.M.; FRAZIER, E.G.; BERGSTROM, A.R.; WILLIAMSON, J.M.; LIESCH, J.M. Cochlioquinone-a, a nematocidal agent which competes for specific (h-3) ivermectin binding sites. **Journal of Antibiotics**, v. 43, p. 1179-1182, 1990.

SCHAEFFER, J.M.; HAINES, H. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*: a two-state model for the avermectin binding site. **Biochemical Pharmacology**, v. 38, p. 2329-2338, 1989.

SCHAEFFER, J.M.; STIFFEY, J.H.; MROZIK, H. A chemi-luminescent assay for measuring avermectin binding-sites. **Analytical Biochemistry**, v. 177, p. 291-295, 1989.

SCOTT, R.H.; DUCE, I.J. Pharmacology of GABA receptors on skeletal muscle fibres of the locust (*Schistocerca gregaria*). **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 86, p. 305-311, 1987.

SCOTT, F.B.; ANDREOLI, P.R.; COUMEDOUROS, K.; TANCREDI, I.P.; SÁ-FREIRE, L.; BARBIERI, F.; GOMES, C.G.C.; PASSOS, W.M.; SANTANA, F.B.; PINNA, M.H.; ALVAREZ, M. Eficácia endectocida de uma formulação injetável contendo 1% de ivermectina em bovinos. In: **Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias**. Campo Grande, MS, Anais...Campo Grande SBMV, p. 314, 1996.

SHOOP, W.L.; MROZIK, H.; FISHER, M.H. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. **Veterinary Parasitology**, v. 59, n.2, p. 139-156, 1995.

SHOOP, W.L.; SOLL, M. Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones. In: VERCRUYSSSE-J; REW-RS (ed.), **Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy**. CAB International, Wallingford, UK, p. 1-29, 2002.

SIEVERS, G.; ALOCILLA, A. Anthelmintic resistance of bovine nematodes against ivermectin two farms of the south of Chile. **Archives Medical Veterinary**, v. 39, n.1, p. 67-69, 2007.

SILVERS, G.; FUENTEALBA, C. Comparacion de la efectividad antihelmintica de seis productos comerciales que contienen lactonas macrociclicas frente a nematodos gastrointestinales del bovino. **Archivo de Medicina Veterinaria**, v.35, n.1, p. 81-88, 2003.

SILVA, H.C.; BORGES, F.A.; CASTAGNOLLI, K.C.; SANTOS, E.; BARUFI, F.B.; VERONEZ, V.A.; OLIVEIRA, G.P.; COSTA, A. J. Eficácia terapêutica e ação

residual da associação ivermectina + abamectina contra *Boophilus microplus* em bovinos experimentalmente infestados. **A Hora Veterinária**, ano 23, edição extra, n. 5, p. 16-20, 2003.

SING, N.C.; JOHNSTON, L.A.Y.; LEATCH, G. The economic of cattle tick control in dry tropical Australia. **Australia Veterinary Journal**, v. 60, p. 37-39, 1983.

SNYDER, D.E.; LOWER, L.B.; ROTHWELL, J.T.; ARANTES, G.; PEREZ MONTI, H.; MAH, C.K. Efficacy of spinosad aerosol spray formulation against old and new world screwworm infestation in cattle . **Proceeding of 20th international Conference for the Advancement of Veterinary Parasitology**, Christchurch, New Zealand, October, 16th to 20th, E.6.2, p. 122, 2005.

SOUZA, S.V.C.; SILVA, G.; DINIZ, M.H.G.M.; SANTOS, E.V.; LIMA, J.A.; TEODORO, J.C. Determinação de resíduos de avermectinas em fígado bovino por cromatografia líquida de alta eficiência. **Ciência tecnológica de Alimentos**, v. 23(1), p. 54-58, 2003.

SOUZA, A.P.; RAMOS, C.I.; DALAGNOL, C.; BELLATO, V.; SARTOR, A.A.; SANTOS, H. Resistência de helmintos gastrintestinais de bovinos a anti-helmínticos no estado de Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v.37, n.4, p.233, 2001.

SUTHERST, R.W.; COMINS, H.N. The management of acaricide resistance in the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari:Ixodidae), in Australia. **Bulletin Entomological Research**, v.69, p. 519-540, 1979.

TAKIGUSHI, Y.; MISHIMA, H.; OKUDA, M; TERAQ, M. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. **Journal Antibiotiterapy**, v. 33, p. 1120-1127, 1980.

TATCHELL, R.J.; MOORHOUSE, D.E. The feeding process of the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini) **Parasitology**, v. 58, p. 441-459, 1968.

TAYLOR, M.A. Review: recent developments in ectoparasites. **Veterinary Journal**, v. 161, p. 253-268, 2001.

TOUTAIN, P.L.; CAMPAN, M.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M. Kinetics and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.11, p. 288-291, 1988.

TRACY, J.M.; WEBSTER, L.T.Jr. Drugs used in the chemotherapy of helminthiasis. In: HARMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, G.A.; GOODMAN. **The pharmacological basis of therapeutics**, ed. International Edition, New York, 10^a edição, p. 1131-1133, 2001.

TURNER, M.J.; SCHAEFFER, J.M. Mode of action of ivermectin. In: CAMPBELL, W.C. (ed.) *Ivermectin and abamectin*, Springer Verlag, New York, p. 73-88, 1989.

URIBE, L.F. Actividad de al ivermectina en el control de larva de la mosca *Dermatobia hominis* em bovinos. **Congresso Nacional Veterinaria Zootecnia**, Cali, Colombia, p. 20, 1982.

UZUKA, Y.; YOSHIOKA, T.; TANABE, S.; KINOSHITA, G.; NAGATA, T.; YAGI, K.; FUNAKI, H.; HANYO, H. ; SARASHINA, T. Chemical control of *Haematobia irritans* with 0,5% topical ivermectin solution in cattle. **Journal Veterinary Medical Science**, v. 61, n.3, p. 287-289, 1999.

VERÍSSIMO, C.J. **Estudo da resistência e susceptibilidade do carrapato bovino (*Boophilus microplus*) em rebanho mestiço**. Dissertação (Mestrado em Zootecnia, Área de Concentração em Produção Animal). Jaboticabal, 163p., 1990.

VERÍSSIMO, C.J.; FRANCO, A.V.M. Relação entre infestação pelo carrapato *Boophilus microplus* e ocorrência de miíase em bovinos mestiços. **Boletim da Indústria Animal**, v. 51, n.1, p. 3-5, 1994.

VERCRUYSSSE, J.; HOLDSWORTH, P.; LETONJA, J.; BARTH, D.; CONDER, G.; HAMAMOTO, K.; OKANO, K. International harmonization of anthelmintic efficacy guidelines. **Veterinary Parasitology**, v.96, p. 171-193, 2001.

VILLARES, J.B. Climatologia Zootécnica III. Contribuição ao estudo da resistência e susceptibilidade genética dos bovinos ao *Boophilus microplus*. *Bol. Ind. Anim.* v.4, p.60-86, 1941.

XU, MING; MOLENTO, M.; BLACKHALL, W.; RIBEIRO, P.; BEECH, R.; PRICHARD, R.; XU, M. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by

alteration of P-glycoprotein homolog. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v.91, n.2, p. 327-335, 1998.

WHARTON, R.H.; ROULSTON, W.J.; UTECH, K.B.W.; KERR, J.D. Assessment of the efficiency of acaricides and their mode of application against the cattle tick *Boophilus microplus*. **Australian Journal of Agriculture Research**, v.21, p.985-1006, 1970.

WILKINSON, P.R. Observations on infestations of undipped cattle of British breeds with the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini). **Australian Journal of Agriculture Research**, v.6, p.655-65, 1955.

WOOD, I.B.; AMARAL, N.K.; BAIRDEN, K.; DUNCAN, J.L.; KASSAI, T.; MALONE, J.B. JR.; PANKAVICH, J.A.; REINECKE, R.K.; SLOCOMBE, O.; TAYLOR, S.M.; VERCRUYSSSE, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). **Veterinary Parasitology**, v. 58, n. 3, p. 181-213, 1995.

XU, MING; MOLENTO, M.; BLACKHALL, W.; RIBEIRO, P.; BEECH, R.; PRICHARD, R.; XU, M. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v.91, n.2, p. 327-335, 1998.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)